



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**EVALUACIÓN DE LA OXIMETRÍA NOCTURNA PORTÁTIL
COMO MÉTODO SIMPLIFICADO DE AYUDA AL
DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL
SUEÑO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

Presentada por Ana María Andrés Blanco para optar al
Grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Félix del Campo Matías y Daniel Álvarez González



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**EVALUACIÓN DE LA OXIMETRÍA NOCTURNA PORTÁTIL
COMO MÉTODO SIMPLIFICADO DE AYUDA AL
DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL
SUEÑO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

AUTOR: ANA MARÍA ANDRÉS BLANCO

DIRECTOR: FÉLIX DEL CAMPO MATÍAS Y DANIEL ÁLVAREZ GONZÁLEZ

TRIBUNAL

PRESIDENTE: DR. D.

SECRETARIO: DR. D.

VOCAL: DR. D.

SUPLENTE: DR. D.

DR. D.

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:

A mis hijos Marcos y Laura.

*"Cuando un recién nacido aprieta con su pequeño puño, por primera vez, el
dedo de su padre, lo tiene atrapado para siempre"*

Gabriel García Márquez

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría mostrar mi más sincera gratitud al Dr. Félix del Campo, sin el cual nada de esto hubiera sido posible. Gracias por su empeño, su inestimable ayuda y por la confianza depositada en mi desde el principio.

También debo agradecer a Daniel Álvarez su disponibilidad, dedicación y su colaboración en este proyecto, gracias a su apoyo y gran trabajo hoy esta Tesis Doctoral es una realidad.

Durante el desarrollo de este trabajo son muchos los que han participado de una u otra forma, no quiero olvidar mencionar a la Dra. Ainhoa Arroyo y a la Dra. Andrea Crespo por su trabajo y ayuda desinteresada.

Por último, sería injusto olvidar a mi familia. Quiero dirigir mi mayor agradecimiento a mis padres, que siempre me han apoyado y motivado para seguir adelante, y a mi marido Carlos, por su infinita paciencia y apoyo y por estar a mi lado cada día incondicionalmente.

Resumen

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente al flujo aéreo, que usualmente es progresiva y se asocia con una respuesta anormal inflamatoria en las vías aéreas y en los pulmones a partículas nocivas o gases. Los trastornos del sueño son frecuentes en pacientes con EPOC, principalmente el Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS), el insomnio y el movimiento periódico de piernas. El SAHS consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación del flujo aéreo durante el sueño, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos.

Tanto el SAHS como la EPOC son dos enfermedades muy prevalentes en la práctica clínica. Ambas presentan una elevada morbilidad y su asociación conlleva importantes consecuencias sociosanitarias, especialmente en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares, así como un aumento del coste anual de la enfermedad. Por todo ello, es esencial un diagnóstico precoz que permita instaurar un tratamiento y disminuir la morbimortalidad de estos pacientes.

El método de diagnóstico estándar del SAHS es la polisomnografía (PSG) nocturna en una unidad del sueño especializada. Aunque la PSG es una prueba efectiva, presenta numerosas limitaciones en cuanto a disponibilidad, complejidad, tiempo y coste. Estos inconvenientes han generado grandes listas de espera que retrasan significativamente el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Esta situación ha puesto de manifiesto la necesidad de nuevas metodologías diagnósticas que permitan reducir la complejidad en el proceso de detección de esta patología. Una de estas alternativas ha sido la realización de estudios poligráficos respiratorios en el domicilio del paciente, si bien deben cumplir la condición de realizarse en pacientes con sospecha clínica elevada y en ausencia de

enfermedades asociadas, como podría ser la EPOC. Buscando mayor simplificación, la saturación de oxígeno en sangre (SpO₂) procedente de la pulsioximetría nocturna se ha convertido en una de las principales alternativas a la PSG debido a su sencillez, disponibilidad, portabilidad y bajo coste. Por otro lado, la aplicación de nuevos métodos automáticos de procesado de la señal de SpO₂ puede contribuir a maximizar la capacidad diagnóstica de esta señal, aportando información relevante en la ayuda a la detección del SAHS. En este sentido, las redes neuronales artificiales (RN) han demostrado una gran utilidad en numerosas aplicaciones dentro de la medicina en general y del contexto del diagnóstico del SAHS en particular. Las redes neuronales son modelos matemáticos inspirados en las capacidades de almacenamiento y procesado de información del cerebro, permitiendo analizar gran cantidad de datos de forma paralela.

Las estrategias simplificadas basadas en la adquisición de un único registro biomédico mono-canal pueden realizarse en el propio domicilio del paciente, lo que contribuye a aumentar la accesibilidad a los recursos diagnósticos y la comodidad del paciente, así como a reducir el coste económico de la prueba. Sin embargo, no hay estudios que hayan validado exhaustivamente el rendimiento de técnicas automáticas aplicadas sobre señales adquiridas en el domicilio de pacientes con EPOC y sospecha de SAHS. Esto es especialmente relevante en el caso de las estrategias basadas en el procesado de la señal de oximetría, puesto que los frecuentes episodios de desaturación nocturna característicos de la EPOC pueden incrementar el número de errores diagnósticos de las técnicas de detección de SAHS. Esta necesidad justifica el diseño y evaluación de técnicas automáticas de procesado de la señal de oximetría domiciliaria para la detección de SAHS en pacientes con EPOC, que por sus características pueden beneficiarse de un tratamiento precoz con terapia de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

La presente Tesis Doctoral se ha desarrollado bajo la hipótesis de que el empleo de una RN basada en la información procedente de la oximetría nocturna portátil puede ser de utilidad para el diagnóstico del SAHS independientemente de la presencia de EPOC. Por ello, el objetivo principal de este estudio consiste en analizar la utilidad de una RN de detección de SAHS basada en la oximetría nocturna portátil, evaluando exhaustivamente cómo influye en su rendimiento diagnóstico la presencia de una EPOC asociada.

En el estudio se incluyen 3 grupos de sujetos: en primer lugar, un conjunto compuesto por 193 sujetos con sospecha clínica moderada-alta de SAHS remitidos consecutivamente a la Unidad del Sueño, el cual incluía pacientes con y sin EPOC; un segundo grupo compuesto por 110 pacientes remitidos a la Unidad del Sueño por sospecha

clínica de SAHS que no presentaban EPOC asociada; y un tercer grupo formado por 68 pacientes vistos en consulta de neumología por EPOC que presentaban sospecha clínica de SAHS. Todos los participantes realizaron simultáneamente una PSG estándar y una pulsioximetría portátil supervisada en el hospital. Además, de forma randomizada (antes o después de la PSG) también realizaron un estudio pulsioximétrico en el domicilio. Los primeros 193 sujetos fueron asignados al grupo de entrenamiento con objeto de diseñar y optimizar la RN. Una vez construida, el algoritmo fue aplicado a las poblaciones de test con EPOC (110 sujetos) y sin EPOC (68 pacientes) con objeto de valorar su generalización.

El diseño y optimización de la metodología de procesado automático de la señal de SpO₂ se dividió en 4 etapas consecutivas: (I) preprocesado, para eliminar los artefactos presentes en la señal; (II) extracción de características, con el objetivo de obtener la mayor cantidad posible de información del registro portátil de oximetría; (III) selección de características, para componer un subconjunto óptimo de características relevantes y no redundantes y (IV) reconocimiento de patrones, orientada a estimar el índice de apnea-hipopnea (IAH) mediante una RN perceptrón multicapa (MLP) de regresión. Concretamente, se diseñaron 2 RN MLP a partir de la información derivada de las señales de SpO₂: una basada en la oximetría supervisada en el hospital (RN MLP-H) y otra basada en la oximetría domiciliaria (RN MLP-D).

La RN MLP-H alcanzó un coeficiente de correlación intra-clase (ICC) entre el IAH estimado y el IAH de la PSG en el grupo de pacientes de test NO EPOC de 0.937 (IC95% 0.909, 0.956). Igualmente, esta misma red alcanzó un ICC entre el IAH estimado y el IAH real de 0.936 (IC95% 0.899, 0.960) en el grupo de test de pacientes con EPOC. En el domicilio, la RN MLP-D alcanzó valores de ICC entre el IAH estimado y el IAH real de 0.731 (IC95% 0.631, 0.808) en el grupo NO EPOC y de 0.788 (IC95% 0.678, 0.864) en el grupo EPOC. En todos los casos, la concordancia entre el IAH estimado por la RN MLP y el IAH de la PSG fue significativamente mayor que la alcanzada por los índices de desaturación de oxígeno convencionales del 3% (ODI3) y del 4% (ODI4).

En términos de rendimiento diagnóstico, la red MLP hospitalaria presentó un comportamiento similar en ambas poblaciones de test NO EPOC y EPOC para diferentes puntos de corte de SAHS, con precisiones del 87.27% (IC95% 80.0, 92.7) y 86.76% (IC95% 76.5, 94.1) para un IAH ≥ 15 eventos/h y de 92.73% (86.4, 96.4) y 91.18% (IC95% 80.9, 95.6) para un IAH ≥ 30 eventos/h, respectivamente. La principal diferencia se encuentra en una menor especificidad en el grupo EPOC y, como consecuencia, un par

sensibilidad-especificidad más desbalanceado, especialmente para los puntos de corte más bajos.

En la red neuronal MLP entrenada con los registros de oximetría portátil en domicilio, de forma global, se produjo un descenso en la precisión diagnóstica respecto de la red hospitalaria, así como un mayor desbalanceo en el par sensibilidad-especificidad. Sin embargo, es importante destacar que, de nuevo, se alcanzaron precisiones diagnósticas muy similares en ambas poblaciones de test sin y con EPOC, especialmente para los umbrales clínicos de mayor severidad: 78.18% (IC95% 69.1, 84.6) y 75.00% (IC95% 63.2, 83.8) para un IAH ≥ 15 eventos/h y de 76.36% (IC95% 67.3, 83.6) y 77.94% (IC95% 67.0, 86.8) para un IAH ≥ 30 eventos/h, respectivamente.

De forma global, en términos de precisión diagnóstica, el IAH estimado por la RN presentó un comportamiento más estable que ODI3 y ODI4 entre los grupos NO EPOC y EPOC para todos los puntos de corte, especialmente en la detección de los grupos de mayor gravedad de SAHS, tanto en el hospital como en el domicilio.

En cuanto a la correlación entre la oximetría domiciliaria y la hospitalaria, la RN MLP alcanzó una elevada concordancia, con valores de ICC de 0.774 (IC95% 0.686, 0.839) en el grupo NO EPOC y 0.829 (IC95% 0.737, 0.891) en el grupo EPOC, mostrando un sesgo mucho menor que los índices de oximetría clásicos.

Los resultados alcanzados en la presente Tesis Doctoral sugieren que el IAH estimado mediante una RN MLP basada en la oximetría portátil alcanza una elevada concordancia con la PSG, independientemente de la presencia o no de EPOC. Por tanto, es posible concluir que esta técnica simplificada podría emplearse como método automático de exploración en el diagnóstico de SAHS moderado-a-severo también en pacientes con EPOC.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a frequent, preventable, and treatable condition characterized by a persistent airflow limitation, which is commonly progressive and related to an abnormal inflammatory response of the airway and lungs to noxious particles and gases. Sleep disorders are common in COPD patients, mainly sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS), insomnia, and periodic leg movements. SAHS is characterized by recurrent episodes of airflow limitation during sleep, leading to oxyhemoglobin desaturations and sleep arousals that cause non-restful sleep and excessive daytime hypersomnolence, as well as neuropsychiatric, respiratory, and cardiovascular disorders.

Both SAHS and COPD are highly prevalent diseases. They can be associated with several comorbidities and their coexistence leads to major social and healthcare-related consequences, particularly in the context of cardiovascular disease, as well as to an increased annual cost. Therefore, an early diagnosis of SAHS is essential to receive an effective treatment and to reduce mortality in COPD patients.

The gold standard diagnostic method for SAHS is nocturnal polysomnography (PSG) in a specialized sleep unit. While PSG is an effective test, it has several limitations regarding availability, complexity, time, and cost. These drawbacks have led to large waiting lists that significantly delay diagnosis and treatment. This situation has revealed the need for novel diagnostic methodologies able to reduce the complexity of current protocols for SAHS detection. In this regard, at-home respiratory polygraphy has been proposed as an alternative to PSG, though it must be carried out in patients showing high *a priori* clinical suspicion and without additional comorbidities, such as COPD. Searching for a higher simplicity, blood oxygen saturation (SpO₂) from nocturnal pulse oximetry has become one of the main abbreviated alternatives to PSG due to its availability, portability, and low cost. In addition, automated signal processing methods are able to maximize the

diagnostic ability of this recording, providing significant information to help in SAHS detection. In this regard, artificial neural networks (NN) have demonstrated to be very useful in many applications of medicine and, particularly, in the field of SAHS diagnosis. NN are mathematical models inspired in the information processing and storage capabilities of the brain, allowing for massive parallel computing.

Simplified strategies based on single-channel recordings can be carried out at patient's home, which allows for increasing both the accessibility to diagnostic resources and the patient's comfort, as well as for reducing the cost of the diagnostic test. However, there are no studies thoroughly assessing the performance of automated techniques applied to unsupervised recordings at home in patients suffering from COPD and showing suspicion of SAHS. This is particularly relevant when abbreviated techniques are based on the SpO₂ signal, because frequent nocturnal desaturations characteristic of COPD can increase the number of diagnostic errors. Therefore, the design and validation of automated techniques for SAHS detection based on unsupervised portable oximetry at home is justified in the context of COPD patients, which can benefit from an early therapy by means of continuous positive airway pressure (CPAP).

The present Doctoral Thesis hypothesizes that an artificial NN based on the information derived from portable overnight oximetry could be useful for automated SAHS diagnosis both in patients with and without COPD. Hence, the main objective of this study is aimed at testing the usefulness of a NN based on input features from portable nocturnal oximetry, exhaustively assessing how does the presence of COPD influences the diagnostic performance of the proposed methodology.

The population under study is composed of three patient groups: firstly, an initial dataset composed of 193 patients showing high-to-moderate clinical suspicion of SAHS referred to the Sleep Unit, which includes both patients with and without COPD; secondly, a dataset composed of 110 patients referred to the Sleep Unit due to high-to-moderate clinical suspicion of SAHS without COPD; and finally, a third dataset composed of 68 patients referred to the Pneumology service due to COPD and also showing previous suspicion of SAHS. All participants underwent simultaneous standard PSG and supervised in-lab portable pulse oximetry. In addition, unsupervised pulse oximetry at patient's home was carried out the day before or the day after the PSG (randomly assigned). First 193 subjects composed the training group, which was aimed at designing and optimizing the NN. Once built, the algorithm was applied to the test datasets with and without COPD in order to assess its generalization ability.

The design and optimization of the automated signal processing methodology were divided into four consecutive stages: (I) pre-processing, aimed at removing all the artifacts present in the recording; (II) feature extraction, in order to obtain as much information as possible from the oximetric recordings; (III) feature selection, in order to build an optimum feature subset composed of relevant and non-redundant features; and (IV) automated pattern recognition, aimed at estimating the apnea-hypopnea index (AHI) by means of a multilayer perceptron (MLP) regression NN. Specifically, two MLP NN were designed using the information derived from portable SpO₂ recordings: one based on in-lab supervised oximetry (NN MLP-H) and another based on at-home unsupervised oximetry (NN MLP-D).

The NN MLP-H reached an intra-class correlation coefficient (ICC) between the estimated AHI and the AHI from PSG of 0.937 (CI95% 0.909, 0.956) in the NO COPD test dataset. Similarly, the same NN achieved an ICC of 0.936 (CI95% 0.899, 0.960) between the estimated AHI and the actual AHI in the COPD test dataset. Using at-home oximetry recordings, the NN MLP-D reached an ICC of 0.731 (CI95% 0.631, 0.808) and 0.788 (CI95% 0.678, 0.864) in the NO COPD and COPD test datasets, respectively. It is important to highlight that the agreement between the PSG and the estimated AHI from the MLP NNs was always significantly higher than that reached by the conventional oxygen desaturation indices of 3% (ODI3) and 4% (ODI4).

Regarding the diagnostic performance, the NN MLP-H showed a similar behavior both in the NO COPD and COPD test datasets for common cutoffs for SAHS, reaching accuracies of 87.27% (CI95% 80.0, 92.7) and 86.76% (CI95% 76.5, 94.1) for a cutoff of AHI ≥ 15 events/h, and 92.73% (CI96% 86.4, 96.4) and 91.18% (CI95% 80.9, 95.6) for a cutoff of AHI ≥ 30 events/h, respectively. The main difference is a lower specificity in the COPD group, leading to a higher imbalance in the sensitivity-specificity pair, particularly for the lowest cutoffs.

The MLP NN trained with the unsupervised oximetric recordings at home showed an overall decrease in the diagnostic performance compared with the in-lab setting, as well as a higher imbalance in the sensitivity-specificity pair. Nevertheless, it is important to highlight that once again both the NO COPD and COPD patient groups reached similar accuracies, particularly for the higher cutoffs: 78.18% (CI95% 69.1, 84.6) and 75.00% (CI95% 63.2, 83.8) for a cutoff of AHI ≥ 15 events/h and 76.36% (CI95% 67.3, 83.6) and 77.94% (CI95% 67.0, 86.8) for a cutoff of AHI ≥ 30 events/h, respectively.

Overall, in terms of diagnostic accuracy, the AHI estimated with the MLP NN showed higher consistency between NO COPD and COPD groups than conventional ODI3 and ODI4 for all the cutoff points for positive SAHS, particularly for the most severe groups, both in the hospital and at home.

Concerning the agreement between in-hospital and at-home oximetry, the MLP NN reached higher correlation, achieving an ICC of 0.774 (0.686, 0.839) in the NO COPD group and 0.829 (0.737, 0.891) in the COPD group, showing a bias between both settings substantially lower than conventional oximetric indices.

In summary, the results achieved in the present Doctoral Thesis suggest that the AHI estimated by means of an artificial NN based on portable oximetry reached high agreement with PSG regardless of the presence of COPD. Therefore, we can conclude that this abbreviated technique could be used as an automated screening test for moderate-to-severe SAHS also in patients with COPD.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
1.1.1. Concepto y definiciones.....	2
1.1.1.1. <i>Concepto</i>	2
1.1.1.2. <i>Definiciones</i>	2
1.1.1.3. <i>Clasificación de la gravedad</i>	4
1.1.2. Epidemiología	6
1.1.3. Etiología.....	6
1.1.4. Diagnóstico	8
1.1.5. Enfermedades asociadas a la EPOC	9
1.1.5.1. <i>EPOC y trastornos del sueño</i>	11
1.2. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño	17
1.2.1. Definición	17
1.2.2. Clínica.....	18
1.2.3. Consecuencias.....	18
1.2.4. Diagnóstico	19
1.2.4.1. <i>La oximetría nocturna en el diagnóstico simplificado de SAHS</i>	25
1.2.4.2. <i>Estudios domiciliarios</i>	28
1.2.4.3. <i>Diagnóstico simplificado en presencia de enfermedades asociadas</i>	31
1.2.5. Tratamiento	33
1.3. SAHS y EPOC	34
1.3.1. Prevalencia.....	34
1.3.2. Comorbilidades compartidas entre el SAHS y la EPOC	37
1.3.3. Consecuencias del SAHS en pacientes con EPOC	40
1.3.4. EPOC, SAHS y enfermedad cardiovascular.....	45
1.3.5. EPOC, SAHS y mortalidad.....	52
1.3.6. Diagnóstico del SAHS en pacientes con EPOC	54

1.3.6.1.	<i>Diagnóstico en base a la sintomatología clínica</i>	56
1.3.6.2.	<i>Cuestionarios de screening de SAHS en pacientes de EPOC</i>	56
1.3.6.3.	<i>Dispositivos simplificados. Poligrafía respiratoria y oximetría</i>	56
1.4.	Reconocimiento automático de patrones en señales biomédicas	60
1.4.1.	Redes neuronales	61
1.4.2.	Redes neuronales en el contexto de la ayuda al diagnóstico del SAHS	64
2.	HIPÓTESIS	69
3.	OBJETIVOS	71
3.1.	Objetivo principal	71
3.2.	Objetivos específicos	71
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	73
4.1.	Sujetos de estudio. Criterios de inclusión.	73
4.2.	Procedimientos y variables clínicas	74
4.2.1.	Historia clínica	75
4.2.2.	Exploración funcional pulmonar.....	76
4.2.3.	Polisomnografía nocturna	77
4.2.4.	Registro de pulsioximetría portátil.....	78
4.3.	Metodología	78
4.3.1.	Protocolo de los estudios de sueño	78
4.3.2.	Procesado automático de la señal de oximetría	79
4.3.2.1.	<i>Preprocesado de la señal de SpO₂</i>	79
4.3.2.2.	<i>Extracción de características</i>	81
4.3.2.3.	<i>Selección de características</i>	86
4.3.2.4.	<i>Red neuronal. Regresión del IAH</i>	87
4.3.3.	Análisis estadístico.....	89
5.	RESULTADOS	93
5.1.	Población bajo estudio	93
5.1.1.	Incorporación de pacientes al estudio	93
5.1.2.	Caracterización de los grupos de pacientes	95
5.1.2.1.	<i>Grupo de test EPOC. Caracterización de la enfermedad.</i>	98
5.2.	Diseño y optimización de las redes neuronales	102

5.3.	Correlación del IAH estimado por la red neuronal procedente de la oximetría y el IAH de la PSG en pacientes con y sin EPOC	104
5.4.	Concordancia entre oximetría portátil hospitalaria y PSG	105
5.5.	Concordancia entre oximetría portátil domiciliaria y PSG	109
5.6.	Correlación y concordancia de la oximetría Domicilio vs. Hospital.....	113
5.6.1.	Correlación de cada variable bajo estudio Domicilio vs. Hospital	113
5.6.2.	Gráficos Bland-Altman Domicilio vs. Hospital para cada variable	115
5.6.3.	Gráficos Bland-Altman Hospital vs. Domicilio de la red neuronal MLP...	121
5.7.	Análisis del rendimiento diagnóstico	122
5.7.1.	Red MLP entrenada con registros de oximetría portátil en el hospital.....	122
5.7.2.	Red MLP entrenada con registros de oximetría portátil en domicilio	128
5.7.3.	Influencia de la gravedad de la EPOC en el rendimiento de la red	133
6.	DISCUSIÓN	137
6.1.	Población y estudios de sueño	137
6.1.1.	Población bajo estudio	137
6.1.1.1.	<i>Fenotipos</i>	139
6.1.1.2.	<i>Exploración funcional</i>	139
6.1.1.3.	<i>Enfermedades asociadas</i>	141
6.1.1.4.	<i>Cuestionarios de sueño</i>	142
6.1.2.	Estudios de sueño. Polisomnografía y oximetría nocturna	143
6.1.3.	Registros de estudio descartados	144
6.2.	Diseño y optimización de las redes neuronales.....	145
6.3.	Correlación entre el IAH estimado por la red MLP y el IAH de la PSG en pacientes con y sin EPOC.....	148
6.4.	Correlación y concordancia Domicilio vs. Hospital de la oximetría.....	151
6.5.	Análisis del rendimiento diagnóstico	152
6.5.1.	Rendimiento diagnóstico de la red MLP en el hospital	153
6.5.2.	Rendimiento diagnóstico de la red MLP en el domicilio	157
6.6.	Comparación con otros estudios	160
6.7.	Limitaciones.....	163
6.8.	Contribuciones originales de la Tesis Doctoral	166
7.	CONCLUSIONES	171

ANEXOS.....	175
Anexo I. Artículo Plos One 2017.....	175
Anexo II. Producción científica	199
BIBLIOGRAFÍA	205

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación multidimensional según la guía GOLD para la evaluación de los síntomas/riesgo de exacerbaciones.	5
Figura 2. Diagrama de flujo de la metodología de procesamiento automático de la señal de SpO ₂	80
Figura 3. Ejemplo de registro nocturno de SpO ₂ realizado en el domicilio del paciente (a) antes y (b) después de la etapa de preprocesado para la eliminación de muestras no válidas.	81
Figura 4. Diagrama de reclutamiento y participación de pacientes en el estudio.	94
Figura 5. Evolución de la métrica de rendimiento (ICC entre el IAH _{MLP-H} y el IAH _{PSG}) que guía el entrenamiento de la RN MLP-H para diferentes valores de α y N_H , correspondiente a un proceso de validación cruzada dejando uno fuera en el grupo de entrenamiento.	103
Figura 6. Evolución de la métrica de rendimiento (ICC entre el IAH _{MLP-D} y el IAH _{PSG}) que guía el entrenamiento de la RN MLP-D para diferentes valores de α y N_H , correspondiente a un proceso de loo-cv en el grupo de entrenamiento.	104
Figura 7. Gráficos Bland-Altman: IAH estimado por la red MLP en Hospital vs. IAH real derivado de la PSG estándar para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.	107
Figura 8. Gráficos Bland-Altman: ODI3 en Hospital vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.	107
Figura 9. Gráficos Bland-Altman: ODI4 en Hospital vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.	107
Figura 10. Gráficos <i>Mountain plot</i> : IAH estimado por la red MLP e índices oximétricos derivados de los registros supervisados en el Hospital vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.	108
Figura 11. Gráficos <i>Mountain plot</i> de las diferencias entre (a) el IAH estimado por la red MLP, (b) ODI3 y (c) ODI4, obtenidos mediante oximetría portátil en el Hospital y el IAH real derivado de la PSG estándar para los grupos de pacientes NO EPOC y EPOC.	109
Figura 12. Gráficos Bland-Altman: IAH estimado por la red MLP en Domicilio vs. IAH real derivado de la PSG estándar para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.	110

Figura 13. Gráficos Bland-Altman: ODI3 en Domicilio vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC..... 110

Figura 14. Gráficos Bland-Altman: ODI4 en Domicilio vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC..... 111

Figura 15. Gráficos *Mountain plot*: IAH estimado por la red MLP e índices oximétricos derivados de los registros no supervisados en el Domicilio vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC..... 112

Figura 16. Gráficos *Mountain plot* de las diferencias entre (a) el IAH estimado por la red MLP, (b) ODI3 y (c) ODI4, obtenidos mediante oximetría portátil en el Domicilio y el IAH real derivado de la PSG estándar para los grupos de pacientes NO EPOC y EPOC..... 113

Figura 17. Gráficos Bland-Altman: CT90 Domicilio vs. CT90 Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC. 117

Figura 18. Gráficos Bland-Altman: ODI3 Domicilio vs. ODI3 Hospital para los grupos (a) NO EPOC y (b) EPOC. 117

Figura 19. Gráficos Bland-Altman: ODI4 Domicilio vs. ODI4 Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC. 118

Figura 20. Gráficos Bland-Altman: *Mlt* Domicilio vs. *Mlt* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC. 119

Figura 21. Gráficos Bland-Altman: *M2t* Domicilio vs. *M2t* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC. 119

Figura 22. Gráficos Bland-Altman: *Mlf* Domicilio vs. *Mlf* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC. 119

Figura 23. Gráficos Bland-Altman: P_T Domicilio vs. P_T Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC..... 120

Figura 24. Gráficos Bland-Altman: *SampEn* Domicilio vs. *SampEn* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC. 120

Figura 25. Gráficos Bland-Altman: *CTM* Domicilio vs. *CTM* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC. 120

Figura 26. Gráficos Bland-Altman: IAH estimado por la red MLP en el Hospital vs. IAH estimado por la red en el Domicilio para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC..... 121

Figura 27. Gráficos de montaña: IAH estimado por la red MLP en el Domicilio vs. IAH estimado por la red en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC..... 122

Figura 28. Gráficos *Mountain plot* de las diferencias entre los índices oximétricos obtenidos en el Domicilio y en el Hospital para los grupos de pacientes NO EPOC y EPOC: (a) el IAH estimado por la red MLP, (b) ODI3 y (c) ODI4..... 122

Figura 29. Curvas ROC para los grupos de estudio empleando diferentes umbrales de diagnóstico (a) IAH=5 eventos/h y (b) IAH=10 eventos/h, (c) IAH=15 eventos/h y (d) IAH=30 eventos/h... 127

Figura 30. Curvas ROC para las poblaciones bajo estudio empleando diferentes umbrales de diagnóstico de SAHS: (a) IAH=5 eventos /h, (b) IAH=10 eventos /h, (c) IAH=15 eventos /h y (d) IAH=30 eventos /h..... 133

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la EPOC según la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo.	5
Tabla 2. Estudios sobre prevalencia del síndrome de <i>overlap</i> en población general.....	36
Tabla 3. Estudios centrados en el diagnóstico simplificado de SAHS en pacientes con EPOC que emplean dispositivos simplificados en los que se incluye la oximetría nocturna.....	58
Tabla 4. Características sociodemográficas y antropométricas de los sujetos de estudio.	96
Tabla 5. Características clínicas de los pacientes con EPOC y sin EPOC en la población de entrenamiento.....	96
Tabla 6. Variables polisomnográficas para cada grupo de pacientes bajo estudio: estadiaje del sueño, eventos respiratorios e índices de oximetría convencionales.	97
Tabla 7. Características espirométricas de la población de test con EPOC.....	99
Tabla 8. Valor mediano del IAH en función de la gravedad de la EPOC según criterios estándar GOLD.	100
Tabla 9. Correlación entre el FEV ₁ y las variables polisomnográficas.	100
Tabla 10. Prevalencia de las enfermedades asociadas de los pacientes EPOC.....	101
Tabla 11. Índice de Charlson para los diferentes grupos de gravedad de SAHS.....	102
Tabla 12. Índices de correlación (ICC) con el IAH real de la PSG para cada uno de los índices de oximetría derivados de los registros portátiles realizados tanto en el domicilio como en el hospital para los grupos bajo estudio. Entre paréntesis se incluye el IC95%.....	105
Tabla 13. ICC de cada variable individual incluida en el estudio al ser derivada de los registros realizados en el hospital frente a ser obtenidos de registros no supervisados realizados en el domicilio. Entre paréntesis se indica el intervalo de confianza IC95%.....	114
Tabla 14. Matriz de confusión (4 clases) para la red neuronal MLP-H entrenada con registros de oximetría nocturna portátil hospitalaria en el grupo NO EPOC.....	123
Tabla 15. Matriz de confusión (4 clases) para la red neuronal MLP-H entrenada con registros de oximetría nocturna portátil hospitalaria en el grupo EPOC.....	123

Tabla 16. Rendimiento diagnóstico de la red MLP entrenada con registros portátiles en el hospital (simultáneos a la PSG) y de los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4 para diferentes umbrales de diagnóstico convencionales de SAHS en el grupo NO EPOC. Entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza IC95%.	125
Tabla 17. Rendimiento diagnóstico de la red MLP entrenada con registros portátiles en el hospital y de los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4 para diferentes umbrales convencionales de SAHS en el grupo EPOC. Entre paréntesis se muestra el IC95%.	126
Tabla 18. Matriz de confusión para la red neuronal basada en estudios domiciliarios en el grupo NO EPOC.	129
Tabla 19. Matriz de confusión para la red neuronal basada en estudios domicilios en el grupo EPOC.	129
Tabla 20. Rendimiento diagnóstico de la red MLP entrenada con registros portátiles domiciliarios y de los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4 para diferentes umbrales de diagnóstico de SAHS en el grupo NO EPOC. Entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza IC95%.	131
Tabla 21. Rendimiento diagnóstico de la red MLP entrenada con registros portátiles domiciliarios y de los índices de oximetría clásicos ODI3 y ODI4 para diferentes umbrales convencionales de SAHS en el grupo EPOC. Entre paréntesis se muestra el IC95%.	132
Tabla 22. Matrices de confusión en los grupos NO EPOC y EPOC bajo estudio y en las categorías de gravedad de la EPOC según la guía GOLD para la red neuronal entrenada con registros de oximetría obtenidos en el hospital.	134
Tabla 23. Matrices de confusión en los grupos NO EPOC y EPOC bajo estudio y en las categorías de gravedad de la EPOC según la guía GOLD para la red neuronal entrenada con registros de oximetría obtenidos en el domicilio.....	135
Tabla 24. Comparativa entre la propuesta evaluada en la Tesis Doctoral y estudios similares centrados en el análisis automático de la señal de oximetría en pacientes con SAHS y EPOC. ...	162

ABREVIATURAS

AASM: *American Academy of sleep medicine.*

ADAM33: *Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33.*

ALP: *ApneaLink Plus.*

ATS: *American Thoracic Society.*

AROC: Área bajo la curva ROC.

baPWV: Onda de pulso braquial-tobillo.

CASIS: *COPD and asthma sleep impact scale.*

CAT: *COPD assessment test.*

CD4: Cúmulo de diferenciación 4.

CD8: Cúmulo de diferenciación 8.

CO₂: Anhídrido carbónico.

COPD: *Chronic obstructive pulmonary disease.*

CPAP: *Continuous positive airway pressure.*

CTM: Medida de tendencia central.

CT80: Porcentaje de tiempo de registro con una saturación < 80%.

CT90: Porcentaje del tiempo de registro con una saturación < 90%.

DIMS: *Disorders of Initiating or Maintaining Sleep.*

DM: Diabetes mellitus.

DTF: Transformada discreta de Fourier.

ECG: Electrocardiograma.

EEG: Electroencefalograma.

EOG: Electrooculograma.

EMG: Electromiograma.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERS: *European Respiratory Society.*

ESD: Excesiva somnolencia diurna.

FA: Fibrilación auricular.

FCBF: *Fast correlation-based filter.*

Hz: Hercio.

FEV₁: Volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada.

FN: Falso negativo.

FP: Falso positivo.

FRC: Capacidad residual funcional.

FVC: Capacidad vital forzada.

GesEPOC: Guía española de la EPOC.

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.*

H: Entropía de Shannon.

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

HF: Alta frecuencia.

HR: *Heart rate.*

HTA: Hipertensión arterial.

IA: Índice de apnea.

IAH: Índice de apnea-hipopnea.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

IC: Insuficiencia cardiaca.

ICC: Índice de correlación intraclase.

IG: *Information gain.*

IH: Índice de hipopnea.

IL1b: Interleucina 1b.

IL6: Interleucina 6.

IL8: Interleucina 8.

IMC: Índice de masa corporal.

IRA: Insuficiencia respiratoria aguda.

LF: Baja frecuencia.

LR+: *Positive likelihood ratio.*

LR-: *Negative likelihood ratio.*

LZC: Complejidad de Lempel-Ziv.

M1: Media aritmética.

M2: Varianza.

M3: Skewness.

M4: Kurtosis.

MARS: Regresión adaptativa mediante *splines*.

MF: Frecuencia mediana.

MLP: Perceptrón multicapa.

MMP-9: Metaloproteinasas de la matriz.

mMRC: *Modified Medical Research Council.*

NPV: *Negative predictive value.*

ODI2: Índice de desaturación del 2%.

ODI3: Índice de desaturación del 3%.

ODI4: Índice de desaturación del 4%.

OLDOSA: *Obstructive lung disease sleep apnea.*

OR: *Odds ratio.*

PA: Amplitud de pico.

PaCO₂: Presión parcial de CO₂ en sangre arterial.

PaO₂: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

PAP: Presión arterial pulmonar.

PCR: Proteína C reactiva.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

PNH: Presión nasal de un solo canal.

PPV: *Positive predictive value*.

P_R: Potencia relativa en la región de interés.

PR: Poligrafía respiratoria.

PRD: Poligrafía respiratoria domiciliaria.

PSD: Densidad espectral de potencia.

PSG: Polisomnografía.

PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburg

PT: Potencia total de la señal.

RBF: *Radial basis function*.

RDI: Índice de disturbio respiratorio.

REM: *Rapid eye movement*.

RERA: Arousals relacionados con el esfuerzo.

RGE: Reflujo gastroesofágico.

RN: Red neuronal.

ROC: *Receiver operating characteristics*.

SACS: *Sleep apnea clinical score*.

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

SampEn: Entropía muestral.

SpO₂: Saturación de la oxihemoglobina en sangre.

SD: Desviación estándar.

Se: Sensibilidad.

SE: Entropía espectral.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Sp: Especificidad.

SU: *Symmetric uncertainty*.

Th1: *T helper 1*.

TN: Verdadero negativo.

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TP: Verdadero positivo.

V/Q: Ventilación/perfusión.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso en constante evolución, tanto en lo referente a su definición y concepto como en cuanto a sus mecanismos patogénicos y tratamiento, lo que da lugar a que aparezcan con cierta frecuencia actualizaciones de las guías de manejo clínico.¹ Con independencia de estos aspectos conceptuales, en lo que todos los expertos están de acuerdo es en la extraordinaria importancia sociosanitaria de la EPOC. En efecto, se trata de una enfermedad muy prevalente en la actualidad, que tiene un gran impacto sobre la calidad de vida y el pronóstico vital del paciente y que consume elevados recursos socioeconómicos, especialmente debido al coste asociado a los episodios de agudización que requieren ingreso hospitalario.¹

1.1.1. *Concepto y definiciones*

1.1.1.1. *Concepto*

La EPOC es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por una limitación persistente al flujo aéreo, que usualmente es progresiva y se asocia con una respuesta anormal inflamatoria en las vías aéreas y en los pulmones a partículas nocivas o gases. Las exacerbaciones y las enfermedades asociadas pueden contribuir a incrementar la severidad de la enfermedad en un individuo determinado.¹

En la actualidad, la EPOC es considerada como una enfermedad heterogénea, que puede asociarse a manifestaciones extrapulmonares, lo que contribuye a incrementar la gravedad de estos pacientes.²

En los últimos años se ha reconocido la complejidad de la enfermedad, en la medida en que los estudios han proporcionado evidencia acerca de la naturaleza inflamatoria de la misma, lo que ha llevado a cambios importantes en su conceptualización, reconociendo los efectos locales y sistémicos a los que da lugar y que su gravedad no se refleja exclusivamente en una variable funcional, como es el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁).^{1,2}

Estos efectos son de gran relevancia clínica, por cuanto tienen un valor pronóstico independiente del grado de alteración pulmonar y precisan de un tratamiento específico, distinto al empleado para tratar las alteraciones estructurales del parénquima pulmonar.

1.1.1.2. *Definiciones*

Históricamente para clasificar a los pacientes con EPOC se hablaba de dos subgrupos: Bronquitis crónica y enfisema.

La bronquitis crónica es la manifestación clínica fundamental de la afectación del árbol bronquial en la EPOC. Por consenso internacional se acepta que un paciente padece

una bronquitis crónica si presenta tos y expectoración durante más de tres meses al año durante dos años consecutivos, en ausencia de otras causas que puedan explicar sus síntomas.^{3,4}

El enfisema pulmonar se define en términos anatomopatológicos como la destrucción permanente de los espacios aéreos más allá del bronquiolo terminal. La desaparición de las paredes alveolo-capilares supone la coalescencia de alveolos vecinos, causa la aparición de auténticas cavidades en el seno del parénquima pulmonar (bullas), dificulta el tránsito de la sangre a través del pulmón y altera de forma notable el intercambio de gases, especialmente durante el ejercicio.

En los últimos años se ha producido un interés por caracterizar a los pacientes con EPOC, en distintos fenotipos. Se ha definido el fenotipo clínico de la EPOC como “aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico” (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte).⁵ El fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico que permitan determinar el tratamiento más adecuado para lograr mejores resultados clínicos.

En este contexto la guía GesEPOC propone cuatro fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado:⁶

1. No agudizador con enfisema o bronquitis crónica
2. Mixto EPOC-asma
3. Agudizador con enfisema
4. Agudizador con bronquitis crónica

Se define como agudizador a todo paciente EPOC que presente dos o más agudizaciones moderadas o graves al año. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos cuatro semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o seis

semanas desde el inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo.

1.1.1.3. Clasificación de la gravedad

La EPOC es una enfermedad que funcionalmente se manifiesta con una obstrucción al flujo aéreo y, por tanto, es imprescindible una espirometría para su diagnóstico. En las últimas décadas la clasificación de la EPOC se ha basado casi exclusivamente en la determinación del grado de limitación al flujo aéreo evaluado a través del FEV₁ postbroncodilatador.^{1,2} En la Tabla 1 se muestra la clasificación de la gravedad de la enfermedad en función de la limitación al flujo aéreo.

Son múltiples los estudios que han demostrado que los valores del FEV₁ son valiosos predictores de mortalidad y morbilidad.⁷ Sin embargo, en la actualidad se reconoce que la EPOC es una enfermedad heterogénea y que un único parámetro, a pesar de ser de utilidad, no permite estratificar adecuadamente a los pacientes.

La guía GOLD propone una evaluación combinada de la enfermedad a través de diversos parámetros.¹ El instrumento de evaluación “ABCD” de la actualización de la guía GOLD de 2011 constituyó un importante avance respecto. Al sistema de simples grados espirométricos de las versiones anteriores se incorporaron los resultados percibidos por los pacientes, resaltando la importancia de la prevención de las exacerbaciones en el manejo de la EPOC. Posteriormente, se propuso un perfeccionamiento del instrumento de evaluación “ABCD”, que separa los grados espirométricos de los grupos “ABCD” de riesgo/síntomas.¹ Para algunas recomendaciones terapéuticas, los grupos “ABCD” se basarán exclusivamente en los síntomas de los pacientes y en sus antecedentes de exacerbaciones. La espirometría, conjuntamente con los síntomas del paciente y los antecedentes de exacerbaciones, continúa siendo vital para el diagnóstico, el pronóstico y la consideración de otros abordajes terapéuticos importantes.^{1,6}

La nueva estratificación de la gravedad de la enfermedad incorpora la medición de la sintomatología mediante la escala modificada del *Medical Research Council* (mMRC) o la medición del estado de salud mediante el cuestionario *COPD assessment test* (CAT) y la historia de exacerbaciones del paciente. Este nuevo enfoque de la evaluación se ilustra en la Figura 1, dando lugar a las siguientes situaciones o estadios:

Tabla 1. Clasificación de la EPOC según la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo.

Nivel de gravedad	FEV ₁ post-broncodilatador (%)
Leve (GOLD 1)	≥80
Moderada (GOLD 2)	50 – 79
Grave (GOLD 3)	30 – 49
Muy grave (GOLD 4)	<30

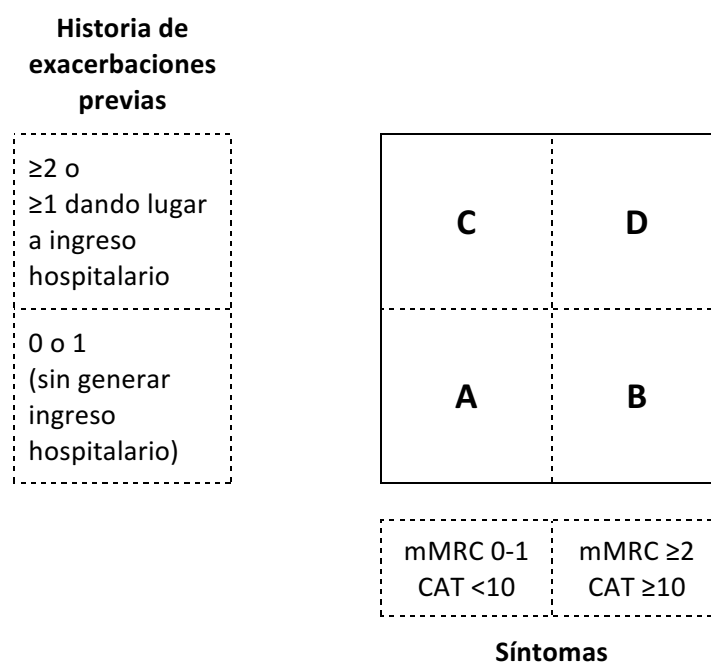


Figura 1. Clasificación multidimensional según la guía GOLD para la evaluación de los síntomas/riesgo de exacerbaciones.¹

- Síntomas:
 - Poco sintomático (mMRC 0-1 o CAT <10): el paciente es A o C.
 - Más sintomático (mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10): el paciente es B o D.
- Exacerbaciones:
 - Bajo riesgo (≤ 1 sin ingreso): el paciente es A o B.
 - Alto riesgo (≥ 2 o ≥ 1 con ingreso): el paciente es C o D.

1.1.2. *Epidemiología*

La prevalencia estimada de la EPOC en la población general oscila entre el 7.5% y el 10% y está asociada fundamentalmente al tabaquismo.⁸⁻¹⁰ En España constituye la quinta causa de muerte entre los varones, con una tasa anual de 61 fallecimientos por 100000 habitantes, y la séptima entre las mujeres, con una tasa anual de 20 muertes por 100000 habitantes. Estos datos sitúan a España en un rango intermedio dentro de la Unión Europea, encabezada por algunos países de Europa del Este y anglosajones. La EPOC es la única de las enfermedades crónicas frecuentes cuya mortalidad no ha disminuido en los últimos treinta años, como sí ha ocurrido con las enfermedades cardiovasculares. Muy al contrario, ha aumentado más de un 150%. A pesar de estas preocupantes cifras, la proporción de individuos no diagnosticados y, por consiguiente, no tratados es todavía muy superior a la de los pacientes correctamente tratados e identificados.¹¹

Dadas sus características de enfermedad crónica y progresiva, la EPOC supone un coste elevado, tanto en consumo de recursos sanitarios como en pérdida de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

1.1.3. *Etiología*

En nuestra sociedad, el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo de la EPOC. En las sociedades rurales se postula que la polución doméstica derivada del hábito

de cocinar con leña en el interior de la vivienda también puede contribuir a explicar la aparición de una EPOC en los individuos no fumadores. También se ha descrito una relación con productos derivados de la combustión de biomasa.¹

El papel de la polución atmosférica de las grandes ciudades occidentales y el derivado de la exposición a diversos contaminantes laborales es más controvertido. Aunque el hábito tabáquico es, sin duda, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC, no todos los fumadores padecen la enfermedad. Por ello, el tabaco se considera hoy en día un factor patogénico necesario, aunque no suficiente, para sufrir una EPOC. Se postula la necesidad de que coexistan otros factores que expliquen el porqué de la aparición de la enfermedad solo en algunos de los fumadores. Entre ellos, cabe destacar factores de tipo individual y ambiental, aunque la relevancia específica de cada uno de estos factores y sobre todo su interacción en un individuo concreto para favorecer el desarrollo de una EPOC son aspectos todavía desconocidos en gran parte.¹²

Dentro de los factores de tipo individual, se considera que la dotación genética de cada individuo juega un papel fundamental en el origen de la EPOC. En la actualidad, el único déficit genético conocido claramente asociado al enfisema es la deficiencia de alfa 1 antitripsina.¹³ Sin embargo, su prevalencia entre los pacientes que tienen una EPOC es inferior al 1%,¹⁴ por lo que deberían existir otros trastornos genéticos todavía no descritos que contribuyan a explicar la patogenia de la enfermedad.

Se cree que la EPOC es un proceso de tipo poligénico, es decir, una enfermedad en la que la combinación simultánea de anomalías en diversos genes explicaría el aumento del riesgo que se da en determinados fumadores. Entre estos genes se incluyen genes proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral *alpha* (TNF- α) y diversas interleucinas, genes antioxidantes (superóxido desmutasa, catalasas, etc.) y genes relacionados con la hiperrespuesta bronquial (ADAM33, etc.), entre otros.¹⁵ En la

actualidad, todavía no se ha identificado qué conjunto de genes podría explicar realmente la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad. Es posible, además, que este conjunto varíe con la etnia, lo que explicaría la diversa prevalencia de EPOC en sujetos de razas diferentes.

Junto a estos factores genéticos se postula la existencia de diversos factores ambientales capaces de contribuir al desarrollo de la EPOC. Se ha sugerido que algunas alteraciones en el desarrollo pulmonar pudieran favorecer el desarrollo de una EPOC en la edad adulta.

El envejecimiento, la hiperreactividad bronquial y las infecciones son otros factores que pueden jugar un papel importante tanto en el desarrollo como en la progresión de la EPOC.

1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de EPOC se sospecha en base a la sintomatología del paciente (incremento de la disnea, tos, expectoración matutina), historia de exposición a factores de riesgo (fundamentalmente tabaco) y la presencia en la espirometría post-broncodilatadora de una relación del FEV₁ respecto de la capacidad vital forzada (FEV₁/FVC) < 70%.¹

La sintomatología clínica es variable e inespecífica. La triada clásica de síntomas es: disnea, tos y expectoración. La aparición de esta sintomatología requiere la existencia de un periodo prolongado de exposición al agente nocivo (tabaco). La disnea es el síntoma más importante y el que produce una mayor limitación a los pacientes. Aparece de forma gradual, desde una disnea de grandes esfuerzos hasta afectar a situaciones de reposo. La disnea suele ser progresiva y persistente. En estadios avanzados de la EPOC, la disnea se atribuye a la existencia de una situación de hiperinsuflación pulmonar dinámica. El paciente puede referir tos crónica y expectoración, generalmente de color claro y no muy

abundante, siendo frecuentes las infecciones respiratorias de repetición. Inicialmente, esta sintomatología es de carácter intermitente. En las fases avanzadas de la enfermedad algunos pacientes pueden presentar afectación sistémica, como caquexia, atrofia muscular, osteoporosis, depresión, anemia o patología cardiovascular.

La espirometría es una prueba no invasiva, sencilla, de bajo coste, estandarizada, reproducible y objetiva que permite constatar la presencia de una limitación al flujo aéreo. Su técnica requiere unas condiciones bien establecidas que garanticen su calidad. Es imprescindible que el profesional que la realice esté formado y entrenado.

La espirometría es una prueba funcional pulmonar imprescindible para diagnosticar la EPOC, así como para valorar su gravedad.¹⁶ Las características clínicas no permiten, por si mismas, diagnosticar una EPOC. La relación FEV_1/FVC es el parámetro espirométrico que va a permitir detectar la existencia de una obstrucción al flujo aéreo. Una relación FEV_1/FVC inferior al 70% en la espirometría post-broncodilatadora en presencia de los síntomas anteriormente descritos permite establecer el diagnóstico de EPOC. La utilización de un punto de corte fijo para señalar la obstrucción ha sido ampliamente debatida en la literatura.

1.1.5. *Enfermedades asociadas a la EPOC*

La EPOC no solamente conlleva implicaciones pulmonares y sistémicas, sino que también se asocia muy frecuentemente a una gran cantidad de procesos muy diversos.¹⁷ Esta asociación puede ser causal (enfermedades en las que también el tabaquismo es la causa, como la cardiopatía isquémica o el cáncer de pulmón); una complicación (hipoxemia, hipercapnia, hipertensión pulmonar) que da origen a manifestaciones extrapulmonares; una coincidencia (un trastorno relacionado con la edad avanzada como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la depresión o la artrosis) o una intercurencia

(un proceso agudo, generalmente limitado en el tiempo, como una infección respiratoria). De todas ellas, las que se asocian a la EPOC con una mayor frecuencia son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las infecciones, el cáncer de pulmón y las enfermedades cardiovasculares.¹⁸ Algunas de estas enfermedades asociadas no siempre son claramente reconocidas, como es el caso de la asociación con rinosinusitis, lesiones cutáneas, afectación ocular, trastornos endocrinológicos o reflujo gastroesofágico.¹⁹

Las enfermedades asociadas a la EPOC no sólo contribuyen a aumentar la repercusión social y el coste anual de la enfermedad, sino que también constituyen un factor pronóstico de mortalidad en los pacientes donde estas enfermedades coexisten. De hecho, se ha demostrado que, además de la insuficiencia respiratoria, la cardiopatía isquémica y las neoplasias son causas frecuentes por las que fallecen los individuos que tienen una EPOC,²⁰ mientras que la insuficiencia respiratoria es responsable únicamente de una tercera parte de las muertes.

Sin embargo, en muchas ocasiones existe un gran debate sobre si puede hablarse de enfermedad asociada o realmente de un factor de riesgo.

En la actualidad, existen índices que permiten evaluar, de una manera más precisa, la comorbilidad asociada en la EPOC. El más conocido de todos ellos es el denominado índice de Charlson.²¹ Se trata de una escala validada, diseñada para valorar el riesgo de mortalidad y su relación con enfermedades crónicas en estudios longitudinales. Agrupa 15 enfermedades crónicas, que se puntúan de una manera diferente según su gravedad. Después, se suman las puntuaciones y se obtiene una puntuación total que predice la mortalidad. Una de sus desventajas es la falta de información sobre patologías no incluidas en el mismo, que pudieran tener importancia en los síntomas o en la evolución de la EPOC, tales como la anemia o la depresión, entre otras.

1.1.5.1. EPOC y trastornos del sueño

Los trastornos del sueño son frecuentes en pacientes con EPOC, bien debido a las propias repercusiones de la enfermedad sobre la calidad y cantidad del sueño o a su asociación con enfermedades como el síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS), el insomnio o el síndrome de piernas inquietas.

Las alteraciones en la calidad del sueño en pacientes con EPOC se han atribuido a múltiples factores, entre ellos a su propia sintomatología, como la tos, las sibilancias, la disnea o a la toma de medicamentos hipnóticos, especialmente en pacientes de edad avanzada o con una mayor alteración funcional. Los pacientes con EPOC refieren en general una peor calidad de sueño comparándolos con la población general. Se ha descrito una mayor dificultad para iniciar el sueño, despertares frecuentes, incremento del cambio de las fases del sueño y del tiempo de vigilia intrasueño, una disminución de la fase REM y una reducción de la eficiencia del sueño, así como somnolencia diurna y una mayor utilización de hipnóticos.²²⁻²⁶ Estas alteraciones aparecen más frecuentemente en pacientes con edad avanzada, una mayor gravedad de la obstrucción al flujo aéreo, presencia de hiperinsuflación pulmonar y de una mayor frecuencia de exacerbaciones.

En una encuesta reciente realizada en Europa, el 78.1% de los pacientes con EPOC describieron la presencia de síntomas nocturnos. A medida que aumentaba la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo, también lo hacía la prevalencia de los síntomas nocturnos.²⁷ En 1987, Klink *et al.*²³ publicaron un estudio sobre la prevalencia de trastornos de sueño en enfermedades con obstrucción de la vía aérea. En este trabajo, se demostró que los trastornos de sueño son frecuentes en personas adultas, que la prevalencia aumenta con la edad y que es más frecuente en mujeres que en hombres. Además, las quejas sobre los problemas durante el sueño eran más prevalentes en sujetos con obstrucción crónica de la vía aérea. Los trastornos para iniciar y mantener el sueño (DIMS) y la excesiva

somnolencia diurna (ESD) eran significativamente elevados en los pacientes diagnosticados de EPOC. Ningún estudio ha demostrado una asociación clara entre el grado de severidad de la EPOC y la calidad de sueño percibida por el sujeto.

Aunque son múltiples los cuestionarios sobre calidad de sueño empleados en pacientes con EPOC, apenas hay cuestionarios validados en estos pacientes. Entre los cuestionarios empleados se encuentran el índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI), la escala de somnolencia de Epworth, el cuestionario de Berlín, *COPD and asthma sleep impact scale* (CASIS), el cuestionario de detección del síndrome de piernas inquietas, el cuestionario nórdico básico de sueño o el cuestionario de trastornos del sueño. El PSQI y el Epworth son los cuestionarios más ampliamente utilizados, si bien no han sido validados específicamente en pacientes con EPOC.

Garrow *et al.*²⁸ realizaron una revisión de la literatura para evaluar la existencia de cuestionarios sobre trastornos del sueño validados en pacientes con EPOC. Únicamente se encontró un cuestionario validado en EPOC, el CASIS, y seis no validados entre 44 artículos que cumplieron los criterios de inclusión. El 90% de los estudios identificados utilizaron una de las dos escalas de sueño no específicas para EPOC (el índice de calidad de sueño de Pittsburgh y/o la escala de somnolencia de Epworth), aunque ninguno ha probado su validez en EPOC. En el CASIS, se obtuvo una puntuación media de 43.3 ± 24.7 en pacientes con EPOC leve. Los resultados mostraron que esta escala tuvo una buena consistencia interna (alfa de Cronbach 0.91), reproducibilidad test-retest (coeficiente intraclase 0.84), y validez concurrente (correlación con la del Cuestionario Respiratorio *Saint George*, $r=0.68$). Desde la publicación del documento original, el CASIS no se ha utilizado en estudios de intervención, por lo que son necesarias más pruebas para confirmar la utilidad de este instrumento para orientar el manejo clínico de los pacientes con EPOC y su empleo en estudios de investigación.

Geiger *et al.*²⁹ evaluaron la calidad del sueño a través del índice de calidad de sueño de Pittsburg y otros cuestionarios de calidad de vida. El 53% de los EPOC referían una calidad del sueño “pobre” que no se relacionaba con la gravedad de su enfermedad. El tiempo hasta la primera exacerbación y la tasa de exacerbaciones fue mayor en los pacientes que referían mala calidad del sueño. Sin embargo, al ajustar con las enfermedades asociadas y los medicamentos usados no se observaban diferencias significativas. Este tipo de cuestionarios han sido utilizados para predecir la probabilidad de padecer apnea obstructiva del sueño en pacientes con EPOC.³⁰

Cambios fisiológicos durante el sueño

Los mecanismos fisiopatológicos capaces de explicar la hipoxemia y la retención de anhídrido carbónico (CO₂) en la EPOC son la hipoventilación alveolar y la desigualdad entre la ventilación y la perfusión pulmonar.

En sujetos sanos, el sueño se acompaña de cambios en la circulación y la respiración que no están asociados con efectos adversos significativos. Sin embargo, en pacientes con EPOC el sueño se asocia con cambios adaptativos en la mecánica de las vías respiratorias y en los pulmones. Las consecuencias de estos cambios son el desarrollo de hipoxemia e hipercapnia desproporcionada que a largo plazo puede contribuir al empeoramiento.

En pacientes con EPOC, la hipoxemia nocturna es consecuencia fundamentalmente de fenómenos de hipoventilación alveolar, de trastornos de la ventilación/perfusión (V/Q) en fase REM y de la reducción de la capacidad residual funcional que se ha estimado en un 10%.³¹ Durante el sueño, los pacientes con EPOC presentan una disminución de la ventilación-minuto con respecto a los sujetos sanos, que se ha atribuido a múltiples causas: una disminución del volumen corriente, disminución del estímulo ventilatorio y de la respuesta a la hipoxia e hipercapnia, una reducción del tono muscular intercostal e

hiperinsuflación. La fuerza diafragmática y el esfuerzo de la musculatura del abdomen que se requieren para superar la resistencia de la vía aérea superior y mantener un flujo adecuado en el tracto respiratorio inferior puede ser especialmente difícil en pacientes con EPOC que presentan *per se* un aumento de las resistencias de las vías respiratorias debido a la inflamación crónica, hiperinsuflación y aumento del espacio muerto. Otros factores que pueden predecir la saturación de oxígeno durante el sueño son la desaturación durante el ejercicio, la presencia de disfunción muscular respiratoria y la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo.

La desaturación nocturna puede ser estudiada bien mediante polisomnografía nocturna o por una oximetría nocturna. En pacientes con EPOC, los episodios de desaturación nocturna tienen lugar predominantemente en la fase REM, son de carácter persistente y pueden presentar variabilidad noche a noche, apareciendo fundamentalmente en las formas más graves de la enfermedad y en pacientes con fenotipo de bronquitis crónica. La prevalencia de desaturación nocturna en pacientes con EPOC es variable según las distintas series, oscilando entre un 27% y un 52%.³²⁻³⁶ El límite para considerar significativo un descenso en la saturación de oxígeno en sangre (SpO₂) oscila, según los criterios, entre el 2 y el 5% con respecto al valor basal, aunque en la mayoría de los laboratorios se consideran significativos los descensos de, al menos, el 3-4% del basal. Los criterios para considerar a un paciente EPOC como desaturador nocturno no están bien establecidos. Para algunos autores se requiere presentar al menos el 30% de la noche con una SpO₂ menor del 90%.^{34,35} Otros autores como Fletchert *et al.*³³ utilizan otro criterio de clasificación para el paciente desaturador, que consiste en al menos un episodio con saturación inferior al 90%, de duración mayor de 5 minutos y que alcance un valor mínimo de saturación del 85%. La desaturación nocturna en pacientes con una saturación

basal >95% se ha descrito asociada a un mayor número de exacerbaciones y a una mayor mortalidad.

Los fenómenos de desaturación nocturna no son exclusivos de los pacientes con EPOC y aparecen en otras enfermedades como el SAHS. La EPOC y el síndrome de apnea obstructiva del sueño constituyen dos modelos de hipoxia crónica claramente distintos. Los pacientes con un síndrome de apnea del sueño tienen a lo largo de la noche episodios cíclicos de desaturación como consecuencia de las apneas (hipoxemia crónica intermitente). En pacientes con EPOC, las desaturaciones son más lentas y sostenidas (hipoxemia crónica). Por otra parte, la aproximación a la cuantificación de la desaturación es distinta en pacientes con EPOC y apnea del sueño. En los pacientes con apnea del sueño, el concepto de índice de desaturación es frecuentemente utilizado, junto con la saturación media, saturación mínima y el porcentaje de tiempo con un valor de SpO₂ por debajo de un determinado umbral.

Otro aspecto importante es la variabilidad noche a noche. En el estudio desarrollado por Lewis *et al.*³⁷ se analiza la oximetría nocturna en pacientes con EPOC. En dicho estudio, se demostró una considerable variabilidad en la desaturación nocturna entre las distintas noches en pacientes con EPOC moderada a grave sin hipoxemia diurna, cuando se mide utilizando un oxímetro domiciliario. La variabilidad fue de tal grado que habría influido en decisiones clínicas relevantes en más de un tercio de los pacientes. De este estudio se concluye la necesidad de una evaluación directa de la desaturación nocturna por oximetría domiciliaria en los pacientes con EPOC, ya que el grado de desaturación nocturna que estos pacientes presentan no se puede predecir con fiabilidad.

Cuando la EPOC es más grave y aparece con hipercapnia crónica, la situación empeora, la resistencia de la vía aérea suele ser mayor, los periodos de desaturación son más prolongados y la hipoventilación durante el sueño más frecuente.

Se ha descrito una relación entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2) y la presión parcial de CO_2 en sangre arterial (PaCO_2) en vigilia y la probabilidad de presentar desaturaciones durante el sueño, de forma que las desaturaciones se producirían en mayor medida en aquellos pacientes con valores de PaO_2 más bajos en vigilia.^{38,39} La correlación es más dispersa cuando lo que se analiza son las cifras de SpO_2 en vigilia frente a sueño.⁴⁰

Hay que tener en cuenta que, en sujetos sanos, la ventilación-minuto se reduce en todos los estadios del sueño, probablemente debido a un incremento de la resistencia de la vía aérea superior y a una reducción de la actividad metabólica. Esta reducción se hace más evidente en el sueño REM, pudiendo alcanzar incluso un descenso de hasta un 40%.⁴¹ En fase REM se produce una disminución del impulso de la bomba ventilatoria con una cierta disfunción del tronco cerebral, un incremento de la actividad fásica de las neuronas respiratorias y un aumento de la actividad inhibitoria. Además, tiene lugar una reducción de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia favoreciendo la hipoventilación. Todo esto se produce en sujetos sanos por lo que en EPOC esta hipoventilación es más severa no asociada con apneas y con un origen multifactorial.

El patrón ventilatorio irregular, superficial y de elevada frecuencia típico del sueño REM produce en los pacientes con EPOC un aumento de la relación entre el espacio muerto y el volumen corriente mayor que en sujetos normales, con una reducción secundaria de la ventilación alveolar que justifica todas las alteraciones del intercambio gaseoso.

Por otra parte, durante el sueño REM también se reduce el tono muscular, con lo que los pacientes con EPOC también pierden el apoyo de la musculatura accesoria, de forma que el diafragma (ya aplanado por la hiperinsuflación) se contrae en una situación no óptima.

En ausencia de un tratamiento adecuado, la hipoxemia conduce a largo plazo a una hipertensión pulmonar y a una insuficiencia cardiaca derecha. Todas estas alteraciones se agravan durante el sueño y se hacen más patentes en los pacientes en los que el intercambio de gases ya está alterado durante la vigilia.

1.2. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

1.2.1. Definición

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación del paso del aire durante el sueño como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que conduce a su colapso, provocando descensos en la SpO₂ y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardiacos.⁴²

Tanto la *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* como los *Centers for Medicare & Medicaid Services* establecen como criterio diagnóstico de la existencia de un SAHS la presencia de un índice de apnea-hipopnea (IAH) ≥ 15 eventos/h o ≥ 5 eventos/h si el paciente refiere sintomatología acompañante,⁴³ como somnolencia diurna no explicada o bien dos síntomas entre los que se encuentran sueño no reparador, cansancio diurno o pérdida de concentración.

La prevalencia exacta del SAHS no es bien conocida, como consecuencia de los diferentes criterios de su definición. La prevalencia de la enfermedad se incrementa con la edad, siendo particularmente más frecuente por encima de los 60 años.⁴³ La presencia de un SAHS suele estar asociada a la obesidad. Su relación con el tabaco, sin embargo, no está claramente establecida.⁴⁴ Se considera que el tabaco podría incrementar la gravedad del SAHS como consecuencia de producir alteraciones de la arquitectura del sueño,

inflamación de la vía aérea superior y modificaciones de la función muscular de la vía aérea superior.

1.2.2. *Clínica*

El diagnóstico de sospecha se inicia a través de la historia clínica y de la valoración de las enfermedades asociadas que presenta el paciente.

La clínica relacionada con el SAHS aparece como consecuencia de dos hechos fundamentales. Por una parte, las apneas, hipopneas y la hipoxia intermitente y, por otra, la desestructuración del sueño. Ningún parámetro clínico, bien aislado o en combinación con otros, ha demostrado suficiente valor diagnóstico en estos pacientes, dado que también pueden aparecer con elevada frecuencia en individuos sanos o bien por el contrario estar ausentes en pacientes con SAHS. La valoración clínica y la exploración física exhaustivas son necesarias, ya que permiten clasificar a los pacientes en alta, media o baja probabilidad clínica *pretest* de presentar la enfermedad.⁴⁵

La tríada clínica principal la componen tres síntomas: ronquidos, apneas presenciadas e hipersomnia diurna o tendencia a dormirse involuntariamente en situaciones inapropiadas. La sensación de sueño no reparador, los despertares asfícticos frecuentes, nicturia o cefalea matutina son otros de los síntomas que frecuentemente suelen referir los pacientes con SAHS.

1.2.3. *Consecuencias*

Se ha descrito que el SAHS puede asociarse a una gran cantidad de enfermedades, entre las que se incluyen hipertensión arterial (HTA) esencial, obesidad, hipercolesterolemia, *diabetes mellitus* tipo 2 y cardiopatía isquémica.⁴⁶

Un 50% de los pacientes con SAHS son hipertensos^{47,48} y un 80% de los pacientes con HTA refractaria tienen SAHS.^{49,50} Existe una relación directa entre la gravedad del SAHS y la probabilidad de padecer HTA. Además, el SAHS es un factor causal de HTA.⁵¹

La prevalencia de insuficiencia cardiaca en pacientes con SAHS es superior al 10%, y también la prevalencia de todo tipo de arritmias, especialmente la fibrilación auricular (FA), que está aumentada en pacientes con SAHS.⁵²⁻⁵⁴

Son varios los estudios que demuestran que el SAHS moderado o grave predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y trastornos neuropsiquiátricos. La probabilidad de padecer un ictus en pacientes con SAHS es de 1.6 a 4.3 veces mayor respecto a sujetos sin SAHS.⁵⁵

Además de las consecuencias mencionadas que pueden ser causa de muerte prematura, los pacientes con SAHS tienen reducida su calidad de vida, ya que muchos de ellos padecen somnolencia diurna excesiva, depresión y cefalea, así como una mayor probabilidad de accidentes de tráfico y/o laborales. Se han descrito también alteraciones de la función cognitiva en estos pacientes atribuida a múltiples factores, como la fragmentación del sueño, hipoxemia nocturna y somnolencia diurna.⁵⁶

1.2.4. Diagnóstico

La polisomnografía (PSG) nocturna vigilada por un técnico en el laboratorio de sueño es el método de referencia para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS y otros trastornos no respiratorios de sueño. La PSG es una técnica relativamente cara, laboriosa y técnicamente compleja que no está al alcance de todos los centros, lo que, debido a la gran demanda de exploraciones, genera una importante lista de espera. A ello, se añade el hecho de que a menudo el paciente se siente incómodo al dormir en un hospital, rodeado de monitores y en un ambiente poco propicio.⁵⁷

Estas dificultades han favorecido que se haya producido un gran desarrollo tecnológico en los métodos de diagnóstico del SAHS y, por otra parte, que se intente facilitar la realización de este tipo de estudios en el propio domicilio del paciente.

La AASM ha clasificado los estudios del sueño en cuatro tipos, en función de los parámetros que se registran.⁵⁸ A continuación, se describen cada uno de ellos.

Tipo 1 o PSG estándar

La PSG nocturna es considerada la prueba de referencia en el diagnóstico del SAHS, siendo por tanto la prueba con la que comparar el resto de las técnicas diagnósticas.⁵⁹

La PSG consiste en el registro continuo durante la noche de la actividad cerebral a través de las señales de electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG) mentoniano, así como de una serie de variables cardiorrespiratorias y musculares: flujo aéreo (mediante termistor y sonda de presión), SpO₂, ronquidos, movimientos toraco-abdominales, posición corporal, electrocardiograma (ECG) y movimiento de extremidades. Es aconsejable añadir el registro con video. El estudio polisomnográfico puede incrementar su complejidad con la incorporación de señales más invasivas, como la determinación de la presión esofágica.

La PSG se debe realizar en horario nocturno o en el habitual de sueño del sujeto. La duración de la prueba no debe ser menor de 6.5 horas y debe incluir por lo menos 3 horas de sueño, así como la presencia de fases REM. Se aconseja realizar una biocalibración de las señales a registrar previamente a la realización de la PSG.

La PSG requiere que se cumplan ciertas condiciones que favorezcan su calidad. Así, se precisa de una habitación individual, bien adecuada desde el punto de vista de la luminosidad y del ruido, deben disponer de videograbación, debe haber instalado un sistema de intercomunicación entre paciente y técnico con objeto de poder atender al enfermo y realizar las calibraciones adecuadamente. Por otra parte, es necesario cumplir

ciertas características en cuanto a los equipos utilizados, como la posibilidad de que durante el registro el sistema permita visualizar las épocas previas, así como que la pantalla del monitor debe tener una elevada resolución para permitir un juicio y una evaluación correcta de todas las señales biológicas registradas. Por último, el registro debe realizarse por personal técnico entrenado en estas labores.

La PSG permite cuantificar la estructura de sueño y evaluar la presencia de eventos respiratorios y sus consecuencias. El diagnóstico polisomnográfico de SAHS se establece midiendo el IAH, es decir, el número total de apneas e hipopneas dividido por el tiempo de sueño medido en horas. En función del IAH, clásicamente se distinguen distintos niveles de gravedad: leve (5-15), moderado (15-30) y grave cuando el IAH es mayor de 30 eventos/h. Esta clasificación aceptada de forma universal, es en cierta forma arbitraria, ya que el IAH no se relaciona bien con la sintomatología clínica,⁶⁰ aunque si se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión.

La PSG siempre ha sido sometida a crítica casi desde su inicio.^{61,62} Las críticas realizadas han sido múltiples y diversas, pero probablemente la mayoría de los artículos publicados hacen referencia a su carácter complejo y al esfuerzo que conlleva su realización. Por otra parte, su interpretación adquiere cierta dificultad, dado que para la definición de evento respiratorio se precisa tener en cuenta cuatro canales: flujo aéreo mediante termistor y sonda de presión, SpO₂ y EEG. Otro aspecto debatido ha sido el registro de EEG añade dificultad al proceso, habiéndose puesto en duda su utilidad en el diagnóstico en este tipo de pacientes. Así, Douglas *et al.*⁶¹ describió que el registro de las variables neurofisiológicas durante el sueño presenta un valor limitado en el diagnóstico de SAHS.

Otra de las críticas a la PSG son que las normativas de estadificación de los eventos respiratorios han sido modificadas a lo largo del tiempo. Las reglas de estadificación

proceden del grupo de Chicago y fueron publicadas en 1999 por la AASM. Posteriormente, en el año 2001, se publicaron reglas adicionales para evaluar las hipopneas, actualizándolas en el año 2005,⁶³ siendo adoptadas por los *Centers for Medicare & Medicaid Services*. En el año 2007, la AASM publica una normativa de estadificación del sueño como referencia para sus centros acreditados, aconsejando la adaptación de las mismas antes del año 2008.⁶⁴ El manual conllevaba múltiples cambios en aspectos como estadificación del sueño, especificaciones técnicas de los sensores y equipos y análisis de las señales, tanto para adultos como para niños. También incluía recomendaciones y alternativas para los parámetros usados en el análisis de los registros. Las recomendaciones alternativas debían ser empleadas en función de la preferencia del clínico o de las condiciones de la unidad del sueño. El manual fue fruto de la revisión de los datos existentes previamente. Las recomendaciones se realizaron por consenso entre los autores de la guía.

Con respecto a los eventos respiratorios, no se modifica el concepto, pero se hace énfasis en precisar cuál es el sensor más adecuado para el registro del flujo aéreo, recomendándose el termistor para las apneas y la sonda de flujo para las hipopneas (con o sin transformación de la señal). Se aconseja la utilización conjunta de ambos sensores. La duración de los eventos sigue siendo 10 segundos, considerándose el inicio del evento con el primer descenso del flujo y el final al inicio de la primera respiración que se aproxime a la situación basal. Además de valorar la presencia de apneas e hipopneas, se puede evaluar también la existencia de arousals relacionados con el esfuerzo (RERA) definido como un incremento progresivo del esfuerzo respiratorio finalizando con un arousal. La suma del IAH más la presencia de RERAs dará origen al índice de disturbio respiratorio.

En el año 2012 se produjo la última modificación existente al respecto.⁶⁵ Dentro de este contexto, el concepto de hipopnea ha sido ampliamente debatido, dado que su

definición tiene únicamente aspectos cualitativos, no teniendo en consideración otros parámetros como el volumen corriente.⁴³

Otro de los elementos a criticar con respecto a la PSG es la variabilidad inter-observador, fundamentalmente atribuida a la presencia de distintos criterios a la hora de valorar las hipopneas^{66,67} y como consecuencia de aplicar las reglas de estadificación de Chicago. Por otra parte, apenas han sido utilizados otros parámetros polisomnográficos distintos a los eventos respiratorios clásicos.

En cuanto al informe polisomnográfico, éste debe recoger el tipo de estudio (basal, titulación) y las variables registradas. En el informe debe especificarse la arquitectura del sueño: latencia, eficacia, tiempo total de sueño, porcentajes de las distintas fases de sueño e hipnograma. También debe incluir los tipos de alteraciones respiratorias (eventos centrales, obstructivos o mixtos), el número total, número medio por hora y duración. La SpO₂ basal (al inicio del registro), saturación mínima, saturación media, índices de desaturación del 3% (ODI3) y 4% (ODI4) y el tiempo del registro por debajo de una saturación del 90% (CT90). Otros datos que deben aparecer en el informe son la descripción del ritmo cardíaco basal, de las arritmias aparecidas y de su relación con los eventos apnéicos y episodios de desaturación arterial de O₂, la posición del paciente y movimientos de piernas, así como la presencia de ronquido. De igual forma, debe contener información acerca de la calidad del registro.

Tipo 2 o PSG ambulatoria

Este tipo de dispositivos registran un mínimo de 7 canales, incluyendo EEG, EOG, EMG mentoniano, ECG o frecuencia cardíaca (HR), flujo aéreo, esfuerzo respiratorio y SpO₂. Este tipo de monitores permite identificar las etapas del sueño y cuantificar los eventos respiratorios. Se han hecho estudios comparando la PSG domiciliaria y la realizada en un hospital y transmitida de forma telemática, demostrando su factibilidad.⁶⁸

Estos mismos autores compararon la efectividad y los costes de los dos sistemas mediante un ensayo cruzado en 99 pacientes consecutivos, a los que se les practicaron las dos pruebas, en un orden aleatorio, en dos noches consecutivas. Las grabaciones fueron ineficaces en el 11.2% de los estudios telemédicos de PSG y en un 23.4% de los basados en la PSG domiciliaria. El diferencial de efectividad fue de 12.2% ($p=0,02$). El coste de la PSG telemática fue estimado en 292 euros, mientras que el de la PSG domiciliaria lo fue en 183 euros. Por tanto, parece que la implantación de una estrategia basada en la PSG domiciliaria es más barata que la sustentada en una estrategia de telemonitorización. Con respecto a la satisfacción del paciente, valorada mediante un cuestionario en los 65 enfermos estudiados en los que ambas grabaciones fueron legibles, el 55% de los individuos eligió la PSG telemática, mientras que el 41% prefirió la PSG domiciliaria. Por tanto, aunque es un 59% más cara, la PSG basada en la telemedicina fue superior a la PSG domiciliaria en las preferencias de los enfermos.⁶⁹

Tipo 3 o sistemas portátiles simplificados

Estos sistemas registran al menos 4 tipos de señales. Habitualmente pueden registrar entre 4 y 10 canales. Se recomienda que registren flujo aéreo, oximetría y movimientos respiratorios. Pueden incluir el ronquido y la posición corporal. Las características técnicas de los sensores que se utilicen deben ser iguales a los de la PSG.

Dado que en este tipo de equipos no se puede cuantificar el sueño, a la hora de estimar el IAH se tendrá en cuenta el tiempo total de registro. En vez de IAH, algunos autores utilizan el término de índice de eventos respiratorios o el de índice de alteraciones respiratorias.^{43,64}

En la actualidad, existen comercializados más de un centenar de sistemas. La poligrafía respiratoria (PR) es uno de los procedimientos alternativos a la PSG más empleados en el diagnóstico del SAHS. El uso de esta técnica está ampliamente aceptado

en un entorno domiciliario, siempre en aquellos casos que presenten una elevada probabilidad clínica pre-test de presentar un SAHS de carácter moderado o severo y que no presenten enfermedades asociadas, tales como enfermedades cardiovasculares, neuromusculares o pulmonares, como es el caso de la EPOC. En el año 2007, la AASM estableció los requisitos mínimos de este tipo de aparatos⁷⁰ aprobando su utilización varios años después y permitiendo la indicación de terapia mediante presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) tras la realización de un estudio diagnóstico simplificado. En Europa su uso ha sido muy difundido, inicialmente de forma hospitalaria y posteriormente a nivel del domicilio del paciente. Sin embargo, en Estados Unidos su incorporación a la utilización en el domicilio del paciente ha sido muy lenta y no exenta de dificultades. En general, su eficacia diagnóstica es mayor a nivel hospitalario y tienden a infraestimar el resultado cuando se realizan en el domicilio del paciente. Su limitación fundamental es que no aportan información acerca del sueño. El análisis del registro puede ser realizado de forma manual o automática, presentando una mayor precisión el análisis manual.

Tipo 4 o registro continuo de uno o dos parámetros

La mayoría de los equipos de esta clase registran bien el flujo aéreo, la SpO₂ o ambos. También se incluyen en este grupo todos los equipos que no cumplen los criterios del tipo 3, los que miden de uno a tres canales o los que miden cuatro canales, pero no registran el flujo aéreo. Dentro de este apartado se puede considerar a todos aquellos métodos simplificados que tratan de ayudar al diagnóstico del SAHS, como es la SpO₂ o el flujo aéreo.

1.2.4.1. La oximetría nocturna en el diagnóstico simplificado de SAHS

Dentro de los métodos simplificados, muy probablemente la señal de SpO₂ nocturna sea el registro más utilizado como ayuda al diagnóstico del SAHS. La evaluación de la

señal de saturación de la oxihemoglobina se ha realizado desde diferentes perspectivas que incluyen desde el análisis visual de la señal hasta el procesado automático de la misma. De forma global, en cuanto a su rendimiento diagnóstico, presenta una sensibilidad que varía entre el 31%-100% y valores de especificidad que oscilan entre el 41% y el 95%, dependiendo del punto de corte donde se establezca la presencia del SAHS y del método utilizado.⁷¹

La inspección visual del trazado oximétrico fue ampliamente utilizada en la década de los 90, tratando de buscar las oscilaciones características de la señal en forma de “dientes de sierra” en los pacientes con SAHS. Este tipo de análisis presentaba una alta especificidad en pacientes con un SAHS grave.

El desarrollo tecnológico de los oxímetros favoreció la posibilidad de obtener de forma automática muy diversos índices de desaturación. Los índices más utilizados en la práctica clínica cuantifican el número de caídas de la señal de SpO₂ por debajo de un determinado nivel (típicamente ODI3 y ODI4),⁷² así como el porcentaje de tiempo que la SpO₂ permanece por debajo de un umbral predeterminado (típicamente CT90).

Autores como Levi *et al.*⁷³ han buscado otros parámetros distintos para el estudio de la señal de oximetría, como el índice delta. Estos autores encuentran que un valor del índice delta superior a 0.6 proporciona una sensibilidad del 98%, una especificidad del 46%, un valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 94% para detectar SAHS.

Otra aproximación al diagnóstico ha sido analizar el espectro de frecuencias de la señal de saturación de oxihemoglobina. Debido al carácter repetitivo de los eventos respiratorios, los registros de los sujetos que padecen la enfermedad muestran un incremento de potencia en la banda de frecuencias comprendida entre 0.008 y 0.040 Hz. Los límites de esta banda de frecuencias están determinados por la duración mínima y

máxima de los eventos de apnea, incluyendo el tiempo de restauración de la permeabilidad de la vía aérea tras el evento de obstrucción, habiendo sido ampliamente utilizados en varios estudios.^{74,75}

Una de las contribuciones más novedosas en el diagnóstico automático del SAHS mediante la prueba de oximetría ha sido la aplicación de métodos no lineales a la señal de SpO₂ con objeto de caracterizar la existencia de patrones de variabilidad, irregularidad y complejidad.⁷⁶⁻⁷⁸ El análisis no lineal basado en la teoría del caos es un área relativamente nueva, y cuya utilización en el campo del análisis de las señales biomédicas ha ido progresivamente en aumento, dado que muchos sistemas biológicos muestran un comportamiento no lineal. Dentro de estas técnicas destacan la medida de tendencia central, la entropía aproximada y la complejidad de Lempel- Ziv.

La Medida de la Tendencia Central (CTM) mide la variabilidad o grado de caos (dispersión de los datos) de una serie temporal de datos.^{77,79} El CTM se calcula seleccionando una región circular de un radio determinado centrado en el origen de los diagramas de diferencias de segundo orden, contando el número de puntos que caen dentro de esa región circular y dividiendo el resultado por el número total de puntos. Un valor bajo de CTM indica una gran variabilidad de los datos. Es decir, pocos puntos caen dentro del círculo en los diagramas de diferencias de segundo orden. Un valor elevado de CTM, próximo a 1, indica una gran concentración de puntos dentro del círculo y por tanto nula variabilidad.⁷⁹

La entropía es una medida utilizada para valorar la regularidad de una serie de datos. Una secuencia que contenga una gran cantidad de patrones repetitivos tendrá una entropía pequeña y por tanto será más regular. Una entropía elevada implica una mayor irregularidad.^{76,78} La entropía ha sido utilizada en una gran cantidad de señales biomédicas, entre ellas la saturación de oxígeno en pacientes con sospecha de SAHS. La

cuantificación de la irregularidad también ha sido aplicada a la frecuencia de pulso obtenida del registro pulsioximétrico, con el objeto de diferenciar sujetos sanos de pacientes con SAHS.

Así, Álvarez *et al.*⁷⁷ aplican CTM sobre la señal de SpO₂ en pacientes con sospecha de SAHS, obteniendo una sensibilidad del 90.1% y una especificidad del 82.9%, valores superiores a los obtenidos por los índices de desaturación clásicos. Del Campo *et al.*⁷⁶ analizan la utilidad diagnóstica de la aplicación de la entropía aproximada a la señal de saturación de oxihemoglobina en una muestra de 187 pacientes. Para un IAH ≥ 10 eventos/h se obtuvo una sensibilidad del 88.3% y una especificidad del 82.9%.

Estudios previos han aplicado métodos de análisis multivariante con la finalidad de mejorar la precisión de la prueba de oximetría en la ayuda al diagnóstico del SAHS. Olson *et al.*⁸⁰ obtienen una sensibilidad del 88.0% y una especificidad del 70.0% aplicando un método de regresión lineal por pasos sobre un conjunto de índices de oximetría formado por CT90 y el índice delta. En el estudio realizado por Magalang *et al.*⁸¹ se aplicó regresión adaptativa mediante *splines* (MARS) sobre un conjunto de índices oximétricos clásicos que incluía los índices de desaturación de oxígeno del 2%, 3% y 4% (ODI2-ODI4), los índices de tiempo acumulado con una saturación por debajo de entre el 80% y el 90% (CT80–90) y el índice delta, alcanzan una sensibilidad del 90.0% y una especificidad del 70.0%.

1.2.4.2. Estudios domiciliarios

Los modernos y portátiles sistemas de PSG y de PR permiten su empleo en el domicilio del paciente. Estos sistemas pueden, por un lado, enviar señales por modem, redes locales e incluso por internet o bien, almacenar los registros en tarjetas de memoria para su posterior volcado e interpretación.

En todo caso, debe considerarse que la realización de estudios domiciliarios en modo no vigilado, supone un incremento del número de pruebas perdidas por problemas técnicos u otras razones, obligando a su repetición. En general se estima que alrededor de un 11-15% de los estudios realizados en estas condiciones debe repetirse.⁴³ Así mismo, el consumo de fungibles es mayor y el deterioro de los equipos empleados en domicilio es más rápido que cuando son utilizados en el hospital. Por ello, debe evaluarse cuidadosamente la relación coste-eficacia en cada contexto particular. La mayor ventaja de los estudios domiciliarios es el ahorro de la cama hospitalaria y el tiempo que el técnico dedica a supervisar el estudio. A pesar de sus limitaciones, este tipo de estudios ambulatorios no supervisados se ha ido incrementando de forma progresiva para agilizar el diagnóstico del SAHS, fundamentalmente debido a la gran demanda de pruebas y la complejidad y retraso en la realización de PSG.

Otro aspecto importante es la validación de los equipos. Existen varios estudios sobre la validación de la PR para el diagnóstico del SAHS, pero muy pocos llevados a cabo en el domicilio del paciente. En el estudio de Alonso *et al.* se valida un equipo de PR como método diagnóstico de SAHS en una población respecto a la prueba diagnóstica de referencia (la PSG).⁸² Al comparar los valores obtenidos en la PR domiciliaria y la PSG, las correlaciones fueron significativas para todos los pares relacionados. Todos los pacientes incluidos presentaban una alta sospecha clínica de SAHS.

De los estudios de validación realizados en el domicilio con diferentes sistemas de poligrafía portátil, se han encontrado valores de concordancia en torno a 0.90, así como valores de sensibilidad y especificidad que varían, según el punto de corte fijado del índice de disturbio respiratorio (RDI), entre el 63% y el 95% y entre el 33% y el 93%, respectivamente.⁸³⁻⁸⁵

Otra área de interés en este campo que va más allá de la validez diagnóstica es la capacidad de ayudar en la toma de decisiones terapéuticas y de su coste-eficacia. En el estudio realizado por Masa *et al.*⁸⁶ se intenta determinar si los estudios domiciliarios monocal, mediante sonda de presión (PNH) pueden ser útiles para el diagnóstico del SAHS y para recomendar el tratamiento o no con CPAP. Los pacientes incluidos (N=787) fueron adscritos aleatoriamente a la realización de un estudio con PSG o con una PNH. Igualmente, se evaluó el resultado en función de los síntomas reflejados. Estos autores observaron que, en el grupo más sintomático, la PNH podía indicar con bastante precisión los pacientes que precisaban tratamiento con CPAP y, por tanto, podría ser de utilidad en atención primaria para un manejo inicial de los pacientes con SAHS.

La PNH es una alternativa de menor coste que la PSG para el diagnóstico de apnea obstructiva del sueño. La interpretación manual de la PNH parece tener mejor precisión diagnóstica y un coste menor que el análisis automático para los pacientes con bajo IAH. Sin embargo, la puntuación automática tiene una precisión diagnóstica y un coste similar a la calificación manual para los IAH intermedios y severos. Por lo tanto, la puntuación automática se puede utilizar adecuadamente, aunque la eficacia diagnóstica podría mejorar si se lleva a cabo la calificación manual en pacientes con IAH <15 eventos/h.

En el estudio desarrollado por Dawson *et al.*⁸⁷ se compara la precisión diagnóstica de un modelo tipo 4 con un sistema tipo 3 domiciliario para predecir el IAH medido mediante PSG en laboratorio. Para ello, emplean el ODI basado en la oximetría y el RDI basado en cuatro canales del ApneaLink Plus (ALP). El resultado fue que el RDI y el ODI medido en el domicilio en la misma noche proporcionan predicciones similares del IAH en comparación con la variación reportada noche a noche del IAH.

En el estudio de Oliveira *et al.*⁸⁸ participaron un total de 157 sujetos con SAHS (73% hombres, con edad media \pm SD de 45 ± 12 años), mostrando un IAH de 31 ± 29

eventos/h (media \pm SD). Excluyendo grabaciones inadecuadas, se obtuvieron 149 comparaciones válidas con sistemas portátiles (tipo 3) en el laboratorio y 121 en domicilio. El registro domiciliario alcanzó una sensibilidad del 96%, frente a un 95.4% en el laboratorio, y una especificidad del 64%, frente al 75% alcanzada en un entorno supervisado. Estos resultados sugieren, con mucha prudencia, la fiabilidad de los sistemas de registro portátiles en domicilio para el diagnóstico de SAHS.

Así mismo, es importante señalar que una validación llevada a cabo en una población con características particulares podría arrojar distintos resultados si se realiza en una población con características diferentes. Este sería el caso de pacientes con EPOC, dado que las particularidades propias de su enfermedad podrían condicionar la capacidad diagnóstica de las técnicas de detección de SAHS.

1.2.4.3. Diagnóstico simplificado de SAHS en presencia de enfermedades asociadas

Un área de interés en la que se demandan evidencias científicas adicionales es el diagnóstico del SAHS en presencia de enfermedades asociadas, ya que apenas hay estudios de evaluación de equipos portátiles en poblaciones con características específicas.⁸⁹ Es el caso de pacientes frágiles, especialmente ancianos⁹⁰⁻⁹³ o con obesidad mórbida,⁹⁴ pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o tras sufrir accidentes cerebrovasculares,^{95,96} en presencia de enfermedades neuromusculares, o en concurrencia con la propia EPOC.

Hay pocos estudios que hayan validado el uso de los equipos portátiles para el diagnóstico de SAHS en individuos con obesidad mórbida. Oliveira *et al.*⁹⁴ han determinado en un estudio prospectivo que los equipos portátiles son un método eficaz para el diagnóstico de SAHS en pacientes obesos con alta probabilidad clínica de la enfermedad, presentando una buena sensibilidad y especificidad en los casos graves. El estudio se realizó comparando la PSG con el dispositivo portátil STD (Stardust II)

utilizado dos noches consecutivas: en el domicilio (STDHome) y en el hospital con la PSG (PSG_STDLab). El IAH fue de 46.9 ± 30.4 eventos/h. El coeficiente de correlación intra-clase (ICC) entre el IAH_PSG y el IAH_STDLab fue de 0.92 ($p=0.0001$) y el del IAH_PSG con IAH_STDHome fue de 0.84 ($p=0.0001$). El índice *Kappa* fue 0.87 ($p>0.0001$) para los casos graves. La sensibilidad y el valor predictivo positivo aumentaron con la severidad de la enfermedad. Un gráfico de Bland-Altman demostró buena concordancia entre los métodos investigados.

En una población hipertensa, Gurubhagavatula *et al.*⁹⁶ evaluaron una estrategia basada en la utilización de parámetros clínicos y poligrafía simplificada domiciliaria en pacientes con un Epworth >10 , no teniendo en cuenta la presencia de desaturaciones para estimar las hipopneas. En el estudio polisomnográfico se tuvieron en cuenta desaturaciones del 4%. Para un IAH >30 eventos/h y somnolencia, un IAH estimado de 16 eventos/h alcanzaba una sensibilidad del 74.7%, una especificidad del 70.6% y un área bajo la curva *receiver operating characteristics* (ROC) del 0.727, si bien los autores no proporcionan la concordancia entre ambos métodos. De forma global, un punto de corte estimado de 8.9 eventos/h proporcionó una especificidad del 40% y una sensibilidad similar, con un área bajo la curva ROC (AROC) de 0.59. La combinación de la poligrafía con distintas variables clínicas proporcionó valores muy diversos. Así, empleando morfometría craneal junto con la poligrafía se obtuvo una sensibilidad del 94.2% y una especificidad de 68.9%. En general, todos los modelos empleados obtuvieron un mejor rendimiento en detectar SAHS grave. La utilidad de la poligrafía domiciliaria fue muy baja, sin mejorar notablemente al añadir variables clínicas. Esta metodología alcanzó valores de sensibilidad variando entre 62.9% y 94.2%, especificidad entre 68.9% y 84.0% y valor predictivo negativo entre 88.1% y 98.5%, en un grupo de validación independiente.

1.2.5. *Tratamiento*

El tratamiento del SAHS tiene como objetivo resolver los signos y los síntomas de la enfermedad, y normalizar la calidad del sueño, el IAH y la desaturación de hemoglobina. Asimismo, se pretende reducir el riesgo de complicaciones sistémicas y, en el área de la salud pública, disminuir los costes directos e indirectos generados por esta enfermedad. Las propuestas del espectro terapéutico planteado para el SAHS no son excluyentes ni únicas, por lo que la aproximación al tratamiento del SAHS deberá ser multidisciplinaria.⁴³

Existen medidas generales para el tratamiento del SAHS, entre las que se incluyen la higiene del sueño, la supresión del alcohol y tabaco, reducir peso y dormir en decúbito lateral. Sin embargo, sin lugar a dudas, la terapia con CPAP es el tratamiento de elección en el SAHS y la evidencia científica es, hoy día, incuestionable.⁹⁷⁻¹⁰¹

La aplicación de la CPAP da lugar a un incremento de la sección de la vía aérea superior, con un especial aumento de los diámetros transversales más que de los anteroposteriores. La aplicación de CPAP causa un incremento en la capacidad residual funcional y se ha sugerido que ello podría causar, a su vez, un incremento de los diámetros de la vía aérea superior. Obviamente, la aplicación de CPAP modifica la activación de los músculos ventilatorios, en especial los músculos espiratorios, al igual que ocurre con la ventilación a presión positiva.

La CPAP corrige las apneas obstructivas, mixtas y, en no pocas ocasiones, las centrales (muchas de ellas, aunque aparentemente centrales, son de origen obstructivo), elimina las hipopneas y debe suprimir el ronquido. Evita la desaturación de oxígeno, los despertares electroencefalográficos (arousal) secundarios a los eventos respiratorios y normaliza la arquitectura del sueño. La CPAP produce remisión de los síntomas del SAHS, disminución o eliminación de la somnolencia diurna excesiva medida con escalas

clínicas y con test de latencia múltiple del sueño, recuperación de la capacidad de atención entre otras variables cognitivas y mejoría de la calidad de vida. Además, el tratamiento con CPAP reduce el riesgo de accidentes de tráfico en pacientes con SAHS.⁹⁷⁻¹⁰¹

1.3. SAHS y EPOC

La asociación entre el SAHS y la EPOC ha sido ampliamente descrita en la literatura.¹⁰²⁻¹⁰⁵ La coexistencia de EPOC y SAHS en un mismo paciente se conoce como síndrome de *overlap*. El término fue propuesto por Flenley en 1985 para referirse a la presencia de episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea durante el sueño en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias.¹⁰⁶ Sin embargo, este término en la actualidad no es exclusivo de esta asociación y es frecuentemente utilizado en otros contextos. Recientemente, se ha acuñado en la literatura un nuevo término para designar a esta asociación: OLDOSA (*obstructive lung disease sleep apnea*).¹⁰⁷

En los últimos años, el SAHS en pacientes con EPOC ha adquirido un especial interés, más que por la frecuencia de su asociación, por la posibilidad de que el SAHS pueda modificar la historia natural de la EPOC.^{108,109}

1.3.1. Prevalencia

SAHS y EPOC se asocian con frecuencia, dado que son dos enfermedades comunes en la práctica clínica. No hay muchos estudios acerca de la prevalencia del SAHS en pacientes con EPOC, siendo los resultados descritos en la literatura muy variables en función de los criterios de selección utilizados y de la población estudiada, si bien se acepta que la prevalencia es similar a la obtenida en la población general para el mismo grupo de edad. Es importante reseñar que la mayoría de los estudios existentes se han centrado en valorar fundamentalmente la prevalencia de EPOC en pacientes con SAHS y

viceversa, pero son muy pocos los estudios que evalúan la prevalencia del síndrome de *overlap* en población general. En términos generales, la prevalencia de la EPOC en la población general se sitúa alrededor del 13.9% de los adultos en USA. Con respecto al SAHS, la prevalencia oscila entre el 9% y el 26%. Si un paciente presenta una de estas dos enfermedades, la probabilidad de que asocie la otra se encuentra alrededor del 10%.¹¹⁰

Aunque inicialmente se especuló con la posibilidad de que ambas entidades estuvieran asociadas, estudios posteriores no lo han confirmado. En un principio se indicó que la prevalencia de EPOC entre los pacientes con SAHS era algo más elevada que en la población general, posteriormente se ha observado que el SAHS no es más prevalente en individuos con EPOC que en la población general, lo cual indica que la asociación ocurre por probabilidad y no por tener una fisiopatología común.^{111,112} Se ha especulado que la alta prevalencia de SAHS observada en pacientes con EPOC es paralela al aumento de la obesidad en las sociedades occidentales.

Si bien la escasez de datos con respecto a la prevalencia del SAHS en pacientes con EPOC representa un gran desafío, la prevalencia de una EPOC no reconocida en pacientes de SAHS rara vez se ha abordado. La hipercapnia diurna, la hipertensión pulmonar y las taquiarritmias nocturnas pueden sugerir la presencia de EPOC en los pacientes con SAHS.

Un estudio realizado en población polaca mostró una prevalencia del síndrome de *overlap* en adultos mayores de 40 años del 1%.¹¹³ Otros autores, en cambio, han visto que la incidencia de SAHS en pacientes con EPOC leve parece ser la misma que en la población general, mientras que en los pacientes que requieren oxigenoterapia, la coexistencia de SAHS moderado o severo se eleva hasta un valor en torno al 16%.^{114,115} En el estudio de Soler *et al.*¹¹⁶ sobre presencia de SAHS (IAH ≥ 5 eventos/h) en pacientes con EPOC grave, la prevalencia se eleva incluso hasta el 65%. En la Tabla 2 se resumen los estudios más relevantes han aportado datos sobre prevalencia del Síndrome de *overlap*.

Tabla 2. Estudios sobre prevalencia del síndrome de *overlap* en población general.

Autor	Diseño	Ambito	Población	Gravedad de obstrucción	Metodo	Prevalencia
Sanders <i>et al.</i> ¹¹⁴ (2003)	Prospectivo	Cohorte SHHS	5954 (1132 EPOC)	FEV ₁ /FVC= 63.81 ± 6.56 %	PSG y Espirometría	4.52%
Bednarek <i>et al.</i> ¹¹³ (2005)	Transversal	Población electoral Varsovia	676 (72 EPOC)	70% leve 22% moderada 8% grave	PSG y Espirometría	1%

Sharma *et al.*¹¹⁷ trataron de determinar si la función pulmonar reducida en la enfermedad pulmonar obstructiva era un factor de riesgo independiente para el SAHS. Este estudio observacional y prospectivo utilizó el cuestionario de Berlín para determinar la probabilidad clínica *pretest* de tener SAHS, tanto en el grupo con enfermedad pulmonar obstructiva como en los controles. La prevalencia de pacientes con alto riesgo de SAHS fue mayor (55.2%) en el grupo de los casos con obstrucción al flujo aéreo, que en los controles (7.5%, $p < 0.0001$). Los sujetos con obstrucción al flujo aéreo presentaban un índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia del cuello más grande que los controles ($p < 0.01$). En cambio, no hubo diferencia en el porcentaje de FEV₁ predicho entre los pacientes con alto riesgo y bajo riesgo de SAHS en el grupo de los casos. En el análisis de la curva ROC, el FEV₁ pronosticado no fue un predictor significativo de alto riesgo de SAHS. En el análisis de regresión múltiple tampoco hubo correlación entre el FEV₁ teórico y el IAH, el índice de desaturación de oxígeno, el CT90, y la media de la saturación de oxígeno. Como conclusiones de este estudio, los autores reportan que el SAHS es común en los pacientes con EPOC o asma, aunque esta elevada prevalencia parece ser debida a la obesidad, ya que la función pulmonar reducida no es un factor de riesgo independiente para el SAHS.

Otro estudio reseñable es el realizado por Amra *et al.*¹¹⁸ con el objetivo de evaluar la relación epidemiológica entre la EPOC y el SAHS en una muestra de población persa. Se

trata de un estudio transversal donde se evaluaron 3770 individuos mayores de 15 años y seleccionados al azar que accedieron a rellenar un cuestionario respiratorio y de sueño. Los sujetos sospechosos de padecer EPOC o SAHS fueron después sometidos a una espirometría o PSG, respectivamente. Las tasas de prevalencia de SAHS, EPOC y asma fueron 4.98%, 5.7% y 3.1%, respectivamente. La regresión logística mostró asociaciones independientes entre la apnea del sueño y la EPOC, no así con el asma. Esto indica la existencia de una relación entre el EPOC y el SAHS y la necesidad de realizar más estudios para explicar posibles mecanismos patogénicos comunes involucrados en ambas enfermedades.

Uno de los objetivos del estudio realizado por Venkateswaran *et al.*¹¹⁹ sobre el síndrome de *overlap* fue determinar su prevalencia en la población. Reclutaron un total de 22 pacientes que padecían EPOC de los cuales 14 resultaron tener SAHS. La prevalencia obtenida fue de un 63.6%, mucho más elevada que en otros estudios y mayor de lo esperado dada la prevalencia de las enfermedades confluyentes. Esto podría ser debido a factores de confusión que no fueron tenidos en cuenta, como la obesidad o el padecimiento de diabetes, entre otros.

Stevelling *et al.*¹²⁰ evaluaron 177 pacientes diagnosticados de EPOC, a los que realizaron un estudio poligráfico respiratorio domiciliario (ApneaLink) encontrando que un 19% presentaban un IAH >10 eventos/h.

1.3.2. Comorbilidades compartidas entre el SAHS y la EPOC

Con frecuencia existen enfermedades concomitantes relacionadas con el SAHS y la EPOC. Algunas de ellas comparten un mecanismo fisiopatológico común, como es la inflamación sistémica.

La principal enfermedad asociada a ambas patologías es la enfermedad cardiovascular, aunque este punto se desarrollará en solitario en un apartado posterior.

Otra enfermedad común es el reflujo gastroesofágico. Es conocida la existencia de una prevalencia aumentada de reflujo en pacientes con SAHS.^{121,122} Sin embargo, también es frecuente en pacientes con EPOC.¹²³ El incremento del trabajo respiratorio, el aplanamiento diafragmático y un aumento en la presión intraabdominal y de la presión intratorácica negativa, podrían facilitar el reflujo del contenido gástrico. El tratamiento con CPAP parece que consigue reducir la intensidad del reflujo gastroesofágico tanto en pacientes con SAHS como en los que no lo padecen, mejorando los síntomas de la enfermedad.¹²⁴

De sobra es conocida la relación entre cáncer de pulmón y EPOC.¹²⁵ Sin embargo, empieza a describirse también una relación entre el cáncer y el SAHS. Parece que el estrés oxidativo, la hipoxia intermitente y la inflamación sistémica están presentes en la génesis del cáncer, aunque aún son necesarios estudios más concluyentes.¹²⁶

Ambas entidades se acompañan frecuentemente de trastornos metabólicos, como las dislipemias y/o la resistencia a la insulina. Son diversos los posibles mecanismos etiopatogénicos que intervienen en los trastornos endocrino-metabólicos, como el tabaco y la respuesta inflamatoria sistémica con intervención de diferentes citocinas. Por otro lado, los glucocorticoides sistémicos a dosis altas utilizados en el tratamiento de la EPOC grave y de las agudizaciones, suponen un factor importante en el riesgo de desarrollar ciertas alteraciones metabólicas, como la diabetes mellitus y la osteoporosis.^{127,128}

La pérdida de masa ósea y la instauración progresiva de osteoporosis es algo documentado en los pacientes con EPOC. Sin embargo, los pacientes con SAHS también tienen aumentado el riesgo de osteoporosis. Aunque el mecanismo exacto no está claro,

parece que la hipoxia repetitiva del SAHS, así como la presencia de mediadores de la inflamación, pueden afectar el metabolismo óseo e inducir la osteoporosis.^{128,129}

De igual forma, las alteraciones cognitivas descritas en pacientes con EPOC se han asociado al grado de obstrucción y a la presencia de enfermedades asociadas, entre las cuales se encuentra el SAHS, por su posible interferencia con el metabolismo cerebral, aunque apenas hay estudios realizados al respecto.¹³⁰

La ansiedad y la depresión son con asiduidad síntomas observados en pacientes con SAHS y EPOC. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los estudios confirman la existencia de una relación entre depresión y SAHS, no queda claro cuál es el factor responsable de los cambios en el estado de ánimo, ya que los indicadores de gravedad de la enfermedad, como el IAH o el índice de arousal, no siempre se relacionan con las medidas relativas al estado de ánimo. Algunos autores apuntan a la escasa calidad de sueño como factor decisivo para la presencia de los trastornos emocionales; otros, a la fragmentación del sueño, a la somnolencia diurna o a la hipoxemia o, finalmente, a factores asociados al SAHS como la obesidad y la hipertensión.¹³¹⁻¹³³ En EPOC, los síntomas de ansiedad y depresión son frecuentes en los pacientes que padecen una enfermedad severa, pero son escasamente diagnosticados y hay pocos datos publicados sobre esta asociación.

La artritis es otra patología que parece estar relacionada con la EPOC y el SAHS. Un estudio llevado a cabo en Taiwán muestra que el SAHS duplica el riesgo de desarrollar artritis reumatoide.¹³⁴ Así mismo, los investigadores encontraron un incremento similar en el riesgo de otras patologías autoinmunes. La explicación podría estar en el hecho de que las apneas del sueño instauradas de forma crónica pueden conllevar a inflamación a lo largo del tiempo de todo el cuerpo, lo que puede actuar como un desencadenante de la

artritis. Las estadísticas también demuestran que la EPOC está presente en la población con artritis con mayor prevalencia que en la población general.

Existe, por tanto, una fuerte relación entre EPOC y SAHS que va más allá de la simple interacción entre dos enfermedades muy prevalentes. La inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la hipoxia, la disfunción endotelial o la propia edad, son algunos de los agentes que contribuyen a estrechar la relación. Todo ello redundando en una amplificación de la morbimortalidad que presentan estos pacientes, lo que obliga a mantener una visión integral capaz de identificar de forma temprana al candidato y optimizar el control de ambas enfermedades.

1.3.3. Consecuencias del SAHS en pacientes con EPOC

La presencia de un SAHS en pacientes con EPOC incrementa el riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* en relación con los pacientes que solamente presentan una EPOC.

Las importantes alteraciones en el intercambio gaseoso que presentan los pacientes con SAHS y EPOC son muy evidentes al observar el trazado oximétrico, y difieren en su morfología de las observadas en estas enfermedades cuando se analizan de forma independiente.

Los pacientes con EPOC y SAHS, especialmente los que presentan hipoxemia o hipercapnia en reposo, están por tanto más predispuestos a una hipoventilación y a una hipercapnia mayor durante el sueño. Si además desarrollan apneas con hipoxemia, después del cese de la apnea, en muchas ocasiones no se recupera el grado de normoxemia en contraste con los pacientes que sólo presentan SAHS puro.

Además de las caídas en la SpO₂, habitualmente observadas en el sueño de los pacientes con EPOC, se superpone un trazado oximétrico en “dientes de sierra”, que es la

expresión de las continuas desaturaciones como consecuencia de las apneas. La gravedad de las desaturaciones está relacionada con la duración de cada apnea y la velocidad de instauración, que expresa la relación entre la caída de la SpO₂ y el tiempo empleado en ella. Además, la rapidez de la desaturación estará en función de las reservas de oxígeno de partida y de la respuesta ventilatoria del individuo, por lo que dependerá de la SpO₂ al inicio de la apnea y las características individuales del paciente. Se ha observado que la duración máxima de las apneas en los pacientes con EPOC y SAHS tiende a ser superior que en el SAHS sin EPOC asociada. Así, a la mala posición de un diafragma, aplanado por la hiperinsuflación y el aumento del trabajo respiratorio de los pacientes con EPOC, se añadiría al aumento de la carga mecánica que supone para los músculos respiratorios el hecho de luchar contra una vía aérea superior colapsada (apneas) o parcialmente colapsada (hipopneas). Todo ello contribuiría a un deterioro mayor de la musculatura respiratoria y, probablemente, a la aparición de fatiga muscular. Es por esto que los pacientes con síndrome de *overlap* desarrollan hipoxemia, hipercapnia e hipertensión pulmonar con obstrucción de menor grado, a diferencia de la EPOC clásica.¹³⁵⁻¹³⁷

Fleetham *et al.*¹³⁸ relacionaron los episodios de desaturación con despertares transitorios en la PSG; sin embargo, no se correlacionaron con la PaO₂, PaCO₂ ni la SpO₂ medidas en vigilia. Además, la administración de oxígeno suplementario no modificaba de manera significativa los despertares transitorios, la arquitectura del sueño o la eficiencia del mismo. No obstante, en relación con la oxigenoterapia nocturna existen varios estudios con resultados contradictorios.

La respuesta neuroquímica, así como una reducida capacidad compensatoria muscular y respiratoria en pacientes con síndrome de *overlap* pueden contribuir a las desaturaciones más profundas observadas durante el sueño. Los pacientes con ambas entidades presentan una mayor desaturación nocturna. Así la probabilidad de presentar un

CT90% durante más del 5% del registro es 30 veces mayor en pacientes con ambas entidades, habiéndose descrito también una menor saturación media.¹¹⁴

En el estudio de Lacedonia *et al.*¹³⁹ se evaluaron retrospectivamente 720 pacientes consecutivos remitidos por sospecha de SAHS y que también se habían realizado una espirometría y gasometría. De acuerdo con los resultados de las pruebas de función respiratoria se dividieron en 3 grupos: SAHS, síndrome de *overlap* y EPOC. El grupo del síndrome de *overlap* mostró un menor nivel de PaO₂ diurna y un CT90 más elevado que los pacientes con SAHS. Un análisis multivariante mostró que en la PaO₂ diurna de este grupo se correlacionaba con la edad, el FEV₁ y el CT90. También en el SAHS se encontró la misma correlación junto con el IMC.

En pacientes con EPOC las desaturaciones aparecen predominantemente en la fase REM, son de carácter persistente, con gran variabilidad noche a noche, apareciendo predominantemente en las formas moderadas y graves de la enfermedad y en los pacientes con fenotipo de bronquitis crónica. El acúmulo de las secreciones puede ser otro de los factores a tener en cuenta; en pacientes con este fenotipo pueden producirse tapones de moco en las vías aéreas con la consecuente reducción de la ventilación alveolar.

Hay pocos datos acerca de si un determinado fenotipo se asocia más frecuentemente con la presencia de un SAHS. En este sentido, en los resultados del estudio *COPDgene* se evidenció que los pacientes con fenotipo bronquitis crónica presentaban una prevalencia de SAHS de un 22.4% vs. un 14.4% en los que no cumplían dicho criterio ($p < 0.002$).¹⁴⁰ Estos hallazgos son coincidentes con la idea inicial del paciente bronquítico crónico, que desatura episódicamente por la noche en relación fundamentalmente con la fase REM.¹⁴⁰ De igual forma Izquierdo *et al.*¹⁴¹ en el estudio de la caracterización de los diferentes fenotipos descritos por GesEPOC, encuentran que la prevalencia de SAHS fue más frecuente en el fenotipo bronquitis crónica frente al enfisema y EPOC–asma (23.6%, 4.9%

y 12.5%, respectivamente, $p < 0.001$). Otros autores también han planteado la presencia de patrones clínicos que comparten determinadas características, es el caso del subgrupo que asociaría bronquitis crónica, IMC elevado, SAHS y diabetes.

En los estudios de cohorte de control para múltiples factores de confusión, la gravedad inicial del SAHS predijo un riesgo posterior mayor de diabetes de nueva aparición.¹⁴²

La EPOC no se ha relacionado con el riesgo de trastornos metabólicos; Sin embargo, el llamado fenotipo *blue bloater*, caracterizado por la bronquitis crónica y el IMC alto puede ser particularmente predispuesto a desarrollar SAHS y enfermedades metabólicas. El SAHS se considera un factor de riesgo independiente para la resistencia a la insulina.^{143,144}

Además de los factores de riesgo comunes para el SAHS en los adultos, como la obesidad, las alteraciones de la vía aérea superior y la agregación familiar, entre los pacientes con EPOC, el tabaquismo activo, el edema periférico y los corticosteroides orales aumentan el riesgo de eventos de apnea obstructiva. Cuando está presente en los pacientes con EPOC, la obesidad es un factor clave para los trastornos respiratorios del sueño, acelerando la hipertensión pulmonar y el síndrome de hipoventilación-obesidad, independientemente de la gravedad de la obstrucción del flujo de aire.¹⁴⁵

El desarrollo de hipoventilación alveolar crónica en pacientes con SAHS y EPOC que además presentan obesidad se asocia con un mayor descenso de las cifras de PaO_2 durante el sueño. Así mismo la hipoventilación alveolar está relacionada con el descenso de los valores de FEV_1 y FVC de la espirometría y no con los de FEV_1/FVC .¹⁴⁶

En un estudio realizado en 30 pacientes con síndrome de *overlap* la disminución de la eficiencia del sueño se correlacionó con el grado de hiperinsuflación y no con el IAH o la hipoxemia nocturna.¹⁴⁷

En el estudio de Wiriyaporn *et al.*¹⁴⁸ recientemente publicado, se intenta demostrar cómo las alteraciones en la mecánica pulmonar producidas por la EPOC influyen en la severidad del SAHS. Para ello se calculó una constante de tiempo derivada de la presión espiratoria obtenida a partir de los datos polisomnográficos del paciente junto con otros datos destacables. El resultado fue que los pacientes con la constante de tiempo más elevada (lo que puede relacionarse con un mayor hiperinsuflación) tenían más probabilidades de padecer un SAHS más severo.

En el *Wisconsin Sleep Cohort*, un IAH >5 eventos/h era tres veces más probable en fumadores actuales que en los no fumadores. En dicho estudio, además, los fumadores de más de dos paquetes/día (40 cigarrillos) tenían una *odds ratio* de 6.74 para un IAH >5 eventos/h.¹⁴⁹

Sanders *et al.*, en su estudio con cerca de 6000 pacientes de la cohorte del *Sleep Heart Health Study* (SHHS), observó que los pacientes EPOC sin SAHS presentaron una disminución del tiempo total de sueño, aunque sin diferencias en cuanto a la latencia, la eficiencia, la distribución de las fases del sueño o los arousal.¹¹⁴

En el SHHS, que es el mayor estudio realizado hasta la fecha, no se encontró una mayor prevalencia de SAHS en pacientes con EPOC leve ni un aumento de la somnolencia medida por la escala de Epworth. Sin embargo, los pacientes con obstrucción al flujo aéreo y un RDI mayor de 10 tenían mayores puntuaciones en la escala de Epworth, menor tiempo de sueño total y de eficiencia del sueño y eran más propensos a tener desaturaciones. La limitación de este estudio es que la mayoría de los pacientes tienen obstrucción al flujo aéreo leve y el porcentaje de pacientes con SAHS grave era escaso.¹⁵⁰

Hay incluso medicamentos usados para el tratamiento del EPOC que pueden influir en la interacción entre las dos enfermedades. Destaca el papel de los corticoesteroides, ampliamente usados en la EPOC, que predisponen a la obesidad central con la

consecuente obstrucción de la vía aérea. También la retención de líquidos, la miopatía y la alcalosis metabólica que pueden producir los corticoesteroides, contribuyen al desarrollo del SAHS.¹⁴⁵

La coexistencia de un SAHS favorece el desarrollo de insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda en pacientes con EPOC. En ese sentido, la utilización de benzodiazepinas y la ingesta de alcohol favorecería esta situación independientemente del grado de obstrucción bronquial.

Podemos decir, por tanto, que la presencia de SAHS en un paciente con EPOC predispone a la hipercapnia e hipoxemia independientemente de la función pulmonar, tanto de forma aguda como crónica.

1.3.4. *EPOC, SAHS y enfermedad cardiovascular*

Frente a la controversia acerca del binomio asociación/causalidad entre ambas entidades, en los últimos años ha ido tomando fuerza la idea de que la presencia de un SAHS en pacientes con EPOC, tiene implicaciones pronósticas, especialmente en relación con las enfermedades cardiovasculares.

Ambos procesos comparten en común ciertos factores como el hábito tabáquico, la obesidad y su distribución corporal, aunque la pérdida de peso que presentan algunos pacientes con EPOC se comporta como un factor de protección para el desarrollo de un SAHS. El tabaco se ha asociado a una mayor prevalencia de ronquido y de SAHS, por su acción inflamatoria sobre la vía aérea y por otra parte indirectamente incrementaría el riesgo cardiovascular y la morbimortalidad.

En el estudio *COPDgene* encuentran una asociación entre el SAHS y las diversas enfermedades cardiovasculares, aunque la combinación de bronquitis crónica y SAHS

parece tener un efecto diferencial cuando se evalúan las diversas enfermedades cardiovasculares.¹⁵¹

Se encuentra ampliamente aceptado que tanto la EPOC como el SAHS asocian un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares. Ambas patologías pueden considerarse como enfermedades asociadas a inflamación sistémica. Los mecanismos básicos que estarían en relación con un incremento del riesgo cardiovascular tanto en pacientes con SAHS como en EPOC serían la inflamación, la disfunción endotelial vascular y el desarrollo de aterosclerosis.

La inflamación parece desempeñar un papel fundamental en la asociación entre ambas entidades y los fenómenos cardiovasculares. Ambas comparten en común la hipoxia como característica relacionada con el estrés oxidativo, así como unas mismas vías patogénicas. Los mecanismos exactos por los que ambas entidades pueden presentar un aumento del riesgo cardiovascular son desconocidos, no existiendo estudios acerca de la interacción de ambos procesos en el desarrollo de la inflamación.

Por otra parte, apenas se han estudiado las implicaciones de la asociación de dos modelos de hipoxia claramente distintos: hipoxia crónica e hipoxia intermitente, además de las implicaciones que pueda tener la propia fragmentación del sueño. A ello se añade el hecho de la gran diversidad de criterios a la hora de establecer como definir el modelo de desaturador nocturno en el paciente con EPOC. Muy probablemente, una de las definiciones más utilizadas es la que considera como desaturador nocturno a aquel paciente que permanece más del 30% del registro con una saturación inferior al 90%.

Los pacientes con SAHS presentan episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea con hipoxia y reoxigenación durante las apneas e hipopneas, produciendo de este modo un aumento de la rigidez arterial, aumento de la presión arterial y de la actividad simpática.

Esta hipoxemia nocturna repetida y prolongada puede tener una asociación en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y arritmias cardíacas recurrentes. Varios estudios han demostrado que el riesgo de tener HAP en pacientes con SAHS se incrementa si coexiste con una obstrucción al flujo aéreo subyacente, hipoventilación crónica, hipoxemia u obesidad.^{106,152,153} Sin estas condiciones, la hipertensión pulmonar no es común incluso en pacientes con SAHS solamente. Se ha descrito que un 16% de los pacientes con un SAHS podrían tener HAP, mientras que en el síndrome de *overlap* la HAP podría alcanzar un 86%.¹⁵⁴

Se han observado elevaciones de la presión arterial pulmonar (PAP) durante el sueño en pacientes con EPOC. Diferentes estudios encuentran elevaciones entre 10 y 20 mmHg de la PAP en pacientes con EPOC durante el sueño REM. De manera complementaria, se ha visto que los pacientes con EPOC tienen un número mayor de arritmias cardíacas, fundamentalmente extrasístoles.^{137,155,156}

Estas elevaciones de la presión arterial pulmonar durante el sueño REM en pacientes con EPOC suelen coincidir con las caídas de la SpO₂. Fletcher *et al.*^{33,157} estudiaron una serie de pacientes con EPOC y pO₂ en vigilia mayor de 60 mmHg y los dividieron en “desaturadores” y “no desaturadores”. Se observó que en el primer grupo los pacientes tenían en reposo unos valores de presión arterial pulmonar y de resistencias vasculares pulmonares más elevados, aunque se desconoce si podría llegar a desarrollarse una HAP permanente al igual que ocurre en los pacientes con SAHS.

Con respecto a la prevalencia de la HAP hay pocos estudios al respecto, siendo elevada cuando se asocia SAHS y EPOC, mientras que tan solo es de un 16% cuando el paciente tiene únicamente un SAHS, ya que como se ha dicho previamente en este último caso la prevalencia de HAP es escasa.^{145, 158, 159}

Kessler *et al.*¹⁶⁰ desarrollaron un estudio donde compararon la hemodinámica pulmonar en pacientes con SAHS y EPOC frente a pacientes con SAHS puro. En el primer grupo se obtuvieron valores de PAP y de resistencias vasculares pulmonares más elevados que en el segundo grupo, aunque sin diferencias entre el gasto cardiaco. Es frecuente que los pacientes EPOC desarrollen HAP y *cor pulmonale* en las fases avanzadas de su enfermedad, cuando el FEV₁ y la PaO₂ son muy bajos. Por ello llama la atención en la serie de Kessler *et al.* que los pacientes con SAHS y EPOC asociado presentan HAP con unos valores de FEV₁ del 52% del previsto y una PaO₂ media de 66 mmHg.¹⁶⁰

El mayor grado de hipoxemia nocturna en pacientes con SAHS y EPOC respecto a pacientes con una sola afección se asocia a una mayor resistencia vascular pulmonar y sobrecarga de presión en cavidades derechas durante el sueño.

Tanto la hipoxemia como la hipercapnia diurna han demostrado ser predictores de insuficiencia cardiaca derecha y por lo tanto deben ser considerados marcadores de mal pronóstico.¹⁶¹

Los pacientes con síndrome de *overlap* también presentan un aumento del riesgo de las alteraciones del ritmo cardiaco. Hay un aumento señalado en las contracciones ventriculares prematuras en pacientes con EPOC y desaturaciones nocturnas. Además, el SAHS ha demostrado ser un factor de riesgo para la fibrilación auricular tras una ablación. Sin embargo, la asociación del SAHS con la fibrilación auricular de nueva aparición ha sido objeto de debate debido a la variable confusora de la obesidad. Un estudio de 2873 pacientes mostró una mayor incidencia de fibrilación auricular de inicio reciente observada en los pacientes con síndrome de *overlap* en comparación con aquellos con EPOC y SAHS solo.¹⁶² Se consideró que la hipoxemia repetida, la remodelación cardíaca

y las alteraciones de las medidas de presión cardiopulmonares pueden ser factores contribuyentes.

La presencia de SAHS no reconocido en pacientes con EPOC puede potenciar la inflamación sistémica y puede acelerar la progresión de la aterosclerosis coronaria, conduciendo a un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹³⁵

Los pacientes con EPOC presentan niveles más altos de neutrófilos circulantes, IL-6, proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y TNF- α . Esta inflamación sistémica podría estar en la base patogénica de las alteraciones cardiovasculares de los enfermos con EPOC. Todos ellos son mediadores biológicos que también intervienen en la relación del SAHS con la enfermedad cardiovascular. Así, la hipoxemia nocturna contribuye a la elevación del TNF- α tanto en pacientes con SAHS como con EPOC, independientemente de la obesidad. Tanto el TNF- α como las citoquinas relacionadas con el mismo favorecen la migración de neutrófilos a la vía aérea superior, hallazgo citológico descrito en el esputo inducido de los pacientes que solapan ambas entidades. En este sentido, en pacientes con ambas entidades el mantener una situación de hipoxia crónica intermitente podría tener un efecto adicional sobre los niveles de TNF y en el que también podría contribuir la privación crónica de sueño.

La PCR ejerce muy diversos efectos en la biología endotelial, favoreciendo un fenotipo proinflamatorio y proaterogénico, considerándose en la actualidad un marcador sistémico del proceso inflamatorio. Se ha observado que los pacientes con EPOC, a diferencia de lo que sucede en fumadores sin obstrucción al flujo aéreo, presentan valores de PCR en sangre elevados que se consideran de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La PCR se muestra como predictor del riesgo de hospitalización, de las exacerbaciones y de la mortalidad en pacientes con EPOC y también se encuentra elevada en pacientes con SAHS, habiéndose descrito una correlación

entre los niveles de PCR y la severidad del SAHS, si bien la obesidad parece actuar como una variable confusora.^{163,164}

Son varios los estudios en SAHS y EPOC donde se ha demostrado el aumento de la rigidez arterial como factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular a través de varios mecanismos fisiopatológicos.¹⁶⁵ Es posible que la coexistencia de ambas enfermedades en un mismo paciente haga que este riesgo aumente de manera exponencial.

El estudio realizado por Shiina *et al.*¹⁶⁶ trató de ver si los pacientes SAHS y EPOC presentaban un aumento de la rigidez arterial en comparación con los que solo tenían SAHS puro. Una de las conclusiones obtenidas fue que la disminución de la función pulmonar puede considerarse factor de riesgo independiente en pacientes con SAHS para el aumento de la rigidez arterial. Además, se observó que los pacientes con síndrome de *overlap* tenían aumentada la rigidez arterial sin aumento de la hipoxemia nocturna o la inflamación, lo que podría contribuir al aumento del riesgo cardiovascular.

En este estudio, se observó una correlación significativa entre la relación FEV₁/FVC y la velocidad de la onda de pulso braquial-tobillo (baPWV) independientemente del IAH. El resultado fue que la baPWV fue significativamente mayor en sujetos con EPOC y SAHS que en sujetos con SAHS solo. Por tanto, se puede deducir que este aumento de la rigidez arterial en el síndrome de *overlap* puede contribuir al menos en parte al aumento exponencial del riesgo cardiovascular observado en estos sujetos.

Los datos epidemiológicos muestran una fuerte asociación entre el SAHS y la hipertensión arterial incidente, con tasas de prevalencia de en torno al 45%.¹⁶⁷ El SAHS también es común en la hipertensión refractaria. En la EPOC, la prevalencia de hipertensión es similar a la de la población general y los pacientes con síndrome de *overlap* tienen las mismas cifras que los pacientes con solo SAHS,¹⁶⁸ si bien en otros

estudios han encontrado que en el síndrome de *overlap* hay una mayor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes.¹²⁰

La rigidez arterial actúa como factor de riesgo cardiovascular aumentando la postcarga cardíaca, disminuyendo el suministro de sangre coronaria y aumentando la lesión del endotelio vascular. Este aumento en la postcarga eleva los niveles de péptido natriurético tipo B en sangre y provoca una hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La disfunción endotelial es considerada un indicador subclínico de enfermedad vascular que aparece normalmente antes de que aparezcan los signos clínicos de enfermedad cardiovascular. Pocos estudios se han focalizado en la relación entre la disfunción endotelial y la EPOC. Además, hay evidencias de que tanto los pacientes con EPOC como con SAHS tienen alterado el sistema neurovegetativo.¹⁶⁹ En la EPOC se ha descrito un incremento de las sustancias reactivas de oxígeno debidas a la existencia de hipoxemia, evidenciado tanto *in vitro* como *in vivo*. La presencia de sustancias reactivas de oxígeno promovería la aterosclerosis a través de la estimulación de la angiogénesis. Otro aspecto de interés es el incremento de la rigidez de la pared arterial, descrita en ambos procesos y que su asociación parece intensificar pudiendo favorecer el fenómeno de la aterosclerosis. La inflamación y el estrés oxidativo producen una disfunción endotelial, y la combinación de estos mecanismos produce el desarrollo de arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular. La superposición de los mecanismos inflamatorios en ambas enfermedades indica que existe una vía inflamatoria común.

Los pacientes con EPOC y SAHS presentan una mayor actividad simpática, evaluada por la variabilidad de la frecuencia cardíaca, mostrando valores más elevados de potencia en la banda de bajas frecuencias (LF) y de la relación entre la potencia a bajas y a altas (HF) frecuencias (*LF/HF ratio*). De igual forma esta disfunción autonómica parece tener un mayor impacto sobre la tolerancia al esfuerzo, que mejoraría tras iniciar

tratamiento con CPAP. Todo lo anteriormente referido apoya que estos pacientes tengan incrementado el riesgo cardiovascular.

Por todo ello en los últimos años varios autores han intentado demostrar si la coexistencia de ambas entidades (SAHS y EPOC) puede producir un aumento exponencial del riesgo cardiovascular que tienen por separado.

1.3.5. EPOC, SAHS y mortalidad

Estudios clínicos han mostrado como los pacientes con EPOC y SAHS presentan tanto una mayor mortalidad global como cardiovascular que los pacientes con EPOC.^{170,171}

Los pacientes con SAHS no tratado presentan un aumento del riesgo de hipertensión, insuficiencia cardíaca, derrame cerebral y mortalidad. Los pacientes con SAHS grave no tratado tienen una mayor incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales después del ajuste por factores preexistentes de riesgo cardiovascular. Así, Marín *et al.*¹⁷¹ en una cohorte de pacientes con SAHS seguidos durante nueve años, los pacientes con EPOC y SAHS presentaron un riesgo relativo de muerte de 1.79 (1.16, 2.77), siendo las causas cardiovasculares y pulmonares las más frecuentes de mortalidad, incluso ajustado por la gravedad de la EPOC. Por otra parte, los pacientes con EPOC y SAHS, mostraron además una mayor probabilidad de presentar exacerbaciones que requirieran hospitalización, con una probabilidad de 1.7 (1.21, 2.38) con respecto a los pacientes que solamente presentaban EPOC.

Entre más de 10000 personas remitidas para realizar un estudio del sueño, la hipoxemia nocturna, una característica fisiopatológica importante del SAHS, estuvo fuertemente ligada a la muerte súbita cardíaca, especialmente durante la noche, con los factores de riesgo independiente de bien establecidos.¹⁷²

McNicholas *et al.*¹⁷³ comprobaron que los pacientes ingresados por una agudización de EPOC, especialmente si se acompañaba de hipoxemia e hipercapnia durante el día, tenían un mayor riesgo de muerte al compararlos con un grupo control de la misma edad. Aunque morir durante el periodo nocturno no implica necesariamente morir durante el sueño, la mayoría de las muertes tendían a producirse durante la última parte de la noche, que es precisamente cuando el sueño REM es más prevalente. Las muertes fueron particularmente altas entre los llamados *blue bloaters*, de donde se puede especular que muchos de ellos podrían haber tenido un SAHS asociado.

Del mismo modo los pacientes con SAHS también han mostrado fallecer de forma desproporcionada durante la noche en comparación con grupos control que presentan más riesgo durante la mañana.¹⁷⁴

En su estudio Shepard *et al.*¹⁷⁵ sobre pacientes EPOC encontraron un aumento de las demandas de oxígeno del miocardio en las desaturaciones durante sueño REM, lo cual indica que el efecto de la hipoxemia en la circulación coronaria podría contribuir a la mortalidad nocturna en pacientes con EPOC.

Otros autores han evidenciado que la asociación de SAHS en pacientes con EPOC incrementa el riesgo de mortalidad casi en siete veces.¹⁷⁶ El análisis de los pacientes ingresados por insuficiencia respiratoria hipercápica aguda permitió evidenciar que la mortalidad tras el alta hospitalaria era mayor en los pacientes que presentaban ambas enfermedades. La mayor mortalidad puede atribuirse a un mayor remodelamiento del ventrículo derecho que presentarían estos pacientes como consecuencia de tener mayores desaturaciones y mayor rigidez arterial.

Parece incluso que el SAHS puede influir en las exacerbaciones de la EPOC contribuyendo a un deterioro de la función pulmonar más acelerado y asociado con mayor mortalidad. Existen estudios recientes donde se relacionan parámetros pulmonares con un

aumento de mortalidad en los pacientes con SAHS. Marcadores como el FEV₁ o la historia de tabaquismo han demostrado un aumento en la mortalidad de pacientes con SAHS.^{170,177}

En el estudio publicado por Campos-Rodríguez *et al.*¹⁷⁸ sobre la mortalidad del SAHS una de las variables con especial relevancia fue el FEV₁. En dicho estudio, se pone de manifiesto el valor bajo de FEV₁ como predictor de mortalidad. Las tasas de supervivencia acumulada en pacientes con SAHS y EPOC fueron significativamente más bajas que las de los pacientes con SAHS solo.

Del mismo modo en el estudio publicado por Sampol *et al.*¹⁷⁹ en pacientes con SAHS ingresados por IRA hipercápnica el deterioro de la función pulmonar y las cifras bajas de PaO₂ fueron unos de los predictores de desarrollo de IRA hipercápnica y la EPOC resultó un factor de riesgo de mortalidad.

En cuanto al tratamiento con CPAP en el estudio de Machado *et al.*¹¹⁵ se encontró que el tratamiento con CPAP se asoció con una mayor supervivencia en pacientes con SAHS moderado a grave y EPOC con hipoxemia. Los sujetos con síndrome de *overlap* y CPAP obtuvieron una supervivencia del 71% frente al 26% del grupo sin tratar ($p < 0.01$).

También se ha demostrado que los pacientes EPOC con SAHS no diagnosticado consumen más recursos sanitarios cuando se comparan después de instaurado el tratamiento tras el diagnóstico y además se ha demostrado que la morbimortalidad es superior a la que presentarían estas entidades por separado. Sin embargo, y a pesar de todos estos datos, se ha diagnosticado y tratado a menos del 10 % de esta población.¹⁸⁰

1.3.6. Diagnóstico del SAHS en pacientes con EPOC

La metodología estándar de diagnóstico de SAHS es la PSG hospitalaria independientemente de la presencia de comorbilidades. Sin embargo, el diagnóstico del

SAHS en pacientes con EPOC reviste diferentes problemas. En primer lugar, su propia sospecha clínica. En la práctica, el reconocimiento de la existencia de un SAHS en pacientes con EPOC en muchas ocasiones está infravalorado, a pesar de que los pacientes con EPOC a menudo presentan sintomatología en relación con trastornos de la calidad del sueño. En este sentido, parece necesario preguntar a los pacientes con EPOC sobre la calidad del sueño, su grado de somnolencia diurna, cefalea matutina, y otros síntomas característicos.

No se recomienda realizar una PSG nocturna en pacientes con EPOC de manera rutinaria. Estaría indicada ante la existencia de una alta sospecha clínica de SAHS: presencia de somnolencia excesiva diurna, apneas nocturnas observadas o cefalea matutina, entre otras. En este contexto tan especial, los test simplificados de *screening* de SAHS podrían ser muy útiles para detectar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de padecer la enfermedad, limitando el número de PSGs completas necesarios.

Además de la sospecha clínica, en pacientes con EPOC, la PSG nocturna estaría indicada si existe *cor pulmonale* o policitemia.² De igual forma, la presencia de un deterioro clínico desproporcionado a su función pulmonar, con presencia de una somnolencia excesiva diurna, policitemia o hipertensión pulmonar con una PaO₂ basal mayor de 60 mmHg, orientan hacia el diagnóstico de un SAHS.

La eficacia de los diferentes procedimientos diagnósticos alternativos a la PSG para el diagnóstico del SAHS en pacientes con enfermedades asociadas no está bien establecida, debido fundamentalmente a que existen muy pocos estudios, tanto a nivel hospitalario como domiciliario. Este aspecto es más remarcable en pacientes con EPOC, dadas las importantes repercusiones que tiene su asociación en cuanto a su morbilidad y mortalidad. De ahí la necesidad de que se realicen estudios para evaluar la utilidad de las técnicas diagnósticas alternativas a la PSG en este grupo de pacientes.

1.3.6.1. Diagnóstico en base a la sintomatología clínica

Como ocurre en el propio SAHS, la sintomatología clínica por sí sola no presenta una buena sensibilidad/especificidad diagnóstica en pacientes con EPOC. Venkateswaran *et al.*¹¹⁹ evaluó la utilidad de los predictores clínicos de SAHS en estos pacientes, no encontrado diferencias entre padecer síndrome de *overlap* y padecer exclusivamente EPOC que facilitarían su diagnóstico. Los autores concluyen por tanto que los predictores clínicos no son útiles para evaluar la probabilidad diagnóstica de SAHS en este tipo de pacientes.

1.3.6.2. Cuestionarios de screening de SAHS en pacientes de EPOC

Se han utilizado diversos cuestionarios clínicos para valorar la capacidad de predicción de SAHS en pacientes con EPOC, como el SACS (*sleep apnea clinical score*), el cuestionario de Berlín y el cuestionario de Epworth.³⁰ En el estudio de Costa *et al.*,³⁰ los tres cuestionarios se emplearon en 91 pacientes con EPOC. Un total de 14 pacientes (15.4%) tenían una alta probabilidad de SAHS de acuerdo al cuestionario SACS y 32 (32.5%) según el cuestionario de Berlín, mientras que 37 (40.7%) presentaban somnolencia excesiva diurna según la escala ESS. De los 24 pacientes que realizaron PSG, el SAHS fue confirmado en 5 (20.8%). Por tanto, de acuerdo a los criterios de la AASM, los cuestionarios de Berlín y Epworth no predecían adecuadamente el SAHS en presencia de EPOC asociada. El rendimiento del cuestionario SACS fue significativamente mayor, con un área bajo la curva ROC de 0.82 (IC95% 0.61-0.94, $p=0.02$).

1.3.6.3. Dispositivos portátiles simplificados. Poligrafía respiratoria y oximetría.

De forma generalizada, en la actualidad hay una tendencia hacia la realización de estudios simplificados en el domicilio en pacientes con sospecha elevada de SAHS. Sin embargo, esta disposición está condicionada a la ausencia de enfermedades asociadas,

como es el caso de la EPOC. Recientemente, el *American College of Physicians* señalaba en su guía de consideraciones clínicas, que la efectividad de los sistemas portátiles para la detección de SAHS en pacientes con comorbilidades, tales como la EPOC, insuficiencia cardíaca o enfermedades neurológicas, era desconocida.¹⁸¹ De hecho, hay muy pocos estudios que evalúen la utilidad de la información obtenida mediante técnicas simplificadas de caracterización de SAHS en pacientes con EPOC.¹⁸²⁻¹⁸⁷ En la Tabla 3, se muestran las principales características de los estudios centrados en la evaluación de la capacidad diagnóstica de los métodos abreviados más empleados: PR y oximetría.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Una de las primeras aproximaciones a la utilidad diagnóstica de la oximetría nocturna en pacientes con enfermedades respiratorias fue realizada por Pépin *et al.*,¹⁸² tratando de evaluar el comportamiento diagnóstico del índice delta en diferentes enfermedades respiratorias. El número de pacientes con EPOC incluidos en el estudio era muy pequeño (8 sujetos), aunque dichos pacientes presentaron un valor del índice delta muy bajo en relación con las otras enfermedades respiratorias analizadas.

Oliveira *et al.*¹⁸³ evaluaron la utilidad de un polígrafo respiratorio (*Stardust*) en pacientes con EPOC. El estudio se realizó inicialmente en 72 pacientes, en estadios II y III de GOLD, pero por dificultades durante el registro, finalmente se incluyeron únicamente 26 pacientes. El ICC entre el IAH derivado de la poligrafía respiratoria y el de la PSG estándar fue de 0.61 (0.28-0.8) a nivel hospitalario y de 0.47 (0.11-0.72) en el domicilio del paciente. La correlación entre domicilio y hospital del IAH estimado fue de 0.47 (0.1-0.7). El análisis gráfico mostraba una tendencia a sobreestimar el IAH en los casos leves y a infravalorarlo en los casos más graves. Los autores concluyen que no hay suficientes evidencias significativas que permitan apoyar la utilización de este procedimiento diagnóstico en estos pacientes.

Tabla 3. Estudios centrados en el diagnóstico simplificado de SAHS en pacientes con EPOC que emplean dispositivos simplificados en los que se incluye la oximetría nocturna.

Autor	Diseño	Ámbito	Población	Método
Pépin <i>et al.</i> ¹⁸² (1991)	Prospectivo	Servicio de neumología del Hospital de Grenoble (Francia)	26 pacientes (8 con EPOC)	Oximetría nocturna hospitalaria (análisis matemático de la señal, índice delta)
Oliveira <i>et al.</i> ¹⁸³ (2012)	Prospectivo	Servicio de neumología de la clínica UNISFEP (Brasil)	26 pacientes con EPOC	Poligrafía respiratoria
Scott <i>et al.</i> ¹⁸⁴ (2014)	Retrospectivo	Servicio de rehabilitación del Monte Sinaí (Montreal, Quebec)	59 pacientes con EPOC	Oximetría nocturna hospitalaria (análisis visual)

Scott *et al.*¹⁸⁴ realizaron un estudio con el objetivo de desarrollar unos criterios generales para la interpretación de la oximetría nocturna mediante su análisis visual por profesionales no expertos y de este modo evaluar su fiabilidad para el diagnóstico de SAHS en pacientes con EPOC avanzada. Estos criterios consistieron en la caracterización visual del registro nocturno de oximetría mediante la identificación y cuantificación de los siguientes parámetros: número de *eventos* de desaturación (desaturaciones $\geq 4\%$ en 30 minutos vistos en una escala de tiempo de 2 horas), cuantificación de *patrones* de desaturación (≥ 3 ciclos de desaturaciones similares en un periodo de 15 minutos) y estimación de la media de saturación en cada *patrón*. Usando este método, un paciente sería identificado como SAHS si presentaba una media de $SpO_2 < 90\%$ y uno de los dos criterios siguientes: 4 o más *eventos* y/o 12 o más *patrones*. Considerando como un SAHS la presencia de un IAH ≥ 15 eventos/h, Scott *et al.*¹⁸⁴ obtuvieron una precisión del 59%, con una sensibilidad y especificidad del 59% y 60% respectivamente. El área bajo la curva ROC fue de 0.57. Se consiguió identificar correctamente el SAHS en un 55% de los casos diagnosticados por PSG y excluir al 64%. El estudio incluía pacientes con insuficiencia

respiratoria, si bien el análisis por separado no aportó diferencias. Los autores concluyen que el análisis visual del trazado oximétrico en pacientes con EPOC moderado-a-severo tenía un modesto valor diagnóstico.

La EPOC y el SAHS representan dos modelos distintos de hipoxia crónica. Mientras que los pacientes con SAHS exhiben un patrón intermitente de desaturación, los pacientes con EPOC muestran, como consecuencia de la hipoventilación, unas desaturaciones más mantenidas en el tiempo. La coexistencia de ambas entidades hace que las desaturaciones sean más intensas. Por ello, el papel de la oximetría como método de ayuda en el diagnóstico del SAHS en pacientes con EPOC tiene una limitación fundamental: las desaturaciones que presentan estos pacientes durante el sueño se deben fundamentalmente a episodios de hipoventilación o trastornos V/Q y no a fenómenos apneicos.¹⁸⁶

Sin entrar a analizar el rendimiento diagnóstico, el estudio de Tamai *et al.*¹⁸⁷ evalúa si la gravedad de la EPOC está asociada con el SAHS mediante el examen de la oximetría nocturna como alternativa a la PSG completa. Los pacientes con EPOC completaron una oximetría nocturna domiciliaria, pruebas de función pulmonar, una prueba de evaluación de la EPOC, una escala de somnolencia de Epworth y hospitalaria de ansiedad y depresión y una escala para evaluar la gravedad de la EPOC. Se analizaron retrospectivamente los datos para evaluar la correlación entre el ODI y cada una de las variables clínicas y se evaluaron los predictores del ODI ≥ 15 eventos/h. En total, se incluyeron 103 pacientes. Tanto el FEV₁ como el FEV₁/FVC se correlacionaron positivamente con el ODI. Los autores realizaron un análisis de regresión logística univariante, encontrando que el FEV₁ teórico y el FEV₁/FVC eran predictores de ODI ≥ 15 eventos/h.

En los escasos estudios presentes en la literatura,¹⁸⁵ los dispositivos simplificados como la PR o la oximetría nocturna han alcanzado un rendimiento diagnóstico pobre o moderado en la detección de SAHS en presencia de EPOC. Estos trabajos han empleado

simplemente un análisis visual del perfil de saturación nocturna o índices de oximetría convencionales. Sin embargo, las técnicas de procesado de señal y los métodos automáticos de reconocimiento de patrones podrían incrementar significativamente la capacidad diagnóstica de la oximetría nocturna en la detección de esta patología en pacientes con EPOC.

1.4. Reconocimiento automático de patrones en señales biomédicas

Los métodos de procesado automático de señales habitualmente comprenden cuatro etapas bien diferenciadas^{188,189}: (I) pre-procesado, (II) extracción de características, (III) selección de características y (IV) reconocimiento de patrones.

La etapa de pre-procesado permite acondicionar la señal, es decir, eliminar los artefactos y ruido que típicamente se añaden a la información biomédica durante el proceso de adquisición. A continuación, en la etapa de extracción de características, se pretende extraer información de diferente naturaleza mediante técnicas que aborden el procesado de la señal desde distintos enfoques, con la intención de obtener la mayor cantidad posible de información útil y complementaria. Posteriormente, se selecciona el subconjunto óptimo de características que contenga, de forma conjunta, mayor información en la ayuda al diagnóstico del problema bajo estudio (por ejemplo, el SAHS), aplicando diferentes métodos de reducción de dimensionalidad. Finalmente, se desarrollan métodos de reconocimiento de patrones, los cuales pueden aplicarse desde dos enfoques diferentes: (I) clasificación, que puede ser tanto binaria (patológico vs. no patológico) como multiclase (diferentes categorías de gravedad), o (II) regresión, para la estimación de una variable continua (como puede ser el IAH). Los modelos basados en la clasificación binaria no proporcionan información sobre el grado de afectación de la

enfermedad en el paciente. Por otro lado, los modelos de regresión permiten tanto estimar la variable clínica bajo estudio como aplicar con posterioridad puntos de corte para determinar diferentes grados de severidad. Dentro de las técnicas de reconocimiento automático de patrones que permiten un enfoque de estimación de variables continuas se encuentran las redes neuronales.

1.4.1. Redes neuronales

Las redes neuronales artificiales (RN) son algoritmos matemáticos desarrollados para llevar a cabo una determinada tarea o función específica. Se caracterizan por su capacidad de procesar la información de forma paralela. Presentan grandes posibilidades de aplicación en el campo del procesamiento estadístico de señales, ya que permiten la implementación de transformaciones no lineales.¹⁸⁸

La estructura elemental de una RN es la neurona, también llamada perceptrón o nodo, que constituye una unidad fundamental de cálculo. Las RN están formadas por múltiples nodos o perceptrones, interconectados entre sí, que se organizan en distintos niveles o capas, formando una estructura masivamente paralela.^{188,190} La primera capa es la denominada capa de entrada. Sus neuronas procesan directamente los elementos del vector o patrón de características que se aplican como información de entrada a la red. A su vez, la salida de cada una de las neuronas en esta capa alimenta a cada una de las neuronas en la capa posterior, dando lugar a una estructura distribuida altamente compleja. Las capas intermedias se denominan capas ocultas, mientras que la última capa de la red se denomina capa de salida. Esta última capa, proporciona el valor de salida de la misma y, por tanto, la predicción final de la RN.^{188,190}

Existen diferentes tipos de RN, que se diferencian entre sí en su arquitectura (estructura e interconexión interna de capas y nodos) y en las funciones de activación (el

tipo de transformación que se aplica a los datos): perceptrón multicapa (MLP), función de base radial (RBF), probabilísticas (PNN), de regresión general (GRNN), entre otras. La RN de tipo MLP es probablemente la más empleada en aplicaciones médicas de forma general y en el contexto de la apnea del sueño en particular.¹⁸⁸

En el diseño y optimización de una RN se suceden distintas etapas. En una primera fase, se busca la estructura más adecuada para resolver el problema planteado. En este sentido, tanto el número de capas ocultas como el de nodos en cada una de las capas pueden variar, constituyendo parte del diseño de la RN. En segundo lugar, se busca optimizar los pesos de la red. A este proceso se le denomina entrenamiento de la red. Por último, se procede a evaluar la generalización de la red neuronal, la cual debe realizarse con un conjunto de datos independiente para evitar el sesgo en los resultados.

Para determinar el número óptimo de capas ocultas y de neuronas, así como el valor de otros parámetros libres de la RN como el grado de regularización, es necesario utilizar un conjunto independiente de datos o aplicar técnicas de validación cruzada sobre la población de entrenamiento para evitar posibles sesgos, es decir, la optimización de la RN para un conjunto particular de datos, lo que impediría la generalización (utilidad universal) del modelo predictivo.^{188,190}

El entrenamiento de la RN constituye la fase más importante en el diseño de la misma. Su objetivo es adaptar la RN al problema bajo estudio. El procedimiento del entrenamiento puede ser supervisado, no supervisado o reforzado. El método más empleado es el del aprendizaje supervisado. Para aplicar este procedimiento, se debe disponer de un conjunto de patrones de entrada y sus correspondientes salidas conocidas. Cada patrón de entrada representa a un sujeto, mientras que la salida sería su diagnóstico o el valor de la variable clínica bajo estudio. En función de estos pares, se modifican los pesos de las sinapsis para ajustar la entrada a cada salida. Este proceso es iterativo y trata

de minimizar una función de error a determinar por el usuario que diseña la RN, típicamente el gradiente del error (*gradient descent*).¹⁹⁰ Para evitar el ampliamente conocido sobre-entrenamiento (*overfitting*), es importante que el conjunto de datos de entrenamiento sea suficientemente amplio, de forma que suponga una buena representación del problema a ser resuelto por la RN.¹⁸⁸

Los pesos son los parámetros que deben ajustarse durante el proceso de entrenamiento para conseguir una capa de salida de resultados que coincida con los observados. Durante el entrenamiento, los pesos se asignan inicialmente de forma aleatoria. Posteriormente, se presentan a la red estos pares y se calcula el error cometido entre el valor de salida proporcionado por la red y el valor verdadero. El valor de los pesos se modificará buscando minimizar la función de error. Este proceso se repite durante un número de iteraciones que ha de ser fijado por el diseñador. Una vez finalizado el entrenamiento, los pesos ya poseen un valor determinado. Es decir, se dispone de una RN capaz de llevar a cabo la tarea para la que fue diseñada.

En una tercera fase, para estimar la capacidad real de predicción de la RN, se debe llevar a cabo un proceso de validación o test independiente. Para ello, se aplica la RN diseñada/optimizada sobre un nuevo conjunto de datos, para los que también se conoce su salida esperada, pero que no han sido utilizados previamente en el entrenamiento. Muchos de los estudios publicados en la literatura tienen la limitación de no tener un grupo de validación o test independiente. En otras ocasiones, especialmente cuando la muestra disponible tiene un tamaño pequeño, se puede recurrir a utilizar técnicas de validación cruzada (*hold-out*, *leave-one-out*) u otros métodos como *bootstrapping*. La validación cruzada consiste en dividir el conjunto de datos en k partes, repitiendo k veces un ciclo en el que se entrena con $k-1$ partes y se hace el test con la parte que se ha “dejado fuera”.

Típicamente, el valor final de la métrica de rendimiento/optimización se calcula la media de los k subconjuntos de test.¹⁸⁸

1.4.2. *Redes neuronales en el contexto de la ayuda al diagnóstico del SAHS*

Las RN han sido empleadas en muy diversos campos, entre ellos el de la medicina, destacando el desarrollo de sistemas expertos para la ayuda a la toma de decisiones clínicas.¹⁸⁸ En el contexto del SAHS, se han utilizado de forma muy diversa.^{191,192} Por ejemplo, las redes neuronales han permitido automatizar la estadificación de las fases de sueño en los estudios de PSG,¹⁹³ así como detectar eventos apneicos^{194,195} y clasificarlos como centrales, obstructivos o mixtos.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ En cuanto a la clasificación automática de SAHS, se han aplicado RN sobre diversos parámetros clínicos y antropométricos como ayuda diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de padecer la patología, obteniendo una sensibilidad y especificidad moderadas,¹⁹⁹ así como sobre diferentes señales biomédicas, entre las que destacan la oximetría,²⁰⁰⁻²⁰³ el ECG²⁰⁴ y el flujo aéreo.^{205,206}

La SpO₂ obtenida mediante oximetría nocturna es, probablemente, la señal biomédica más utilizada en la implementación de RN en el contexto de la ayuda al diagnóstico del SAHS.²⁰⁰⁻²⁰³ Éste enfoque ha demostrado ser muy eficiente en el diseño de clasificadores automáticos a partir de características derivadas de la señal de SpO₂. El tipo de redes empleadas y las características extraídas de esta señal han sido muy diversas. Marcos *et al.*²⁰¹ implementaron un clasificador binario basado en una RN MLP con características no lineales (entropía aproximada, medida de tendencia central y complejidad) derivadas de la SpO₂ como entradas a la red, obteniendo una precisión diagnóstica del 85.5 %, una sensibilidad del 89.8% y una especificidad del 79.4%, valores superiores a los obtenidos por los índices oximétricos clásicos. La utilización de una RN

de tipo RBF,²⁰⁰ con las mismas variables de entrada, proporcionó resultados muy similares a los obtenidos por la red MLP.

Una de las principales limitaciones de este tipo de redes es el sobre-entrenamiento. El entrenamiento de la red mediante inferencia Bayesiana permite controlar el riesgo de sobre-entrenamiento y proporciona una evaluación cuantitativa de la influencia de las variables de entrada en la decisión proporcionada por la red. En este sentido, se ha evaluado este tipo de entrenamiento en clasificadores MLP para la ayuda al diagnóstico del SAHS, demostrándose su efectividad frente al entrenamiento convencional.²⁰²

Recientemente, Li *et al.*²⁰⁷ han desarrollado un sistema de clasificación de pacientes en 6 categorías de severidad de SAHS (IAH \geq 5, 10, 15, 20, 25, 30 eventos/h) empleando redes neuronales MLP. Las redes neuronales están alimentadas con un total de 22 variables de entrada, resultantes de la combinación de características procedentes de la oximetría nocturna y de datos clínicos, anatómicos y demográficos. Los autores implementan una RN de clasificación binaria (patológico vs. no patológico) para cada uno de los puntos de corte, reportando valores de sensibilidad y especificidad variando entre 95.12%-98.31% y 62.81%-72.02%, respectivamente, y áreas bajo la curva ROC entre 0.904 (IAH \geq 5 eventos/h) y 0.954 (IAH \geq 30 eventos/h). De forma similar, Gutiérrez-Tobal *et al.*²⁰⁸ han evaluado recientemente una RN MLP de entrenamiento bayesiano diseñada para clasificar pacientes con sospecha de SAHS en los 4 grupos típicos de severidad de la enfermedad (no SAHS, leve, moderado y severo). Para ello, emplean como entradas a la RN características en el dominio del tiempo (lineal y no lineal) y de la frecuencia, así como el ODI3 convencional, derivadas de la señal de oximetría obtenida en el propio domicilio del paciente. La RN alcanzó precisiones diagnósticas del 92.1%, 85.8% y 70.9% para los puntos de corte de SAHS de 5, 15 y 30 eventos/h,

respectivamente, siendo superada por un enfoque de *boosting*, especialmente para los grupos de mayor severidad (precisión de 92.9%, 87.4% y 78.7%, respectivamente).

La mayoría de los estudios realizados como método de ayuda en el diagnóstico del SAHS en pacientes con sospecha clínica moderada-alta han tenido una finalidad clasificatoria: ausencia *vs.* presencia de la enfermedad. Sin embargo, son muy pocos los trabajos que han tenido como objetivo principal la estimación directa del IAH. Este aspecto tiene un gran interés, dada la importancia del IAH como marcador de la severidad de la enfermedad y su utilidad a la hora de tomar una decisión terapéutica. Marcos *et al.*²⁰³ publicaron en el año 2012 un estudio orientado a estimar el IAH mediante una RN empleando el registro de SpO₂ obtenido de la propia PSG realizada de forma supervisada en el ámbito hospitalario. En dicho estudio, se diseñó una RN MLP compuesta por 3 capas y 40 nodos ocultos. El IAH estimado por la red alcanzó un ICC con respecto al IAH polisomnográfico de 0.91. Para un umbral diagnóstico de SAHS determinado por un IAH ≥ 15 eventos/h, la RN alcanzó una sensibilidad del 94.8%, una especificidad del 90.91% y un AROC de 0.93. Este estudio tiene dos connotaciones relevantes que reseñar. La primera consiste en que los valores oximétricos se extraen de la señal perteneciente a la polisomnografía estándar y no mediante un equipo portátil independiente. En segundo lugar, el estudio se realiza en un contexto hospitalario supervisado, con lo que no es posible analizar de forma veraz su utilidad como test simplificado en el domicilio. Otros autores han valorado la correlación de diferentes índices de oximetría convencionales con el IAH de la PSG, como el índice delta ($r = 0.59$)²⁰⁹ y ODI3 ($r = 0.886$),²¹⁰ aunque sin realizar una estimación directa del IAH mediante análisis multivariante de características procedentes de la oximetría nocturna.

Finalmente, es importante destacar que las RN apenas han sido utilizadas en el ámbito de la EPOC. Así, se han empleado RN para predecir los valores gasométricos

arteriales a partir de sangre venosa en pacientes con EPOC agudizado²¹¹ o en la ayuda a la clasificación automática de las alteraciones ventilatorias a partir de la espirometría, obteniendo una precisión diagnóstica del 97.3%.²¹²

2. HIPÓTESIS

La EPOC y el SAHS son dos enfermedades respiratorias frecuentes en la práctica clínica que asocian una gran morbilidad, especialmente en la esfera de las enfermedades cardiovasculares. Su coexistencia supone un incremento significativo de la mortalidad y tiene importantes repercusiones socio-sanitarias. Por tanto, facilitar el acceso al tratamiento a los enfermos de EPOC con sospecha de SAHS permitiría incrementar la calidad de vida de estos pacientes, así como mejorar la gestión de los recursos sanitarios.

La PSG nocturna es el método de referencia en el diagnóstico del SAHS, pero presenta ciertos inconvenientes, ya que sigue siendo un procedimiento complejo, laborioso y del que se dispone en pocos centros hospitalarios. Por otro lado, la demanda de estudios polisomnográficos se ha incrementado en los últimos años y la infraestructura disponible es todavía insuficiente. Por tanto, sería deseable disponer de métodos de diagnóstico más simples en su manejo, accesibles y menos costosos, que permitan la toma de decisiones terapéuticas sin pérdida de eficacia con respecto a la PSG.

Dentro de las estrategias más ampliamente extendidas para encontrar nuevas alternativas en el diagnóstico del SAHS se incluye el análisis de un grupo reducido de señales cardiorrespiratorias. El objetivo es disminuir al mínimo la complejidad del proceso

de detección de la enfermedad. Dentro del ámbito de las técnicas de despistaje, la pulsioximetría ha sido una de las señales biológicas más exhaustivamente estudiadas como herramienta diagnóstica, fundamentalmente por su accesibilidad, bajo coste y portabilidad.

En las dos últimas décadas, las técnicas de procesado de señales biomédicas y las herramientas basadas en algoritmos de reconocimiento automático de patrones se han convertido en instrumentos de gran ayuda en la toma de decisiones clínicas. Entre ellas, las RN han sido ampliamente utilizadas para el desarrollo de sistemas automáticos de ayuda al diagnóstico, demostrando gran utilidad en la detección del SAHS.^{188,200-203}

Este tipo de estrategias tiene numerosas ventajas: comodidad, accesibilidad, escaso coste económico, permite la realización en el domicilio del paciente y su análisis es de carácter automático. Sin embargo, son pocos los estudios realizados acerca de la utilidad de métodos alternativos a la PSG para simplificar el diagnóstico de SAHS cuando existen enfermedades asociadas,^{213,214} especialmente la EPOC,¹⁸²⁻¹⁸⁴ siendo los resultados poco satisfactorios. De forma similar, la mayoría de estudios han sido realizados dentro del entorno hospitalario, sin validar la metodología de forma domiciliaria. En el caso particular de la oximetría, la presencia de comorbilidades podría disminuir su precisión diagnóstica a causa de los frecuentes episodios de desaturación nocturna típicos de los pacientes con EPOC. Esto ha hecho que la AASM no recomiende la utilización de procedimientos simplificados domiciliarios en pacientes con comorbilidad. De ahí, la necesidad de aportar nuevas evidencias científicas sobre la validez del análisis automático de la oximetría portátil para detectar SAHS en este tipo de pacientes.

La presente Tesis Doctoral se ha desarrollado bajo la hipótesis de que el empleo de una RN basada en características espectrales y no lineales de la señal de oximetría nocturna adquirida mediante un oxímetro portátil puede ser de utilidad para el diagnóstico del SAHS tanto en pacientes sin EPOC como en pacientes con EPOC.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Analizar la utilidad de una red neuronal basada en la oximetría nocturna portátil para el diagnóstico automático de SAHS en el hospital y en el domicilio, estudiando cómo influye en su rendimiento diagnóstico la presencia de una EPOC asociada.

3.2. Objetivos específicos

Para alcanzar el objetivo general de la Tesis Doctoral, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Comparar el grado de concordancia a nivel hospitalario entre el IAH derivado de la PSG y el estimado por la RN basada en la oximetría nocturna portátil en pacientes con sospecha de SAHS con y sin presencia de EPOC asociado.

2. Comparar el grado de concordancia a nivel domiciliario entre el IAH derivado de la PSG y el estimado por la RN basada en la oximetría nocturna portátil no supervisada en pacientes con sospecha de SAHS con y sin presencia de EPOC asociado.
3. Comparar la correlación alcanzada por la RN con la obtenida por los índices de oximetría convencionales en los grupos de pacientes con y sin EPOC, tanto en el hospital como en el domicilio.
4. Analizar el grado de concordancia entre el hospital y el domicilio del IAH estimado por la RN en pacientes con y sin EPOC.
5. Valorar la precisión diagnóstica alcanzada por la RN en función de los umbrales diagnósticos típicos de SAHS en los grupos de pacientes con y sin EPOC, tanto a nivel hospitalario como domiciliario.
6. Comparar la concordancia y el rendimiento diagnóstico del IAH estimado por la red neuronal con respecto al alcanzado por los índices oximétricos clásicos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Sujetos de estudio. Criterios de inclusión.

En la presente Tesis Doctoral se han analizado tres grupos de pacientes. El primer grupo de estudio estaba formado por sujetos que fueron remitidos de forma consecutiva a la Unidad de Sueño y Ventilación del Hospital Universitario Río Hortega entre el 10 de Junio y el 2 de Diciembre de 2013, por presentar sospecha clínica moderada-alta de padecer SAHS, independientemente de padecer EPOC. Se consideraron como criterios de inclusión presentar uno o varios de los siguientes síntomas: hipersomnolencia diurna, fuertes ronquidos y procesos de ahogo o episodios de cese respiratorio referidos por un acompañante o por el propio paciente acompañados de despertares nocturnos y/o cansancio matutino. Este grupo se utilizó para diseñar y entrenar la RN, denominándose “grupo de entrenamiento”.

Una vez diseñada la RN, el algoritmo matemático fue aplicado a dos grupos adicionales de sujetos con objeto de evaluar su generalización. El periodo de inclusión de pacientes en esta segunda parte del estudio estuvo comprendido entre el 3 de Diciembre de

2013 y el 3 de Febrero de 2015. El primero de estos dos grupos estaba compuesto por sujetos remitidos de forma consecutiva a la unidad del sueño por sospecha moderada-alta de SAHS y que cumplían la condición de no presentar una EPOC. El segundo grupo estaba constituido por pacientes que acudieron a la consulta general de neumología para valoración de su EPOC y que presentaban sospecha clínica moderada-alta de padecer SAHS. Como criterios de inclusión/exclusión (grupo EPOC y grupo NO EPOC, respectivamente), se consideró EPOC a la presencia de síntomas, antecedentes de tabaquismo y presentar en la espirometría post-broncodilatadora una relación FEV₁/FVC <70%. El estudio polisomnográfico se realizó dentro del mismo período anteriormente citado.

Se han considerado los siguientes criterios de exclusión como motivo para ser descartado del estudio: (I) tener menos de 18 años de edad, (II) estar diagnosticado de enfermedades neuromusculares, insuficiencia respiratoria crónica o trastornos severos del ritmo de vigilia-sueño, (III) estar diagnosticado previamente de SAHS o en tratamiento con CPAP, (IV) presentar un síndrome de apnea del sueño de predominio central en el estudio polisomnográfico o (V) no firmar el consentimiento informado.

Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron por escrito el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (CEIC 7/13). Los derechos de los pacientes estuvieron en todo momento protegidos por la declaración de Helsinki.

4.2. Procedimientos y variables clínicas

A todos los sujetos se les realizaron de forma protocolizada las siguientes pruebas y/o determinaciones:

- Historia clínica y exploración física, en las que se recogieron antecedentes clínicos, índice de comorbilidad de Charlson, exposición al tabaco y diagnóstico de EPOC, así como el tratamiento médico que realiza.
- Historia clínica en relación con los trastornos respiratorios del sueño, que incluyó la escala de somnolencia de Epworth y el cuestionario de Berlín.
- Exploración funcional pulmonar, que incluyó espirometría basal y post-broncodilatadora, volúmenes pulmonares y difusión pulmonar.
- PSG nocturna.
- Oximetría hospitalaria y domiciliaria.

4.2.1. Historia clínica

En todos los pacientes se registraron los datos de edad, sexo, hábito tabáquico, alcohol, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cuello, perímetro abdominal, estilo de vida, hábitos de sueño, enfermedades asociadas y tensión arterial.

En relación a las enfermedades del paciente, se calculó el índice de comorbilidad de Charlson. Esta medida valora la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades del sujeto. Inicialmente diseñado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para la supervivencia a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos para el cálculo de costes a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria. El índice asigna a cada uno de los procesos determinados un peso (puntuación de 1 a 6) en función del riesgo relativo de muerte, que se transforma en una puntuación global mediante la suma de pesos.

Como parte de la evaluación de la sospecha clínica de padecer un trastorno respiratorio del sueño, se aplicó el cuestionario de Berlín a cada paciente. El cuestionario

de Berlín es un test simple autoadministrado y específico para personas que padecen SAHS. Identifica a los pacientes con alto riesgo de SAHS y además busca una relación clínica entre la apnea del sueño y la hipertensión. Para ello, evalúa la presencia, frecuencia y comportamiento de los ronquidos, somnolencia o fatiga al despertarse, así como el historial de HTA y/o obesidad.

La somnolencia diurna fue evaluada mediante la escala de somnolencia de Epworth. Su uso y reproducibilidad han sido bien validados en diferentes alteraciones del sueño incluyendo el SAHS. Proporciona una puntuación total correspondiente a la posibilidad de dormirse en ocho situaciones habituales de la vida diaria, puntuándose cada una de ellas de 0 a 3, dependiendo de la posibilidad de dormirse. La puntuación total de la escala puede oscilar de 0 a 24.

4.2.2. Exploración funcional pulmonar

Las pruebas de función pulmonar (*Master screen* PFT, Jaeger) se realizaron en el laboratorio de pruebas funcionales respiratorias del Hospital Universitario Río Hortega con personal entrenado y experimentado. Se comprobó que todas las espirometrías cumplieran los criterios de aceptabilidad de la maniobra propuestos por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).²¹⁵ Como variables de interés de la espirometría se consideraron las siguientes: FVC en valores absolutos y porcentaje (espirometría basal y post-broncodilatadora), FEV₁ en valores absolutos y porcentaje (espirometría basal y post-broncodilatadora), relación FEV₁/FVC (basal y post-broncodilatadora) y porcentaje de mejoría del FEV₁ y de la FVC. En relación con la EPOC, se analizaron los diferentes fenotipos de la enfermedad según la guía GesEPOC.⁶

4.2.3. *Polisomnografía nocturna*

La PSG nocturna se realizó mediante un polisomnógrafo Compumedics E Series (Compumedics Limited, Victoria, Australia). Se incluyó el registro de EEG, EOG, EMG, flujo aéreo mediante termistor y sonda de presión, movimientos toraco-abdominales, sumatorio toraco-abdominal, ECG, pulsioximetría, ronquido, posición corporal y registro continuo mediante video. El estudio polisomnográfico fue analizado de acuerdo a los criterios de la AASM de 2007⁶⁴ y siempre fue analizada manualmente por un único especialista de la Unidad del Sueño. Se definió como apnea la reducción discernible de flujo aéreo (>90%) de 10 o más segundos de duración e hipopnea a una reducción discernible del flujo aéreo o de las bandas toraco-abdominales, (>30% y <90%), acompañada de una desaturación mayor del 3% y/o de la presencia de un arousal. El IAH fue calculado como el sumatorio común del número de apneas e hipopneas dividido por el número total de horas de sueño. Se consideró como registro válido si el paciente había dormido más de tres horas y haber entrado en fase REM.

Para cada PSG, se consideraron las siguientes variables: calidad del registro, fases de sueño, tiempo de latencia al sueño y a la fase REM, índice de apnea (obstructiva y/o central), índice de hipopnea, IAH y eventos respiratorios en relación con el decúbito supino. Se registró el número de arousals y su naturaleza (espontáneos, respiratorios o en relación con los movimientos de piernas). Con respecto a la señal de SpO₂ de la PSG estándar, se evaluó la saturación basal, media, mínima, ODI3, ODI4 y CT90.

El IAH derivado de la PSG se estableció como variable dependiente del estudio, empleándose como variable objetivo durante el entrenamiento y la validación de la red neuronal. Se consideró como SAHS de carácter leve presentar un IAH entre 5 y 15 eventos/h, SAHS moderado presentar un IAH entre 15 y 30 eventos/h y SAHS grave si el paciente presentaba un IAH ≥ 30 eventos/h.

4.2.4. Registro de pulsioximetría portátil

Para la realización de los registros de pulsioximetría se utilizó un pulsioxímetro portátil Nonin WristOx2 3150 (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA). Se consideró como válido un registro mayor de tres horas. La señal de SpO₂ del pulsioxímetro, tanto la obtenida en el hospital como en el domicilio, se analizó de forma independiente a la PSG, desconociéndose el resultado de la misma. Los registros domiciliarios erróneos/no válidos no se repitieron y no fueron incluidos en el estudio. Todos los índices de desaturación convencionales (ODI3, ODI4 y CT90) fueron calculados *offline* aplicando las definiciones estándar descritas en la literatura.⁸¹ Los algoritmos fueron programados empleando el software de análisis matemático y estadístico MATLAB R2015a (8.5.0.197613).

4.3. Metodología

4.3.1. Protocolo de los estudios de sueño

A todos los pacientes se les realizó simultáneamente un estudio polisomnográfico nocturno y una pulsioximetría nocturna, siendo en ambos casos el tiempo de registro idéntico. De forma randomizada, bien el día anterior o el posterior a la PSG, se realizó de nuevo un estudio pulsioximétrico en el domicilio del paciente. En ambos casos, hospital y domicilio, el registro de pulsioximetría se realizó con el mismo dispositivo portátil. Cuando en primer lugar se realizaba el estudio en el domicilio, el paciente era citado previamente en la Unidad del Sueño para recoger el pulsioxímetro y recibir información oral y escrita sobre cómo utilizar el dispositivo, devolviéndolo a la Unidad el día en que era citado para realizar la PSG y pulsioximetría simultánea hospitalaria. Los pacientes que inicialmente realizaron la pulsioximetría nocturna en el hospital, eran informados sobre la utilización del oxímetro en ese momento y se llevaban el dispositivo portátil a su domicilio al finalizar el registro polisomnográfico, para realizar la prueba la noche

siguiente en su propio domicilio y devolver el dispositivo al día siguiente en la Unidad del Sueño. En los pacientes con EPOC la PSG nocturna se realizó en una fase estable.

4.3.2. *Procesado automático de la señal de oximetría*

Los métodos de procesado automático de la señal de SpO₂ aplicados comprenden cuatro etapas bien diferenciadas: (I) preprocesado, (II) extracción de características, (III) selección de características y (IV) reconocimiento de patrones (red neuronal). En primer lugar, se realizó una etapa de preprocesado para acondicionar la señal de saturación de oxihemoglobina y eliminar cualquier artefacto relacionado con pérdidas de contacto con el sensor. A continuación, se extrajeron características de la señal de SpO₂ de diferente naturaleza mediante técnicas que abordan el procesado de esta señal desde distintos enfoques, con la intención de obtener la mayor cantidad posible de información útil y complementaria. Posteriormente, se seleccionó el subconjunto óptimo de características que contenía de forma conjunta mayor información en la ayuda al diagnóstico del SAHS. Finalmente, se diseñó y entrenó un modelo de reconocimiento automático de patrones, en este caso una RN de estimación del IAH. El modelo diseñado se aplicó a dos poblaciones distintas para su evaluación independiente. En la Figura 2 se muestra un diagrama de flujo que ilustra las etapas de procesado automático aplicadas sobre la señal de SpO₂.

4.3.2.1. *Preprocesado de la señal de SpO₂*

Los registros de oximetría fueron exportados desde el oxímetro portátil a un ordenador empleando el software nVision® de Nonin para su posterior análisis *offline*. Estos registros presentaban artefactos (muestras perdidas de valor cero) debidas a pérdida de contacto con el sensor a causa de movimientos del paciente. Los registros de SpO₂ fueron preprocesados para eliminar estos artefactos: (I) las muestras nulas fueron

eliminadas, concatenando la última y la primera muestra válida antes y después del artefacto; (II) si la diferencia entre ambas muestras válidas era superior al 4%/s, lo que implicaría una desaturación que realmente no se produjo, la señal era interpolada empleando una interpolación lineal.⁸¹ En la Figura 3, se muestra un ejemplo representativo de registro de oximetría realizado en el domicilio del paciente, antes y después del preprocesado.

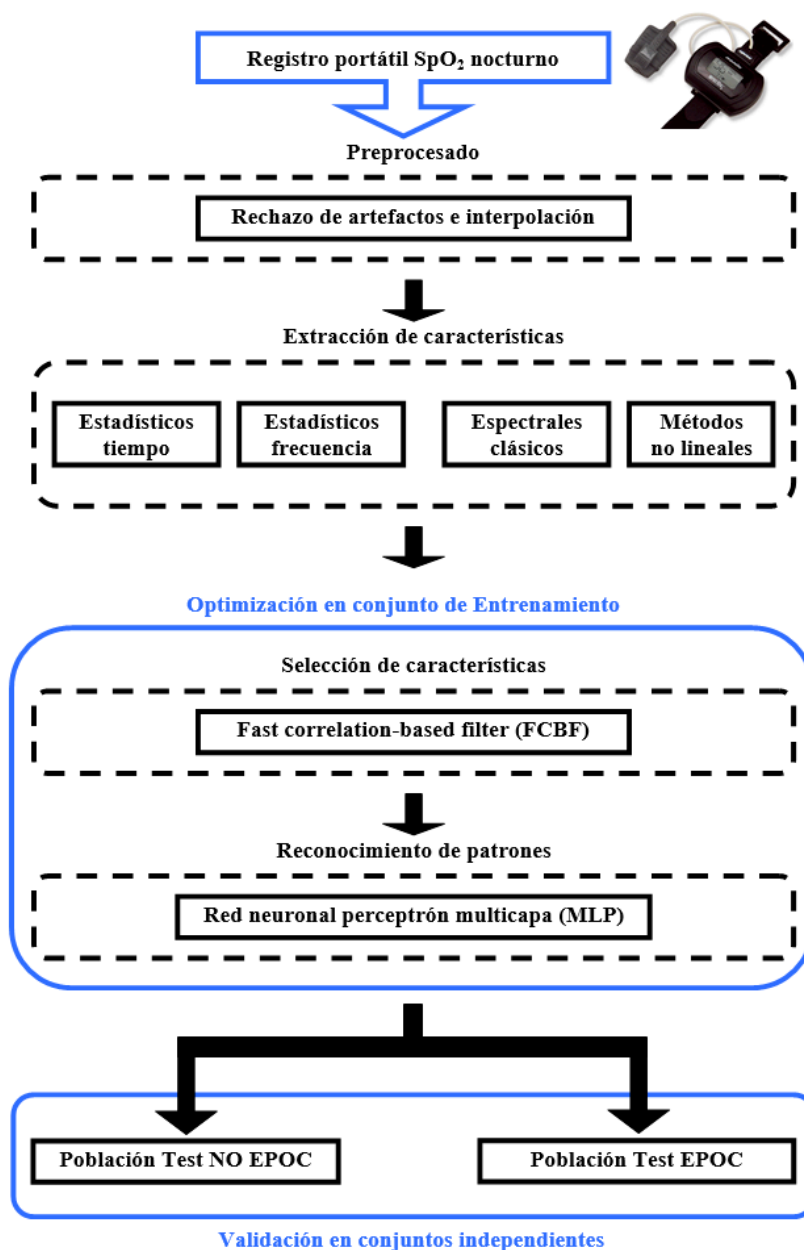


Figura 2. Diagrama de flujo de la metodología de procesamiento automático de la señal de SpO₂.

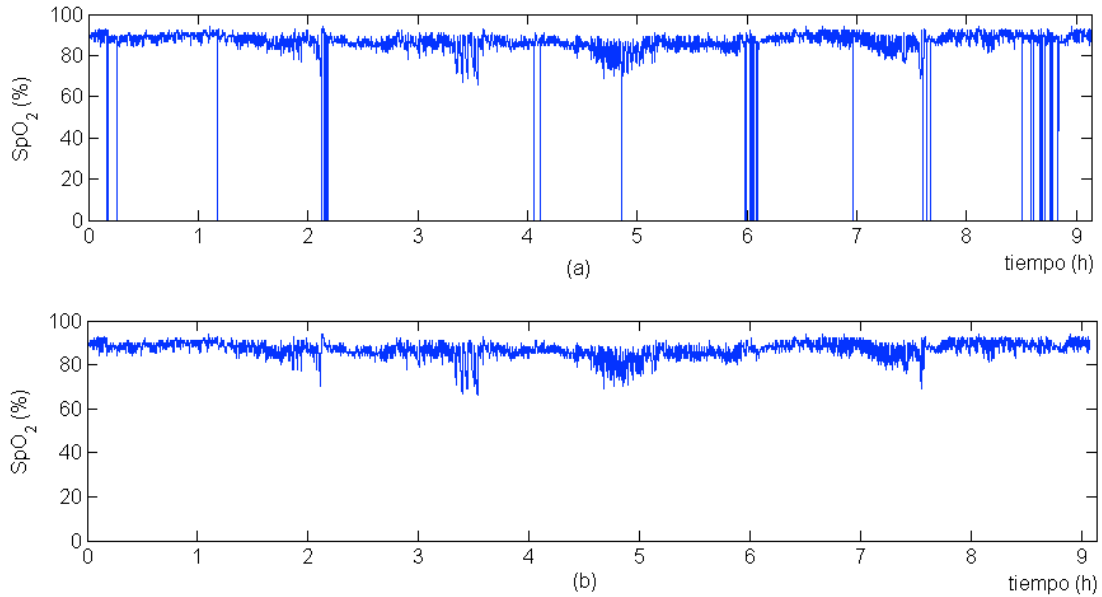


Figura 3. Ejemplo de registro nocturno de SpO₂ realizado en el domicilio del paciente (a) antes y (b) después de la etapa de preprocesado para la eliminación de muestras no válidas.

4.3.2.2. Extracción de características

A. Parámetros espectrales convencionales

En este proyecto se ha aplicado una ventana deslizante de Hanning de longitud $L = 512$ muestras, con solapamiento del 50% y transformada discreta de Fourier (DFT) de 1024 puntos para estimar la densidad espectral de potencia (PSD) de cada registro de SpO₂ mediante el método de Welch.²¹⁶ A continuación, se especifican los parámetros extraídos de la PSD de cada registro bajo estudio¹⁸⁹:

- Potencia total de la señal (P_T). Se calcula como el área total bajo la función de la PSD:

$$P_T = \sum_{f_i=0\text{Hz}}^{f_s/2} PSD(f). \quad (1)$$

- Amplitud de pico (PA). Es la potencia en valor absoluto asociada a la componente frecuencial dominante de la señal y viene determinada por el

máximo del espectro en la banda de frecuencias de interés 0.014 – 0.033 Hz definida por *Zamarrón et al.*⁷⁴:

$$PA = \max_{PSD} \{PSD(f)\}, f(\text{Hz}) \in [0.014 - 0.033]. \quad (2)$$

- Potencia relativa en la región de interés (P_R). Viene dada por la relación entre la potencia en la banda de frecuencias de interés y la potencia total de la señal:

$$P_R = \frac{\sum_{f_i=0.014}^{0.033} PSD(f_i)}{\sum_{f_i=0}^{f_s/2} PSD(f_i)}. \quad (3)$$

B. Frecuencia mediana

- La frecuencia mediana (MF) es un estadístico en el dominio de la frecuencia que permite caracterizar de forma global toda la información espectral contenida en la PSD. MF se define como la componente espectral para la cual la potencia total de la señal se reparte al 50% a ambos lados de la misma en el espectro de frecuencias. Matemáticamente, MF se define mediante la siguiente expresión^{217,218}:

$$0.5 \sum_{f_i=0\text{Hz}}^{f_s/2} PSD(f_i) = \sum_{f_i=0\text{Hz}}^{MF} PSD(f_i). \quad (4)$$

C. Entropía espectral

La entropía espectral (SE) es un parámetro estadístico en el dominio de la frecuencia que permite caracterizar el comportamiento oscilatorio de una serie temporal. La definición de SE se basa en la entropía de Shannon y, por lo tanto, también se puede interpretar como un parámetro de cuantificación del desorden relacionado con la forma de la PSD^{217,218}:

$$SE = -\sum_j p_j \ln(p_j), \quad (5)$$

donde

$$p_j = \frac{P_j}{\sum_j P_j}, \quad (6)$$

es el valor normalizado del espectro en cada componente frecuencial, de forma que la PSD se convierte en una función de densidad de probabilidad. Mayor entropía espectral implica que la potencia se distribuye de forma más uniforme por el espectro, mientras que menor entropía sugiere que la potencia se concentra preferentemente en una determinada banda de frecuencias.²¹⁷

D. Momentos estadísticos

Los momentos de orden 1 a 4 centrados en la media ($M1 - M4$) son estadísticos que permiten parametrizar diferentes características básicas de una distribución de datos. La media aritmética ($M1$), varianza ($M2$), *skewness* ($M3$) y *kurtosis* ($M4$) permiten cuantificar la tendencia central, dispersión, asimetría y concentración de los datos, respectivamente²¹⁷:

$$\begin{aligned} \text{momento primer orden} &\equiv E[x] = \mu = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x_n \\ \text{momento orden } n\text{-th} &\equiv E[(x - \mu)^n]. \end{aligned} \quad (7)$$

Para aplicar estos estadísticos en el dominio del tiempo, se construyó el histograma de amplitudes de SpO₂ (%) a partir de las muestras de cada registro. De forma similar, para caracterizar la señal en el dominio de la frecuencia se construyó el histograma a partir de la amplitud de la PSD (W/Hz) en cada componente frecuencial.

E. Análisis no lineal

Los métodos no lineales son capaces de proporcionar información adicional sobre el comportamiento de series temporales. A continuación, se detallan los algoritmos aplicados:

- La entropía muestral (*SampEn*) es una familia de parámetros estadísticos empleada para cuantificar la irregularidad en series de datos. $SampEn(m, r, N)$ es igual al valor negativo del logaritmo de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares para m puntos se mantengan similares para $m+1$ puntos, donde en este caso no se tienen en cuenta las auto-comparaciones en el cálculo de las probabilidades.⁷⁸ Un valor reducido de *SampEn* indicará una mayor regularidad dentro de la serie temporal. En esta investigación se han empleado como parámetros de entrada a *SampEn* $m = 1$ y $r = 0.25$ veces la desviación estándar (SD) de la serie de datos a analizar, puesto que estudios previos han demostrado que maximizan el rendimiento diagnóstico de *SampEn* en el contexto del SAHS.^{76,78} *SampEn* se define como⁷⁸:

$$SampEn(m, r, N) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right], \quad (8)$$

siendo B^m y A^m el promedio en i del número de segmentos $X_m(j)$ ($1 \leq j \leq N-m, j \neq i$) que cumplen que $d[X_m(i), X_m(j)] \leq r$ para cada segmento $X_m(i)$ ($1 \leq i \leq N-m$) de longitud m y $m+1$, respectivamente, donde N es el número de muestras de la serie y $d[.,.]$ es la diferencia máxima en valor absoluto entre las componentes de los segmentos. Es decir, A^m y B^m miden la regularidad o frecuencia de patrones similares a uno dado de longitud m para una tolerancia r .

- La medida de la tendencia central (*CTM*) es un método de cuantificación del grado de variabilidad de una serie de datos a partir de los diagramas de diferencias de segundo orden. *CTM* sólo toma valores entre 0 y 1, con los valores más elevados asociados a una menor variabilidad. Para una serie temporal $x[n]$, *CTM* se calcula a través de la siguiente expresión⁷⁷:

$$CTM = \frac{\sum_{n=1}^{N-2} \delta(n)}{N-2}. \quad (9)$$

donde

$$\delta(n) = \begin{cases} 1 & \text{si } \{(x[n+2] - x[n+1])^2 + (x[n+1] - x[n])^2\} < r \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}. \quad (10)$$

En esta investigación, se ha empleado como radio de cálculo $r = 1$, puesto que estudios previos han demostrado que este valor de radio maximiza la precisión diagnóstica del *CTM* en el contexto de la ayuda al diagnóstico del SAHS mediante el procesado de la señal de SpO_2 .^{77,79}

- La complejidad de Lempel – Ziv (*LZC*) es una medida de complejidad no paramétrica de series unidimensionales de longitud finita. *LZC* está directamente relacionada con el número de subsecuencias diferentes y su repetición a lo largo de una secuencia dada.⁷⁷ Para calcular *LZC*, la secuencia de datos es escaneada de izquierda a derecha, incrementando el contador de complejidad cada vez que se encuentra una nueva subsecuencia de caracteres. Finalmente, el contador se normaliza para obtener una medida de complejidad independiente de la longitud de la secuencia de datos:

$$LZC = \frac{c(n)}{b(n)}, \quad (11)$$

donde $b(n)$ es el teórico límite superior de $c(n)$, que para una secuencia de 2 símbolos formada por ceros y unos se obtiene como:

$$b(n) \equiv \frac{n}{\log_2(n)}. \quad (12)$$

En esta tesis se ha empleado la mediana de los datos como umbral para la codificación de la serie original en una secuencia binaria de 2 símbolos. Estudios previos centrados en el procesado automático de la señal de SpO₂ para la ayuda al diagnóstico del SAHS han demostrado la conveniencia de su elección en este contexto.^{77,189}

4.3.2.3. Selección de características

La etapa de selección de características permite determinar el subconjunto óptimo de variables que maximiza el rendimiento del problema bajo estudio. Además, la selección de variables permite reducir la dimensionalidad del problema a abordar en la etapa de reconocimiento de patrones y, por tanto, reducir la complejidad del clasificador.^{189,217,218} Se parte del conjunto inicial de 16 características obtenido en la etapa anterior y se aplica el algoritmo de selección *Fast correlation-based filter* (FCBF).²¹⁹ Este algoritmo selecciona automáticamente las características más relevantes y no redundantes del conjunto de características de partida. Para ello, emplea la métrica *symmetric uncertainty* (SU), que es una normalización de la *information gain* (IG) empleando la entropía de Shannon (H)²¹⁹:

$$SU_i(X_i, Y) = 2 \frac{IG_i(X_i, Y)}{H_i(X_i) + H(Y)}, \quad i = 1, \dots, p. \quad (13)$$

FCBF realiza esta selección de variables en 2 pasos: (I) en primer lugar, realiza un análisis de relevancia, en el que calcula la SU_i entre cada característica (X_i) y el IAH (Y)

(variable objetivo), estableciendo posteriormente un listado priorizado de variables (ranking) en función de la relevancia (valor de SU); (II) en segundo lugar, FCBF parte del subconjunto de variables más relevantes y elimina las variables redundantes, calculando el valor de $SU_{i,j}$ entre cada par de variables comenzando por la más relevante y descartando la variable j si $SU_{i,j} \geq SU_j$, por aportar información redundante.²¹⁹

4.3.2.4. Red neuronal. Regresión del IAH

Los algoritmos de clasificación basados en RN permiten resolver problemas complejos, ya que poseen la capacidad de definir fronteras de decisión no lineales. Se trata de algoritmos formados por múltiples unidades de cálculo, denominadas neuronas, conectadas entre sí.^{188,190} Existen muy diversas RN, siendo la red neuronal perceptrón multicapa (*multilayer perceptron*, MLP) el modelo más común de red neuronal. Las RN MLP pueden diseñarse con una finalidad clasificatoria²⁰¹ (presencia o ausencia de enfermedad) o bien estimar una variable cuantitativa²⁰³ (RN de regresión).

En la presente Tesis Doctoral se ha utilizado como método de reconocimiento de patrones una red neuronal MLP de regresión, con el objetivo de estimar una variable continua, como es el IAH. Para ello, la red neuronal MLP emplea una única neurona a su salida y aplica una función lineal de activación, debido a que la variable objetivo del problema de regresión es una magnitud escalar. La salida de la red neuronal MLP viene dada por la siguiente expresión²⁰³:

$$y = f(\mathbf{x}, \mathbf{w}) = \sum_{j=1}^{N_H} \left[w_j g_t \left(\sum_{i=1}^d w_{ij} x_i + b_j \right) + b \right], \quad (14)$$

donde d es el número de características en el vector de entrada, N_H es el número de neuronas de la capa oculta, w_j es el peso que conecta la neurona h_j de la capa oculta con la neurona de salida, b es el sesgo asociado a la neurona de salida, w_{ij} es el peso que conecta la característica i del vector de entrada con la neurona h_j de la capa oculta, b_j es el sesgo

asociado a la neurona h_j de la capa oculta y $g_t(\cdot)$ es la función de activación para las neuronas de la capa oculta. Los pesos de la red se obtienen minimizando la función de error (*sum-of-squares error function*) de acuerdo al principio de máxima verosimilitud¹⁸⁸:

$$E_D = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (y(\mathbf{x}, \mathbf{w}) - t)^2, \quad (15)$$

donde \mathbf{t} es el vector de targets reales.

Las características de entrada a la red neuronal MLP fueron estandarizadas, de forma que la distribución de cada una de ellas tuviera media nula y desviación típica igual a la unidad. Esta normalización permitió igualar el rango dinámico de cada una de las variables. La configuración de los parámetros de la red se optimizó aplicando validación cruzada dejando uno fuera (*leave-one-out cross-validation*, loo-cv) en el conjunto de entrenamiento. Para determinar estos parámetros, número óptimo de neuronas en la capa oculta de la red MLP (N_H) y regularización de la red para alcanzar un compromiso entre el rendimiento y la complejidad de la misma (*alpha*), se empleó como métrica de rendimiento el índice de correlación intraclase (ICC) entre el IAH estimado por la red y el IAH real derivado de la PSG. Una vez fijados los parámetros óptimos (N_H y *alpha*), la red fue reentrenada empleando la población de entrenamiento al completo.

Dado que en este estudio se analizaron registros de SpO₂ procedentes de 2 entornos bien diferenciados (hospital supervisado y domicilio no supervisado), se entrenaron 2 RN independientes para capturar las diferencias e influencia que pueda tener cada entorno en el rendimiento de los registros de oximetría: (I) MLP-H (red neuronal hospitalaria) y (II) MLP-D (red neuronal domiciliaria). Ambas RN partirán del mismo espacio de 16 características de partida. Sin embargo, las variables de entrada de cada una de ellas se determinarán mediante etapas de selección de características independientes, así como la optimización (N_H y *alpha* óptimos) y entrenamiento (pesos finales de cada nodo) de cada red.

4.3.3. *Análisis estadístico*

Las hipótesis de normalidad y homocedasticidad (igualdad de varianzas) de las distribuciones de datos se evaluaron mediante los test estadísticos de Kolmogorov-Smirnov y Levene, respectivamente. Estos análisis arrojaron que las variables bajo estudio no eran normales y homocedásticas en todos los casos. De acuerdo con ello, se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas en términos de la mediana y del rango intercuartil. Las variables cualitativas (categóricas) se expresaron en términos del número de instancias y su porcentaje (%). De forma similar, se utilizaron los test no paramétricos de Mann-Whitney (2 grupos) y Kruskal-Wallis (n grupos, $n > 2$) para evaluar la existencia de diferencias significativas entre los grupos de estudio. Se consideró como nivel de significación estadística un p -valor < 0.01 . En las variables categóricas, se empleó el test de Chi2 para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas. Todos los análisis fueron realizados con el software de estadística IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) y Matlab R2015a (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA).

Las correlaciones entre variables fueron evaluadas mediante el coeficiente de correlación de Spearman, al ser el más apropiado en caso de ausencia de normalidad en la distribución de datos. La valoración de la concordancia entre los distintos métodos diagnósticos utilizados se realizó a través del coeficiente de correlación intraclase (ICC). Como métodos gráficos para valorar la concordancia se utilizaron el análisis de las diferencias individuales mediante las gráficas de Bland-Altman y el gráfico de distribución acumulativa empírica o "gráfico montaña" (*Mountain plot*).²²⁰

El rendimiento diagnóstico de la metodología propuesta se ha expresado a través de diferentes métricas que se agrupan por parejas, formando pares de medidas complementarias. Estas medidas se obtienen a partir de la matriz de confusión (*confusion*

matrix) de 2 clases (enfoque binario), que compara los resultados del test bajo estudio con los resultados del test de referencia estándar (PSG en el hospital). Los elementos de esta matriz al evaluar un test diagnóstico que trata de diferenciar entre dos muestras de población (patología negativa vs. patología positiva) son los siguientes²²¹:

- Verdaderos positivos (TP). Contabiliza el número de sujetos realmente enfermos o positivos (según el test de referencia) que han sido correctamente valorados por el test bajo estudio.
- Falsos negativos (FN). Es el número de sujetos realmente enfermos que han sido incorrectamente clasificados como negativos o sanos por el test.
- Verdaderos negativos (TN). Es el número de sujetos negativos correctamente clasificados por el test bajo estudio.
- Falsos positivos (FP). Contabiliza el número de sujetos negativos incorrectamente clasificados como enfermos por el test a evaluar.

Las métricas de rendimiento diagnóstico empleadas fueron las siguientes^{222,223}:

- Sensibilidad (Se). Determina la proporción de sujetos positivos según el test de referencia correctamente clasificados por el test bajo estudio.
- Especificidad (Sp). Determina la proporción de sujetos negativos según el test de referencia correctamente clasificados por el test bajo estudio.
- Valor predictivo positivo (PPV). Determina la probabilidad de que en sujeto clasificado como patológico (SAHS positivo) por el test de *screening* sea realmente un paciente de SAHS.
- Valor predictivo negativo (NPV). Determina la probabilidad de que en sujeto clasificado como no patológico (SAHS negativo) por el test de *screening* sea realmente un sujeto sin SAHS.

- Razón de verosimilitud positiva (LR+). Determina el cociente (razón) entre la proporción de pacientes verdaderos positivos (Se) y la proporción de sujetos falsos positivos (1-Sp).
- Razón de verosimilitud negativa (LR-). Determina el cociente (razón) entre la proporción de pacientes falsos negativos (1-Se) y la proporción de sujetos verdaderos negativos (Sp).

Como métrica de rendimiento diagnóstico global se empleó la precisión (Acc), que determina la proporción de sujetos de ambas clases correctamente clasificados por el test a evaluar. Además, se realizó un análisis completo de la curva ROC, que es la representación de la sensibilidad frente a 1 – especificidad. La función obtenida representando ambas estadísticas de esta forma tiene la peculiaridad de que el área bajo la curva se puede interpretar como un evaluador de la capacidad de clasificación/generalización de diferentes test diagnósticos. Además, se aportaron los intervalos de confianza del 95% (IC95%) para cada métrica de rendimiento diagnóstico. Finalmente, es importante indicar que, para planificar y desarrollar el análisis estadístico de los resultados de esta Tesis Doctoral, se han tenido en cuenta las recomendaciones del grupo de trabajo STARD sobre medidas esenciales en estudios de rendimiento diagnóstico.²²³

5. RESULTADOS

5.1. Población bajo estudio

5.1.1. *Incorporación de pacientes al estudio*

En la Figura 4 se muestra el diagrama de flujo del proceso de participación de los pacientes en el estudio. En la rama de entrenamiento, un total de 6 estudios fueron descartados por presentar una PSG no válida (2.9%), ya fuera por errores en el protocolo de registro o por contabilizar un tiempo total de sueño (TTS) inferior a 3 horas. Adicionalmente, 2 estudios fueron descartados por fallo en la oximetría hospitalaria (1.0%) y 7 por fallo en el domicilio (3.5%), donde las causas principales fueron la autonomía del dispositivo portátil (batería agotada), error de protocolo o estudio incompleto o ilegible. Finalmente, el grupo de pacientes de entrenamiento empleado para diseñar y optimizar la RN estaba compuesto por 193 sujetos que contribuyeron con todos los estudios de sueño válidos (PSG, oximetría hospitalaria y oximetría domiciliaria).

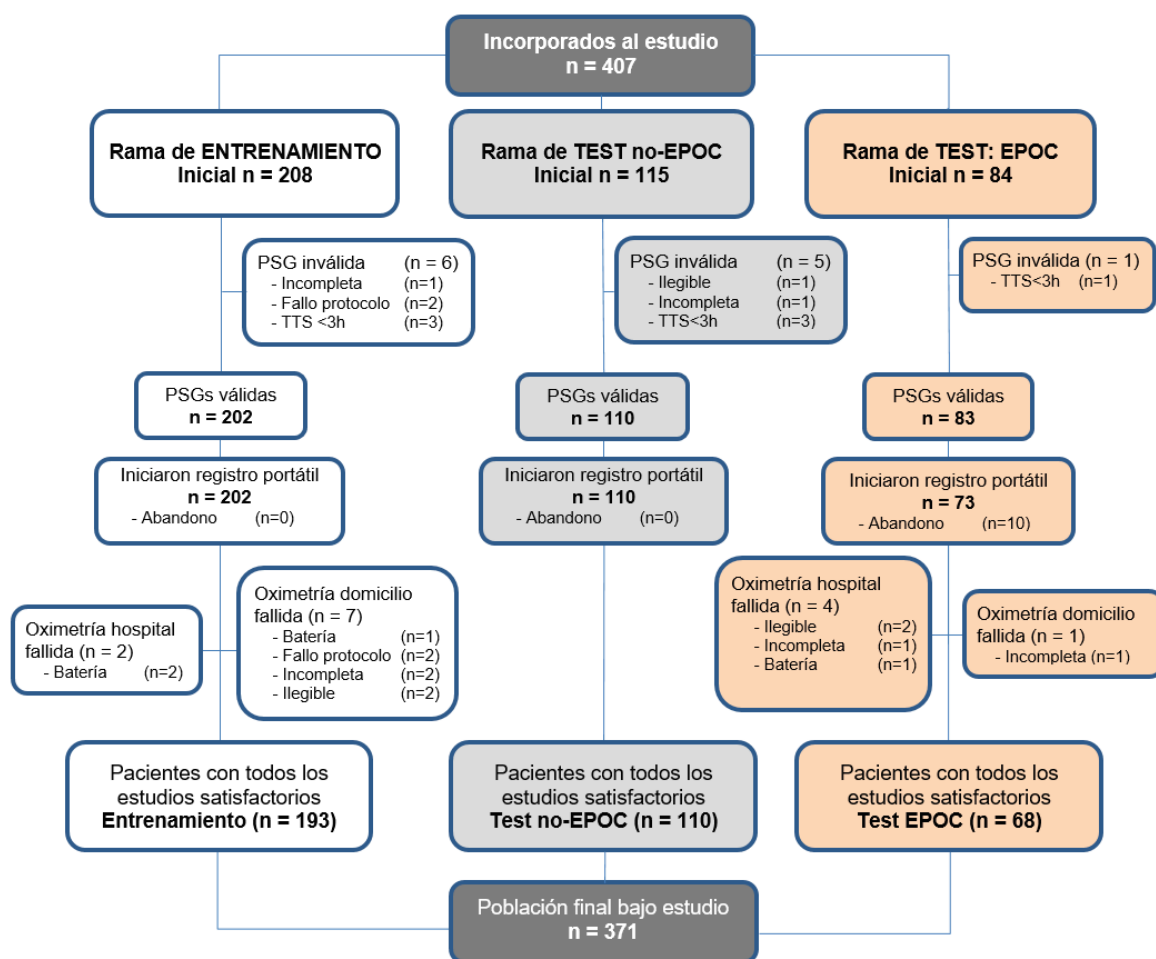


Figura 4. Diagrama de reclutamiento y participación de pacientes en el estudio.

Entre los estudios de sueño realizados a los pacientes del grupo de test “NO EPOC” fue necesario descartar 5 registros (4.4%) por fallo en la PSG. En el grupo de test de pacientes “EPOC”, solamente un paciente (1.2%) fue eliminado del estudio por esta causa. Todos los sujetos del grupo NO EPOC con PSG válida completaron los registros de oximetría con éxito, tanto en el hospital como en el domicilio. En el grupo EPOC, un total de 10 pacientes no acudieron a realizar los registros de oximetría portátil y, entre los que los completaron, 5 (6.9%) fueron descartados por producirse algún fallo durante el registro portátil, tanto en el hospital (n=4) como en el domicilio (n=1). Finalmente, la población de test estaba compuesta por un grupo de 110 sujetos NO EPOC y por un grupo de 68 pacientes con EPOC, todos ellos con sospecha clínica moderada-alta de padecer SAHS.

No hubo diferencias significativas (p -valor >0.01) en relación al orden en que se realizaron las pruebas (primero hospital – segundo domicilio vs. primero domicilio – segundo hospital) en cuanto a la eficacia del sueño (76.0% vs. 74.2%), tiempo en fase REM (14.7% vs. 13.0%), índice de arousal (12.5 vs. 14.7), IAH (31.5 vs. 26.2 eventos/h) y SpO₂ mínima (8.5% vs. 12.8%).

5.1.2. Caracterización de los grupos de pacientes

En la Tabla 4 se presentan las principales características sociodemográficas, antropométricas y clínicas del grupo de entrenamiento y de los dos grupos de test (NO EPOC y EPOC). No se encontraron diferencias significativas entre estos tres grupos en términos del IMC, IAH o gravedad del SAHS. Por el contrario, el grupo de pacientes de test con EPOC presentó una edad mediana significativamente mayor, así como una mayor prevalencia de varones. Estos datos concuerdan con las características de la patología, que es más prevalente en hombres y se desarrolla en edades más avanzadas.

Con respecto a la gravedad del SAHS, en el grupo de entrenamiento el porcentaje de pacientes con un IAH ≥ 30 eventos/h (SAHS severo) fue del 56.0%, en el grupo de test NO EPOC del 57.3% y en el grupo de test EPOC del 57.4%. Es destacable que el 90% de la población presentó un IAH ≥ 5 e/h, característico de SAHS leve. Aunque la prevalencia de la patología en la población de estudio fue muy elevada, estos datos concuerdan con los reportados en la literatura, existiendo trabajos previos que manifiestan un elevado porcentaje de pacientes con SAHS entre la población derivada a las unidades del sueño.²²⁴

El grupo de entrenamiento estaba constituido por 193 sujetos, de los cuales un 10.4% estaban diagnosticados de EPOC. En la Tabla 5 se muestran desglosadas las características sociodemográficas y clínicas de esta población en función de la presencia o ausencia de esta comorbilidad. De forma similar a los grupos independientes de test, los

pacientes de entrenamiento con EPOC presentaron una edad media significativamente mayor que los NO EPOC, acorde con la edad en la que se desarrolla esta patología. Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de varones, ni tampoco respecto al IMC o severidad del SAHS.

Tabla 4. Características sociodemográficas y antropométricas de los sujetos de estudio.

Características	Entrenamiento	Test – NO EPOC	Test – EPOC	<i>p</i> -valor
Sujetos (n)	193	110	68	-
Edad (años)	55.0 [18.2]	55.0 [18.0]	64.5 [11.0]	<0.01
N° hombres (%)	148 (76.7%)	76 (69.1%)	60 (88.2%)	<0.01
IMC (Kg/m ²)	28.3 [6.2]	28.6 [5.8]	29.0 [5.4]	0.739
IAH (eventos/h)	33.6 [43.8]	33.8 [41.1]	37.8 [45.1]	0.609
IAH ≥5 eventos/h (n)	174 (90.2%)	101 (91.8%)	67 (98.5%)	0.085
IAH ≥15 eventos/h (n)	143 (74.1%)	81 (73.6%)	52 (76.5%)	0.907
IAH ≥30 eventos/h (n)	108 (56.0%)	63 (57.3%)	39 (57.4%)	0.966

Los datos se presentan en forma de mediana [rango intercuartil] para las variables cuantitativas o mediante el número de elementos *n* y su porcentaje (%) para las variables categóricas. El *p*-valor indica las diferencias estadísticas entre las tres poblaciones (entrenamiento, test – NO EPOC, test – EPOC) mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes con EPOC y sin EPOC en la población de entrenamiento.

Características	Entrenamiento NO EPOC	Entrenamiento EPOC	<i>p</i> -valor
Sujetos (n)	173	20	-
Edad (años)	53.0 [19.3]	62.5 [14.5]	<i>p</i> <0.01
N° hombres (%)	130 (75.1%)	18 (90.0%)	0.170
IMC (Kg/m ²)	28.1 [6.3]	29.4 [5.3]	0.339
IAH (eventos/h)	35.3 [42.0]	22.3 [45.2]	0.067

Los datos se presentan en forma de mediana [rango intercuartil] para las variables cuantitativas o mediante el número de instancias *n* y su porcentaje (%) para las variables categóricas. El *p*-valor indica las diferencias estadísticas obtenidas mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney (variables cuantitativas) o de Chi2 (variables cualitativas).

En la Tabla 6 se resumen las principales variables polisomnográficas de los tres grupos de pacientes bajo estudio (entrenamiento, test – NO EPOC, test – EPOC). Es importante indicar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos en términos de eficiencia, etapas del sueño, número de arousals, eventos respiratorios (AHI, AI) y desaturaciones (ODI3). Por el contrario, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p -valor <0.01) en el resto de variables oximétricas (saturación basal, mínima, media y CT90). Esto es debido a las características inherentes a la enfermedad de EPOC, que se caracteriza por saturaciones basales (y demás índices asociados) más bajos, como se puede observar en el grupo de test – EPOC.

Tabla 6. Variables polisomnográficas para cada grupo de pacientes bajo estudio: estadiaje del sueño, eventos respiratorios e índices de oximetría convencionales.

Características	Entrenamiento	Test – No EPOC	Test – EPOC	p -valor
Eficiencia (%)	83.7 [16.6]	84.9 [16.9]	77.1 [23.5]	0.011
Fase N1 (%)	14.4 [9.7]	12.8 [15.2]	16.2 [14.2]	0.076
Fase N2 (%)	32.1 [13.4]	32.4 [14.5]	28.6 [12.4]	0.053
Fase N3 (%)	35.8 [17.6]	35.2 [21.7]	39.0 [17.8]	0.337
Fase REM (%)	15.4 [9.6]	14.4 [8.9]	14.6 [9.3]	0.665
Índice arousal (eventos/h)	30.5 [22.0]	25.8 [22.9]	30.7 [15.6]	0.061
IAH (eventos/h)	33.6 [43.8]	33.8 [41.1]	37.8 [45.1]	0.609
IA (eventos/h)	10.9 [30.8]	10.6 [27.9]	9.0 [28.1]	0.934
ODI3 (eventos/h)	32.7 [41.3]	35.5 [38.2]	38.3 [43.1]	0.509
CT90 (%)	10.5 [25.2]	10.1 [29.9]	46.2 [66.0]	$<<0.01$
SpO ₂ basal	94.0 [2.0]	94.0 [2.0]	91.0 [3.0]	$<<0.01$
SpO ₂ min	82.0 [13.0]	81.0 [10.0]	78.0 [11.0]	<0.01
SpO ₂ media	93.0 [3.0]	93.0 [3.0]	90.0 [4.0]	$<<0.01$

Los datos se presentan en forma de mediana [rango intercuartil] para las variables cuantitativas o mediante el número de elementos n y su porcentaje (%) para las variables categóricas. El p -valor indica las diferencias estadísticas entre las tres poblaciones (entrenamiento, test – No EPOC, test – EPOC) mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

5.1.2.1. Grupo de test EPOC. Caracterización de la enfermedad.

El grupo de test “EPOC” estaba constituido por 68 pacientes, con un 88.2% de hombres. En este grupo, un 43.3% de los pacientes continuaba fumando y un 56.7% eran ex-fumadores.

A. Fenotipos

La distribución por fenotipos de acuerdo a la guía GesEPOC de los pacientes con EPOC fue la siguiente: un 22.1% tenían enfisema, un 35.3% padecían bronquitis crónica, un 22.1% tenían un fenotipo mixto asma-EPOC y un 22.6% eran no agudizadores.

No se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de SAHS moderado-a-severo (IAH ≥ 15 eventos/h) y los distintos fenotipos de la EPOC. La prevalencia de SAHS en función del fenotipo fue del 86.7% en pacientes con enfisema, 87.5% en bronquitis crónica, 60.0% en el fenotipo mixto y 64.3% en no agudizadores. Considerando un SAHS severo (IAH ≥ 30 eventos/h), tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre fenotipos de EPOC y SAHS, siendo la prevalencia en este caso del 53.3% en pacientes con enfisema, 58.3% con bronquitis crónica, 60.0% con fenotipo EPOC-asma y 57.1% en no agudizadores.

B. Exploración funcional

En la Tabla 7 se muestran los resultados de las pruebas de función pulmonar del grupo de test “EPOC”. El valor del FEV₁ (%) mediano fue de 63.9% (1.7 litros), con un rango intercuartil de 24.2% (0.9 litros). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros espirométricos en función de la gravedad del SAHS. Es importante indicar que, en este análisis se excluyó el grupo No SAHS (IAH <5 eventos/h) por contener un único paciente.

De acuerdo a los grados de gravedad establecidos por la guía GOLD, un 23.5% pertenecían a GOLD1, un 57.4% a GOLD2, un 17.6% a GOLD3 y un 1.5% a GOLD4.

Como se observa en la Tabla 8, aunque existe cierta tendencia lineal a un mayor IAH en función del grado de GOLD, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (p -valor = 0.931). Es necesario indicar que tan solo había un paciente clasificado en estadio GOLD 4, lo que de alguna forma limita los resultados.

La Tabla 9 muestra la correlación entre el FEV₁ post-broncodilatador y las principales variables polisomnográficas. El FEV₁ se correlacionó de forma estadísticamente significativa (p -valor <0.01) con la Fase N1 del sueño, pero no con el IAH ni con el ODI3. Aunque por encima del nivel de significación establecido en este estudio, es reseñable que el FEV₁ arrojó correlaciones con p -valores <0.05 para la eficiencia del sueño y la fase REM, así como para el CT90.

Tabla 7. Características espirométricas de la población de test con EPOC.

	Todos	No SAHS	SAHS leve	SAHS moderado	SAHS severo	p -valor*
FEV ₁ (litros)	1.7 [0.9]	2.2 [-]	1.8 [1.0]	1.8 [0.9]	1.7 [0.9]	0.959
FEV ₁ (%)	63.7 [24.4]	78.1 [-]	67.9 [30.3]	63.7 [23.7]	62.0 [16.2]	0.571
Mejoría (%) del FEV ₁ Post-broncodilatador	4.0 [8.3]	3 [-]	6 [11.6]	3 [4.1]	4.1 [7.3]	0.041
FVC (litros)	2.9 [1.4]	2.8 [-]	3.1 [1.4]	2.9 [1.1]	2.6 [1.6]	0.823
FVC (%)	81.8 [27.4]	97.7 [-]	84 [31.5]	83.3 [27.3]	76.9 [25.0]	0.330
Mejoría (%) de FVC Post-broncodilatador	4.0 [7.9]	0 [-]	3.3 [11.3]	3 [4.7]	5.0 [7.0]	0.066
FEV ₁ /FVC	60.6 [14.6]	68.3 [-]	60.4 [14.3]	57.8 [12.5]	63.0 [14.5]	0.799

Los datos se presentan en forma de mediana [rango intercuartil]. El p -valor indica las diferencias estadísticas entre los grupos de severidad del SAHS mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

*En el análisis estadístico se ha excluido el grupo No SAHS por contener un único paciente.

Tabla 8. Valor mediano del IAH en función de la gravedad de la EPOC según criterios estándar GOLD.

Estratificación gravedad EPOC	IAH (eventos/h)
GOLD1 (23.5%)	34.3 [45]
GOLD2 (57.4%)	33.5 [42.5]
GOLD3 (17.6%)	52.2 [48.9]
GOLD4 (1.5%)	98.7 [-]

Los datos se presentan en forma de mediana [rango intercuartil].

Tabla 9. Correlación entre el FEV₁ y las variables polisomnográficas.

Variable polisomnográfica	R de Pearson	p-valor
Eficiencia	0.291	0.016*
Fase N1	-0.385	<0.01
Fase N2	0.039	0.753
Fase N3	0.184	0.134
Fase REM	0.237	0.05*
Índice de Arousal	-0.201	0.99
IAH	0.041	0.741
ODI3	0.010	0.939
Saturación basal	0.210	0.086
Saturación mínima	-0.119	0.333
Saturación media	0.199	0.104
CT90	-0.288	0.017*

*p-valor por encima del umbral de significación fijado para el estudio pero <0.05

C. Cuestionarios de sueño

Con respecto a la somnolencia diurna excesiva, el 45.5% de los pacientes con EPOC no presentaban somnolencia (puntuación mediana en el test de Epworth de 10.6, rango intercuartil entre 3 y 21).

D. Enfermedades asociadas

La Tabla 10 muestra la prevalencia de las enfermedades asociadas que presentaban los pacientes con EPOC, en la que destacan las enfermedades cardiovasculares, predominantemente hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. La Tabla 11 muestra el valor mediano y el rango intercuartil del Índice de Charlson para las diferentes categorías de gravedad del SAHS. Los resultados muestran la siguiente tendencia: cuanto mayor es la severidad del SAHS mayor es el Índice de Charlson, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Si en lugar del Índice de Charlson, relacionamos el IAH con la supervivencia estimada a los diez años, se mantenía la tendencia hacia un descenso de la supervivencia a medida que aumentaba la severidad del SAHS, aunque sin significación estadística.

Tabla 10. Prevalencia de las enfermedades asociadas de los pacientes EPOC.

Enfermedades asociadas	N (%)
Infarto Agudo de Miocardio	4.4
Insuficiencia Cardíaca	30.9
Hipertensión Arterial	62.0
Enfermedad Vascular Periférica	4.4
Enfermedad Cerebrovascular	11.8
Demencia	1.5
Enfermedad Ulcerosa	8.8
Enfermedad Hepática Ligera	13.2
Diabetes Mellitus	17.6
DM con lesión en órganos diana	1.5
Enfermedad Renal	8.8
Neoplasia	4.4

Tabla 11. Índice de Charlson para los diferentes grupos de gravedad de SAHS.

Grupo de severidad de SAHS	Índice de Charlson
IAH <5	4.0 [-]
$5 \leq \text{IAH} < 15$	3.5 [2.0]
$15 \leq \text{IAH} < 30$	4.8 [1.8]
IAH ≥ 30	5.0 [2.4]

Los datos se muestran en forma de mediana [rango intercuartil]

5.2. Diseño y optimización de las redes neuronales

Empleando la población de entrenamiento, se determinaron las características de entrada a cada red neuronal, hospitalaria (MLP-H) y domiciliaria (MLP-D), así como el número óptimo de neuronas en la capa oculta (N_H) y el parámetro de regularización ($alpha$).

En el caso de la red neuronal hospitalaria, mediante el algoritmo FCBF se seleccionaron de forma automática un total de 9 características como entrada a la red: *SampEn*, *CTM*, *LZC*, *MF*, *Mt2*, *P_R*, *Mt4*, *Mt3*, *Mt1*. Estas variables se presentan ordenadas en función de su relevancia dentro del problema bajo estudio (correlación con el IAH). La Figura 5 muestra el proceso de configuración de los parámetros de la RN MLP-H (N_H y $alpha$) en el conjunto de entrenamiento para las características seleccionadas. Es importante recordar que la métrica empleada para dirigir el diseño de la red MLP fue la optimización del ICC entre el IAH estimado por la RN ($\text{IAH}_{\text{MLP-H}}$) y el IAH real de la PSG (IAH_{PSG}). El parámetro de regularización óptimo, tras un proceso de validación cruzada dejando uno fuera, fue $alpha = 1$. El número óptimo de neuronas en la capa oculta, obtenido mediante el mismo procedimiento, fue $N_H = 12$. Para evitar el sesgo asociado a la inicialización aleatoria de los pesos de la RN, el proceso de validación

cruzada se repitió 10 veces. Posteriormente, la RN resultante se reentrenó con el conjunto de entrenamiento al completo, alcanzando un ICC de 0.959 (0.946, 0.969 IC95%).

De forma similar, en el caso de la RN domiciliaria, ocho fueron las variables seleccionadas mediante FCBF como subconjunto óptimo de características de entrada a la red MLP-D: *CTM*, *SampEn*, *LZC*, *Mt1*, *P_R*, *Mt4*, *Mt3* y *SE*. La Figura 6 muestra el proceso de configuración de los parámetros de la red neuronal (N_H y α) en el conjunto de entrenamiento para las características seleccionadas. Del mismo modo que en el entorno hospitalario, la métrica empleada para dirigir el diseño de la red MLP fue la optimización del ICC entre el IAH estimado en el domicilio (IAH_{MLP-D}) y el IAH_{PSG} real. Tras un proceso de validación cruzada dejando uno fuera se identificaron como parámetros óptimos de la RN MLP domiciliaria $N_H = 12$ y $\alpha = 4$. La RN MLP-D entrenada con las 8 características seleccionadas mediante FCBF alcanzó un ICC igual a 0.804 (0.748, 0.849 IC95%) en el grupo de entrenamiento.

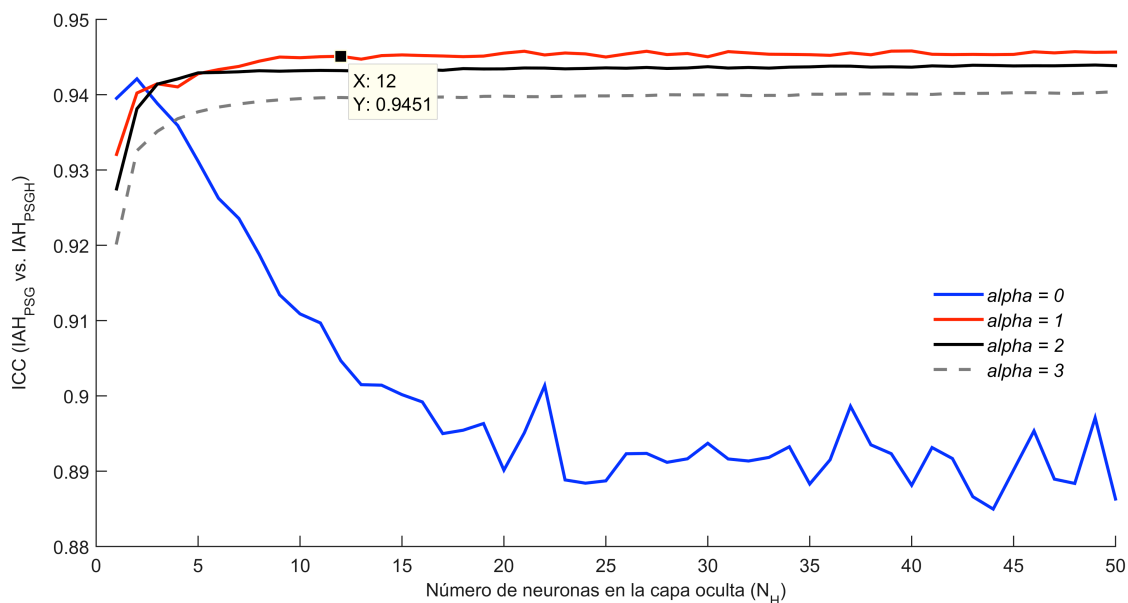


Figura 5. Evolución de la métrica de rendimiento (ICC entre el IAH_{MLP-H} y el IAH_{PSG}) que guía el entrenamiento de la RN MLP-H para diferentes valores de α y N_H , correspondiente a un proceso de validación cruzada dejando uno fuera en el grupo de entrenamiento, el cual fue repetido 10 veces. Se selecciona como punto óptimo aquel en el que, a pesar de incrementar el número de neuronas, no se produce un aumento significativo del ICC.

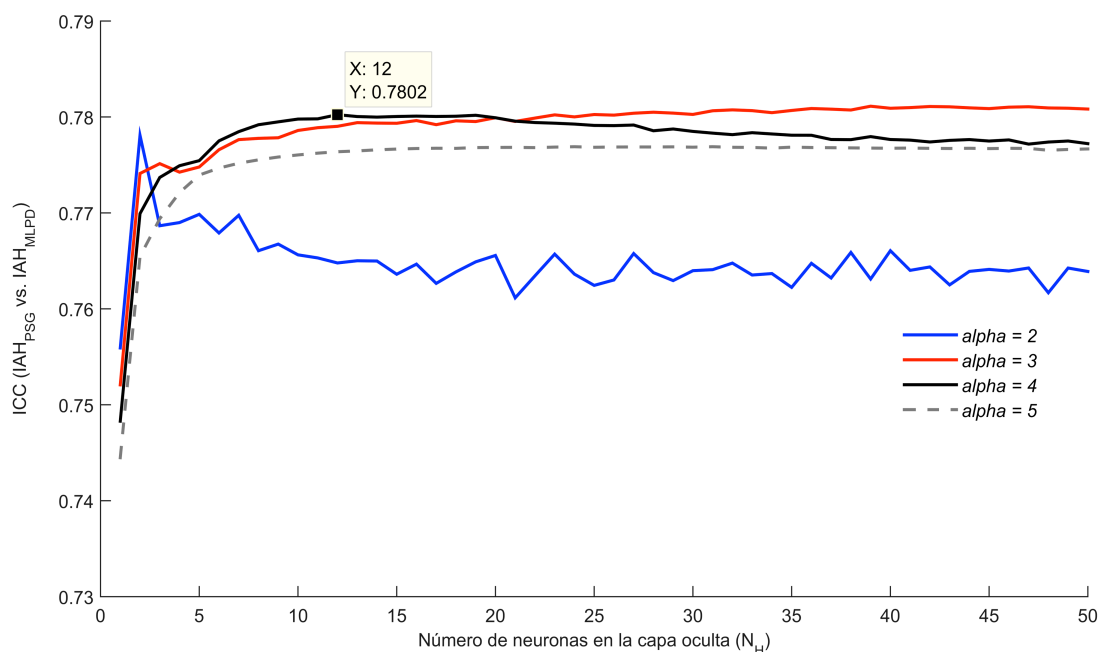


Figura 6. Evolución de la métrica de rendimiento (ICC entre el IAH_{MLP-D} y el IAH_{PSG}) que guía el entrenamiento de la RN MLP-D para diferentes valores de α y N_H , correspondiente a un proceso de loo-cv en el grupo de entrenamiento. Se selecciona como punto óptimo aquel en el que, a pesar de incrementar el número de neuronas, no se produce un aumento significativo del ICC.

A continuación, se el análisis de la concordancia y rendimiento diagnóstico de ambas redes en las poblaciones independientes de test NO EPOC y EPOC.

5.3. Correlación del IAH estimado por la red neuronal procedente de la oximetría y el IAH de la PSG en pacientes con y sin EPOC

La Tabla 12 muestra los valores del ICC con el IAH real derivado de la PSG de los diferentes índices estimados (IAH estimado por la red MLP, ODI3 y ODI4) extraídos de los registros de oximetría portátiles (supervisados en hospital y no supervisados en domicilio) para los grupos bajo estudio (NO EPOC y EPOC). Es posible observar un comportamiento muy diferente entre los grupos EPOC y NO EPOC cuando los registros portátiles se realizan en el domicilio o en el hospital. Cuando la oximetría se realiza en el

hospital de forma simultánea a la PSG, la correlación de la RN y de los índices oximétricos con el IAH real es muy similar para los grupos NO EPOC y EPOC. Analizando en detalle las correlaciones de la Tabla 12, es posible observar que la concordancia es ligeramente mayor en el grupo NO EPOC para la RN y ODI3, mientras que ODI4 presenta diferencias en la concordancia más pronunciadas, con un valor de ICC mayor en el grupo NO EPOC. Por el contrario, cuando los registros se realizan en el domicilio del paciente, el grupo EPOC alcanza correlaciones con la PSG discretamente mayores que en el grupo NO EPOC, así como intervalos de confianza más estrechos.

5.4. Concordancia entre oximetría portátil hospitalaria y PSG

Las Figuras 7, 8 y 9 muestran los diagramas Bland-Altman de concordancia entre IAH estimado por la red MLP entrenada con registros de oximetría portátiles supervisados en el hospital con respecto al IAH derivado de la PSG estándar, así como entre los índices oximétricos convencionales (ODI3 y ODI4) derivados de los registros supervisados en el hospital y el IAH derivado de la PSG, tanto para el grupo NO EPOC como para el grupo de pacientes de EPOC.

Tabla 12. ICC con el IAH real de la PSG para cada uno de los índices de oximetría derivados de los registros portátiles realizados tanto en el domicilio como en el hospital para los grupos bajo estudio. Entre paréntesis se incluye el IC95%.

Registro	Hospital		Domicilio	
	NO EPOC	EPOC	NO EPOC	EPOC
IAH MLP	0.937 (0.909, 0.956)	0.936 (0.899, 0.960)	0.731 (0.631, 0.808)	0.788 (0.678, 0.864)
ODI3	0.904 (0.634, 0.960)	0.892 (0.664, 0.952)	0.536 (0.100, 0.751)	0.670 (0.126, 0.856)
ODI4	0.745 (0.000, 0.911)	0.693 (0.000, 0.819)	0.403 (0.000, 0.676)	0.518 (0.000, 0.788)

En primer lugar, es importante destacar que estos gráficos Bland-Altman muestran una mayor concordancia entre el IAH estimado por la red MLP en hospital y el IAH de la PSG que los índices clásicos. El valor medio de las diferencias para el IAH estimado por la red es significativamente menor y cercano a cero tanto para el grupo NO EPOC (1.30 vs. -8.77, -15.67) como para el grupo EPOC (1.60 vs. -9.13, -16.15). Además, la red MLP muestra a su salida un IAH estimado más simétrico y con una dispersión significativamente menor que ODI4 también en ambos grupos: NO EPOC (39.12 vs. 47.41) y EPOC (39.24 vs. 49.86). Respecto a ODI3, la red MLP muestra un comportamiento más simétrico frente al IAH, con una dispersión similar en ambos grupos: NO EPOC (39.12 vs. 37.30) y EPOC (39.24 vs. 37.63). En resumen, mientras que la red MLP prácticamente no introduce ningún sesgo a la hora de estimar el IAH ni en el grupo NO EPOC ni en el grupo EPOC, el sesgo introducido por los índices de oximetría convencionales deriva en una infraestimación significativa respecto del IAH real de la PSG. Por otro lado, es importante observar que tanto el IAH estimado por la red como los índices ODI3 y ODI4 presentan un comportamiento (media e intervalo de confianza) muy similar entre los grupos NO EPOC y EPOC.

Por otro lado, mientras que ambos ODIs muestran la conocida infraestimación del IAH, en los diagramas Bland-Altman de la red MLP-H es posible observar un comportamiento diferenciado para valores bajos (IAH <15 eventos/h) y altos (IAH \geq 15 eventos/h) del IAH. Estas diferencias se analizan de forma detallada en la Figura 7, donde se ha incluido la recta que mejor se ajusta a los datos mediante aproximación por mínimos cuadrados para ambas regiones. En ambas poblaciones de test (NO EPOC y EPOC), para valores bajos de IAH se observa una sobreestimación, mientras que para valores moderados-altos de IAH se produce una ligera tendencia a infraestimar. Ambas tendencias se contrarrestan, dando lugar a una diferencia media final pequeña (1.30 y 1.60 eventos/h).

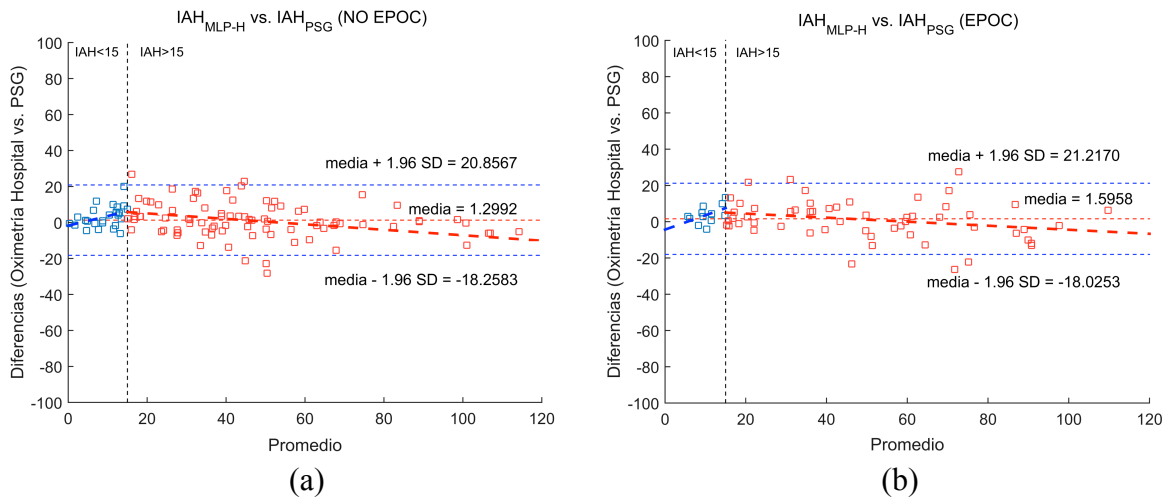


Figura 7. Gráficos Bland-Altman: IAH estimado por la red MLP en Hospital vs. IAH real derivado de la PSG estándar para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

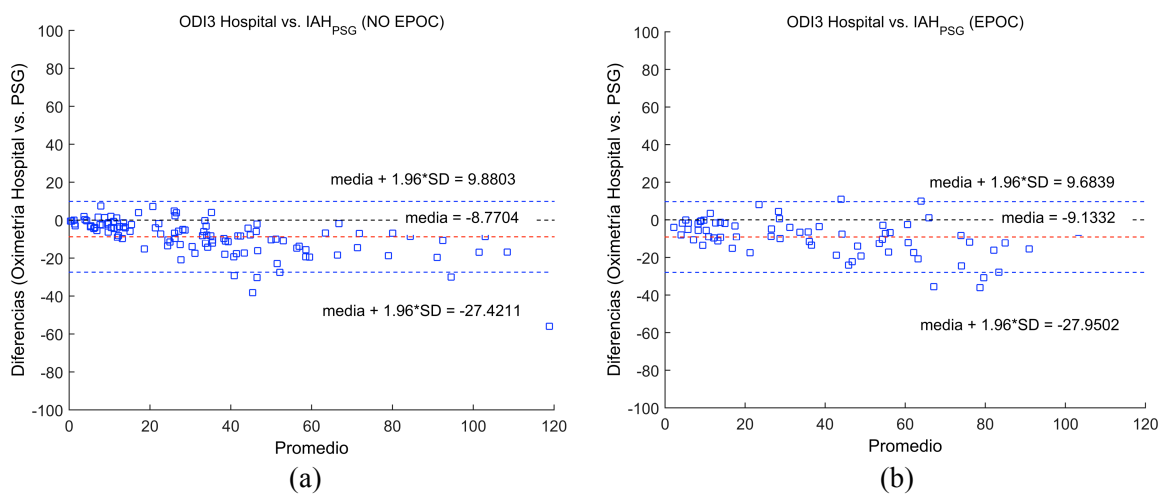


Figura 8. Gráficos Bland-Altman: ODI3 en Hospital vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

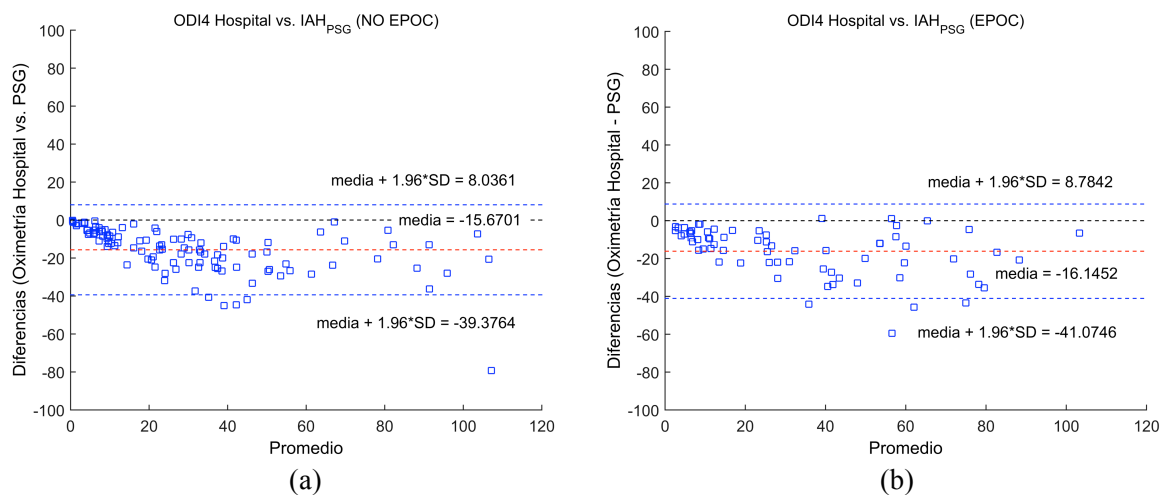


Figura 9. Gráficos Bland-Altman: ODI4 en Hospital vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

Finalmente, la Figura 10 muestra los diagramas *Mountain plot* que representan las diferencias entre el IAH estimado, ODI3 y ODI4 derivados de los registros portátiles supervisados en hospital respecto del IAH real derivado de la PSG estándar. De nuevo, el comportamiento es similar: la red MLP proporciona un IAH estimado prácticamente sin sesgo, tanto en el grupo NO EPOC como en el grupo EPOC, mientras que ODI3 y ODI4 muestran gráficos más separados del origen. Además, la red MLP presenta envolventes de anchura sensiblemente menor que ODI4 y ligeramente mayor que ODI3 en ambos grupos.

La Figura 11 muestra simultáneamente los diagramas *Mountain plot* del IAH estimado por la red hospitalaria, ODI3 y ODI4 frente al IAH real para las poblaciones NO EPOC y EPOC. Independientemente del sesgo, que es mucho menor en la red MLP, no se observan grandes diferencias entre los grupos NO EPOC y EPOC para ninguno de los índices: los 3 muestran un comportamiento similar en cuanto a la desviación y anchura de las curvas, lo que sugiere la independencia de padecer EPOC en el rendimiento de la oximetría portátil. En este sentido, no se encontraron diferencias significativas (p -valor = 0.33) entre los grupos NO EPOC y EPOC para el IAH estimado por la RN hospitalaria.

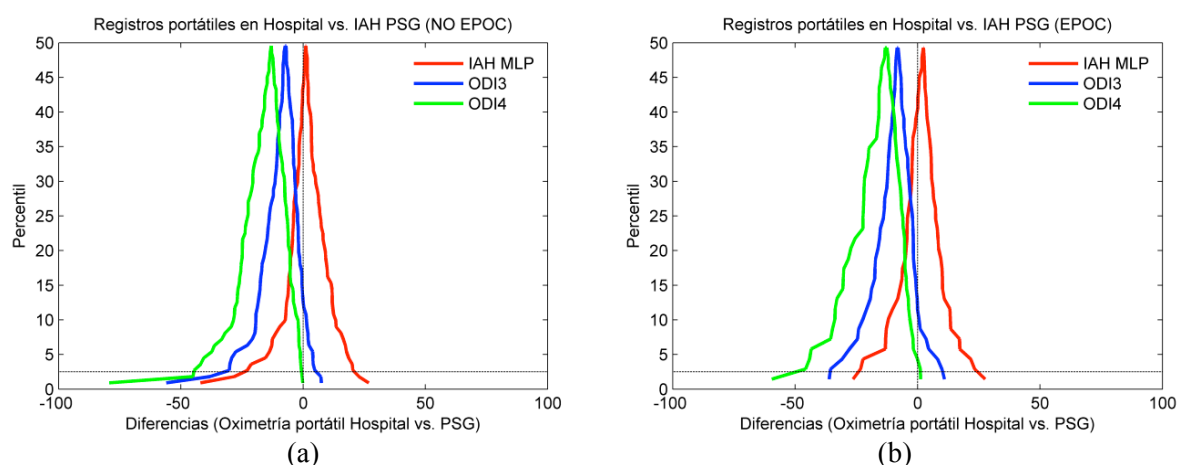


Figura 10. Gráficos *Mountain plot*: IAH estimado por la red MLP e índices oximétricos derivados de los registros supervisados en el Hospital vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

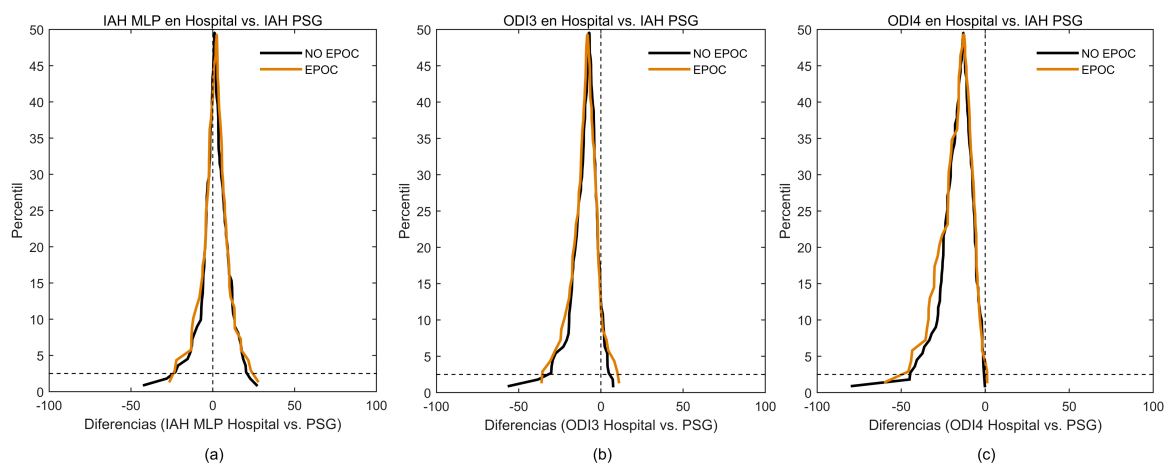


Figura 11. Gráficos *Mountain plot* de las diferencias entre (a) el IAH estimado por la red MLP, (b) ODI3 y (c) ODI4, obtenidos mediante oximetría portátil en el Hospital y el IAH real derivado de la PSG estándar para los grupos de pacientes NO EPOC y EPOC.

5.5. Concordancia entre oximetría portátil domiciliaria y PSG

Las Figuras 12, 13 y 14 muestran los diagramas Bland-Altman entre el IAH estimado por la red MLP entrenada con registros de oximetría portátil domiciliaria con respecto al IAH de la PSG, así como para los índices de desaturación (ODI3 y ODI4) derivados de los registros no supervisados en el domicilio, tanto para el grupo NO EPOC como para el grupo EPOC. Es posible observar una mayor concordancia entre el IAH estimado por la red MLP en domicilio y el IAH de la PSG que la alcanzada por los índices clásicos. El valor medio de las diferencias para el IAH estimado por la red es significativamente menor y cercano a cero tanto para el grupo NO EPOC (0.61 vs. -16.94, -22.86) como para el grupo EPOC (0.73 vs. -16.88, -21.83). Además, la red MLP muestra a su salida un IAH estimado más simétrico y con una dispersión en términos de los límites de acuerdo significativamente menor que ODI4 también en ambos grupos: NO EPOC (76.37 vs. 84.72) y EPOC (72.68 vs. 74.85). Respecto a ODI3, la red MLP muestra un comportamiento más simétrico frente al IAH, con unos límites de acuerdo similares para ambos índices en los dos grupos: NO EPOC (76.37 vs. 79.36) y EPOC (72.68 vs. 67.28).

Al igual que en la RN hospitalaria, en los diagramas Bland-Altman de la red MLP-D es posible observar un comportamiento diferenciado para valores bajos (IAH <15 eventos/h) y altos (IAH \geq 15 eventos/h) del IAH. Estas diferencias se analizan de forma detallada en la Figura 12. De nuevo, en ambas poblaciones de test (NO EPOC y EPOC), los valores bajos de IAH se sobreestiman, mientras que para valores moderados-altos de IAH se observa una infraestimación. Ambas tendencias se contrarrestan, dando lugar a una diferencia media final casi despreciable (0.61 y 0.73 eventos/h).

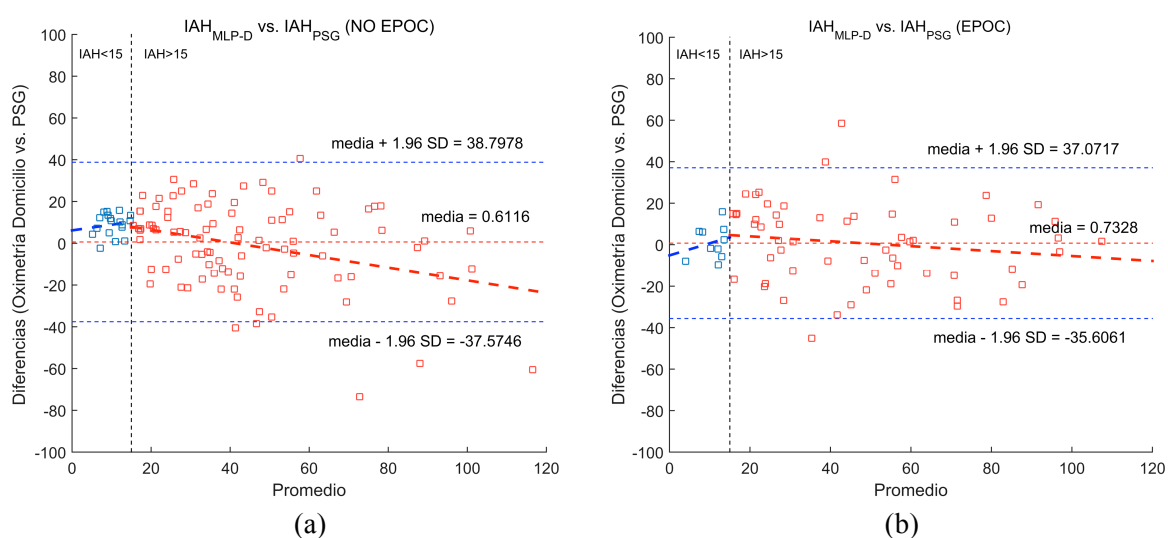


Figura 12. Gráficos Bland-Altman: IAH estimado por la red MLP en Domicilio vs. IAH real derivado de la PSG estándar para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

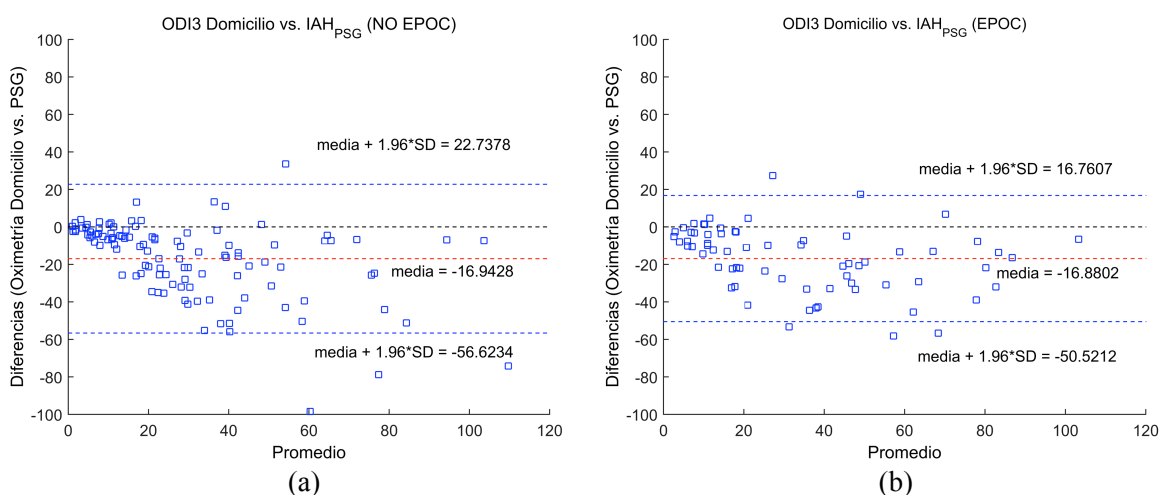


Figura 13. Gráficos Bland-Altman: ODI3 en Domicilio vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

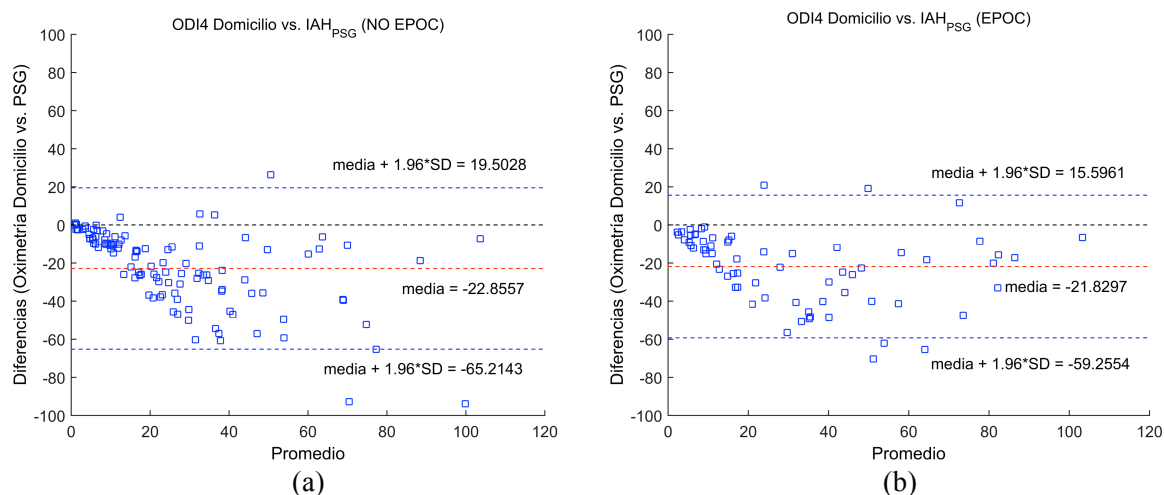


Figura 14. Gráficos Bland-Altman: ODI4 en Domicilio vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

La Figura 15 muestra los diagramas *Mountain plot* en los que se representan las diferencias entre el IAH estimado por la red, ODI3 y ODI4 derivados de los registros en domicilio respecto del IAH real derivado de la PSG estándar. De nuevo, se reproduce el comportamiento observado en el análisis previo de correlación y concordancia: la red MLP proporciona un IAH estimado prácticamente sin sesgo, tanto en el grupo NO EPOC como en el grupo EPOC, mientras que ODI3 y ODI4 muestran una infraestimación significativa (desplazamiento de la curva hacia la izquierda). Además, también se observa un acercamiento hacia el origen de coordenadas en el grupo EPOC, así como un estrechamiento de las distribuciones, especialmente en el caso de los índices de oximetría. Estos resultados concuerdan con una mayor correlación de estos índices en los pacientes EPOC cuando los registros se realizan en su propio domicilio.

La Figura 16 muestra simultáneamente los diagramas *Mountain plot* del IAH estimado por la red, ODI3 y ODI4 derivados de la oximetría en domicilio frente al IAH real para las poblaciones NO EPOC y EPOC. Este gráfico permite observar que ambos grupos de sujetos muestran un comportamiento muy similar en cuanto a la desviación y anchura de las curvas independientemente del índice oximétrico empleado, si bien los

gráficos se superponen más claramente al emplear ODI4. Por otro lado, se observan algunos aspectos destacables. En primer lugar, las envolventes de los grupos NO EPOC y EPOC están más centradas respecto del origen de coordenadas al considerar la red MLP. En segundo lugar, las colas de los gráficos muestran tendencias opuestas. Para los 3 índices oximétricos, la cola izquierda del grupo NO EPOC se extiende hacia valores muy negativos (mayor infraestimación de la red). Sin embargo, mientras que para la red MLP la cola derecha del grupo EPOC se extiende hacia valores más positivos (mayor sobreestimación de la red), para los índices de oximetría clásicos las colas positivas tienden a igualarse. En cualquier caso, es importante indicar que no se encontraron diferencias significativas (p -valor = 0.48) entre los grupos NO EPOC y EPOC para el IAH estimado por la RN domiciliaria.

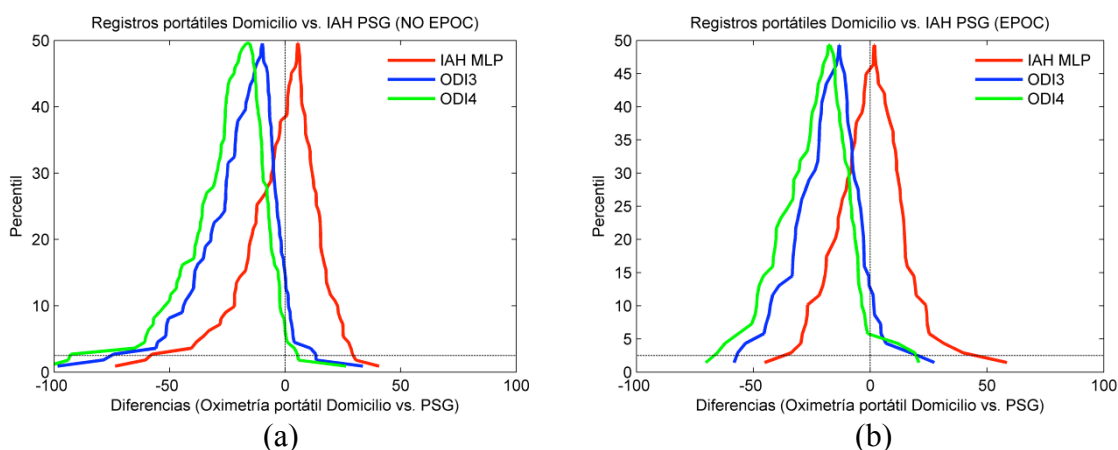


Figura 15. Gráficos *Mountain plot*: IAH estimado por la red MLP e índices oximétricos derivados de los registros no supervisados en el Domicilio vs. IAH real derivado de la PSG estándar en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

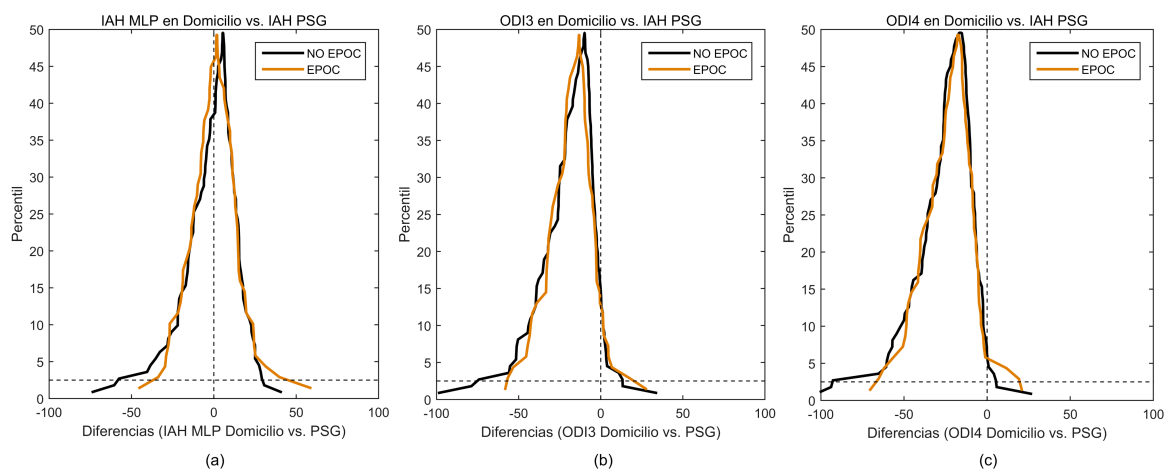


Figura 16. Gráficos *Mountain plot* de las diferencias entre (a) el IAH estimado por la red MLP, (b) ODI3 y (c) ODI4, obtenidos mediante oximetría portátil en el Domicilio y el IAH real derivado de la PSG estándar para los grupos de pacientes NO EPOC y EPOC.

5.6. Correlación y concordancia de la oximetría portátil Domicilio vs. Hospital

5.6.1. Correlación de cada variable bajo estudio Domicilio vs. Hospital

En la Tabla 13 se muestra el coeficiente de correlación ICC entre las variables individuales incluidas en el estudio (índices oximétricos clásicos y variables de entrada a la red MLP obtenidas del procesado automático de la señal de oximetría) procedentes de registros de SpO₂ obtenidos en el hospital y las mismas variables procedentes de los registros obtenidos en el domicilio, tanto para el grupo EPOC como para el grupo NO EPOC. Para cada subgrupo de las variables analizadas (índices oximetría clásicos, estadísticos en el dominio del tiempo, estadísticos en el dominio de la frecuencia, parámetros espectrales convencionales y métodos no lineales), se indica mediante un asterisco cuál es la característica que alcanza mayor ICC dentro de cada grupo de pacientes (NO EPOC y EPOC). Además, se resalta en **negrita** el valor de ICC más elevado.

Tabla 13. ICC de cada variable individual incluida en el estudio al ser derivada de los registros realizados en el hospital frente a ser obtenidos de registros no supervisados realizados en el domicilio. Entre paréntesis se indica el intervalo de confianza IC95%.

Variable	ICC DOM vs. HOS Grupo NO EPOC	ICC DOM vs. HOS Grupo EPOC
<i>CT90</i>	0.762 (0.670, 0.830)*	0.723 (0.548, 0.830)
<i>ODI3</i>	0.687 (0.404, 0.822)	0.790 (0.502, 0.897)
<i>ODI4</i>	0.698 (0.488, 0.815)	0.823 (0.674, 0.899)*
<i>M1t</i>	0.801 (0.723, 0.859)	0.726 (0.579, 0.825)*
<i>M2t</i>	0.816 (0.734, 0.874)*	0.637 (0.472, 0.759)
<i>M3t</i>	0.550 (0.397, 0.671)	0.671 (0.518, 0.783)
<i>M4t</i>	0.274 (0.096, 0.436)	0.442 (0.232, 0.613)
<i>M1f</i>	0.806 (0.719, 0.866)*	0.637 (0.472, 0.759)*
<i>M2f</i>	0.532 (0.385, 0.653)	0.103 (-0.137, 0.332)
<i>M3f</i>	0.287 (0.108, 0.448)	0.570 (0.373, 0.715)
<i>M4f</i>	0.280 (0.104, 0.441)	0.604 (0.421, 0.738)
<i>FM</i>	0.521 (0.210, 0.705)	0.543 (0.269, 0.718)
<i>SE</i>	0.729 (0.616, 0.810)	0.559 (0.373, 0.702)
<i>P_T</i>	0.805 (0.719, 0.865)*	0.636 (0.471, 0.758)*
<i>AP</i>	0.487 (0.331, 0.617)	0.333 (0.107, 0.527)
<i>P_R</i>	0.694 (0.449, 0.819)	0.586 (0.349, 0.741)
<i>SampEn</i>	0.616 (0.367, 0.761)	0.804 (0.617, 0.893)*
<i>CTM</i>	0.738 (0.458, 0.858)*	0.793 (0.593, 0.887)
<i>LZC</i>	0.655 (0.260, 0.821)	0.718 (0.472, 0.842)
<i>Red MLP</i>	0.774 (0.686, 0.839)	0.829 (0.737, 0.891)

Es interesante destacar que la población compuesta por pacientes con EPOC alcanza mayores valores de ICC que la población NO EPOC en todos los parámetros no lineales (*SampEn*, *CTM* y *LZC*) y en los índices de oximetría clásicos salvo *CT90*. De forma similar, se observa que las variables en el dominio del tiempo (índices clásicos, momentos estadísticos y parámetros no lineales) presentan menos cambios en la correlación domicilio vs. hospital al comparar los grupos EPOC y NO EPOC que las variables derivadas del análisis espectral.

La Tabla 13 también muestra el valor de ICC entre hospital y domicilio a la salida de la red neuronal, tanto para el grupo NO EPOC como para el grupo EPOC. Globalmente, la característica individual de oximetría que mayor concordancia presenta entre los estudios en domicilio y en hospital es el índice de oximetría *ODI4* en el grupo de pacientes con EPOC, con un $ICC=0.823$. Esta concordancia es superada ligeramente por el IAH estimado por la red en el mismo grupo de pacientes de EPOC, con un valor de $ICC=0.829$ y un $IC95\%$ más estrecho. Por el contrario, algunas de las variables individuales (*M1t*, *M2t*, *M1f*, *P_T*) alcanzan un mayor valor de concordancia hospital vs. domicilio que la red neuronal en el grupo de sujetos NO EPOC.

5.6.2. Gráficos Bland-Altman Domicilio vs. Hospital para cada variable oximétrica

Se han seleccionado las características con mayor ICC dentro de cada subconjunto de variables (estadísticos tiempo: *M2t* en el grupo NO EPOC y *M1t* en el grupo EPOC; estadísticos frecuencia: *M1f*; espectrales clásicos: *P_T*; no lineales: *CTM* en el grupo NO EPOC y *SampEn* en el grupo EPOC), así como todos los índices de oximetría clásicos (*CT90*, *ODI3* y *ODI4*). Los rangos dinámicos de variación de cada característica son diferentes. Por ello, para comparar las distintas variables, se aplicó una transformación lineal que limita la variación entre 0 y 100 sin afectar a la distribución de los datos:

$$y = \frac{(x-a)}{(b-a)} \times 100, \text{ con } x \in [0,100]. \quad (16)$$

La Figura 17 muestra los gráficos de Bland-Altman del CT90 en el hospital en comparación con el domicilio para el grupo NO EPOC y EPOC, respectivamente. Respecto al grupo de pacientes NO EPOC, se observa que, mientras el valor medio de las medidas se mantenga bajo, la diferencia entre realizar la oximetría en el domicilio o en el hospital se mantiene próxima a 0. Sin embargo, a medida que la media aumenta, las diferencias entre las medidas hospitalarias y domiciliarias también se incrementan. La diferencia media entre ambas medidas es pequeña (0.38), por lo que no hay ni una sobreestimación ni una infraestimación clara de CT90 en domicilio frente a CT90 en hospital. El rango de los límites de acuerdo es de 65.93, bastante amplio. El grupo de pacientes con EPOC muestra una diferencia media (10.26) y un rango de los límites de acuerdo (93.90) mayores. Sin embargo, se observa un comportamiento diferente en los pacientes más severos. Cuando el valor medio de CT90 alcanza valores cercanos a 100, las diferencias y la dispersión entre los valores en domicilio y en hospital son menores.

La Figura 18 muestra los gráficos Bland-Altman del ODI3 en el hospital en comparación con el domicilio para el grupo NO EPOC y EPOC, respectivamente. Respecto al grupo de pacientes NO EPOC, se observa que, mientras el valor medio de las medidas se mantenga bajo, la diferencia entre realizar la oximetría en el domicilio o en el hospital se mantiene próxima a 0. Sin embargo, a medida que la media aumenta, las diferencias entre las medidas hospitalarias y domiciliarias también se incrementan. La diferencia media entre ambas medidas es cercana a -10 (media = -8.17), lo que indica una ligera infraestimación de ODI3 en domicilio frente a ODI3 en hospital. El rango de los límites de acuerdo es de 59.91. En el grupo de pacientes EPOC se observa una diferencia media (-7.75) y un rango (53.47) ligeramente inferiores, lo que sugiere que la variable

ODI3 derivada de registros en domicilio toma valores más estables y representativos del comportamiento observado en el hospital cuando los sujetos padecen EPOC.

De forma similar, la Figura 19 muestra los gráficos Bland-Altman de concordancia domicilio vs. hospital para ODI4. Ambas gráficas muestran un comportamiento muy similar al observado para ODI3. El valor medio de las diferencias es menor (en valor absoluto) para el grupo EPOC (-7.19 vs. -5.69) y, de la misma forma, el intervalo de confianza es menor también para los pacientes de EPOC (58.61 vs. 52.43).

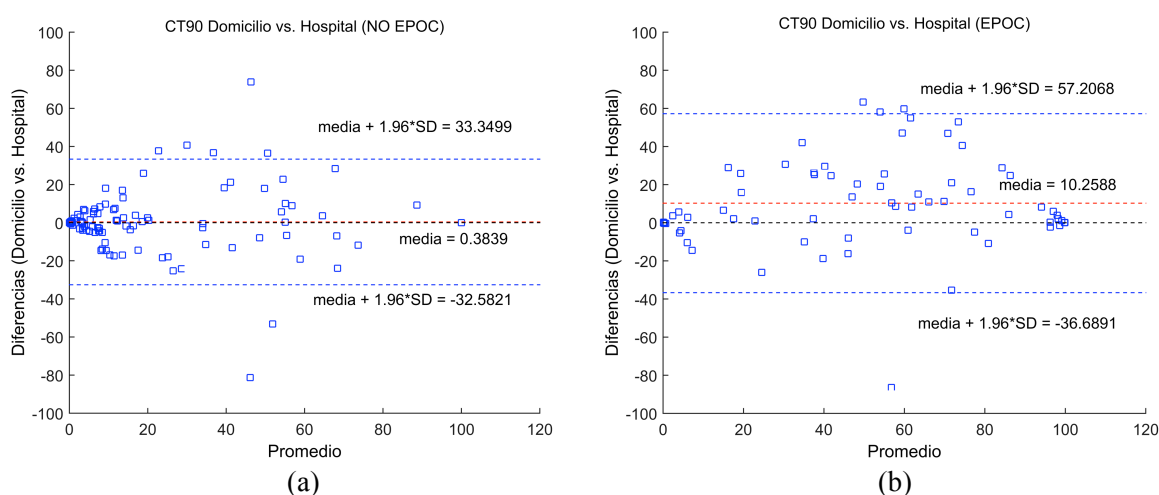


Figura 17. Gráficos Bland-Altman: CT90 Domicilio vs. CT90 Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

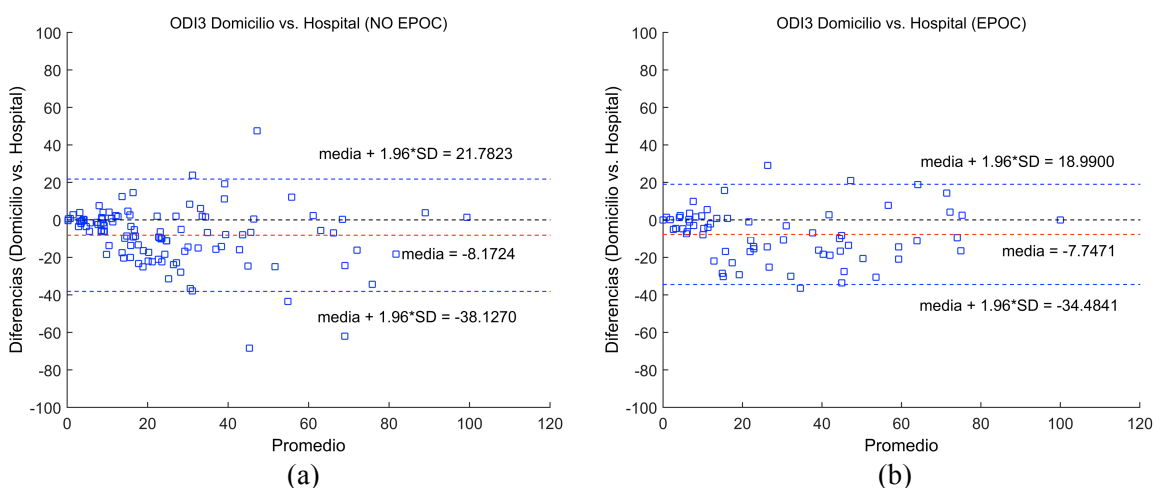


Figura 18. Gráficos Bland-Altman: ODI3 Domicilio vs. ODI3 Hospital para los grupos (a) NO EPOC y (b) EPOC.

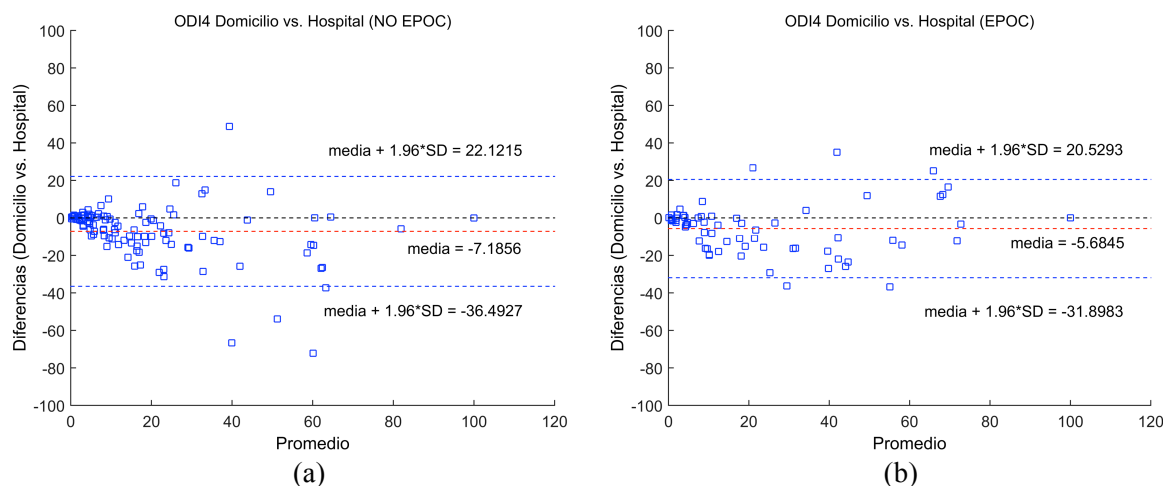


Figura 19. Gráficos Bland-Altman: ODI4 Domicilio vs. ODI4 Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

Las Figuras 20-25 muestran los diagramas Bland-Altman de concordancia domicilio vs. hospital de las variables $M1t$, $M2t$, $M1f$, P_T , $SampEn$ y CTM para los grupos NO EPOC y EPOC. De forma general, el grupo de sujetos NO EPOC muestra menor variabilidad/dispersión (intervalo de confianza) que el grupo EPOC. El sesgo (diferencias medias) es desigual entre las diferentes variables, con tendencia a la infraestimación en domicilio en todas las variables salvo CTM para el grupo NO EPOC. Es importante observar que el signo de las diferencias medias DOM vs. HOS de las variables $M2t$, $M1f$ y P_T cambia al pasar del grupo NO EPOC al grupo EPOC. Por otro lado, la variable individual $SampEn$ muestra el comportamiento más similar a los índices de oximetría, de forma que el grupo EPOC muestra menor variabilidad y sesgo DOM vs. HOS que el grupo NO EPOC.

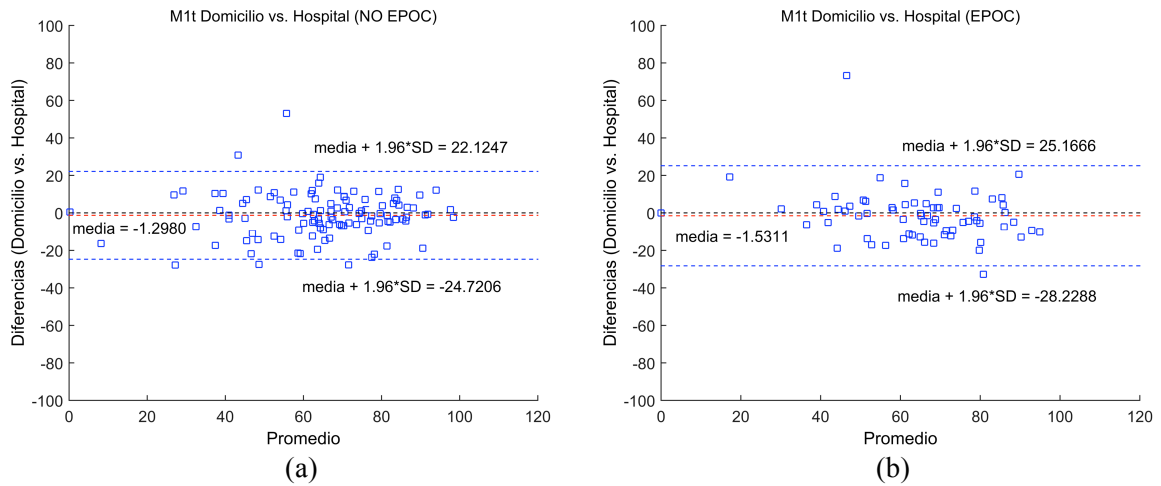


Figura 20. Gráficos Bland-Altman: *M1t* Domicilio vs. *M1t* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

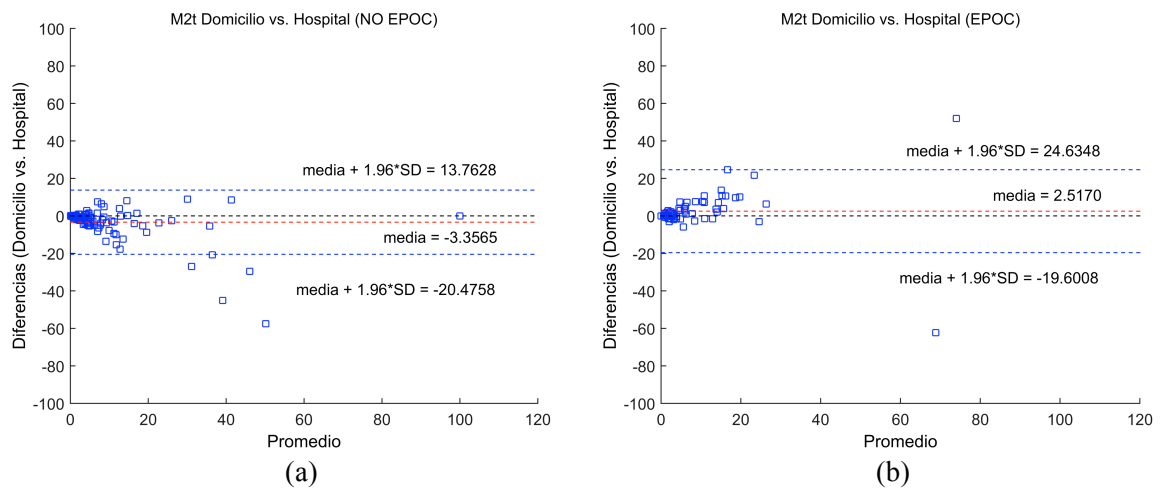


Figura 21. Gráficos Bland-Altman: *M2t* Domicilio vs. *M2t* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

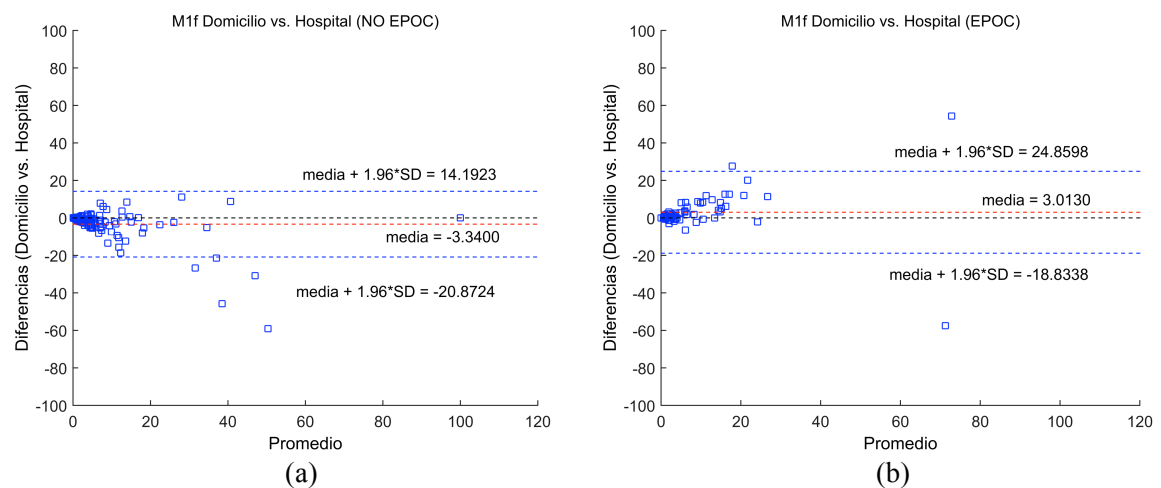


Figura 22. Gráficos Bland-Altman: *M1f* Domicilio vs. *M1f* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

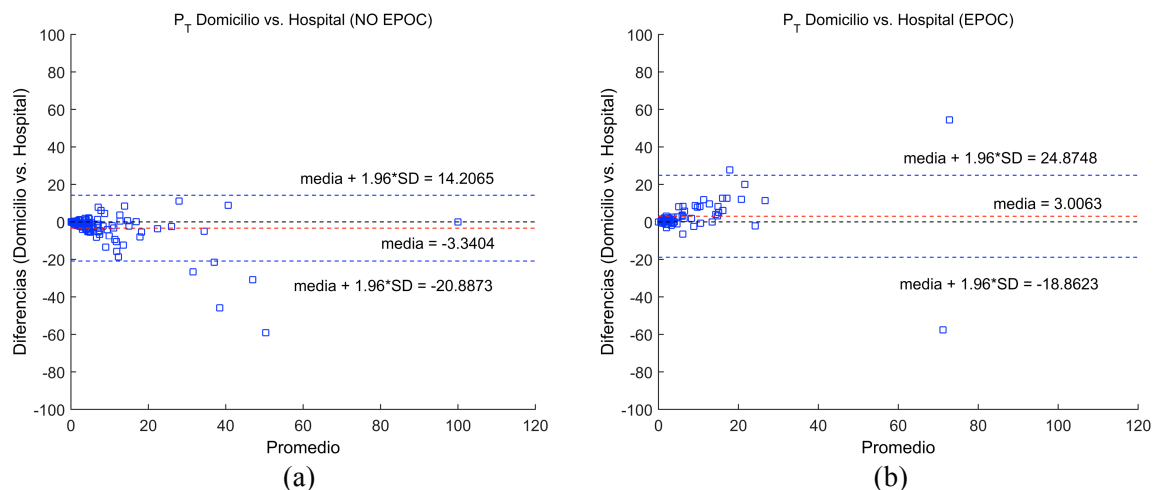


Figura 23. Gráficos Bland-Altman: P_T Domicilio vs. P_T Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

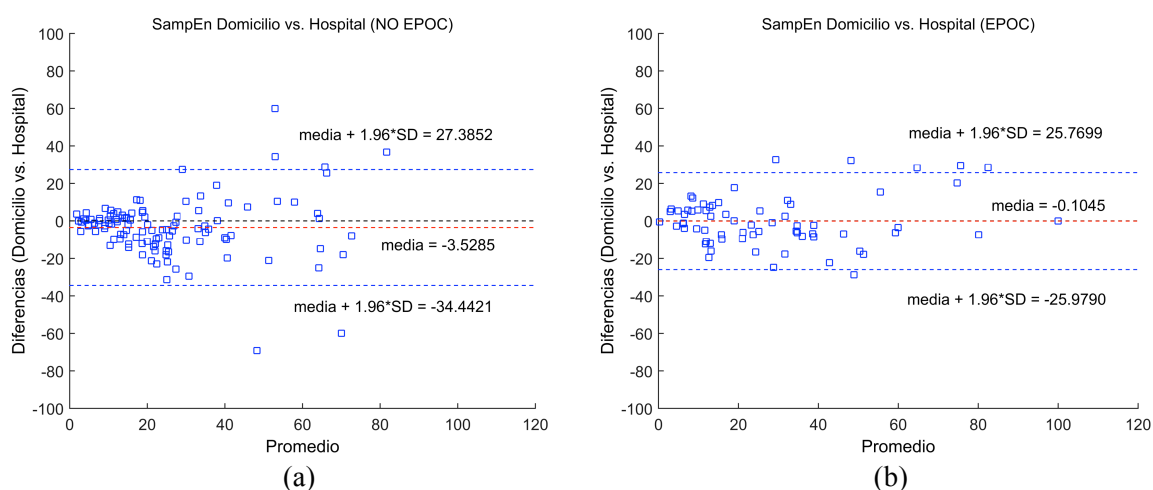


Figura 24. Gráficos Bland-Altman: *SampEn* Domicilio vs. *SampEn* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

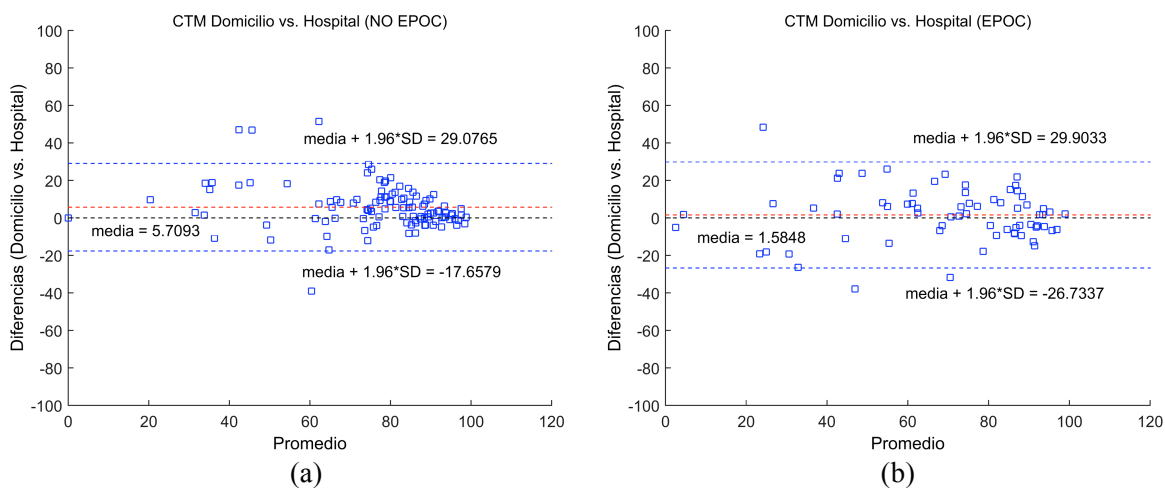


Figura 25. Gráficos Bland-Altman: *CTM* Domicilio vs. *CTM* Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

5.6.3. Gráficos Bland-Altman Hospital vs. Domicilio de la red neuronal MLP

La Figura 26 muestra los diagramas de concordancia Bland-Altman del IAH estimado por la red MLP entrenada con registros portátiles no supervisados respecto del IAH derivado de la red entrenada con registros portátiles supervisados en el hospital. Es posible observar la misma tendencia detectada para los índices de desaturación ODI3 y ODI4: el grupo de pacientes de EPOC muestra un rango entre los límites de acuerdo superior e inferior (dispersión) ligeramente menor (62.1198 vs. 65.4801) que el grupo NO EPOC. Igualmente, la Figura 27 muestra los diagramas *Mountain plot* Domicilio vs. Hospital para el IAH estimado mediante la red neuronal MLP y para los índices de oximetría convencionales. Es posible observar que la red neuronal MLP presenta una concordancia Domicilio vs. Hospital más simétrica y con menor sesgo (más cercano a cero) que los índices oximétricos. Por otro lado, la anchura de los diagramas de ODI3 y ODI4 es ligeramente menor, lo que implica menor dispersión.

En la Figura 28 se muestran los gráficos *Mountain plot* de las diferencias entre los grupos NO EPOC y EPOC para cada índice oximétrico. El comportamiento de ambas poblaciones es muy similar y no se observan diferencias relevantes entre los índices.

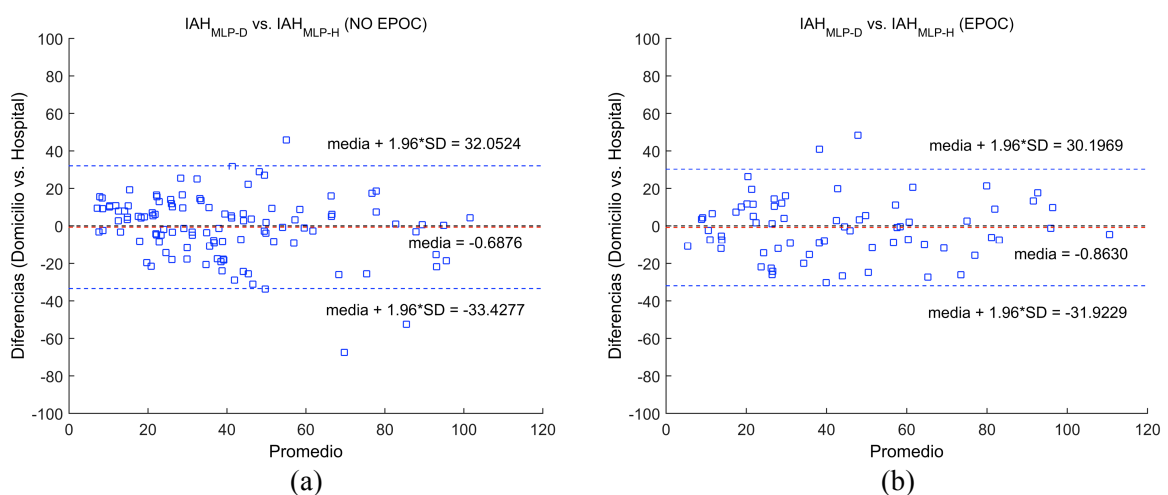


Figura 26. Gráficos Bland-Altman: IAH estimado por la red MLP en el Hospital vs. IAH estimado por la red en el Domicilio para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

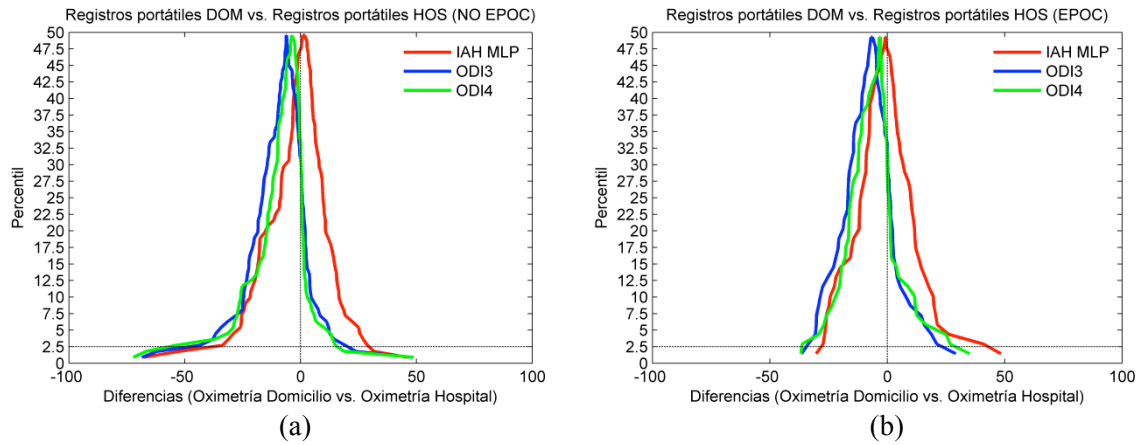


Figura 27. Gráficos de montaña: IAH estimado por la red MLP en el Domicilio vs. IAH estimado por la red en el Hospital para los grupos de pacientes (a) NO EPOC y (b) EPOC.

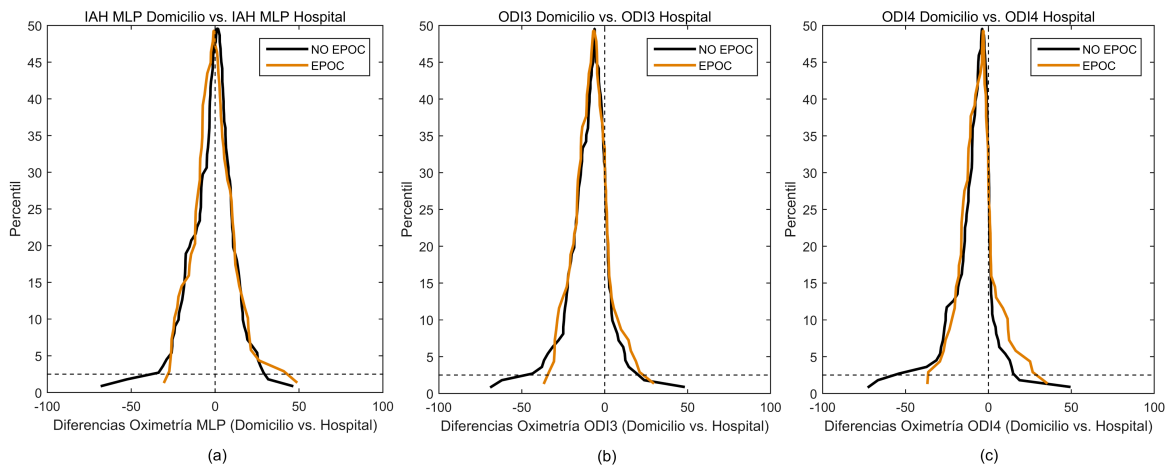


Figura 28. Gráficos *Mountain plot* de las diferencias entre los índices oximétricos obtenidos en el Domicilio y en el Hospital para los grupos de pacientes NO EPOC y EPOC: (a) el IAH estimado por la red MLP, (b) ODI3 y (c) ODI4.

5.7. Análisis del rendimiento diagnóstico

5.7.1. Red neuronal MLP entrenada con registros de oximetría portátil en el hospital

A continuación, se analiza el rendimiento diagnóstico de la red MLP en los grupos de pacientes bajo estudio (NO EPOC y EPOC) a la hora de diagnosticar SAHS. A modo de referencia, se proporcionan las métricas de rendimiento diagnóstico de los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4.

Las Tablas 14 y 15 muestran las matrices de confusión de la red neuronal MLP entrenada con registros hospitalarios para las 4 categorías de gravedad del SAHS comúnmente empleadas en la práctica clínica (No SAHS: IAH <5 eventos/h; Leve: $5 \leq$ IAH <15 eventos/h; Moderado: $15 \leq$ IAH <30 eventos/h; Severo: IAH \geq 30 eventos/h) para los grupos de test NO EPOC y EPOC. La precisión diagnóstica global en el grupo NO EPOC fue del 76.3%, mientras que en el grupo EPOC fue del 77.9%.

Tabla 14. Matriz de confusión (4 clases) para la red neuronal MLP-H entrenada con registros de oximetría nocturna portátil hospitalaria en el grupo NO EPOC.

		Red MLP-H (NO EPOC)			
		IAH<5	$5 \leq$ IAH<15	$15 \leq$ IAH<30	IAH>30
PSG	IAH<5	4	3	2	0
	$5 \leq$ IAH<15	1	9	10	0
	$15 \leq$ IAH<30	0	2	11	5
	IAH>30	0	0	3	60

Tabla 15. Matriz de confusión (4 clases) para la red neuronal MLP-H entrenada con registros de oximetría nocturna portátil hospitalaria en el grupo EPOC.

		Red MLP-H (EPOC)			
		IAH<5	$5 \leq$ IAH<15	$15 \leq$ IAH<30	IAH>30
PSG	IAH<5	0	1	0	0
	$5 \leq$ IAH<15	0	8	6	1
	$15 \leq$ IAH<30	0	2	7	4
	IAH>30	0	0	1	38

Las Tablas 16 y 17 muestran el rendimiento diagnóstico de la red neuronal MLP-H y de los índices de desaturación en ambos grupos NO EPOC y EPOC, respectivamente, para los puntos de corte convencionales (5, 10, 15 y 30 eventos/h). Las métricas de rendimiento aplicadas a la red MLP-H presentan comportamientos similares en ambos grupos. Además, en las 2 poblaciones de test se alcanzan precisiones diagnósticas muy elevadas, principalmente para los puntos de corte con IAH ≥ 5 eventos/h (SAHS leve) e IAH ≥ 30 eventos/h (SAHS severo). Es interesante indicar que, con la RN MLP-H se pasó de unas probabilidades pre-test (prevalencia) de SAHS de 0.92, 0.83, 0.74 y 0.57, a unas probabilidades post-test de padecer SAHS de 0.95, 0.92, 0.87 y 0.92 para los puntos de corte 5, 10, 15 y 30 eventos/h en el grupo NO EPOC, respectivamente. De forma similar, en el grupo EPOC se pasó de unas probabilidades pre-test de padecer SAHS de 0.99, 0.84, 0.76 y 0.57, a unas probabilidades post-test de 0.99, 0.88, 0.88 y 0.88 para los mismos puntos de corte, respectivamente.

La principal diferencia se encuentra en una menor especificidad en el grupo EPOC y, como consecuencia, un par sensibilidad *vs.* especificidad algo más desbalanceado. Dichas diferencias se reducen cuanto mayor es la severidad del SAHS, de forma que la especificidad aumenta y se alcanzan precisiones diagnósticas en torno al 90% para los puntos de corte de 15 eventos/h y 30 eventos/h en ambas poblaciones de test. En cualquier caso, es posible observar un desbalanceo importante entre el par *Se vs. Sp*, que se acentúa para los umbrales de diagnóstico clínico más bajos, ya que éstos dan lugar a grupos de pacientes SAHS negativo más reducidos.

Tabla 16. Rendimiento diagnóstico de la red MLP entrenada con registros portátiles en el hospital (simultáneos a la PSG) y de los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4 para diferentes umbrales de diagnóstico convencionales de SAHS en el grupo NO EPOC. Entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza IC95%.

Umbral diagnóstico SAHS: IAH=5 eventos/h (9 SAHS negativo + 101 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	99.01 (94.6-100)	44.44 (13.7-78.8)	95.24 (89.2-98.4)	80.00 (28.4-99.5)	1.78 (1.0-3.2)	0.022 (0.003-0.2)	94.55 (89.1-98.2)
ODI3	96.04 (91.1-99.7)	77.78 (16.4-100)	97.98 (94.4-100)	63.64 (12.3-96.7)	4.322 (1.23-7.75)	0.051 (0.004-0.14)	94.55 (89.1-99.3)
ODI4	81.19 (71.6-90.4)	100.0 (-)	100.0 (-)	32.14 (12.7-54.5)	ND* (-)	0.188 (0.096-0.28)	82.73 (73.6-91.2)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=10 eventos/h (19 SAHS negativo + 91 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	98.90 (94.0-100)	57.89 (33.5-79.7)	91.84 (84.5-96.4)	91.67 (61.5-99.8)	2.35 (1.4-4.0)	0.019 (0.003-0.1)	91.82 (85.5-95.5)
ODI3	91.21 (83.6-97.2)	83.83 (60.7-100)	96.51 (91.4-100)	66.67 (40.7-89.0)	5.78 (2.15-13.29)	0.104 (0.03-0.22)	90.00 (82.7-96.7)
ODI4	72.53 (61.2-83.9)	100 (-)	100 (-)	43.18 (25.2-60.9)	ND* (-)	0.275 (0.161-0.40)	77.27 (67.6-86.8)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=15 eventos/h (29 SAHS negativo + 81 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	97.53 (91.4-99.7)	58.62 (38.9-76.5)	86.81 (78.1-93.0)	89.47 (66.9-98.7)	2.357 (1.5-3.6)	0.042 (0.01-0.2)	87.27 (80.0-92.7)
ODI3	91.36 (83.2-99.0)	100.0 (-)	100.0 (-)	80.56 (63.4-97.5)	ND* (-)	0.086 (0.01-0.17)	93.64 (87.6-99.3)
ODI4	69.14 (56.6-81.5)	100.0 (-)	100.0 (-)	53.70 (38.0-69.7)	ND* (-)	0.309 (0.19-0.43)	77.27 (67.7-86.5)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=30 eventos/h (47 SAHS negativo + 63 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	95.24 (86.7-99.0)	89.36 (76.9-96.5)	92.31 (83.0-97.5)	93.33 (81.7-98.6)	8.952 (3.9-20.5)	0.053 (0.02-0.2)	92.73 (86.4-96.4)
ODI3	76.19 (62.5-88.7)	100.0 (-)	100.0 (-)	75.81 (61.7-87.8)	ND* (-)	0.238 (0.11-0.38)	86.36 (78.2-93.9)
ODI4	41.27 (26.4-56.6)	100.0 (-)	100.0 (-)	55.95 (42.8-68.4)	ND* (-)	0.587 (0.43-0.74)	66.36 (55.2-76.7)

* ND: Si Sp = 100% (FP=0), entonces LR+ no está definido (división por cero).

Tabla 17. Rendimiento diagnóstico de la red MLP entrenada con registros portátiles en el hospital y de los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4 para diferentes umbrales convencionales de SAHS en el grupo EPOC. Entre paréntesis se muestra el IC95%.

Umbral diagnóstico SAHS: IAH=5 eventos/h (1 SAHS negativo + 67 SAHS positivo) [□]							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	100 (-)	0.0 (-)	98.53 (-)	ND [‡] (-)	1.000 (-)	ND [‡] (-)	98.53 (-)
ODI3	98.51 (-)	100.0 (-)	100.0 (-)	50.00 (-)	ND* (-)	0.015 (-)	98.53 (-)
ODI4	77.61 (-)	100.0 (-)	100.0 (-)	6.25 (-)	ND* (-)	0.224 (-)	77.94 (-)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=10 eventos/h (11 SAHS negativo + 57 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	98.25 (90.6-100)	27.27 (6.0-61.0)	87.50 (76.8-94.4)	75.00 (19.4-99.4)	1.351 (0.9-1.9)	0.064 (0.007-0.6)	86.76 (76.5-94.1)
ODI3	92.98 (84.0-99.4)	54.55 (8.8-94.7)	91.38 (81.9-99.4)	60.00 (10.2-96.8)	2.046 (1.02-5.19)	0.129 (0.008-0.41)	86.76 (76.7-95.5)
ODI4	75.44 (61.2-89.2)	100 (-)	100 (-)	44.00 (20.1-70.5)	ND*	0.246 (0.108-0.39)	79.41 (67.6-90.8)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=15 eventos/h (16 SAHS negativo + 52 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	96.15 (86.8-99.5)	56.25 (29.9-80.2)	87.72 (76.3-94.9)	81.82 (48.2-97.7)	2.198 (1.3-3.8)	0.068 (0.02-0.3)	86.76 (76.5-94.1)
ODI3	88.46 (77.5-98.6)	87.50 (66.7-100)	95.83 (88.2-100)	70.00 (43.7-96.3)	7.077 (2.42-12.13)	0.132 (0.02-0.27)	88.24 (79.1-96.1)
ODI4	73.08 (58.8-87.2)	100.0 (-)	100.0 (-)	53.33 (30.5-75.3)	ND* (-)	0.269 (0.13-0.41)	79.41 (68.1-90.4)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=30 eventos/h (29 SAHS negativo + 39 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	97.44 (86.5-99.9)	82.76 (64.2-94.2)	88.37 (74.9-96.1)	96.00 (79.6-99.9)	5.651 (2.5-12.6)	0.031 (0.004-0.2)	91.18 (80.9-95.6)
ODI3	92.31 (81.2-100)	93.10 (80.8-100)	94.74 (85.2-100)	90.00 (75.6-100)	13.385 (4.50-20.30)	0.083 (0-0.20)	92.65 (84.6-99.5)
ODI4	53.85 (33.5-74.0)	100.0 (-)	100.0 (-)	61.70 (43.4-79.5)	ND* (-)	0.462 (0.26-0.67)	73.53 (59.2-86.5)

[□] No se aportan intervalos de confianza para el punto de corte IAH=5 eventos/h puesto que solamente hay un paciente SAHS negativo.

[‡] ND (No Definido): Si Se=100% (FN=0) y Sp=0% (TN=0), entonces NPV y LR- no están definidos (división por cero).

* ND (No Definido): Si Sp = 100% (FP=0), entonces LR+ no está definido (división por cero).

Respecto al rendimiento diagnóstico de los índices convencionales, en el grupo NO EPOC, el IAH_{MLP-H} estimado por la RN supera ampliamente la precisión de ODI4 para todos los puntos de corte. ODI3 alcanza una precisión similar para los umbrales de SAHS más bajos y supera a la RN en la detección de SAHS moderado-a-severo (87.27% Acc vs. 93.64% Acc), aunque es notablemente inferior en la detección de los pacientes más graves (92.73% Acc vs. 86.36% Acc). En el grupo EPOC, ODI4 alcanza un rendimiento significativamente inferior en todas las categorías de severidad, mientras que ODI3 y la RN MLP-H proporcionan rendimientos diagnósticos similares. La Figura 29 muestra las curvas ROC de los grupos de estudio (NO EPOC y EPOC) para cada umbral diagnóstico. No se encontraron diferencias significativas (p -valor >0.01) entre las curvas de ambas poblaciones de test para ninguno de los puntos de corte de SAHS bajo estudio.

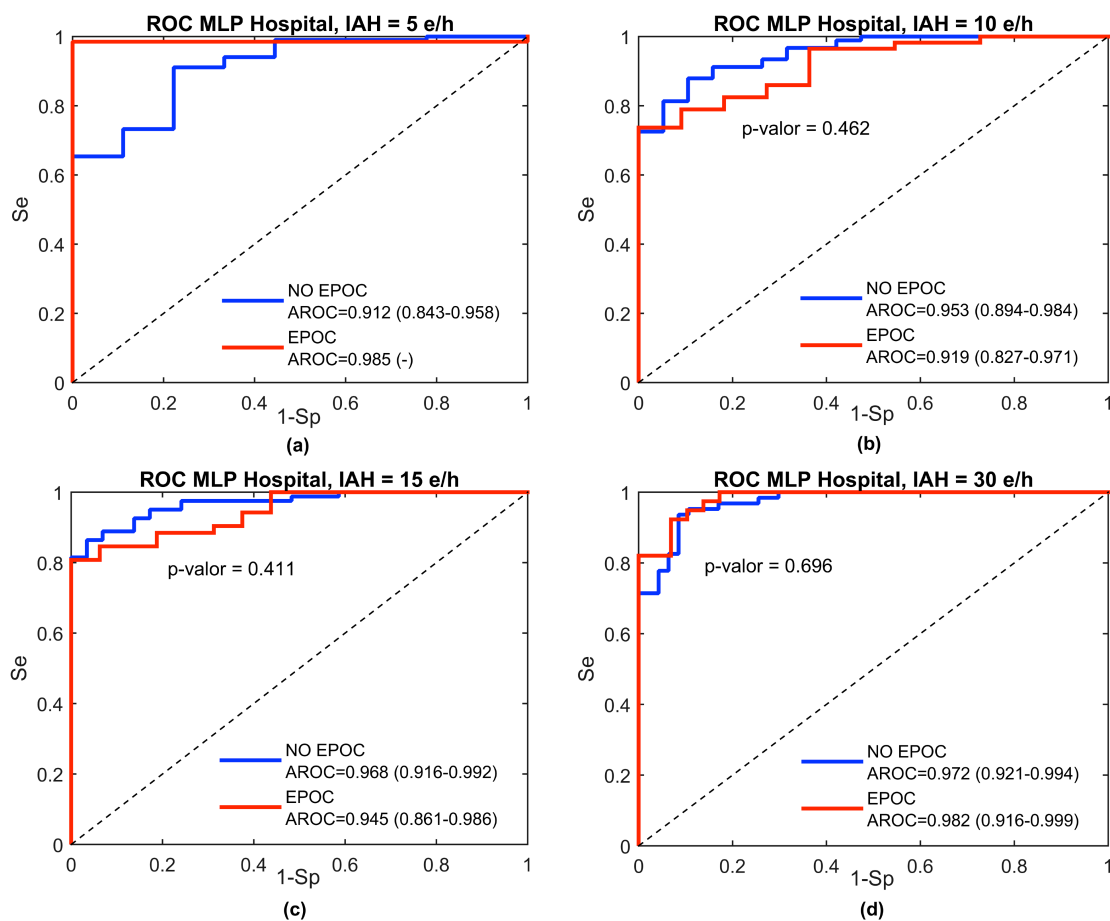


Figura 29. Curvas ROC para los grupos de estudio empleando diferentes umbrales de diagnóstico (a) IAH=5 eventos/h y (b) IAH=10 eventos/h, (c) IAH=15 eventos/h y (d) IAH=30 eventos/h.

5.7.2. *Red neuronal MLP entrenada con registros de oximetría portátil en domicilio*

A continuación, se muestra el rendimiento diagnóstico de la red MLP entrenada con registros de oximetría portátiles realizados en el domicilio al ser aplicada en los grupos de pacientes bajo estudio (NO EPOC y EPOC) a la hora de diagnosticar SAHS. Las Tablas 18 y 19 muestran las matrices de confusión de esta red neuronal domiciliaria aplicada a las poblaciones de test NO EPOC y EPOC considerando de nuevo las 4 categorías de gravedad del SAHS (No SAHS: IAH <5 eventos/h; Leve: $5 \leq$ IAH <15 eventos/h; Moderado: $15 \leq$ IAH <30 eventos/h; Severo: IAH \geq 30 eventos/h). La precisión diagnóstica global para el grupo NO EPOC fue de 55.4% y para el grupo EPOC fue del 63.2%.

Las Tablas 20 y 21 muestran el rendimiento diagnóstico de la red neuronal en ambos grupos NO EPOC y EPOC, respectivamente, para los puntos de corte convencionales (5, 10, 15 y 30 eventos/h). De nuevo, es importante destacar que cuando la red neuronal se aplica sobre una población compuesta por pacientes sospechosos de SAHS en la que todos ellos presentan simultáneamente EPOC, el rendimiento diagnóstico es muy similar al obtenido en una población sin pacientes de EPOC para los umbrales clínicos de mayor severidad (IAH \geq 10, 15 y 30 eventos/h). De forma global, se produce un descenso en la precisión diagnóstica en ambas poblaciones respecto a la red MLP hospitalaria. En ambas poblaciones, la red no clasifica correctamente ningún paciente SAHS negativo (Sp=0%) cuando se aplica el umbral de diagnóstico más restrictivo (IAH = 5 eventos/h). En todos los casos es posible observar un desbalanceo importante entre el par Se vs. Sp, que se acentúa para los umbrales de diagnóstico clínico más bajos, ya que estos dan lugar a poblaciones SAHS negativo más reducidas.

En el caso de la RN MLP domiciliaria, se pasó de tener unas probabilidades pre-test de SAHS (prevalencia) de 0.92, 0.83, 0.74 y 0.57 a unas probabilidades post-test de padecer SAHS de 0.92, 0.85, 0.78 y 0.78 para los puntos de corte 5, 10, 15 y 30 eventos/h

en el grupo NO EPOC, respectivamente. De forma muy similar, en el grupo EPOC se pasó de unas probabilidades pre-test de SAHS de 0.99, 0.84, 0.76 y 0.57 a unas probabilidades post-test de 0.99, 0.84, 0.82 y 0.79 para los mismos puntos de corte, respectivamente. De forma global, se observa una disminución en la probabilidad post-test de la prueba basada en la RN MLP de oximetría al pasar del hospital al domicilio, aunque en todos los casos se iguala o supera la probabilidad pre-test inicial, lo que sugiere la utilidad real de la prueba como test de *screening* de SAHS.

Tabla 18. Matriz de confusión para la red neuronal basada en estudios domiciliarios en el grupo NO EPOC.

		Red MLP - DOM (NO EPOC)			
		IAH<5	5≤IAH<15	15≤IAH<30	IAH>30
PSG	IAH<5	0	3	6	0
	5≤IAH<15	0	4	12	4
	15≤IAH<30	0	2	6	10
	IAH>30	0	0	12	51

Tabla 19. Matriz de confusión para la red neuronal basada en estudios domiciliarios en el grupo EPOC.

		Red MLP - DOM (EPOC)			
		IAH<5	5≤IAH<15	15≤IAH<30	IAH>30
PSG	IAH<5	0	1	0	0
	5≤IAH<15	1	4	5	5
	15≤IAH<30	0	3	6	4
	IAH>30	0	4	2	33

La Figura 30 muestra las curvas ROC de las poblaciones bajo estudio (NO EPOC y EPOC) para cada uno de los umbrales de diagnóstico de SAHS. Como se desprende de las tablas de rendimiento diagnóstico, en esta figura se observa que las curvas ROC muestran comportamientos similares en ambas poblaciones de test. Aunque se observa una mayor separación entre las curvas ROC de ambos grupos respecto a los resultados obtenidos con la red neuronal hospitalaria, los valores de AROC son similares, especialmente a la hora de diagnosticar los casos más severos (IAH=30 eventos/h). Aunque las diferencias entre las curvas para las poblaciones NO EPOC y EPOC han aumentado, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas (p -valor>0.01) entre las curvas ROC de ambas poblaciones para los puntos de corte bajo estudio. Esto implica una gran capacidad de generalización de la red, independientemente de si ésta se aplica sobre poblaciones en las que se han segregado o no a los pacientes con EPOC.

Respecto a los índices de desaturación clásicos, el IAH_{MLP-D} estimado por la RN MLP-D superó significativamente la precisión alcanzada tanto por ODI3 como por ODI4 en el grupo de pacientes NO EPOC en todas las categorías de severidad de SAHS. De forma similar, en el grupo EPOC, ODI4 alcanzó un rendimiento significativamente inferior. ODI3 mostró precisiones notablemente inferiores a las conseguidas por la red MLP-D para los puntos de corte más bajos (IAH \geq 5 y 10 eventos/h), mientras que ambos estimadores proporcionaron rendimientos diagnósticos similares para el resto de umbrales diagnósticos.

Tabla 20. Rendimiento diagnóstico de la red MLP entrenada con registros portátiles domiciliarios y de los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4 para diferentes umbrales de diagnóstico de SAHS en el grupo NO EPOC. Entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza IC95%.

Umbral diagnóstico SAHS: IAH=5 eventos/h (9 SAHS negativo + 101 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-D}	100 (96.4-100)	0.0 (0.0-33.6)	91.82 (85.0-96.2)	ND [‡] (-)	1.0 (1.0-1.0)	ND [‡] (-)	91.82 (85.5-95.5)
ODI3	92.08 (85.9-97.4)	66.67 (12.3-100)	96.88 (92.4-100)	42.86 (5.7-76.9)	2.762 (1.07-6.14)	0.119 (0.03-0.31)	90.00 (83.2-96.7)
ODI4	67.33 (55.9-78.8)	100.0 (-)	100.0 (-)	21.43 (8.0-36.9)	ND* (-)	0.327 (0.21-0.44)	70.00 (59.4-80.7)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=10 eventos/h (19 SAHS negativo + 91 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-D}	100 (96.0-100)	15.79 (3.4-39.6)	85.05 (76.9-91.2)	100 (29.2-100)	1.188 (1.0-1.4)	0.0 (0.0-0.0)	85.45 (78.2-90.9)
ODI3	78.02 (66.7-88.7)	89.47 (68.7-100)	97.26 (91.9-100)	45.95 (27.0-64.7)	7.412 (2.41-12.07)	0.246 (0.13-0.39)	80.00 (70.7-89.2)
ODI4	47.25 (34.4-60.1)	100 (-)	100 (-)	28.36 (15.5-41.2)	ND* (-)	0.528 (0.40-0.66)	56.36 (45.6-67.6)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=15 eventos/h (29 SAHS negativo + 81 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-D}	97.53 (91.4-99.7)	24.14 (10.3-43.5)	78.22 (68.9-85.8)	77.78 (40.0-97.2)	1.286 (1.0-1.6)	0.102 (0.02-0.5)	78.18 (69.1-84.6)
ODI3	59.26 (46.4-71.9)	93.10 (80.7-100.0)	96.00 (88.3-100.0)	45.00 (30.2-60.1)	8.593 (2.81-13.66)	0.438 (0.30-0.60)	68.18 (57.6-78.3)
ODI4	45.68 (32.7-58.6)	100.0 (-)	100.0 (-)	39.73 (26.7-52.3)	ND* (-)	0.543 (0.41-0.67)	60.00 (49.2-70.4)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=30 eventos/h (47 SAHS negativo + 63 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-D}	80.95 (69.1-89.8)	70.21 (55.1-82.7)	78.46 (66.5-87.7)	73.33 (58.1-85.4)	2.718 (1.7-4.3)	0.271 (0.2-0.5)	76.36 (67.3-83.6)
ODI3	44.44 (29.3-59.0)	97.87 (92.9-100)	96.55 (86.9-100)	56.79 (43.5-69.3)	20.889 (4.84-18.42)	0.568 (0.42-0.73)	67.27 (56.3-77.1)
ODI4	23.81 (12.0-36.2)	97.87 (92.9-100)	93.75 (76.8-100)	48.94 (36.6-61.2)	11.191 (2.12-11.99)	0.779 (0.65-0.91)	55.45 (44.4-66.8)

[‡] ND (No Definido): Si Se=100% (FN=0) y Sp=0% (TN=0), entonces NPV y LR- no están definidos (división por cero).

* ND (No Definido): Si Sp = 100% (FP=0), entonces LR+ no está definido (división por cero).

Tabla 21. Rendimiento diagnóstico de la red MLP entrenada con registros portátiles domiciliarios y de los índices de oximetría clásicos ODI3 y ODI4 para diferentes umbrales convencionales de SAHS en el grupo EPOC. Entre paréntesis se muestra el IC95%.

Umbral diagnóstico SAHS: IAH=5 eventos/h (1 SAHS negativo + 67 SAHS positivo) [□]							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	98.51 (-)	0.0 (-)	98.51 (-)	ND [‡] (-)	0.985 (-)	ND [‡] (-)	97.06 (-)
ODI3	85.07 (-)	100.0 (-)	100.0 (-)	9.09 (-)	ND* (-)	0.149 (-)	85.29 (-)
ODI4	61.19 (-)	100.0 (-)	100.0 (-)	3.70 (-)	ND* (-)	0.388 (-)	61.76 (-)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=10 eventos/h (11 SAHS negativo + 57 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	94.74 (85.4-98.9)	9.09 (0.2-41.3)	84.38 (73.1-92.2)	25.00 (0.6-80.6)	1.042 (0.9-1.3)	0.579 (0.07-5.1)	80.88 (70.6-89.7)
ODI3	71.93 (57.1-85.6)	72.73 (31.8,100)	93.18 (84.0-100)	33.33 (11.8-57.4)	2.637 (0.95-6.07)	0.386 (0.18-0.83)	72.06 (58.8-84.7)
ODI4	57.89 (42.0-73.4)	100.0 (-)	100.0 (-)	31.43 (12.5-51.0)	ND* (-)	0.421 (0.27-0.58)	64.71 (51.1-78.7)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=15 eventos/h (16 SAHS negativo + 52 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	86.54 (74.2-94.4)	37.50 (15.2-64.6)	81.82 (69.1-90.9)	46.15 (19.2-74.9)	1.385 (0.9-2.1)	0.359 (0.1-0.9)	75.00 (63.2-83.8)
ODI3	69.23 (54.2-84.5)	93.75 (76.8-100)	97.30 (90.4-100)	48.39 (26.5-70.5)	11.077 (2.44-11.36)	0.328 (0.16-0.52)	75.00 (62.7-87.2)
ODI4	48.08 (31.3-65.9)	93.75 (76.8-100)	96.15 (85.6-100)	35.71 (18.2-54.2)	7.692 (1.68-7.80)	0.554 (0.36-0.77)	58.82 (44.8-73.4)
Umbral diagnóstico SAHS: IAH=30 eventos/h (29 SAHS negativo + 39 SAHS positivo)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{MLP-H}	84.62 (69.5-94.1)	68.97 (49.2-84.7)	78.57 (63.2-89.7)	76.92 (56.4-91.0)	2.727 (1.6-4.8)	0.223 (0.1-0.5)	77.94 (67.0-86.8)
ODI3	61.54 (42.0-80.0)	96.55 (88.0-100)	96.00 (84.9-100)	65.12 (47.2-82.8)	17.846 (4.15-18.10)	0.398 (0.21-0.61)	76.47 (63.9-87.8)
ODI4	35.90 (17.5-55.0)	96.55 (88.0-100)	93.33 (76.3-100)	52.83 (36.6-69.2)	10.410 (1.99-10.50)	0.664 (0.46-0.87)	61.76 (47.4-75.9)

[□] No se aportan intervalos de confianza para el punto de corte IAH=5 eventos/h puesto que solamente hay un paciente SAHS negativo.

[‡] ND (No Definido): Si Se=100% (FN=0) y Sp=0% (TN=0), entonces NPV y LR- no están definidos (división por cero).

* ND (No Definido): Si Sp = 100% (FP=0), entonces LR+ no está definido (división por cero).

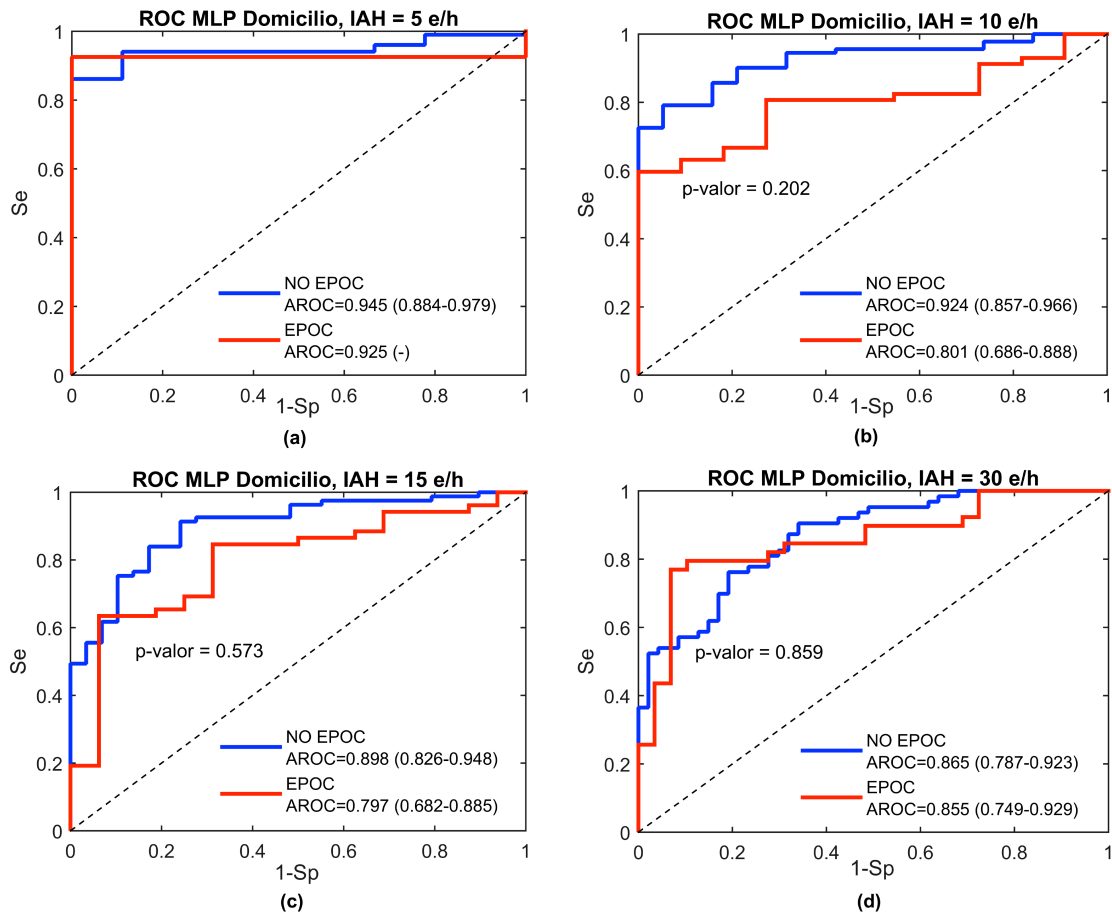


Figura 30. Curvas ROC para las poblaciones bajo estudio empleando diferentes umbrales de diagnóstico de SAHS: (a) IAH=5 eventos /h, (b) IAH=10 eventos /h, (c) IAH=15 eventos /h y (d) IAH=30 eventos /h. Entre paréntesis se muestra el intervalo de confianza IC95% del AROC. *p*-valor indica si hay diferencias estadísticamente significativas (*p*-valor<0.05) entre las curvas ROC.

5.7.3. Influencia de la gravedad de la EPOC en el rendimiento de la red neuronal

Para evaluar la influencia de la gravedad de la EPOC, se analizó el rendimiento de la RN en los diferentes grupos de severidad en función de la guía GOLD: GOLD 1 (leve), GOLD 2 (moderado), GOLD 3 (severo), GOLD 4 (muy severo). Las Tablas 22 y 23 muestran las matrices de confusión de los 2 grupos de validación bajo estudio (NO EPOC y EPOC), así como para la población de pacientes de EPOC estratificada en los grupos de gravedad, en el hospital y en el domicilio, respectivamente. El grupo GOLD 4 no se ha incluido en el análisis, al estar compuesto por un único paciente. Sin embargo, es

destacable que este paciente fue correctamente clasificado por la RN tanto en el hospital (MLP-H) como en el domicilio (MLP-D).

Estudiando la precisión global (suma de los elementos de la diagonal principal), la Tabla 22 muestra que la RN MLP-H entrenada con registros de oximetría supervisada realizados en el hospital detectó correctamente el grupo de gravedad de SAHS (no SAHS, leve, moderado, severo) en un 76.4% (84/110) de pacientes NO EPOC y en un 77.9% (53/68) de los pacientes con EPOC, de los cuales un 68.8% (11/16) fueron correctamente categorizados en el grupo GOLD 1, un 79.5% (31/39) en el grupo GOLD 2 y un 83.3% (10/12) en el grupo GOLD 3. De forma similar, la Tabla 23 muestra que la RN MLP-D entrenada con registros de oximetría realizados en el domicilio detectó correctamente el grupo de gravedad de SAHS en un 55.5% (61/110) de pacientes NO EPOC y en un 63.2% (43/68) de los pacientes con EPOC, de los cuales un 75.0% (12/16) fueron correctamente categorizados en el grupo GOLD 1, un 61.5% (24/39) en el grupo GOLD 2 y un 58.3% (7/12) en el grupo GOLD 3.

Tabla 22. Matrices de confusión en los grupos NO EPOC y EPOC bajo estudio y en las categorías de gravedad de la EPOC según la guía GOLD para la red neuronal entrenada con registros de oximetría obtenidos en el hospital.

		MLP-H																				
		NO EPOC (n=110)				EPOC (n=68)				GOLD 1 (n=16)				GOLD 2 (n=39)				GOLD 3 (n=12)				
PSG		No	Lev.	Mod.	Sev.	No	Lev.	Mod.	Sev.	No	Lev.	Mod.	Sev.	No	Lev.	Mod.	Sev.	No	Lev.	Mod.	Sev.	
No		4	3	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
Lev.		1	9	10	0	0	8	6	1	0	3	3	0	0	4	2	0	0	1	1	1	
Mod.		0	2	11	5	0	2	7	4	0	1	0	1	0	1	5	3	0	0	2	0	
Sev.		0	0	3	60	0	0	1	38	0	0	0	8	0	0	1	22	0	0	0	7	

MLP-H: pacientes clasificados en función del IAH_{MLP-H} estimado por la RN entrenada con registros de oximetría obtenidos en el hospital (columnas); PSG: pacientes clasificados en función del IAH_{PSG} real (filas, para cada grupo); No: no SAHS; Lev: SAHS leve; Mod: SAHS moderado; Sev: SAHS severo.

Tabla 23. Matrices de confusión en los grupos NO EPOC y EPOC bajo estudio y en las categorías de gravedad de la EPOC según la guía GOLD para la red neuronal entrenada con registros de oximetría obtenidos en el domicilio.

		MLP-D																			
		NO EPOC (n=110)				EPOC (n=68)				GOLD 1 (n=16)				GOLD 2 (n=39)				GOLD 3 (n=12)			
PSG		No	Lev.	Mod.	Sev.	No	Lev.	Mod.	Sev.	No	Lev.	Mod.	Sev.	No	Lev.	Mod.	Sev.	No	Lev.	Mod.	Sev.
No		0	3	6	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lev.		0	4	12	4	1	4	5	5	0	2	0	4	1	2	2	1	0	0	3	0
Mod.		0	2	6	10	0	3	6	4	0	0	2	0	0	2	4	3	0	1	0	1
Sev.		0	0	12	51	0	4	2	33	0	0	0	8	0	4	1	18	0	0	1	7

MLP-D: pacientes clasificados en función del IAH_{MLP-D} estimado por la RN entrenada con registros de oximetría obtenidos en el domicilio (columnas); PSG: pacientes clasificados en función del IAH_{PSG} real (filas, para cada grupo); No: no SAHS; Lev: SAHS leve; Mod: SAHS moderado; Sev: SAHS severo.

6. DISCUSIÓN

6.1. Población y estudios de sueño

6.1.1. *Población bajo estudio*

Las características de los sujetos que componían la población de entrenamiento de la RN MLP y las de los grupos de pacientes de test con EPOC y sin EPOC empleados para su validación fueron bastante homogéneas. En el grupo de pacientes con EPOC hubo una mayor edad media y predominio de varones (p -valor <0.01), probablemente relacionado con una mayor prevalencia del sexo masculino en esta enfermedad, así como a un desarrollo de la misma en edades más avanzadas. Con respecto a la severidad del SAHS, en todos los grupos incluidos en el estudio hubo un predominio de pacientes con un SAHS grave, con valores medios del IAH superiores a 30 eventos/h, reflejo del tipo de paciente que acude habitualmente a las consultas de las unidades del sueño.

La población de entrenamiento empleada para la construcción del algoritmo incluía un 10.4% de pacientes con EPOC. Las características de este grupo eran similares a las de la población de test de pacientes con EPOC, con un claro predominio de varones (90%),

tendencia a la obesidad. Es destacable que, dentro del grupo de entrenamiento, los pacientes con EPOC presentaron una menor severidad del SAHS que los pacientes NO EPOC (IAH mediano: 22.3 vs. 35.3 eventos/h, respectivamente), mientras que en los grupos independientes de test la tendencia era la inversa: los pacientes con EPOC presentaban mayor severidad de SAHS que los sujetos NO EPOC (IAH mediano: 37.8 vs. 33.8 eventos/h, respectivamente). Sin embargo, esta tendencia inversa no llega a ser estadísticamente significativa.

Con respecto al grupo de test de pacientes con EPOC, la prevalencia de SAHS en estos sujetos fue muy elevada. Tan solo un 1.5% de los EPOC que realizaron PSG tenía un IAH <5 eventos/h, mientras que un 76.4% presentaban un IAH ≥ 15 eventos/h. Esta elevada prevalencia puede justificarse por las características de los pacientes incluidos en el estudio: sospecha clínica moderada-alta de padecer la enfermedad. Aunque el síndrome *overlap* se considera infrecuente a nivel de población general, sí es prevalente cuando se valoran de forma independiente ambas patologías. En este sentido, los datos obtenidos son similares a los descritos en las pocas series existentes. Scott *et al.*¹⁸⁴, en un estudio en 53 pacientes con EPOC en estadios GOLD 3 y 4 que acuden a un servicio de rehabilitación, obtiene una prevalencia del 53% para un IAH ≥ 15 eventos/h. Otros autores, como Soler *et al.*¹¹⁶ y Venkateswaran *et al.*¹¹⁹, obtienen cifras de prevalencia aún más elevadas, en torno al 64%, más cercanas a nuestros resultados. Oliveira *et al.*¹⁸³ encuentran una prevalencia del 90% para un IAH ≥ 5 eventos/h y del 61% para un punto de corte de 15 eventos/h.

Casi la mitad de los pacientes con EPOC incluidos en la población de estudio continuaban fumando (43.7%). Este dato es muy llamativo, puesto que dejar de fumar es el primer tratamiento indicado a este tipo de pacientes. Los datos de tabaquismo de nuestro estudio coinciden con los de la literatura al respecto, ya que son pacientes con una gran dificultad para el abandono del tabaco y con niveles de dependencia a la nicotina más

elevados, que suelen tener menos motivación para dejar de fumar y presentar mayor tendencia a la depresión.^{225,226}

Los pacientes con EPOC presentaban un IMC mediano de 29.0 kg/m², ligeramente superior al resto de los grupos, aunque no significativo (p -valor >0.01). En pacientes con EPOC, la presencia de un SAHS se asocia a un mayor grado de obesidad. En estos pacientes, la adiposidad modularía su expresión clínica, el tipo de enfermedad asociada y podría tener una gran relación con la causa última de mortalidad.

6.1.1.1. Fenotipos

La prevalencia de los distintos fenotipos en los pacientes del grupo de test con EPOC es similar a la obtenida en otros estudios.¹⁴¹ En este grupo, no se ha encontrado una asociación significativa entre la presencia de SAHS y los distintos fenotipos según GesEPOC,⁶ independientemente de su gravedad. El fenotipo de bronquitis crónica fue el que más frecuentemente se asociaba al padecimiento de SAHS moderado-a-severo, mientras que las prevalencias de los diferentes fenotipos de EPOC eran más similares cuando se consideraba un SAHS severo. Este aspecto ha sido poco analizado en la literatura, si bien, en los estudios que existen al respecto, los pacientes con bronquitis crónica presentan una prevalencia de SAHS más elevada.^{140,141,151} En el estudio realizado por Izquierdo *et al.*¹⁴¹, la prevalencia de SAHS descrita fue del 4.9% en enfisema, 23.6% en bronquitis crónica y 12.5% en EPOC-asma. El fenotipo tradicionalmente conocido como bronquítico crónico presentaría un mayor grado de obesidad y mayor comorbilidad.

6.1.1.2. Exploración funcional

En la presente Tesis Doctoral se utilizaron como criterios diagnósticos de EPOC los establecidos por la guía GOLD,¹ teniendo en cuenta los valores post-broncodilatadores de la relación FEV₁/FVC. La mediana del FEV₁ de nuestros pacientes con EPOC fue de

63.7%, similar a la descrita en otros estudios.¹⁸⁷ En cuanto a la distribución de los pacientes en función del estadio GOLD, la mayoría de ellos pertenecían al estadio GOLD 2 (57.4%), siendo muy escaso el porcentaje de pacientes con obstrucción al flujo aéreo muy severa.

Ningún paciente estaba en tratamiento con oxigenoterapia continua domiciliaria consecuente a la presencia de insuficiencia respiratoria. En estos pacientes con EPOC, la administración de oxígeno puede tener implicaciones sobre la dificultad del análisis del trazado polisomnográfico, ya que la administración del oxígeno puede tener influencia sobre la señal del termistor o sobre las propias desaturaciones, lo que podría limitar la utilidad de la señal de oximetría nocturna, así como la incomodidad para el paciente al tener muchos sensores a nivel nasal. Scott *et al.*¹⁸⁴, en su estudio sobre la utilidad del análisis visual del trazado de oximetría, sí incluyeron pacientes con oxigenoterapia, obteniendo resultados globales similares.

Existen muy pocos estudios que evalúen si el FEV₁ puede influir en la severidad del SAHS cuantificada a través del IAH.^{114,187} La relación del estado funcional pulmonar de los pacientes del grupo de test con EPOC con el IAH no fue significativa, aunque sí se observó una tendencia hacia un mayor IAH cuanto mayor era la severidad de la EPOC. Los pacientes del estadio GOLD 4 presentaron un IAH muy elevado, aunque en el presente estudio este grupo estaba constituido por un único paciente, por lo que no es representativo.

En el estudio de población general desarrollado por Sanders *et al.*¹¹⁴, sí se encontró una relación entre el IAH y el FEV₁/FVC. Sin embargo, en el estudio de Tamai *et al.*¹⁸⁷, sorprendentemente encontraron una correlación positiva entre el ODI y la obstrucción al flujo aéreo, siendo los pacientes con EPOC leve los que presentaban mayor ODI. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que no se realizó PSG a los pacientes, el FEV₁ es

basal y es un estudio retrospectivo. Los autores atribuyen esta situación a que sus pacientes presentaban un IMC bajo.

El FEV₁ se relacionó significativamente (p -valor <0.01) de forma negativa con el estadio N1. También es destacable que FEV₁ se correlacionó de forma positiva con la eficiencia de sueño y la fase REM arrojando p -valores <0.05 . Esta relación con la eficiencia del sueño indica que los pacientes con EPOC más severo presentan una peor calidad de sueño, característica que está previamente descrita en la literatura.²²⁻²⁶ Finalmente, el FEV₁ no mostró ninguna relación significativa con los índices oximétricos clásicos, si bien la saturación basal (tendencia positiva) y el CT90 (tendencia negativa) alcanzaron p -valores cercanos al nivel de significación fijado en la investigación.

6.1.1.3. *Enfermedades asociadas*

Las enfermedades que se asocian a la EPOC con una mayor frecuencia son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las infecciones, las enfermedades cardiovasculares²²⁷ y el cáncer, aunque su prevalencia varía ampliamente en diferentes series y en función del IMC.

Estas enfermedades asociadas no sólo contribuyen a aumentar la repercusión social y el coste anual de la enfermedad, sino que también son un factor pronóstico de mortalidad.²²⁸ En varios estudios se ha demostrado que, además de la insuficiencia respiratoria, la cardiopatía isquémica y las neoplasias son causas frecuentes por las que fallecen los individuos que tienen una EPOC.^{228,229}

La prevalencia de cardiopatía en la EPOC en diferentes estudios de la literatura oscila entre un 8% y un 65%.²⁰ En el presente estudio, la prevalencia fue de un 31%, lo que concuerda con los datos de las series publicadas, aunque la variabilidad es elevada. Llama la atención la prevalencia de hipertensión en nuestros pacientes, que fue de un 62%, cuando los datos de los trabajos publicados varían entre un 18% y un 47%. Esto

podría justificarse en el hecho de que gran parte de los pacientes incluidos en el presente estudio padecían SAHS, siendo de sobra conocida la relación entre el SAHS y la hipertensión arterial.

En cuanto a las cifras de diabetes y cáncer, los datos obtenidos son bastante similares a los de la literatura, con un 17.6% de prevalencia de diabetes y un 4.4% de neoplasias.

6.1.1.4. *Cuestionarios de sueño*

Antes de su última actualización, la guía GOLD¹ recomendaba la realización de PSG a pacientes con obstrucción al flujo aéreo con hipoxemia o *cor pulmonale* y también si se sospechaba un SAHS concomitante. Sin embargo, en la última versión no existen estas recomendaciones específicas, aunque se insiste en interrogar al paciente sobre preguntas específicas de SAHS.

La calidad de sueño en pacientes con EPOC, incluso sin SAHS, puede verse afectada por las propias alteraciones del sueño provocadas por la enfermedad. Los datos de las poblaciones generales han demostrado que una puntuación en el cuestionario de Berlín de alto riesgo tiene una sensibilidad que oscila entre el 68% y el 86% y una especificidad que varía desde el 46% al 95% para SAHS.^{230,231} Analizando el grupo de pacientes de test con EPOC con un cuestionario de Berlín positivo, en torno a un 80% de los sujetos padecían SAHS, lo que indica una alta sensibilidad. Sin embargo, la especificidad es más baja, aunque existiendo una correlación positiva con el SAHS. Por otro lado, el cuestionario de Berlín no ha sido validado en pacientes con EPOC.

La presencia de SAHS concomitante es, a menudo, difícil de predecir a partir de los síntomas diurnos en los pacientes con EPOC, ya que la mayoría de los pacientes con SAHS no tienen hipercapnia diurna o dolor de cabeza y algunos de ellos no son obesos y

no tienen somnolencia diurna.²³²⁻²³⁵ A todos estos síntomas típicos del SAHS se unen los propios de la EPOC, que a menudo pueden solaparse y/o confundirse.

Si se analiza el cuestionario de Epworth, las cifras son similares al de Berlín. Un 54.5% de los encuestados tenía una puntuación elevada (≥ 10) en la escala de Epworth.

6.1.2. Estudios de sueño. Polisomnografía y oximetría nocturna

En la mayoría de los estudios encontrados en la literatura se describe que las técnicas domiciliarias infravaloran la gravedad del SAHS en relación con los estudios hospitalarios.²³⁶ Estas diferencias se han atribuido a muy diversas causas. Para intentar disminuir al máximo la variabilidad inter-estudio, en la presente Tesis Doctoral los dos estudios pulsioximétricos (hospitalario y domiciliario) se realizaron en días consecutivos, con el objetivo de intentar que las condiciones del paciente fueran lo más parecidas posible. La realización de los registros en el domicilio del paciente antes o después de la PSG se asignó de forma aleatoria, para evitar cualquier sesgo asociado al orden de las pruebas. En este sentido, es importante destacar que no se encontraron diferencias significativas con respecto al orden de realización (p -valor > 0.01).

Los resultados de los estudios de sueño realizados a los pacientes con EPOC muestran una distribución de las fases de sueño similar a las de los pacientes sin EPOC. Los pacientes con EPOC presentaron una menor eficiencia de sueño (aunque no estrictamente significativa, p -valor = 0.011) con respecto a los NO EPOC (77.1% vs. 84.9%), tal como está descrito en la literatura.¹⁶⁶ Sin embargo, no todos los estudios son concluyentes. Sanders *et al.*¹¹⁴ no encontraron diferencias en la estructura del sueño con respecto al FEV₁. Redline *et al.*²³⁷ tampoco evidenciaron cambios en la estructura del sueño en pacientes con historia de enfermedad pulmonar crónica.

Los pacientes con EPOC experimentan desaturaciones más profundas por la noche, especialmente si presentan hipoxemia diurna. Nuestros pacientes con EPOC presentaron un CT90 mediano del 46.2%. Existen estudios donde se demuestra el aumento de las desaturaciones nocturnas en pacientes con EPOC, lo que justifica el aumento del CT90.^{113,114,184} Bednarek *et al.*¹¹³ compararon un grupo de pacientes con SAHS con respecto a pacientes con síndrome de *overlap*, encontrando que los pacientes con ambas entidades tenían una menor saturación mínima y un mayor porcentaje de CT90. De la misma forma, destaca la correlación negativa (casi significativa, p -valor = 0.017) existente entre el FEV₁ y el CT90 de nuestros pacientes de test con EPOC. Esta relación podría ser debida a las características del sueño propias de la EPOC, a la que se superpone el SAHS, que dan lugar a desaturaciones más profundas y prolongadas.

Ninguno de los pacientes EPOC incluidos en el estudio se encontraba en insuficiencia respiratoria, si bien se encuentra descrito en la literatura que los pacientes con síndrome de *overlap* tienen una mayor tendencia a la insuficiencia respiratoria crónica.¹⁸⁴

6.1.3. Registros de estudio descartados

En el presente estudio no fue frecuente descartar registros. En el trabajo de Gurubhagavatula *et al.*⁹⁶ centrado en pacientes hipertensos, la tasa de repetición de estudios domiciliarios fue del 23.1%. Un porcentaje similar ha sido descrito en el trabajo de Kuna *et al.*⁶⁶ En el caso de Oliveira *et al.*¹⁸³, que emplearon poligrafía respiratoria, la pérdida de registros fue del 61%, de los cuales un 39% correspondían a los realizados en el domicilio del paciente. En el estudio de Scott *et al.*¹⁸⁴, en 11 pacientes (18.6%) el registro no fue válido.

En el presente estudio, se descartaron un total de 15 registros en el conjunto de pacientes de entrenamiento, 6 registros del grupo de test EPOC y 5 del grupo de test NO EPOC, lo que supone un 6.4% de las pruebas totales. Además, se produjeron 10 abandonos (2.5%) por parte del propio paciente (todos ellos EPOC) no asociados a problemas técnicos. Resultan unas pérdidas aceptables en comparación con los datos de la literatura, aunque, como dato negativo, hay que resaltar que el mayor número de pérdidas se produjo entre los pacientes de EPOC, contabilizando también los abandonos. En este grupo, además, el número total de pacientes es menor, aunque no se repitió ningún registro no válido para no interferir en el análisis posterior.

6.2. Diseño y optimización de las redes neuronales

En la presente Tesis Doctoral se han implementado las etapas tradicionalmente empleadas en el contexto del desarrollo y validación de técnicas automáticas de reconocimiento de patrones: (I) pre-procesado y extracción de características de la señal, (II) selección de un subconjunto óptimo de variables y (III) aplicación de un método de reconocimiento automático de patrones.

En primer lugar, se han empleado características que aportan información relevante sobre el SAHS extraídas exclusivamente de la señal de SpO₂ portátil. El procesado de señales biomédicas se ha convertido en un área interdisciplinar, cuyo objetivo es desarrollar algoritmos específicos para cada tipo de señal, facilitando la obtención de información útil. Los métodos de extracción de características que pueden aplicarse a un registro biomédico son muy numerosos y provienen de diferentes enfoques, dependiendo de la naturaleza de la señal. En esta Tesis Doctoral, se han utilizado estadísticos en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia, variables espectrales convencionales y métricas no lineales. Estudios previos han demostrado que este tipo de análisis

proporciona mejores resultados que los índices clásicos de desaturación de oxihemoglobina.^{200,201,217,2018}

La utilización simultánea de un amplio conjunto de características incrementa el conocimiento del problema bajo estudio. Sin embargo, la presencia de un número elevado de variables hace más complejo el problema a resolver y no siempre redundan en un incremento generalizable de la precisión diagnóstica.²³⁸ En este sentido, en el estudio de Álvarez *et al.*¹⁸⁹ se demuestra que la utilización inicial de un número elevado de variables hace que en el grupo de entrenamiento se alcance un rendimiento diagnóstico que no se mantiene en validaciones posteriores a causa del sobre-entrenamiento. De ahí, la necesidad de reducir la dimensionalidad del problema mediante la selección de un subconjunto óptimo de características, para reducir la complejidad del clasificador y maximizar la generalización del modelo. En esta Tesis Doctoral se ha empleado el algoritmo FCBF, que permite la selección eficiente de las variables más influyentes y a la vez más complementarias, al tener en cuenta tanto la relevancia como la redundancia de las mismas.

Partiendo de un conjunto inicial de 16 características extraídas de la señal de SpO₂ se seleccionaron automáticamente las más relevantes y no redundantes. La composición de los subconjuntos óptimos de características de entrada a las dos redes neuronales implementadas (hospital y domicilio) fue muy similar. En el caso de la RN MLP diseñada a partir del registro realizado en el hospital, un total de 9 variables entraron en el modelo: *SampEn*, *CTM*, *LZC*, *MF*, *Mt2*, *P_R*, *Mt4*, *Mt3* y *Mt1*. En el caso de la red MLP implementada en el domicilio, se seleccionaron 8 variables: *CTM*, *SampEn*, *LZC*, *Mt1*, *P_R*, *Mt4*, *Mt3* y *SE*. Es interesante destacar que en ambos contextos (hospital y domicilio), las características no lineales fueron seleccionadas como las más importantes, con una ligera variación en el orden de relevancia, lo que sugiere el potencial diagnóstico de estas

variables oximétricas en el contexto del SAHS. Además, las variables P_R , $Mt4$ y $Mt3$ aparecen en ambos subconjuntos y en el mismo orden de relevancia, mientras que la variable $Mt1$ también fue seleccionada bajo ambos enfoques con diferente relevancia. El hecho de que en el domicilio se seleccione una variable menos podría responder a que en un entorno no supervisado la información es más ruidosa, lo que reduciría de forma global la relevancia de las características.

En relación a la etapa final de reconocimiento automático de patrones, se empleó una RN de tipo MLP, que es probablemente el modelo más utilizado de red neuronal en aplicaciones médicas.^{188,239} Las RN han demostrado su utilidad como método de ayuda en el diagnóstico del SAHS, si bien prácticamente todos los estudios han sido realizados a nivel hospitalario y utilizando la señal de SpO_2 procedente del polisomnógrafo.²⁰⁰⁻²⁰³ Además, es importante destacar que se ha implementado un modelo de detección de SAHS bajo el enfoque de regresión o estimación automática del IAH, que ha sido escasamente aplicado en estudios previos a pesar de su gran utilidad.²⁰³ Concretamente, en la presente Tesis Doctoral, se diseñaron dos RN MLP alimentadas con características de la señal de SpO_2 procedente de la oximetría portátil (Nonin WristOx2 3150), adquirida en el hospital (red MLP-H) o de forma no supervisada en el domicilio (red MLP-D).

Analizando su estructura y diseño, en ambos casos (hospital y domicilio) las redes neuronales estaban compuestas por tres capas (entrada, salida y una única capa oculta) y doce nodos en la capa oculta, diferenciándose en el valor del coeficiente de regularización α . En este sentido, es interesante indicar que la RN MLP domiciliaria ha requerido un mayor valor de regularización ($\alpha = 4$) que la hospitalaria ($\alpha = 1$), por lo que en el domicilio la RN podría ser más propensa al sobre-entrenamiento. Esto podría ser debido a que en un entorno no supervisado existe una mayor variabilidad en los datos y, por lo tanto, la adaptación a la información de entrenamiento penaliza mucho más el

rendimiento/generalización que en un entorno controlado más homogéneo. En cualquier caso, la similitud entre las características de diseño de ambas redes sugiere que la metodología propuesta basada en el procesado automático de la oximetría nocturna portátil es estable y que las RN diseñadas se podrían aplicar de forma generalizada en diferentes entornos supervisados y no supervisados.

6.3. Correlación entre el IAH estimado por la red MLP y el IAH de la PSG en pacientes con y sin EPOC

La RN MLP a nivel hospitalario alcanzó en ambos grupos de estudio (EPOC y NO EPOC) un elevado ICC: 0.937 y 0.936 respectivamente, sin que hubiera diferencias entre pacientes con y sin EPOC, siendo sus intervalos de confianza análogos. Estos valores de concordancia fueron muy similares a los alcanzados durante el entrenamiento de la red, lo que sugiere que no se ha producido sobre-entrenamiento (*overfitting*) y ratifica la elevada capacidad de generalización de la RN.

El enfoque de estimación directa del IAH ha sido poco abordado en la literatura. En el estudio de Marcos *et al.*,²⁰³ donde se utilizó una RN MLP como método de ayuda en el diagnóstico del SAHS, se alcanzó un valor de ICC de 0.91 en un grupo de sujetos de test remitidos a la unidad del sueño. En ese trabajo, la red estaba constituida por tres capas y cuarenta nodos en la capa oculta. La principal diferencia radica en que, en el estudio de Marcos *et al.*, la señal de oximetría se extrajo del propio polisomnógrafo y no mediante un oxímetro portátil de forma simultánea a la PSG,²⁰³ como sí se hizo en el presente estudio. Esta diferencia es muy relevante, existiendo estudios previos que demandan la validación final de las técnicas simplificadas de detección de SAHS empleando dispositivos portátiles de registro en el domicilio del paciente, para poder validar de forma efectiva estas metodologías alternativas.⁷⁰ Por otro lado, es muy destacable que los valores de ICC

alcanzados por la RN MLP hospitalaria propuesta en esta Tesis es realmente elevada, independientemente del padecimiento de EPOC.

A nivel domiciliario, los valores de ICC entre el IAH estimado por la RN y el obtenido en la PSG son también concordantes (0.788 en EPOC vs. 0.731 en NO EPOC). Es interesante destacar que, en el domicilio, el ICC alcanzado en pacientes con EPOC fue mayor que el obtenido por el grupo de control compuesto por pacientes sin la enfermedad. Por otro lado, los valores de correlación obtenidos en el domicilio son inferiores a los alcanzados a nivel hospitalario, en ambos grupos. En un reciente estudio desarrollado por Alonso-Álvarez *et al.*²⁴⁰ para evaluar la precisión diagnóstica de la poligrafía respiratoria domiciliaria en el contexto del SAHS infantil, también se encontraron valores inferiores de ICC en el domicilio con respecto a los obtenidos en el hospital (0.96 vs. 0.85).

En la literatura hay muy pocos trabajos publicados en relación con la utilización de métodos diagnósticos simplificados del SAHS en pacientes con EPOC. Los datos obtenidos son superiores a los alcanzados en el estudio de Oliveira *et al.*¹⁸³, en donde se evalúa la eficacia diagnóstica de la poligrafía respiratoria, siendo el ICC alcanzado entre la poligrafía hospitalaria y la PSG de 0.61(0.28, 0.80 IC95%). El ICC entre la PSG y la poligrafía realizada en el domicilio fue bastante inferior, alcanzando únicamente una correlación de 0.47 (0.11, 0.72 IC95%).

En el contexto hospitalario, los valores de ICC alcanzados por los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4 fueron sensiblemente inferiores, especialmente el ODI4. Además, en el caso del ODI4, los datos obtenidos en pacientes con EPOC mostraron un ICC aún menor. A nivel domiciliario, los valores de ICC obtenidos mediante la RN MLP-D también fueron muy superiores a los obtenidos por los índices de desaturación clásicos.

El análisis de los gráficos Bland-Altman de concordancia a nivel hospitalario permite ver que la RN MLP-H prácticamente no introduce ningún sesgo a la hora de estimar el IAH en ambos grupos. Sin embargo, el sesgo introducido por los índices de oximetría convencionales da lugar a una infraestimación significativa respecto del IAH real de la PSG, tanto en pacientes con EPOC como en NO EPOC.

En el entorno no supervisado en el domicilio, el estudio de los gráficos de concordancia de la RN MLP-D para los dos grupos (NO EPOC y EPOC) muestra discretas diferencias con respecto a los resultados obtenidos a nivel hospitalario. Estas diferencias entre los registros hospitalarios y domiciliarios están recogidas en la literatura,²⁴⁰ habiéndose atribuido a múltiples causas. Entre estas causas se encuentra el tiempo transcurrido entre la realización de la PSG estándar y el estudio simplificado. En esta Tesis Doctoral, con objeto de minimizar esta variabilidad inter-estudio, los registros de oximetría portátil en el domicilio se realizaron el día anterior o el siguiente a la PSG hospitalaria, no existiendo diferencias significativas con respecto al orden de las pruebas (p -valor <0.01). Masa *et al.*²⁴¹, en un estudio multicéntrico del Grupo Español de Sueño acerca de la relación coste-eficacia de la poligrafía respiratoria, también encontraron que la concordancia entre la PSG y la poligrafía respiratoria en el hospital y en el domicilio era mayor cuando la poligrafía se realiza en el hospital de forma simultánea a la PSG, si bien no proporciona datos acerca del ICC. Un aspecto importante a tener en cuenta es que este estudio se realizó con un modelo de poligrafía respiratoria de una sola señal de flujo aéreo (sonda de presión).²⁴¹

Respecto a la concordancia entre el IAH estimado y el real, es interesante analizar que el pequeño sesgo introducido por la red neuronal tanto en el hospital como en el domicilio no concuerda completamente con el posterior rendimiento diagnóstico alcanzado por la metodología. En términos de rendimiento diagnóstico es posible observar

una pequeña sobreestimación global. En ambos entornos de registro (hospital y domicilio) se alcanzan mayores valores de sensibilidad que de especificidad, especialmente para los puntos de corte hasta 15 eventos/h, lo que sugiere un error sistemático de clasificación de pacientes hacia grupos de mayor severidad. Aunque la diferencia media global entre el IAH estimado y el real es muy pequeña, en los diagramas Bland-Altman (Figuras 7 y 12) es posible observar una tendencia diferente en la estimación para valores bajos y altos del IAH, independientemente del grupo (NO EPOC y EPOC) y del lugar de registro (hospital y domicilio). Para valores de IAH <15 eventos/h, la RN tiende a sobreestimar (pendiente positiva o creciente), lo que explica los errores de clasificación hacia clases de mayor gravedad. Sin embargo, para valores más altos del IAH, la RN tiende a infraestimar (pendiente negativa o decreciente), compensando la tendencia inicial. El desbalanceo entre los grupos de severidad de SAHS (no-SAHS y SAHS leve están poco representados) podría explicar este cambio de tendencia a la salida de la RN. Sin embargo, este comportamiento tanto en el hospital como en el domicilio e independientemente del padecimiento de EPOC, lo que concuerda con la hipótesis original de la Tesis Doctoral.

6.4. Correlación y concordancia Domicilio vs. Hospital de la oximetría portátil

Es también interesante estudiar la correlación entre la oximetría domiciliaria y la hospitalaria. En primer lugar, analizando cada variable oximétrica individual empleada en el estudio, cabe destacar que la población compuesta por pacientes con EPOC alcanzó mayores valores de ICC que la población NO EPOC en todos los parámetros no lineales, así como en los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, los índices oximétricos domiciliarios alcanzaron una concordancia con el IAH mucho mayor en los pacientes con EPOC que en el grupo NO

EPOC. Esta menor variabilidad y los buenos datos de los parámetros no lineales sugieren que podrían ser utilizados en el análisis de registros no supervisados en pacientes con EPOC en lugar de los índices de oximetría convencionales.

Igualmente, se observó que las variables en el dominio del tiempo (índices clásicos, momentos estadísticos y parámetros no lineales) presentaron menos cambios en la correlación domicilio vs. hospital al comparar los grupos EPOC y NO EPOC, que las variables derivadas del análisis espectral.

Globalmente, la RN alcanzó el mayor valor de correlación entre los registros realizados en el hospital y en el domicilio por los pacientes del grupo EPOC, con un ICC igual a 0.829 y un IC95% más estrecho que cualquier característica de oximetría individual. Además, la RN MLP presentó una muy buena concordancia domicilio vs. hospital, mucho más simétrica y con un sesgo menor (más cercano a cero) que los índices oximétricos convencionales en los diagramas Bland-Altman y *Mountain plot*. Estos resultados sugieren que la RN propuesta podría ser una herramienta muy útil para caracterizar a pacientes de EPOC en su domicilio, minimizando la variabilidad noche-a-noche e independientemente de realizar la prueba en un entorno no supervisado.

6.5. Análisis del rendimiento diagnóstico

La oximetría es una técnica ampliamente utilizada como método de ayuda en el diagnóstico del SAHS. Los resultados obtenidos son muy diversos y ampliamente discutidos. En los estudios publicados al respecto, los índices de desaturación clásicos derivados de la oximetría nocturna presentan una sensibilidad que varía entre el 31%-91% y una especificidad con una horquilla entre el 40%-100% como método de ayuda al diagnóstico del SAHS.^{71,191,192} Sin embargo, prácticamente no hay estudios realizados en pacientes con EPOC.^{213,242} EPOC y SAHS representan dos modelos de hipoxia distintos,

donde el SAHS tendría un patrón de desaturación intermitente, mientras que la EPOC, como consecuencia de un fenómeno de hipoventilación, tendría un patrón de desaturación más mantenido. La hipótesis más habitual es que la presencia de EPOC podría incrementar el número de falsos positivos, debido a que estos pacientes desaturan con frecuencia, disminuyendo por tanto la especificidad de la técnica empleada.⁷⁶

6.5.1. Rendimiento diagnóstico de la red MLP en el hospital

El rendimiento diagnóstico de la red MLP fue similar para los dos grupos de estudio (EPOC y NO EPOC), especialmente para los puntos de corte de SAHS de mayor gravedad (IAH ≥ 15 y 30 eventos/h). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor del AROC entre ambos grupos (EPOC y NO EPOC) para ninguno de los umbrales de diagnóstico bajo estudio, lo que confirmaría la hipótesis de partida. De forma general, la RN alcanzó valores de sensibilidad muy elevados (superiores al 95% para todos los puntos de corte), con un desbalanceo notable en el par sensibilidad-especificidad. Este desbalanceo disminuía al aumentar la gravedad del SAHS.

Para valorar objetivamente el rendimiento diagnóstico de la metodología de análisis automático propuesta, se calcularon los índices de desaturación clásicos ODI3 y ODI4 a modo de referencia. El IAH estimado por la RN superó significativamente el rendimiento diagnóstico de ODI4 para todos los puntos de corte de diagnóstico de SAHS, tanto en el grupo NO EPOC como en los pacientes con EPOC. ODI3 mostró un rendimiento similar a la RN para todos los puntos de corte en el grupo EPOC, mientras que en el grupo NO EPOC se caracterizó por un comportamiento más variable. Para los grupos de pacientes de mayor gravedad de SAHS, la RN hospitalaria demostró un comportamiento mucho más estable que el ODI3 convencional entre los grupos de pacientes NO EPOC y EPOC: 87.3% vs. 86.8% Acc para un IAH ≥ 15 eventos/h y 92.7% vs. 91.2% Acc para un IAH

≥ 30 eventos/h para el IAH estimado por la RN MLP-H y 93.6% vs. 88.2% Acc para un IAH ≥ 15 eventos/h y 86.4% vs. 92.7% Acc para un IAH ≥ 30 eventos/h. Estos datos demuestran que la RN basada en la oximetría es más consistente que el ODI convencional, particularmente en la detección de SAHS moderado y severo e independientemente de la presencia de EPOC, lo que afianza aún más la hipótesis de partida.

La precisión diagnóstica obtenida por la RN propuesta fue similar a la alcanzada por Marcos *et al.*²⁰³ En dicho estudio, los autores evaluaron una red neuronal de estimación del IAH a partir de la oximetría derivada de la PSG estándar para umbrales diagnósticos de SAHS de 5, 10 y 15 eventos/h, obteniendo precisiones del 84.03% (91.82% Se, 58.82% Sp), 86.81% (89.58% Se, 81.25% Sp) y 93.06% (94.87% Se, 90.91% Sp), respectivamente. En dicho trabajo se incluían pacientes con EPOC, aunque no se desglosaron datos específicos de esta subpoblación.²⁰³

Apenas hay estudios en relación con los diversos procedimientos realizados a nivel hospitalario en pacientes con EPOC. En el estudio de Scott *et al.*¹⁸⁴, la precisión diagnóstica y AROC del análisis visual del trazado oximétrico fue de 59% (59% sensibilidad, 60% especificidad) y 0.57, respectivamente, mientras que para el ODI4 automático fue de 61% (60% sensibilidad, 63% especificidad) y 0.64, respectivamente, para un IAH > 15 eventos/h. Estas cifras son sensiblemente inferiores a las obtenidas en la presente Tesis Doctoral. Por otro lado, en este estudio los pacientes presentaban EPOC de mayor gravedad.

Analizando las matrices de confusión, es posible observar que la mayoría de los pacientes clasificados erróneamente son asignados por la RN MLP a un grupo de severidad mayor, tanto en pacientes NO EPOC como, en menor grado, en pacientes con EPOC. En este sentido, se obtiene una mejor clasificación en pacientes severos. Por ello, es importante tener en cuenta que, en la población de entrenamiento, la inclusión de

pacientes fue de forma consecutiva, lo que produjo la existencia de un desbalanceo entre los diferentes grupos de gravedad del SAHS. Así, los pacientes con un IAH ≥ 30 eventos/h representaban el 56.0% de la población de entrenamiento total. Aunque este desbalanceo es natural, correspondiente a la mayor probabilidad *a priori* de padecer SAHS por sospecha clínica moderada-alta, influye negativamente en los resultados. Esta diferencia puede afectar al entrenamiento de los modelos predictivos, especialmente de las RN, puesto que éstas determinan los pesos de cada neurona y se configuran a partir de estos datos (entrenamiento supervisado), por lo que la estimación a su salida tenderá a acercarse al grupo mayoritario. La forma de evitar este efecto es balancear los grupos de gravedad de SAHS en la población de entrenamiento. Este comportamiento se aprecia también en las poblaciones de test, con un 57.3% (63/110) y un 57.4% (39/68) de pacientes con SAHS severo en los grupos NO EPOC y EPOC, respectivamente. Por otra parte, es importante tener en consideración que en la presente Tesis la RN tuvo como finalidad la estimación del IAH, tratando de maximizar la concordancia con respecto al IAH obtenido en la PSG, no la precisión diagnóstica o el balance sensibilidad-especificidad.

Otro aspecto que también podría contribuir a explicar la sobreestimación de las RN para los valores de IAH real más pequeños, se basaría en la información aportada como entrada a la red mediante las características extraídas de los registros de oximetría. Para que las desaturaciones de la señal de SpO₂ contribuyan a incrementar el IAH, deben ser compatibles con la definición de desaturación y superar un determinado umbral, típicamente del 3%. Sin embargo, pueden producirse en algunos casos pequeñas fluctuaciones en la señal de saturación que no son compatibles con la definición de evento de desaturación y que, por lo tanto, no contribuyen a incrementar el IAH pero que, sin embargo, sí son captadas por los métodos espectrales y no lineales, incrementando la estimación a la salida de la red neuronal.

A nivel hospitalario, en el grupo NO EPOC, 5 pacientes con un IAH <5 eventos/h fueron etiquetados de SAHS. De los tres pacientes etiquetados como SAHS leve, 2 de ellos tenían un IAH real cercano a 5 y en uno de ellos su IAH estimado fue de 5.2 eventos/h. Dos pacientes sin SAHS fueron clasificados por la RN como SAHS moderado. Estos pacientes tenían un mismo perfil: jóvenes, no obesos, con una buena eficiencia de sueño en la PSG, sin factores de riesgo asociados. Todos ellos serían también mal clasificados posteriormente en el registro domiciliario, si bien en el caso de los pacientes asignados al grupo moderado en el registro domiciliario uno de ellos pasaría al grado leve.

Es interesante destacar que solamente un sujeto fue erróneamente clasificado por la RN como no SAHS, aunque presentaba un IAH real de 6.9 eventos/h en la PSG (SAHS leve: $5 \leq \text{IAH-PSG} < 15$ eventos/h). Este paciente, de 70 años de edad, tuvo una mala eficiencia del sueño, cercana al 45%, y presentaba HTA. Por otro lado, cabe destacar que la RN MLP domiciliaria lo clasificaría posteriormente de forma correcta.

Con respecto al grupo de pacientes con EPOC, la muestra tiene el inconveniente de que tan solo 1 paciente presentó un IAH <5 eventos/h. En este caso, la RN lo asignó al grupo de SAHS leve. Este paciente podría considerarse un caso *borderline*, lo que minimiza el peso del error producido en su clasificación. Corresponde a un paciente con un IAH real de 4.2 eventos/h, al que la red neuronal le asigna un IAH estimado de 7.1 eventos/h. De forma similar, la RN domiciliaria lo etiquetaría posteriormente como SAHS de carácter leve. El paciente tenía una EPOC leve, aunque la sospecha clínica de SAHS era elevada, pues mostraba gran somnolencia diurna (Epworth 17).

Por otro lado, un paciente con SAHS leve fue identificado como SAHS severo. Posteriormente, el registro domiciliario lo etiquetaría como moderado. El paciente tenía una EPOC grave.

6.5.2. *Rendimiento diagnóstico de la red MLP en el domicilio*

De forma global, tanto en pacientes EPOC como en el grupo NO EPOC la RN en el domicilio alcanzó un menor rendimiento diagnóstico con respecto a los resultados obtenidos en el hospital. Es posible observar que la precisión diagnóstica desciende a medida que se incrementa la gravedad del SAHS. En pacientes con EPOC, la precisión diagnóstica para un IAH ≥ 5 eventos/h fue del 97% mientras que para un IAH ≥ 30 fue del 77.94%. Al igual que en los registros hospitalarios, en los pacientes con un IAH ≥ 30 eventos/h se obtiene un mejor balance del par sensibilidad-especificidad: 84.62%-68.97%. Por el contrario, en el resto de los puntos de corte, la RN MLP mostró una gran sensibilidad, pero menor especificidad. Este comportamiento es idéntico en el grupo de pacientes NO EPOC. En este sentido, el rendimiento diagnóstico medido a través del valor de AROC no mostró diferencias estadísticamente significativas (p -valor >0.01) para los distintos puntos de corte del SAHS entre pacientes con EPOC y sin EPOC. Particularizando para la detección de SAHS severo (IAH ≥ 30 eventos/h), la RN MLP alcanzó un AROC de 0.865 en el grupo NO EPOC, frente a un valor de 0.855 en los pacientes con EPOC.

Respecto al rendimiento diagnóstico de los índices de desaturación convencionales, en el grupo NO EPOC, el IAH_{MLP-D} estimado por la RN en el domicilio superó significativamente la precisión alcanzada tanto por ODI3 como por ODI4, especialmente para los umbrales de diagnóstico más elevados (IAH ≥ 10 , 15 y 30 eventos/h). En el grupo EPOC, ODI4 alcanzó un rendimiento significativamente inferior en todas las categorías de severidad. La RN MLP-D alcanzó precisiones diagnósticas notablemente superiores a las conseguidas por ODI3 para los puntos de corte más bajos (IAH ≥ 5 y 10 eventos/h), mientras que ambos estimadores proporcionaron rendimientos diagnósticos similares en la detección de SAHS moderado-a-severo y SAHS severo. De forma global, en términos de

precisión diagnóstica, es importante indicar que el IAH_{MLP-D} estimado por la RN MLP-D presentó un comportamiento más estable que ODI3 y ODI4 entre los grupos NO EPOC y EPOC para todos los puntos de corte, especialmente en la detección de los grupos de mayor gravedad.

Estos resultados demuestran la hipótesis de partida de la Tesis Doctoral, que sugería que una RN MLP podría aplicarse sobre una población de sujetos sospechosos de SAHS y mantener un rendimiento diagnóstico elevado sin necesidad de segregar a los pacientes que sufren EPOC. En cualquier caso, los resultados demuestran un desbalanceo significativo en el par sensibilidad-especificidad, con valores bajos de especificidad, especialmente en los grupos de pacientes con SAHS menos grave.

Con respecto a la matriz de confusión del grupo NO EPOC, los 5 pacientes con $IAH_{PSG} < 5$ eventos/h que no fueron identificados correctamente en el hospital tampoco lo fueron en el domicilio. A ello, se añadieron 4 pacientes más que no tenían SAHS pero que fueron erróneamente etiquetados como SAHS leve o moderado por la RN. En todos ellos, el IAH estimado por la RN fue inferior a 15 eventos/h. Se caracterizaban por ser personas no obesas y con un tiempo total de registro en el domicilio de casi 9 horas. Además, 2 de estos pacientes tuvieron una mala eficiencia del sueño en el hospital (<75%).

Respecto al grupo EPOC, éstos pacientes serían los más beneficiados por el desarrollo de una técnica simplificada de *screening* de SAHS que pudiera aplicarse en su propio domicilio. Tradicionalmente, se ha sugerido que las profundas desaturaciones nocturnas características de la EPOC podrían ocasionar un incremento en el número de errores de diagnóstico en los test de *screening* de SAHS basados en la oximetría. Sin embargo, no se encontraron diferencias asociadas a la gravedad de la enfermedad pulmonar entre los pacientes clasificados erróneamente por la RN entrenada con registros de oximetría domiciliaria. Analizando los pacientes con EPOC leve (GOLD1), 4 pacientes

con SAHS leve fueron incorrectamente clasificados como severos por la RN MLP-D. Dos de estos pacientes mostraron un IMC $>29 \text{ kg/m}^2$ y su SAHS también fue sobreestimado empleando la oximetría realizada en el hospital. Respecto a los 2 pacientes restantes, ambos eran hipertensos y uno de ellos tenía un IMC de 50.5 kg/m^2 , lo que pudo influir en el resultado. En relación a los pacientes con EPOC moderado (GOLD2), solamente un sujeto sin SAHS (*borderline*, con $\text{IAH}_{\text{PSG}} = 4.2$ eventos/h, obeso e hipertenso) fue erróneamente clasificado en el grupo de SAHS leve realizando la prueba domiciliaria, resultado que también se había obtenido empleando la oximetría del hospital. Dentro de este mismo grupo, 6 pacientes con SAHS fueron incorrectamente clasificados. Es importante destacar que, en todos los casos, estos pacientes mostraron un número de desaturaciones significativamente inferior (5 pacientes) o superior (1 paciente) en el entorno domiciliario en comparación con la oximetría hospitalaria. La conocida variabilidad noche-a-noche del SAHS explicaría esta importante diferencia, la cual ha influido negativamente en nuestros resultados.

Respecto a los pacientes con EPOC grave (GOLD3), un total de 4 pacientes de SAHS fueron erróneamente asignados a una categoría de mayor gravedad (3 de leve a moderada y 1 de moderada a severa). De ellos, 2 pacientes con SAHS leve mostraron una eficiencia de sueño muy pobre en el hospital ($<55\%$) y muy poco tiempo en fase REM, lo que podría ocultar la verdadera gravedad del SAHS. En cuanto al sujeto con SAHS moderado, mostró un elevado sobrepeso (IMC = 29.4 kg/m^2). Por otro lado, 2 pacientes con EPOC grave fueron mal clasificados en el domicilio, asignándoles una categoría de SAHS de menor gravedad. Ambos pacientes mostraron una contribución muy significativa de apneas posicionales durante la PSG, así como un número de desaturaciones especialmente pequeño durante la oximetría domiciliaria, lo que podría de nuevo explicarse a través de la variabilidad noche-a-noche típica del SAHS. Estos resultados

sugieren que un empeoramiento transitorio causado por la EPOC no influye negativamente en la capacidad predictiva de la oximetría. Está demostrado que las desaturaciones nocturnas de los pacientes con síndrome de *overlap* son más profundas. Sin embargo, padecer simultáneamente SAHS y EPOC no afectaría significativamente a la frecuencia de aparición de las desaturaciones ni a su carácter no lineal, características que la RN emplea para modelar la enfermedad a partir de la señal de oximetría.

6.6. Comparación con otros estudios

En los últimos años ha habido un creciente interés en la utilización de métodos simplificados como ayuda en el diagnóstico del SAHS. La mayoría de ellos han sido implementados en poblaciones clínicas y presentan importantes limitaciones que condicionan su aplicación de forma generalizada. Algunos de estos estudios son de carácter retrospectivo y frecuentemente no incorporan un grupo de test independiente.¹⁸⁴ Además, los estudios de validación de estos métodos simplificados de detección de SAHS son muy escasos en poblaciones con presencia de comorbilidades, lo que limita aún más su aplicación real en la práctica clínica.

Para tratar de contribuir a superar estas limitaciones, la presente Tesis Doctoral se ha centrado en cuatro aspectos fundamentales: (I) la utilización de una señal de fácil adquisición para minimizar el número de registros erróneos, como es la oximetría nocturna; (II) el diseño de un método de clasificación automático basado en la implementación de una RN MLP, la cual ha demostrado gran rendimiento y capacidad de generalización en múltiples contextos; (III) su validación en dos poblaciones independientes, una con pacientes sin comorbilidad pulmonar y otra compuestas por pacientes con EPOC; (IV) su validación tanto a nivel hospitalario como domiciliario.

Concretamente, en esta Tesis se ha analizado la influencia de padecer EPOC en el rendimiento diagnóstico de una RN entrenada para detectar SAHS a partir de la señal de oximetría portátil, tanto en un entorno supervisado como no supervisado. La presencia de comorbilidades en pacientes con sospecha de SAHS es muy común y puede influir en la interpretación y efectividad de las diferentes pruebas diagnósticas. Por ello, es importante evaluar el rendimiento de los diferentes procedimientos de detección de la enfermedad en los diferentes subgrupos de comorbilidad. El padecimiento de EPOC es especialmente importante, puesto que se caracteriza por fuertes desaturaciones nocturnas que pueden enmascarar el padecimiento del SAHS, especialmente cuando solo se utiliza la señal de SpO₂ procedente de la oximetría nocturna. Analizar la influencia de padecer EPOC en la capacidad diagnóstica de la oximetría adquiere una mayor relevancia, al ser esta prueba una de las principales alternativas a la PSG en la búsqueda de técnicas simplificadas que puedan superar las limitaciones del actual procedimiento diagnóstico del SAHS.⁷²

En la Tabla 24, se muestran los principales resultados obtenidos en los pocos estudios existentes en la literatura centrados en la ayuda al diagnóstico del SAHS mediante la señal de oximetría en pacientes con EPOC. Cabe destacar que la población de estudio analizada en la presente Tesis Doctoral es la más extensa, con una amplia diferencia respecto del resto de estudios. Además, en el presente trabajo, se ha evaluado la utilidad de esta señal tanto en un entorno supervisado (hospital) como en uno no supervisado (domicilio), aspecto que solamente abordó el estudio desarrollado por Oliveira *et al.*¹⁸³ Es muy destacable que las correlaciones alcanzadas en esta Tesis entre el IAH estimado de forma automática por la RN MLP y el IAH de la PSG son muy superiores a las reportadas en el estudio de Oliveira *et al.*¹⁸³: 0.94 vs. 0.61 en el hospital y 0.79 vs. 0.47 en el domicilio.

Tabla 24. Comparativa entre la propuesta evaluada en la Tesis Doctoral y estudios similares centrados en el análisis automático de la señal de oximetría en pacientes con SAHS y EPOC.

Autor	Población	Método	Propósito	Se (%)	Sp (%)	ICC
Pépin <i>et al.</i> ¹⁸² (1991)	26 pacientes - 15 SAHS - 8 EPOC - 3 Restrictivos	Índice delta (Oximetría hospitalaria)	Detectar SAHS - Población total - Pacientes con SpO ₂ basal <93 - Pacientes con EPOC	75 100 100	86 83 100	- - -
Oliveira <i>et al.</i> ¹⁸³ (2012)	26 pacientes con EPOC y sospecha de SAHS	IAH manual (Poligrafía respiratoria domiciliaria)	Concordancia - PSG vs. PR _{HOS} - PSG vs. PR _{DOM} - PR _{HOS} vs. PR _{DOM}	-	-	0.61 0.47 0.47
Scott <i>et al.</i> ¹⁸⁴ (2014)	59 EPOC (GOLD 3-4)	Análisis visual y automático (Oximetría hospitalaria)	Detectar SAHS (AHI≥15) - Inspección visual - ODI4 automático	59 60	60 63	- -
Presente estudio (2016)	371 pacientes con sospecha elevada de SAHS - 193 <i>training</i> - 178 <i>test</i> (110 NO EPOC y 68 EPOC)	Análisis automático: red MLP (Oximetría en domicilio y en hospital)	Hospital: SAHS(AHI≥15) - Grupo NO EPOC - Grupo EPOC Domicilio: SAHS(AHI≥15) - Grupo NO EPOC - Grupo EPOC Concordancia HOS MLP-PSG - Grupo NO EPOC - Grupo EPOC Concordancia DOM MLP-PSG - Grupo NO EPOC - Grupo EPOC	97.5 96.2 97.5 86.5	58.6 56.3 24.1 37.5	 0.94 0.94 0.73 0.79

ICC: coeficiente de correlación intra-clase; PR_{HOS}: Poligrafía respiratoria realizada en el hospital; PR_{DOM}: Poligrafía respiratoria realizada en el domicilio; HOS: hospital; DOM: domicilio

De forma similar, el rendimiento diagnóstico en el hospital en términos del par sensibilidad-especificidad alcanzado en nuestra propuesta es mucho mayor que el obtenido en el reciente estudio desarrollado por Scott *et al.*¹⁸⁴: 96.2% Se y 56.3% Sp vs. 60% Se y 63% Sp, para un IAH ≥15 eventos/h. La especificidad de la RN MLP propuesta en esta Tesis Doctoral desciende sensiblemente cuando la oximetría se realiza de forma no supervisada en el domicilio, aspecto que no analizaron los autores de este estudio. Además, el análisis visual del trazado oximétrico se realizó de forma retrospectiva. Por último, solamente el estudio realizado por Pepin *et al.*¹⁸² en 1991, proporcionó un par sensibilidad-especificidad mayor y más balanceado, destacando una precisión del 100% en

la detección de SAHS en pacientes con EPOC. Sin embargo, estos autores estudiaron un subgrupo de pacientes de EPOC compuesto únicamente por 8 sujetos, lo que limita significativamente la generalización de sus resultados.

Existen importantes diferencias metodológicas que explican la gran diferencia en términos de rendimiento diagnóstico de nuestra propuesta respecto de los estudios similares. En primer lugar, es necesario destacar que la población analizada en esta Tesis Doctoral es la mayor de la literatura en el contexto de la ayuda al diagnóstico del SAHS en pacientes de EPOC, analizando, además, un amplio rango de severidades, tanto de SAHS como de EPOC. En segundo lugar, en los estudios previos se caracteriza el registro portátil de oximetría mediante índices convencionales, como el índice delta¹⁸² o el ODI4¹⁸⁴, o se propone la inspección visual del registro de oximetría¹⁸⁴ o contabilizar manualmente los eventos respiratorios¹⁸³. Sin embargo, en esta Tesis se realiza un procesado avanzado de la señal de SpO₂ para tratar de extraer la mayor cantidad posible de información y maximizar la capacidad diagnóstica de la oximetría. Además, se realiza una selección automática de las características más relevantes y no redundantes y se optimiza una RN MLP, que ha demostrado ser muy eficiente en este contexto.

Otro aspecto reseñable es que, en la presente Tesis Doctoral, con objeto de minimizar la variabilidad noche-a-noche, la oximetría domiciliar se realizó de forma aleatorizada con respecto a la PSG, bien el día anterior o el posterior a la realización de la misma. Por el contrario, en el estudio de Scott *et al.*¹⁸⁴, la oximetría se realizó dentro de un periodo de quince días respecto a la PSG.

6.7. Limitaciones

La presente Tesis Doctoral presenta ciertas limitaciones que es necesario discutir. En primer lugar, aunque se ha analizado una población extensa, compuesta por un total de

371 pacientes (193 de entrenamiento; 178 de test: 110 NO EPOC y 68 EPOC), una muestra mayor aumentaría todavía más la generalización de los resultados alcanzados. Incrementar el grupo de entrenamiento redundaría positivamente en la capacidad de predicción de la RN. Además, aumentar la población de test de pacientes de EPOC contribuiría a incrementar la potencia estadística y la capacidad de generalización de los resultados. Otro aspecto a tener en cuenta es el desbalanceo existente entre los pacientes SAHS negativo y SAHS positivo. Como se ha comentado previamente, la elevada prevalencia de SAHS en la muestra de estudio se corresponde con la población real de pacientes derivados de forma consecutiva a la Unidad de Sueño. Sin embargo, este desbalanceo podría afectar a los resultados. De hecho, las bajas especificidades obtenidas en este estudio podrían deberse a la tendencia de la RN a sobreestimar el IAH, puesto que en el grupo de entrenamiento los pacientes con SAHS grave son mayoritarios.

Respecto a la composición de la población de estudio, también es necesario indicar que solamente un paciente de EPOC se encontraba en estadio GOLD 4. En estudios posteriores sería necesario incorporar a la base de datos un mayor número de pacientes de EPOC muy graves, lo que incrementaría la validez y generalización de los resultados.

Otro aspecto importante es la realización de la oximetría domiciliar y de la PSG estándar (que determina el IAH real) en noches diferentes. Los pacientes de SAHS presentan en muchas ocasiones una gran variabilidad noche-a-noche, lo que podría suponer una gran diferencia no controlable entre el IAH de la PSG y el IAH estimado por la RN a partir de los registros de oximetría en el domicilio. El descenso en la correlación y en la concordancia observado en esta Tesis al pasar del hospital al domicilio, tanto en el grupo NO EPOC como en el grupo EPOC, se debería a esta causa. A pesar de ello, es muy destacable que el ICC de la RN MLP en el domicilio es sensiblemente superior al obtenido mediante los índices clásicos de oximetría, además de presentar un sesgo mucho menor.

En estudios futuros sería interesante evaluar la influencia de este efecto realizando la PSG también de forma domiciliaria como *gold standard* para el diagnóstico de SAHS.

Respecto al procesado automático de la señal de oximetría, es importante indicar que se ha tratado de validar una metodología automática de reconocimiento de patrones diseñada para proporcionar resultados lo más reproducibles y generalizables posible. El conjunto inicial de características oximétricas ha sido empleado en estudios previos del grupo de investigación en un contexto hospitalario,^{203,189,217,218} lo que justifica su elección. El método de selección de características FCBF no se basa en ninguna métrica de rendimiento diagnóstico, lo que garantiza su independencia respecto del clasificador empleado en la etapa de reconocimiento de patrones. Por otro lado, la RN MLP es un algoritmo que ha demostrado alcanzar un elevado rendimiento diagnóstico en muy diferentes aplicaciones en general y en el SAHS en particular.²⁰³ A pesar de todo ello, sería interesante evaluar en futuros estudios la utilidad de nuevas características de oximetría, incluidos los índices clásicos, así como de nuevas técnicas de reconocimiento automático de patrones que podrían aprovechar aún más la capacidad diagnóstica de la señal de oximetría, como las redes neuronales probabilísticas, las máquinas vector soporte (SVM) o las técnicas de combinación masiva de clasificadores (*ensemble learning*).

En esta misma línea, también podría proporcionar información relevante para el diagnóstico de SAHS en pacientes con EPOC la incorporación de variables clínicas al conjunto de características de partida. En esta Tesis Doctoral solamente se han utilizado como entrada a la red neuronal características obtenidas automáticamente de la señal de oximetría nocturna. Sin embargo, las variables demográficas (edad, sexo), antropométricas (IMC, perímetro de cuello) y clínicas derivadas de la espirometría (FEV₁, FEV₁/FVC) son fáciles de obtener e incorporar al método y podrían aportar información muy útil sobre la relación SAHS y EPOC sin incrementar la complejidad de la prueba.

6.8. Contribuciones originales de la Tesis Doctoral

Con la realización de esta Tesis Doctoral, se ha evaluado la generalización del empleo de la oximetría portátil en pacientes con sospecha de SAHS con comorbilidad, concretamente de EPOC. Para ello, se ha validado la metodología en dos poblaciones de test independientes, lo que ha supuesto una gran novedad en este contexto: una compuesta por sujetos sin EPOC y otra formada por pacientes de EPOC de diferente gravedad, todos ellos mostrando sospecha clínica moderada-alta de padecer SAHS. En el contexto de la detección de SAHS en presencia de una EPOC, los escasos estudios previos que empleaban oximetría nocturna portátil como método simplificado alternativo a una PSG completa mostraban una infraestimación significativa de la gravedad de la patología de la apnea del sueño en estos pacientes. De hecho, la AASM no recomienda por falta de evidencias científicas suficientes el empleo de técnicas portátiles simplificadas para hacer *screening* de SAHS cuando los pacientes presentan comorbilidades, especialmente cardiovasculares o pulmonares. Sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que la capacidad diagnóstica de la oximetría portátil es prácticamente la misma independientemente del padecimiento de EPOC para todos los umbrales de gravedad de SAHS, especialmente para SAHS moderado y severo, lo que constituye la principal contribución de la Tesis Doctoral.

Con esta investigación se ha dado un paso más en la simplificación de la detección del SAHS, con el objetivo de incrementar la accesibilidad a los recursos diagnósticos de todos los pacientes con sospecha clínica de padecer esta enfermedad, presenten o no comorbilidades, evitando así una demora en el inicio del tratamiento que podría ser fatal. En este sentido, la simplificación es máxima, puesto que se apuesta por el registro de una única señal, la SpO₂, siendo además adquirida mediante un dispositivo muy económico, portátil y con la posibilidad de ser realizado en el propio domicilio del paciente. La

realización de registros de oximetría portátil no supervisada en el domicilio ha permitido validar de forma real y efectiva el potencial diagnóstico de la metodología propuesta, siendo ésta otra de las principales contribuciones de la Tesis.

Los resultados obtenidos demuestran que la RN MLP propuesta es capaz de eliminar la infraestimación sistemática de los índices clásicos de desaturación, introduciendo un sesgo prácticamente nulo tanto en el hospital como en el domicilio, haciendo de las técnicas de procesado avanzado de señal una herramienta muy útil en el contexto del SAHS. Además, el carácter automático del algoritmo propuesto evitaría la variabilidad inter-observador, haciendo de esta metodología, una alternativa sencilla para que pueda ser utilizada por personal no especializado fuera de las unidades del sueño.

A continuación, se enumeran las principales contribuciones originales de esta Tesis Doctoral.

1. Desde el punto de vista del perfil oximétrico nocturno, el hecho de padecer simultáneamente SAHS y EPOC incrementa la profundidad de las desaturaciones, pero no afectaría significativamente a la frecuencia de aparición de las desaturaciones ni a su carácter no lineal. Las características espectrales y no lineales han sido seleccionadas entre las más relevantes de las obtenidas de forma automática mediante el análisis avanzado de la señal de SpO₂, logrando crear un sistema experto de ayuda al diagnóstico estable.
2. Esta Tesis Doctoral aporta nuevas evidencias significativas sobre la eficacia de los métodos simplificados de detección de SAHS en presencia de comorbilidades pulmonares. Se ha diseñado una RN de *screening* de SAHS basada en la oximetría nocturna cuyo rendimiento diagnóstico es independiente de la presencia de EPOC. Las métricas de rendimiento global empleadas en el estudio (correlación/concordancia, precisión, área bajo la

curva ROC) no variaban de forma significativa entre los grupos de test NO EPOC y EPOC, lo que sugiere un comportamiento robusto de la metodología.

3. Se ha diseñado y validado una metodología de estimación del IAH basada en el procesado automático de la señal de SpO₂ que mejora significativamente la concordancia con la PSG de los índices de oximetría convencionales. Además, la RN ha mostrado un rendimiento diagnóstico más estable que los índices de desaturación clásicos para los umbrales típicos de diagnóstico de SAHS.
4. Validación de la oximetría domiciliaria como test de *screening* simplificado de SAHS. En primer lugar, el número de estudios domiciliarios descartados por causas técnicas relacionadas con la oximetría portátil ha sido muy pequeño, con lo que se asegura la efectividad de la prueba incluso en entornos no supervisados. En segundo lugar, el IAH estimado por la red neuronal MLP ha demostrado alcanzar una elevada correlación y concordancia con el IAH real, así como un rendimiento diagnóstico moderado-alto, notablemente superior a los índices de desaturación convencionales para la mayoría de los umbrales de diagnóstico de SAHS.

Estas aportaciones se recogen en el artículo científico que acompaña a esta Tesis Doctoral (ANEXO I), publicado en la revista **PLOS ONE**, **indexada en el *Journal Citation Reports* del *Science Citation Index* de Thomson-Reuters, con un factor de impacto de 2.766 en la posición 15/64 (primer cuartil: Q1) de la categoría *Multidisciplinary Sciences*:**

- Ana Andrés, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Carmen A. Arroyo, Ana Cerezo-Hernández, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo, Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease, PLOS One 2017; 12(11):e0188094.

7. CONCLUSIONES

1. La RN MLP diseñada para estimar el IAH de pacientes con sospecha de padecer SAHS a partir de características estadísticas, espectrales y no lineales procedentes del procesado automático de la señal de SpO₂ portátil obtuvo resultados equiparables tanto en una población de pacientes sin EPOC como en un grupo de pacientes con EPOC.
2. Las características relativas a la frecuencia de las desaturaciones y las medidas del comportamiento no lineal de la señal de SpO₂ tomadas como entrada a una RN de estimación del IAH mostraron un comportamiento muy robusto independientemente de la presencia de EPOC y del entorno de registro.
3. En un grupo independiente de pacientes con EPOC leve-a-grave, la RN MLP entrenada con registros portátiles de oximetría nocturna mostró un comportamiento similar en la detección de SAHS, especialmente SAHS moderado y severo, independientemente de la gravedad de la EPOC.

4. El IAH estimado de forma automática por la RN MLP a nivel hospitalario mostró una elevada concordancia con el IAH de la PSG, alcanzando valores de ICC significativamente mayores (>0.9) y con intervalos de confianza más estrechos que los índices de oximetría clásicos, independientemente del padecimiento de EPOC.
5. En términos de rendimiento diagnóstico, la RN MLP entrenada con señales de SpO_2 obtenidas en el hospital mostró un comportamiento más robusto y estable que los índices de desaturación clásicos independientemente de la presencia de EPOC, especialmente en la detección de SAHS moderado y severo.
6. La oximetría nocturna no supervisada en el domicilio demostró ser una técnica efectiva como método simplificado de detección de SAHS en pacientes de EPOC, con un porcentaje de registros no válidos menor que estudios previos de validación de otras técnicas simplificadas (poligrafía) en el mismo contexto.
7. Empleando registros de oximetría nocturna no supervisados obtenidos en el domicilio del paciente, el IAH estimado por la RN MLP alcanzó valores de ICC más elevados (>0.7) y con intervalos de confianza más estrechos que los índices de oximetría convencionales, independientemente del padecimiento de EPOC.
8. La RN MLP entrenada para detectar SAHS a partir de la señal de oximetría nocturna domiciliaria alcanzó un rendimiento diagnóstico similar independientemente de la presencia o no de pacientes con EPOC, mostrando un comportamiento más robusto y estable que los índices oximétricos clásicos especialmente en la detección de SAHS moderado y severo.
9. Los resultados alcanzados en esta Tesis Doctoral sugieren que el análisis automático de la oximetría portátil en el domicilio podría recomendarse como

una herramienta eficiente en la ayuda al diagnóstico de SAHS moderado-a-severo en pacientes con EPOC asociado.

ANEXOS

Anexo I. Artículo Plos One 2017

Ana Andrés, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Carmen A. Arroyo, Ana Cerezo-Hernández, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo, Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease, PLOS One 2017; 12(11):e0188094.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094>

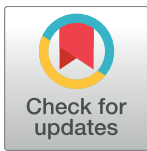
RESEARCH ARTICLE

Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ana M. Andrés-Blanco¹, Daniel Álvarez^{1,2}, Andrea Crespo^{1,2}, C. Ainhoa Arroyo¹, Ana Cerezo-Hernández¹, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal², Roberto Hornero², Félix del Campo^{1,2*}

1 Pneumology Service, Río Hortega University Hospital, Valladolid, Spain, **2** Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Valladolid, Spain

* fsas@telefonica.net



OPEN ACCESS

Citation: Andrés-Blanco AM, Álvarez D, Crespo A, Arroyo CA, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, et al. (2017) Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. PLoS ONE 12(11): e0188094. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094>

Editor: Antonino Di Stefano, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, ITALY

Received: July 19, 2017

Accepted: October 31, 2017

Published: November 27, 2017

Copyright: © 2017 Andrés-Blanco et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This research has been partially supported by the project 265/2012 of the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), projects RTC-2015-3446-1 and TEC2014-53196-R from the Ministerio de Economía y Competitividad and the European

Abstract

Background

The coexistence of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) leads to increased morbidity and mortality. The development of home-based screening tests is essential to expedite diagnosis. Nevertheless, there is still very limited evidence on the effectiveness of portable monitoring to diagnose OSAS in patients with pulmonary comorbidities.

Objective

To assess the influence of suffering from COPD in the performance of an oximetry-based screening test for moderate-to-severe OSAS, both in the hospital and at home.

Methods

A total of 407 patients showing moderate-to-high clinical suspicion of OSAS were involved in the study. All subjects underwent (i) supervised portable oximetry simultaneously to in-hospital polysomnography (PSG) and (ii) unsupervised portable oximetry at home. A regression-based multilayer perceptron (MLP) artificial neural network (ANN) was trained to estimate the apnea-hypopnea index (AHI) from portable oximetry recordings. Two independent validation datasets were analyzed: COPD *versus* non-COPD.

Results

The portable oximetry-based MLP ANN reached similar intra-class correlation coefficient (ICC) values between the estimated AHI and the actual AHI for the non-COPD and the COPD groups either in the hospital (non-COPD: 0.937, 0.909–0.956 CI95%; COPD: 0.936, 0.899–0.960 CI95%) and at home (non-COPD: 0.731, 0.631–0.808 CI95%; COPD: 0.788, 0.678–0.864 CI95%). Regarding the area under the receiver operating characteristics curve

Regional Development Fund (FEDER), and the projects VA037U16 and GRS 752/A/13 from Junta de Castilla y León and FEDER. D. Álvarez was in receipt of a Juan de la Cierva grant IJCI-2014-22664 from the Ministerio de Economía y Competitividad.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

(AUC), no statistically significant differences ($p > 0.01$) between COPD and non-COPD groups were found in both settings, particularly for severe OSAS (AHI ≥ 30 events/h): 0.97 (0.92–0.99 CI95%) non-COPD vs. 0.98 (0.92–1.0 CI95%) COPD in the hospital, and 0.87 (0.79–0.92 CI95%) non-COPD vs. 0.86 (0.75–0.93 CI95%) COPD at home.

Conclusion

The agreement and the diagnostic performance of the estimated AHI from automated analysis of portable oximetry were similar regardless of the presence of COPD both in-lab and at-home. Particularly, portable oximetry could be used as an abbreviated screening test for moderate-to-severe OSAS in patients with COPD.

Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients suffer from recurrent episodes of airflow limitation due to intermittent complete or partial collapse of the upper airway while sleeping, leading to non-restful sleep and diminished quality of life [1, 2]. The burden of OSAS is continuously increasing mainly due to the drawbacks of the standard diagnostic methodology, i.e. in-hospital polysomnography (PSG). While being effective, the availability and accessibility of PSG is very limited and it is considered labor-intensive and expensive [3–5]. In order to overcome these limitations, several abbreviated tests for OSAS detection have been proposed during the last years. The use of portable monitors at home focused the attention of many researchers due to their readiness, simplicity, efficiency, and lower cost [4, 6–10]. Nevertheless, most researchers exclude patients with significant cardiovascular and pulmonary comorbidities from the population under study, which is an important limitation in order to generalize the results. In fact, a recent report of the American Academy of Sleep Medicine (AASM) does not recommend the use of portable monitoring for OSAS screening in such patients because there is still little if any evidence on its effectiveness [11]. However, it is known that the prevalence of both cardiovascular and pulmonary comorbidities is high among sleep apnea patients [12, 13]. Moreover, sleep apnea has been closely related with significant decreased health status and quality of life in the presence of such conditions [12–15]. Therefore, there is currently an increasing demand for studies focusing on the assessment of home testing algorithms in patients showing significant comorbidities, especially chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [10, 16, 17].

The coexistence of OSAS and COPD, the so-called overlap syndrome, leads to major social and healthcare-related consequences, mostly in the context of cardiovascular disease [15]. Patients showing both conditions simultaneously suffer from more severe oxygen desaturations during sleep than those with either COPD or OSAS alone, as well as worse daytime hypoxemia and hypercapnia [13, 15]. Therefore, an early diagnosis of OSAS is essential in order to receive an effective treatment and reduce mortality. The revised Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines highlight the need for controlling the impact of comorbid conditions [18]. Particularly, screening for sleep-related breathing disorders is strongly recommended in COPD patients showing common daytime and/or night symptoms, such as hypersomnolence and frequent sleep arousals [13, 15, 19].

There are very few studies focused on the evaluation of portable oximetry as an abbreviated test for OSAS detection among patients with concomitant COPD [20–22]. These studies

analyzed small datasets using substantially different methodologies and settings. As a result, contradictory findings are reported. Therefore, further research is needed.

Artificial neural networks (ANNs) have demonstrated to be very useful in many applications of medicine and, particularly, in the field of OSAS diagnosis [23–27]. In a previous study by our group, we assessed the diagnostic performance of an ANN trained to estimate the apnea-hypopnea index (AHI) of patients suspected of suffering from OSAS using the oximetry signal from a controlled PSG carried out in the hospital [26]. In the present study, we propose to use an ANN to estimate the AHI from portable nocturnal oximetry in the presence of COPD. Accordingly, our main goal was to design and exhaustively validate the effectiveness of an ANN-based automated test, assessing how the presence of COPD influences the diagnostic performance of portable oximetry monitoring.

Materials and methods

Population under study

Fig 1 shows the detailed flowchart of the study. Three patient groups were recruited from June 2013 to January 2015 in order to develop our research. Firstly, consecutive patients referred to the sleep unit and regardless of suffering from COPD composed our initial training dataset.

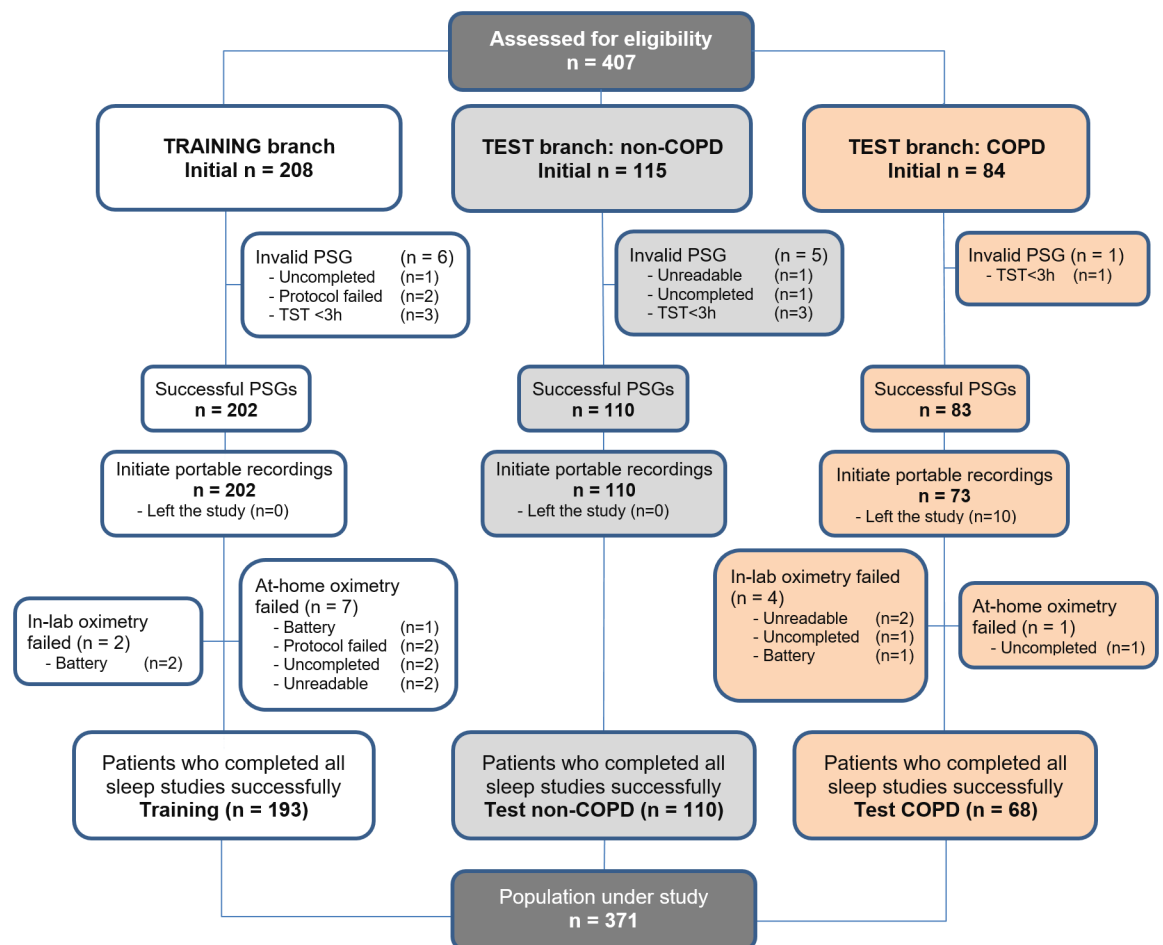


Fig 1. Patient recruitment flowchart. PSG: polysomnography; TST: total sleep time.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.g001>

Secondly, consecutive patients without COPD referred to the sleep unit composed the non-COPD validation dataset. Finally, consecutive patients referred to the Pneumology outpatient facilities due to COPD and also showing clinical suspicion of OSAS composed the COPD validation dataset. Regarding COPD patients, subjects aged ≥ 35 years old, current or ex-smokers with a smoking history of at least 10 pack/years were considered. At the time of COPD diagnosis, complete pulmonary function evaluation (Master screen PFT, Jaeger) was conducted to confirm the disease, including pre- and post-bronchodilator spirometry, lung volumes, and lung diffusion capacity. According to GOLD [18], patients showing a post-bronchodilator spirometry with forced expired volume in 1 second to forced vital capacity ratio (FEV_1/FVC) $< 70\%$ were involved in the study. Patients with a previous diagnosis and/or treatment for OSAS, additional sleep disorders, and severe cardiovascular diseases were excluded.

The Ethics Committee of the Río Hortegea University Hospital approved the study (approval number: CEIC 7/13), which was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. All patients were informed to participate in the study and signed an informed consent.

Data collection protocol and sleep studies

All subjects underwent two sleep studies during consecutive nights: (i) supervised portable oximetry simultaneously to in-hospital PSG and (ii) unsupervised portable oximetry at home. The sequence of the attended/unattended sleep studies was determined randomly. The AHI from in-lab PSG (AHI_{PSG}) was used to confirm OSAS. In addition, two different estimations of the AHI were computed from portable oximetry using the proposed ANN: (i) estimated AHI from supervised oximetry in the sleep laboratory (AHI_{OX-LAB}) and (ii) estimated AHI from unattended oximetry at home ($AHI_{OX-HOME}$).

Standard in-lab PSG was carried out using a polysomnograph E-series by Compumedics (Compumedics Limited, Victoria, Australia). Electroencephalogram (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, Cz-A2, O1-A2, O2-A1), electrooculogram (right and left), electromyogram (chin and both tibias), electrocardiogram, respiratory effort (chest and abdominal), respiration (thermistor and nasal pressure), oximetry (SpO_2 and pulse rate), body position, snoring sounds, and video were recorded and stored for offline inspection by a single trained specialist. The AASM rules were used to score sleep studies and derive the AHI from each PSG [28]. All PSGs with a total sleep time (TST) < 3 h due to significant signal loss (artifacts), voluntary termination of the study by the patient, or insufficient data to assess sleep (low sleep efficiency and/or no REM sleep), were withdrawn from the study [29].

The Nonin WristOx2 3150 (Nonin Medical, Inc., Plymouth, MI, USA) was used to perform portable oximetry both in the hospital facilities and at patients' home. The SpO_2 signal were recorded using a finger probe at a sampling rate of 1 sample per second (1 Hz). Both oximetry probes, the one corresponding to the PSG and that corresponding to the portable device, were placed on consecutive fingers of the same hand. Previously to the unsupervised recording at home, all participants received both verbal and written instructions on how to use the oximeter. All portable SpO_2 recordings with a total recording time (TRT) < 4 h due to significant signal loss (artifacts), premature battery depletion, or voluntary termination of the recording by the patient, were discarded [30]. Additionally, patients who did not complete both in-hospital and at-home studies were also withdrawn from the study.

Automated analysis of SpO_2 from oximetry

Pre-processing. SpO_2 recordings were downloaded from the portable oximeter and processed offline. Each recording was scanned and all zero samples and transient deeps due to

patient's movements were removed. Additionally, all changes between consecutive samples greater than or equal to 4%/s as well as saturation samples below 20% were considered artifacts and removed from the signal [31]. When large segments of consecutive artifacts were removed, the remaining valid sections were linked. Linear interpolation was applied if the difference between concatenated samples was $\geq 4\%/s$ in order to avoid the inclusion of non-natural changes in the SpO₂ time series.

Feature extraction. Every overnight oximetric profile was characterized using an initial set of features from complementary approaches (time vs. frequency and linear vs. nonlinear), which has demonstrated to be very useful in the context of automated OSAS diagnosis [26, 32–34]. A total of 16 variables arranged into 4 feature subsets were computed: time-domain statistics, frequency-domain statistics, conventional spectral measures, and nonlinear measures. Statistics and nonlinear methods in the time domain were applied to non-overlapping 512-sample length segments. Statistics and conventional measures in the frequency domain were derived from the power spectral density (PSD) function. The widely applied Welch's method (512-sample Hanning window, 50% overlapping, 1024-sample fast Fourier transform) were used to estimate the spectral content of each recording [35].

Time-domain statistics. The position (central tendency) and shape (width, asymmetry, and peakedness) of the normalized data histogram of saturation amplitudes from each oximetric time series were parameterized by means of the 1st- to 4th-order statistical moments [36], i.e., mean ($M1t$), variance ($M2t$), skewness ($M3t$), and kurtosis ($M4t$).

Frequency-domain statistics. Similarly, the data histogram of amplitudes from each normalized PSD function was characterized using the 1st- to 4th-order statistical moments, i.e., mean ($M1f$), variance ($M2f$), skewness ($M3f$), and kurtosis ($M4f$) in the frequency domain. In addition, the median frequency (MF) and the spectral entropy (SE) [37] of each PSD were also computed to further characterize the power distribution of the spectrum.

Conventional spectral measures. Common amplitude- and power-based measures were also computed to characterize the severity and recurrence of desaturations. The total signal power (P_T) as well as the peak amplitude (PA) and relative power (P_R) in the frequency band of interest for adult sleep apnea (0.014–0.033 Hz) were obtained [29].

Nonlinear measures. Sample entropy ($SampEn$) [38], central tendency measure (CTM) [39], and Lempel-Ziv complexity (LZC) [40] were applied to quantify the irregularity, variability, and complexity of each SpO₂ recording, respectively.

Feature selection. The 16 features derived from every oximetric recording compose a feature pattern that characterizes the presence of OSAS on each subject. As mentioned, this initial feature set comprises valuable information linked with the disease. Nevertheless, an improved as well as reduced feature subset can be derived by applying a feature selection algorithm. Previous works have shown that dimensionality reduction algorithms enhances the prediction ability of oximetric features in the context of OSAS diagnosis [32–34].

In this study, the fast correlation-based filter (FCBF), a filter methodology for feature selection independent of the pattern recognition technique, is applied [41]. FCBF has been previously assessed in the context of automated analysis of supervised airflow recordings for OSAS detection [42, 43]. FCBF identifies automatically the most relevant and non-redundant features in terms of the symmetrical uncertainty (SU) [41]. SU is a normalization of the so-called information gain (IG), which is a measure of predictability based on the information shared between variables. Two main variable filtering stages are involved: (i) relevance- and (ii) redundancy-based feature selection. Regarding the relevance analysis, the association between each input feature and the severity of the disease was estimated. To achieve this goal, the SU

between each feature (X_i) and the standard AHI from PSG (Y) was computed as follows [41]:

$$SU_i(X_i, Y) = 2 \frac{IG_i(X_i, Y)}{H(X_i) + H(Y)}, i = 1, \dots, p, \tag{1}$$

where H refers to the widely known Shannon’s entropy. According to their degree of relevance, original input features are ranked from the most (higher SU_i) to the less (lower SU_i) relevant. Then, in order to implement the redundancy analysis, $SU_{i,j}$ is computed between each pair of ranked features starting from the most relevant one ($i, j = 1, \dots, p; i > j$ in the ranking). When $SU_{i,j} \geq SU_i$, the feature j is removed due to redundancy. Hence, the final optimum feature subset was composed of the most relevant and non-redundant variables from portable oximetry.

Pattern recognition. ANNs are composed of multiple interconnected nodes, the so-called neurons, arranged in consecutive levels (layers) leading to a highly parallel structure [44]. In the OSAS framework, a regression-based ANN is able to estimate the AHI, which is a continuous scalar positive magnitude. Accordingly, a single output neuron is used to approximate the target AHI and a linear activation function ranging $[0, \infty)$ is applied to model the regression problem. Therefore, the output of a regression MLP ANN is given by [45]:

$$y = f(x, w) = \sum_{j=1}^{N_H} \left[\omega_j g_t \left(\sum_{i=1}^d \omega_{ij} x_i + b_j \right) + b \right], \tag{2}$$

where d is the number of features in the optimum input pattern from the previous feature selection process, N_H is the number of neurons in the hidden layer, ω_j is the weight connecting the hidden neuron h_j and the output, b is a bias term linked with the output of the network, ω_{ij} is the weight connecting the feature i from the input pattern vector with the hidden neuron h_j , b_j is the bias of the neuron h_j in the hidden layer, and $g_t(\cdot)$ is the activation function of the neurons in the hidden layer. Weights and biases are determined automatically during the iterative learning process according to the maximum likelihood principle [44]. In order to avoid overfitting, the widely known weight decay regularization technique was applied [44].

Model selection, i.e., optimization of the user-dependent input parameters (number of hidden neurons and regularization), was accomplished by leave-one-out cross-validation (loo-cv) in the training dataset. The loo-cv procedure was repeated 100 times to avoid a potential bias linked with the random initialization of weights. The average intra-class correlation coefficient (ICC) between the estimated AHI and the actual AHI from PSG was used as the metric for model selection. Next, the whole training set was used to carry out the learning process. Finally, the trained MLP ANN was further assessed using two independent test datasets composed of unseen patients: the non-COPD group and the COPD group.

Statistical analysis

The software tools Matlab version R2014a and IBM SPSS version 19 were used for performing signal processing and statistical analyses, respectively. A descriptive analysis of clinical and polysomnographic variables of the population under study was accomplished by computing the median and interquartile range (IQR). The non-parametric Kruskal-Wallis test was used to search for significant differences among the 3 groups under study for continuous variables, whereas the Chi² test was used for the categorical ones. A p -value < 0.01 was considered significant. The ICC was computed to measure quantitatively the agreement between the estimated AHI and the actual AHI from PSG. In addition, Bland-Altman and Mountain plots were used

to assess qualitatively the agreement between both indices taking into account the groups (COPD and non-COPD) and the settings (in-hospital and at-home) under study.

Regarding diagnostic performance assessment, common cutoffs for moderate (AHI ≥ 15 events/h) and severe (AHI ≥ 30 events/h) OSAS were studied. The following widely known metrics were computed for each cutoff in the independent test datasets: sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR-), and accuracy (Acc). Additionally, the area under the receiving operating characteristics curve (AUC) was computed as overall performance measure independent of a particular cutoff. The 95% confidence interval (CI95%) was computed for every metric. The recommendations of the STARD task force for reporting diagnostic performance measures in medical research were taken into account [46]. Conventional oxygen desaturation indices (ODIs) of 3% (ODI3) and 4% (ODI4) were assessed for comparison purposes.

Results

A total of 407 eligible patients were involved in the study. Fig 1 shows a detailed description of the recruitment process. Regarding patients withdrawn from the study, 12 PSGs (2.95%) were discarded due to insufficient total sleep time (TST <3 hours), uncompleted PSG (the patient left the study or did not attend to the sleep unit), or because files were corrupted. Similarly, 14 portable SpO₂ recordings (3.44%) were removed due to reasons (either technical or human) linked with portable oximetry: 6 supervised in-hospital oximetry (1.45%) and 8 unsupervised at home (1.97%). Finally, 193 patients with suspicion of suffering from OSAS and regardless of COPD composed the training dataset, whereas 110 patients composed the non-COPD test set and 68 patients composed the COPD test group.

Anthropometric and clinical characteristics of the population under study are summarized in Table 1. Table 2 shows the polysomnographic variables of every group under study. Significant statistical differences between groups were found for CT90, basal, minimum, and average saturation, whereas no significant differences were identified for the ODI3. Regarding sleep staging and respiratory-related events, no significant statistical differences were found among patient groups.

Table 3 summarizes the characteristics from spirometry of the COPD group. According to GOLD stages [18], 23.5% were categorized as GOLD1, 57.4% as GOLD2, 17.6% as GOLD3, and 1.5% as GOLD4.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patient groups under study.

Feature	Training	Test 1: non-COPD	Test 2: COPD	p-value
Subjects (n)	193	110	68	-
Age (years)	55.0 [18.2]	55.0 [18.0]	64.5 [11.0]	<0.01
Males (n)	148 (76.7%)	76 (69.1%)	60 (88.2%)	<0.01
BMI (Kg/m ²)	28.3 [6.2]	28.6 [5.8]	29.0 [5.4]	0.739
AHI (events/h)	33.6 [43.8]	33.8 [41.1]	37.8 [45.1]	0.609
AHI ≥ 5 events/h (n)	174 (90.2%)	101 (91.8%)	67 (98.5%)	0.085
AHI ≥ 15 events/h (n)	143 (74.1%)	81 (73.6%)	52 (76.5%)	0.907
AHI ≥ 30 events/h (n)	108 (56.0%)	63 (57.3%)	39 (57.4%)	0.966

Data are presented as median [interquartile range] for quantitative variables whereas n(%) is used for categorical variables. Non-COPD: test dataset composed of patients without chronic obstructive pulmonary disease; COPD: test dataset composed of chronic obstructive pulmonary disease patients; BMI: body mass index; AHI: apnea-hypopnea index.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.t001>

Table 2. Polysomnographic variables of the groups under study: Sleep staging, respiratory related events, and oximetric indexes.

Feature	Training	Test 1: non-COPD	Test 2: COPD	p-value
Sleep efficiency (%)	83.7 [16.6]	84.9 [16.9]	77.1 [23.5]	0.011
Stage N1 (%)	14.4 [9.7]	12.8 [15.2]	16.2 [14.2]	0.076
Stage N2 (%)	32.1 [13.4]	32.4 [14.5]	28.6 [12.4]	0.053
Stage N3 (%)	35.8 [17.6]	35.2 [21.7]	39.0 [17.8]	0.337
REM sleep (%)	15.4 [9.6]	14.4 [8.9]	14.6 [9.3]	0.665
Arousal index (events/h)	30.5 [22.0]	25.8 [22.9]	30.7 [15.6]	0.061
AHI (events/h)	33.6 [43.8]	33.8 [41.1]	37.8 [45.1]	0.609
AI (events/h)	10.9 [30.8]	10.6 [27.9]	9.0 [28.1]	0.934
ODI3 (events/h)	32.7 [41.3]	35.5 [38.2]	38.3 [43.1]	0.509
CT90 (%)	10.5 [25.2]	10.1 [29.9]	46.2 [66.0]	<<0.01
SpO ₂ basal	94.0 [2.0]	94.0 [2.0]	91.0 [3.0]	<<0.01
SpO ₂ min	82.0 [13.0]	81.0 [10.0]	78.0 [11.0]	<0.01
SpO ₂ mean	93.0 [3.0]	93.0 [3.0]	90.0 [4.0]	<<0.01

Data are presented as median [interquartile range]. Non-COPD: test dataset composed of patients without chronic obstructive pulmonary disease; COPD: test dataset composed of chronic obstructive pulmonary disease patients; REM: rapid eye movement sleep; AHI: apnea-hypopnea index; ODI3: oxygen desaturation index of 3% in the PSG; CT90: percentage of the total sleep time in the PSG with a saturation below 90%; SpO₂: blood oxygen saturation; min: minimum value in the overall recording.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.t002>

ANN design in the training dataset

In-hospital supervised setting. A total of 9 features were automatically selected from in-lab attended recordings: *M1t*, *M2t*, *M3t*, *M4t*, *MF*, *P_R*, *SampEn*, *CTM*, and *LZC*. Fig 2A shows the model selection process for the ANN in the training set using these features. The number of neurons in the hidden layer of the optimum ANN from supervised oximetry was $N_H = 12$ and the regularization parameter was set to $\nu = 1$. The proposed ANN achieved 0.96 ICC (0.95, 0.97 CI95%) in the whole training dataset.

At-home unsupervised setting. Similarly, a total of 8 features composed the optimum feature subset from unattended recordings at home: *M1t*, *M3t*, *M4t*, *SE*, *P_R*, *SampEn*, *CTM*, and *LZC*. Fig 2B shows the model selection procedure. The optimum ANN from unsupervised oximetry contained $N_H = 12$ hidden neurons and the regularization parameters was $\nu = 4$. The proposed ANN reached 0.80 ICC (0.75, 0.85 CI95%) in the whole training set.

Table 3. Common pulmonary functional measures of COPD patients derived from post-bronchodilator spirometry.

Measure from post-bronchodilator spirometry	Median [IQR]
FVC (L)	2.9 [1.4]
FVC (%)	81.8 [27.4]
FEV ₁ (liters)	1.7 [0.9]
FEV ₁ (%)	63.7 [24.4]
FEV ₁ /FVC	60.6 [14.6]
FVC improvement	4.0 [7.9]
FEV ₁ improvement	4.0 [8.3]

Data are presented as median [interquartile range]. IQR: interquartile range; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.t003>

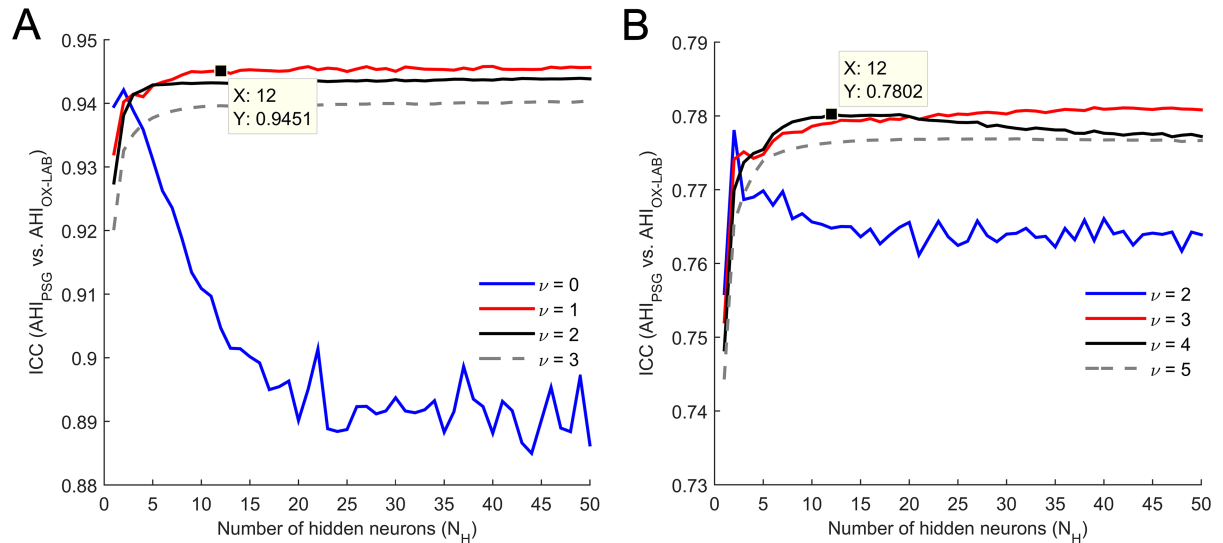


Fig 2. Optimization (model selection) of the MLP ANN in the training set. (A) In-hospital supervised monitoring. (B) At-home unattended monitoring. ICC: intra-class correlation coefficient; N_H: number of neurons in the hidden layer; ν: regularization parameter.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.g002>

Performance assessment in the test datasets

Agreement with AHI from PSG. Table 4 shows the ICC values achieved by the proposed oximetry-based ANNs and conventional ODI3 and ODI4. Regarding the AHI_{OX-LAB} from portable oximetry in the hospital setting, ICC values were very similar in the non-COPD (0.937, CI95% 0.909–0.956) and in the COPD (0.936, CI95% 0.899–0.960) groups (S1 and S2 Tables). In the same way, ICC values corresponding to AHI_{OX-HOME} from at-home recordings were again similar among non-COPD (0.731, CI95% 0.631–0.808) and COPD (0.788, CI95% 0.678–0.864) patients (S1 and S2 Tables). It is important to note that the estimated AHI_{OX-LAB} and AHI_{OX-HOME} reached notably higher agreement with the actual AHI from PSG than conventional ODIs in both settings.

Fig 3A–3D depict the Bland-Altman agreement plots for the estimated AHI and the standard AHI for the groups under study. In the hospital, we can observe in Fig 3A and 3B that the AHI_{OX-LAB} presented a symmetrical behavior and similar dispersion (limits of agreement) in

Table 4. Agreement between estimated AHI using the proposed ANN and conventional ODIs with actual AHI from PSG for the groups and settings under study.

Setting Group	In-laboratory		At-home	
	non-COPD	COPD	non-COPD	COPD
Estimated AHI	0.937	0.936	0.731	0.788
	(0.909, 0.956)	(0.899, 0.960)	(0.631, 0.808)	(0.678, 0.864)
ODI3	0.904	0.892	0.536	0.670
	(0.634, 0.960)	(0.664, 0.952)	(0.100, 0.751)	(0.126, 0.856)
ODI4	0.745	0.693	0.403	0.518
	(0, 0.911)	(0, 0.819)	(0, 0.676)	(0, 0.788)

Data are presented as magnitude and 95% confidence interval. non-COPD: test dataset composed of patients without chronic obstructive pulmonary disease; COPD: test dataset composed of chronic obstructive pulmonary disease patients; AHI: apnea-hypopnea index; ODI3: oxygen desaturation index of 3% from portable oximetry; ODI4: oxygen desaturation index of 4% from portable oximetry.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.t004>

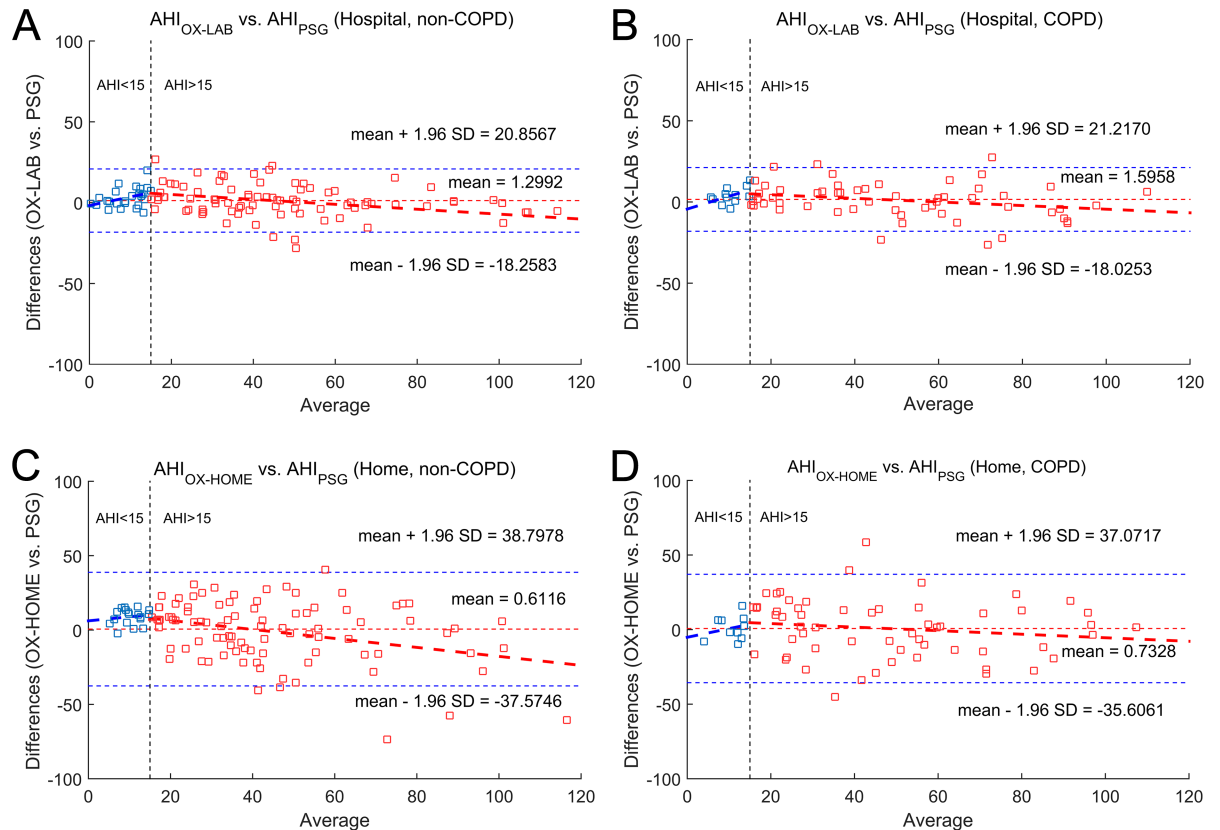


Fig 3. Bland-Altman plots showing agreement between estimated AHI from nocturnal oximetry and actual AHI from PSG. (A) Supervised oximetry in the laboratory for non-COPD subjects. (B) Supervised oximetry in the laboratory for COPD patients. (C) Unattended oximetry at home for non-COPD subjects. (D) Unattended oximetry at home for COPD patients. AHI_{OX-LAB} : apnea-hypopnea index from in-hospital oximetry; PSG: polysomnography; in-LAB: supervised setting in the hospital; non-COPD: patients without chronic obstructive pulmonary disease; COPD: patients with chronic obstructive pulmonary disease; $AHI_{OX-HOME}$: apnea-hypopnea index from at-home oximetry; at-HOME: supervised setting at home.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.g003>

the non-COPD group (confidence interval = 39.12) and in the COPD dataset (confidence interval = 39.24). In addition, the AHI_{OX-LAB} showed low bias, i.e., mean difference with the actual AHI, in both groups (non-COPD: 1.30; COPD: 1.60). Regarding the data derived from unsupervised recordings at home, the Bland-Altman agreement plots in Fig 3C and 3D show similar dispersion in both datasets (confidence interval: 76.37 in non-COPD and 72.68 in COPD) as well as comparable low bias (averaged mean differences: 0.61 in non-COPD and 0.73 in COPD) for the $AHI_{OX-HOME}$. It is important to highlight that no significant differences were found between non-COPD and COPD groups neither in the hospital ($p = 0.33$) nor at home ($p = 0.48$). Mountain plots depicted in Fig 4A and 4B confirm these findings.

Diagnostic performance as a screening test for OSAS. Regarding differences between non-COPD and COPD patients in terms of the effectiveness of the simplified oximetry-based test for OSAS, Fig 5 shows the ROC curves for both groups in the hospital and in the unsupervised setting at home. Notice that no significant differences were found between the curves of both groups for the cutoffs under study.

Tables 5 and 6 summarize the performance assessment of the MLP_{OX-LAB} and conventional ODIs for the groups under study in the hospital setting. For each individual cutoff, the estimated AHI_{OX-LAB} using the proposed MLP ANN reached high similar accuracy both in the non-COPD and the COPD groups (87.3% vs. 86.8%, and 92.7% vs. 91.2% for 15 and 30 events/

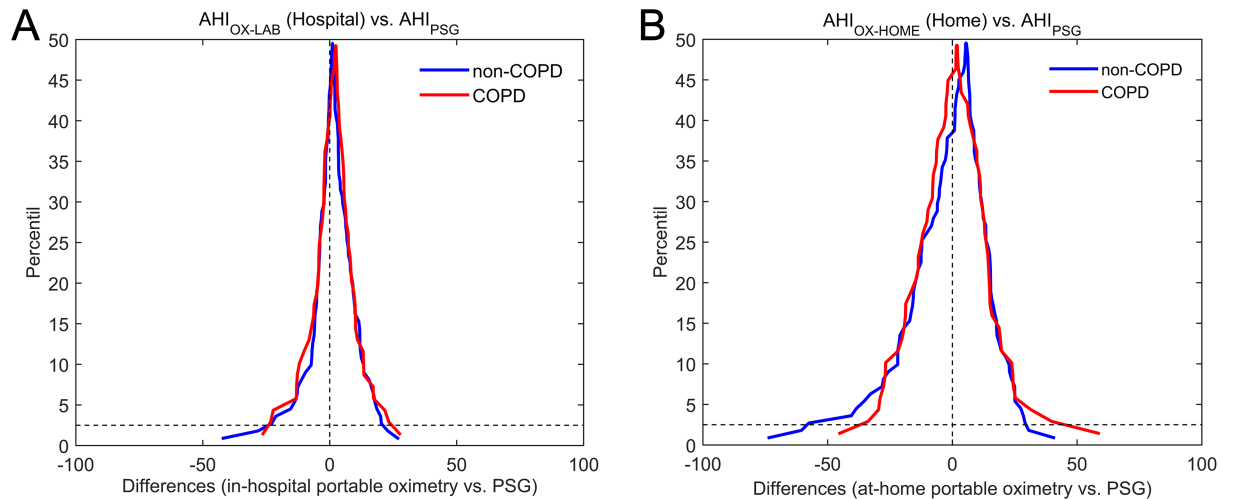


Fig 4. Mountain plots showing differences between the reference AHI from PSG and the estimated AHI of non-COPD and COPD groups. (A) Supervised portable oximetry in the hospital simultaneous to PSG. (B) Unattended portable oximetry at home in a different night. AHI_{OX-LAB} : apnea-hypopnea index from in-hospital oximetry; PSG: polysomnography; non-COPD: patients without chronic obstructive pulmonary disease; COPD: patients with chronic obstructive pulmonary disease; $AHI_{OX-HOME}$: apnea-hypopnea index from at-home oximetry.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.g004>

h, respectively). On the other hand, conventional ODIs showed notably higher variability between non-COPD and COPD groups.

Tables 7 and 8 summarize the diagnostic assessment of the $MLP_{OX-HOME}$ and conventional ODIs in the unattended setting at home. Regarding the estimated AHI using the proposed MLP ANN, moderate accuracies were achieved in both populations: 78.2% vs. 75.0%, and 76.4% vs. 77.9% in non-COPD and COPD groups for cutoffs of 15 and 30 events/h, respectively. Imbalance in the sensitivity–specificity pair increased compared to the hospital setting thought remained similar in both patient groups. On the other hand, conventional ODI3 and ODI4 showed the common higher specificity inherent to oximetry as well as a notably higher variability between patients with and without COPD.

Discussion

In the present study, portable oximetry was assessed as a simplified tool for OSAS diagnosis in COPD patients. In order to carry out a thorough analysis, portable oximetry was tested both in the hospital and at home. In addition, two independent populations were assessed: (i) non-COPD subjects and (ii) COPD patients. Our results revealed that no significant differences exist between COPD and non-COPD patients concerning the capability of the proposed ANN from portable oximetry as a screening test for OSAS.

In our aim to maximize the diagnostic ability of portable oximetry, we proposed the automated analysis of oximetric recordings by means of a regression MLP ANN. In this regard, ANNs have been widely applied in medical applications to expedite decisions and avoid misdiagnosis. Particularly, MLP is probably the most popular ANN and it has demonstrated to be very useful in the framework of OSAS management [23, 24, 26, 47, 48]. The study by Marcos et al. [26] supports the usefulness of a regression-based MLP ANN for estimating the AHI using supervised SpO_2 recordings from in-hospital PSG. In the present study, we assessed the accurateness and reliability of portable oximetry and ANNs to screen for OSAS at COPD patients' home.

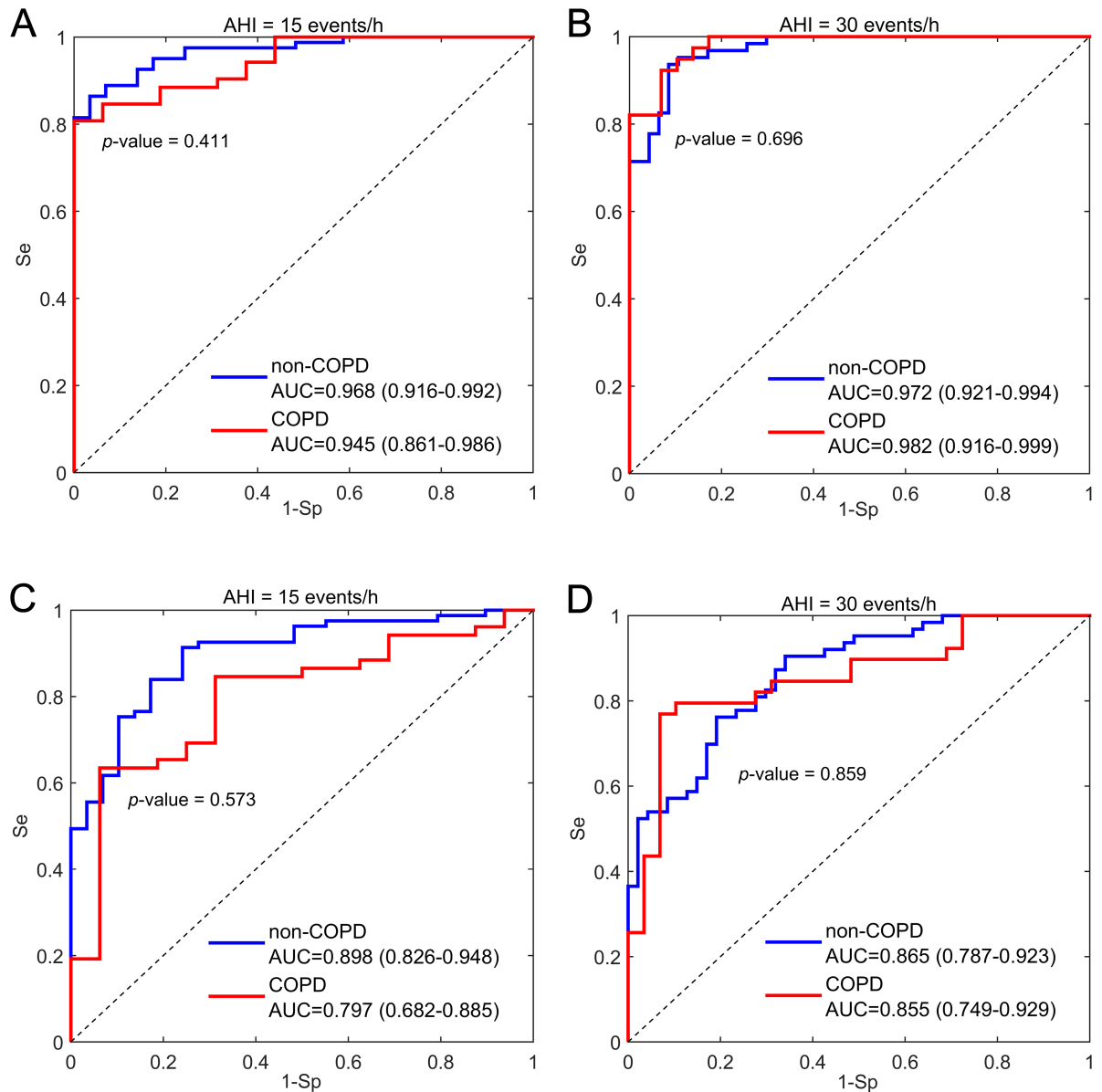


Fig 5. Receiver operating characteristics curves of the estimated AHI. (A) Supervised portable oximetry in the hospital using a cutoff of AHI ≥ 15 events/h. (B) Supervised portable oximetry in the hospital using a cutoff of AHI ≥ 30 events/h. (C) Unattended portable oximetry at home using a cutoff of AHI ≥ 15 events/h. (D) Unattended portable oximetry at home using a cutoff of AHI ≥ 30 events/h. AHI: apnea-hypopnea index from standard PSG; non-COPD: patients without chronic obstructive pulmonary disease; COPD: patients with chronic obstructive pulmonary disease; AUC: area under the ROC curve.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.g005>

In the context of OSAS detection from oximetry, simpler oximetric indices, such as the average number of desaturations (conventional ODIs), have been proposed [31, 49, 50]. Nevertheless, a systematic underestimation of the disease has been reported and the performance notably varies among studies [4, 51, 52]. In the present research, we proposed a complex approach based on ANNs. Our experiments found that the estimated AHI from the MLP ANN significantly outperformed conventional ODIs in terms of agreement with actual AHI from PSG both in the hospital and at home. Furthermore, the ANN reached similar diagnostic performance in non-COPD and COPD groups in both settings (87.3% vs. 86.8% Acc for AHI

Table 5. Diagnostic performance of the proposed MLP_{OX-LAB} and conventional ODIs from in-laboratory portable oximetry (simultaneously to the PSG) in the non-COPD test group.

Moderate OSAS (AHI ≥15 events/h)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{OX-LAB}	97.5	58.6	86.8	89.5	2.36	0.04	87.3
	(91.4–99.7)	(38.9–76.5)	(78.1–93.0)	(66.9–98.7)	(1.5–3.6)	(0.01–0.2)	(80.0–92.7)
ODI3	91.4	100	100	80.6	NA ^a	0.09	93.6
	(83.2–99.0)	(-)	(-)	(63.4–97.5)	(-)	(0.01–0.17)	(87.6–99.3)
ODI4	69.1	100	100	53.7	NA ^a	0.31	77.3
	(56.6–81.5)	(-)	(-)	(38.0–69.7)	(-)	(0.19–0.43)	(67.7–86.5)
Severe OSAS (AHI ≥30 events/h)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{OX-LAB}	95.2	89.4	92.3	93.3	8.95	0.05	92.7
	(86.7–99.0)	(76.9–96.5)	(83.0–97.5)	(81.7–98.6)	(3.9–20.5)	(0.02–0.2)	(86.4–96.4)
ODI3	76.2	100	100	75.8	NA ^a	0.24	86.4
	(62.5–88.7)	(-)	(-)	(61.7–87.8)	(-)	(0.11–0.38)	(78.2–93.9)
ODI4	41.3	100	100	56.0	NA ^a	0.59	66.4
	(26.4–56.6)	(-)	(-)	(42.8–68.4)	(-)	(0.43–0.74)	(55.2–76.7)

Data are presented as magnitude and 95% confidence interval. AHI: apnea-hypopnea index; Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; Acc: accuracy; AHI_{OX-LAB}: estimated AHI from in-laboratory nocturnal oximetry; ODI3: oxygen desaturation index of 3%; ODI4: oxygen desaturation index of 4%.

^a NA: if Sp = 100%, then LR+ is not defined.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.t005>

Table 6. Diagnostic performance of the proposed MLP_{OX-LAB} and conventional ODIs from in-laboratory portable oximetry (simultaneously to the PSG) in the COPD test group.

Moderate OSAS (AHI ≥15 events/h)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{OX-LAB}	96.2	56.3	87.7	81.8	2.20	0.07	86.8
	(86.8–99.5)	(29.9–80.2)	(76.3–94.9)	(48.2–97.7)	(1.3–3.8)	(0.02–0.3)	(76.5–94.1)
ODI3	88.5	87.5	95.8	70.0	7.08	0.13	88.2
	(77.5–98.6)	(66.7–100)	(88.2–100)	(43.7–96.3)	(2.42–12.13)	(0.02–0.27)	(79.1–96.1)
ODI4	73.1	100	100	53.3	NA ^a	0.27	79.4
	(58.8–87.2)	(-)	(-)	(30.5–75.3)	(-)	(0.13–0.41)	(68.1–90.4)
Severe OSAS (AHI ≥30 events/h)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{OX-LAB}	97.4	82.8	88.4	96.0	5.65	0.03	91.2
	(86.5–99.9)	(64.2–94.2)	(74.9–96.1)	(79.6–99.9)	(2.5–12.6)	(0.004–0.2)	(80.9–95.6)
ODI3	92.3	93.1	94.7	90.0	13.39	0.08	92.7
	(81.2–100)	(80.8–100)	(85.2–100)	(75.6–100)	(4.50–20.30)	(0–0.20)	(84.6–99.5)
ODI4	53.9	100	100	61.7	NA ^a	0.46	73.5
	(33.5–74.0)	(-)	(-)	(43.4–79.5)	(-)	(0.26–0.67)	(59.2–86.5)

Data are presented as magnitude and 95% confidence interval. AHI: apnea-hypopnea index; Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; Acc: accuracy; AHI_{OX-LAB}: estimated AHI from in-laboratory nocturnal oximetry; ODI3: oxygen desaturation index of 3%; ODI4: oxygen desaturation index of 4%.

^a NA: if Sp = 100%, then LR+ is not defined.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.t006>

Table 7. Diagnostic performance of the proposed MLP_{OX-HOME} and conventional ODIs from portable oximetry at home (unattended in a different preceding/consecutive night to PSG) in the non-COPD test group.

Moderate OSAS (AHI ≥15 events/h)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{OX-HOME}	97.5	24.1	78.2	77.8	1.29	0.10	78.2
	(91.4–99.7)	(10.3–43.5)	(68.9–85.8)	(40.0–97.2)	(1.0–1.6)	(0.02–0.5)	(69.1–84.6)
ODI3	59.3	93.1	96.0	45.0	8.59	0.44	68.2
	(46.4–71.9)	(80.7–100)	(88.3–100)	(30.2–60.1)	(2.81–13.66)	(0.30–0.60)	(57.6–78.3)
ODI4	45.7	100	100	39.7	NA ^a	0.54	60.0
	(32.7–58.6)	(-)	(-)	(26.7–52.3)	(-)	(0.41–0.67)	(49.2–70.4)
Severe OSAS (AHI ≥30 events/h)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{OX-HOME}	81.0	70.2	78.5	73.3	2.72	0.27	76.4
	(69.1–89.8)	(55.1–82.7)	(66.5–87.7)	(58.1–85.4)	(1.7–4.3)	(0.2–0.5)	(67.3–83.6)
ODI3	44.4	97.9	96.6	56.8	20.89	0.57	67.3
	(29.3–59.0)	(92.9–100)	(86.9–100)	(43.5–69.3)	(4.84–18.42)	(0.42–0.73)	(56.3–77.1)
ODI4	23.8	97.9	93.8	48.9	11.19	0.78	55.5
	(12.0–36.2)	(92.9–100)	(76.8–100)	(36.6–61.2)	(2.12–11.99)	(0.65–0.91)	(44.4–66.8)

Data are presented as magnitude and 95% confidence interval. AHI: apnea-hypopnea index; Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; Acc: accuracy; AHI_{OX-HOME}: estimated AHI from at-home nocturnal oximetry; ODI3: oxygen desaturation index of 3%; ODI4: oxygen desaturation index of 4%.

^a NA: if Sp = 100%, then LR+ is not defined.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.t007>

Table 8. Diagnostic performance of the proposed MLP_{OX-HOME} and conventional ODIs from portable oximetry at home (unattended in a different preceding/consecutive night to PSG) in the COPD test group.

Moderate OSAS (AHI ≥15 events/h)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{OX-HOME}	86.5	37.5	81.8	46.2	1.39	0.36	75.0
	(74.2–94.4)	(15.2–64.6)	(69.1–90.9)	(19.2–74.9)	(0.9–2.1)	(0.1–0.9)	(63.2–83.8)
ODI3	69.2	93.8	97.3	48.4	11.08	0.33	75.0
	(54.2–84.5)	(76.8–100)	(90.4–100)	(26.5–70.5)	(2.44–11.36)	(0.16–0.52)	(62.7–87.2)
ODI4	48.1	93.8	96.2	35.7	7.69	0.55	58.8
	(31.3–65.9)	(76.8–100)	(85.6–100)	(18.2–54.2)	(1.68–7.80)	(0.36–0.77)	(44.8–73.4)
Severe OSAS (AHI ≥30 events/h)							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
AHI _{OX-HOME}	84.6	69.0	78.6	76.9	2.73	0.22	77.9
	(69.5–94.1)	(49.2–84.7)	(63.2–89.7)	(56.4–91.0)	(1.6–4.8)	(0.1–0.5)	(67.0–86.8)
ODI3	61.5	96.6	96.0	65.1	17.85	0.40	76.5
	(42.0–80.0)	(88.0–100)	(84.9–100)	(47.2–82.8)	(4.15–18.10)	(0.21–0.61)	(63.9–87.8)
ODI4	35.9	96.6	93.3	52.8	10.41	0.66	61.8
	(17.5–55.0)	(88.0–100)	(76.3–100)	(36.6–69.2)	(1.99–10.50)	(0.46–0.87)	(47.4–75.9)

Data are presented as magnitude and 95% confidence interval. AHI: apnea-hypopnea index; Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; Acc: accuracy; AHI_{OX-HOME}: estimated AHI from at-home nocturnal oximetry; ODI3: oxygen desaturation index of 3%; ODI4: oxygen desaturation index of 4%.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.t008>

≥ 15 events/h and 92.7% vs. 91.2% Acc for AHI ≥ 30 events/h in the hospital; 78.2% vs. 75.0% Acc for AHI ≥ 15 events/h and 76.4% vs. 77.9% Acc for AHI ≥ 30 events/h at home), notably more consistent than conventional ODI3 (93.6% vs. 88.2% Acc for AHI ≥ 15 events/h and 86.4% vs. 92.7% Acc for AHI ≥ 30 events/h in the hospital; 68.2% vs. 75.0% Acc for AHI ≥ 15 events/h and 67.3% vs. 76.5% Acc for AHI ≥ 30 events/h at home) and ODI4 (77.3% vs. 79.4% Acc for AHI ≥ 15 events/h and 66.4% vs. 73.5% Acc for AHI ≥ 30 events/h in the hospital; 60.0% vs. 58.8% Acc for AHI ≥ 15 events/h and 55.5% vs. 61.8% Acc for AHI ≥ 30 events/h at home). In addition, once optimized and trained, ANNs are reliable, easy-to-use, and computationally efficient tools, which are major features in order to speed up decision-making.

Pertinent features derived from each overnight oximetric profile fed the neural network. Previous studies showed that these variables have high discriminant ability between OSAS-negative and OSAS-positive patients in the context of binary classification from supervised oximetry [32–34]. In the present study, we assessed the capability of these features to predict the AHI from portable oximetry. The proposed FCBF technique for variable selection automatically identified the features most representative of the actual AHI from PSG (higher symmetrical uncertainty) as well as the less redundant (lower symmetrical uncertainty between each pair of variables). It is remarkable that *M1t*, *M3t*, *M4t*, *P_R*, *SampEn*, *CTM*, and *LZC* were all included in the optimum feature subset both in the hospital and at home, which evidences the relevancy of these features in the regression-based ANN for AHI estimation. They gather complementary information from the oximetry signal (time: *M1t*, *M3t*, *M4t*; frequency: *P_R*; and nonlinear: *SampEn*, *CTM*, and *LZC*) in order to account for all the changes linked with apneic events which are commonly quantified by means of the AHI.

In regard to the agreement between estimated and actual AHI, a small similar overestimation can be seen for the groups under study both in the hospital (1.30 non-COPD vs. 1.60 COPD) and at home (0.61 non-COPD vs. 0.73 COPD). Nevertheless, the diagnostic performance did not agree with this slight overall overestimation, as can be derived from Tables 5–8. In both settings, higher sensitivity than specificity was obtained for the groups under study, especially for the lower cutoff (AHI ≥ 15 events/h), which suggests a systemic misclassification into a higher severity group. The Bland-Altman plots in Fig 3A and 3B show different trends for low and high AHI values whatever the group or the setting under analysis. Significant overestimation was obtained for AHI under 15 events/h, which explains the misclassification towards higher severity classes. Conversely, an important underestimation is observed for higher AHI values, which compensates for the initial trend leading to a slight average overestimation. It is important to note that this behavior can be observed both in the hospital and at home regardless of suffering from COPD, which agrees with our initial hypothesis.

In our aim to gain insight into the usefulness of at-home portable oximetry for OSAS screening in COPD, a thoroughly analysis of misclassified COPD patients in the unsupervised setting was accomplished. Traditionally, it has been suggested that profound nocturnal desaturations characteristic of COPD could lead to increased misdiagnosis in oximetry-based screening tests for OSAS. Nevertheless, our findings revealed no influence on the diagnostic capability of oximetry linked with transient worsening due to COPD. Furthermore, no differences related to the severity of the pulmonary disease were found among misclassified patients within the COPD group at home. Regarding mild COPD (GOLD 1), four patients showing mild OSAS were misclassified as severe using AHI_{OX-HOME}. Two patients showed BMI > 29 kg/m² and OSAS was also overestimated using in-laboratory portable oximetry. Analyzing the remaining two patients, both were hypertensive and one had a BMI of 50.5 kg/m². In regard to moderate COPD patients (GOLD 2), just one non-OSAS subject (borderline with AHI_{PSG} = 4.2 events/h, obese, and hypertensive) was misclassified as mild OSAS both at home and in the hospital. In addition, six OSAS patients were misclassified at home. It is important to note that

all cases showed significantly decreased (5 patients) or increased (1 patient) number of desaturations in the unattended setting compared to in-hospital recordings, which could be due to the well-known night-to-night variability of OSAS. Regarding severe COPD (GOLD 3), four OSAS patients were incorrectly classified into a category of higher severity (3 from mild to moderate and 1 from moderate to severe). Two mild OSAS patients showed poor sleep efficiency in the hospital (<55%) and little time in REM sleep, which could hide the actual severity of the disease. The moderate OSAS patient showed overweight (BMI = 29.4 kg/m²). On the other hand, two severe COPD subjects were wrongly classified at home into an OSAS category of lower severity. Both patients showed significant contribution of positional apneas during PSG and they presented markedly low number of desaturations at home due to night-to-night variability.

During the last years, researchers have made a great effort on the development of efficient screening tools for OSAS based on portable monitoring in order to expedite diagnosis. Nevertheless, the validation of almost all simplified screening tests excluded patients with significant comorbidities, such as cardiovascular or pulmonary diseases. Therefore, data on the accuracy of abbreviated methods in COPD patients are very limited [13, 16, 17]. In fact, the AASM does not recommend its use on such populations due to the lack of appropriate evidences supporting their accuracy [11]. Table 9 shows the results reported in the scarce studies where portable monitors are assessed for OSAS screening in COPD patients. In the work by Pépin et al. [20], the delta index was proposed to characterize OSAS from portable oximetric recordings acquired in the hospital. The authors obtained promising results though a small population composed of only 8 COPD patients was analyzed.

In the study by Oliveira et al. [21], a Type 3 portable monitor was used, which was assessed in a population composed of 26 COPD patients. The authors reported a moderate ICC equal to 0.61 between the actual AHI from PSG and manual scoring of in-hospital portable recordings, whereas the agreement decreases up to 0.47 when the monitoring were carried out at home.

In a recent study by Scott et al. [22] a portable oximeter was tested in the hospital to determine the presence or absence of OSAS in 59 COPD patients. Using a cutoff of 15 events/h for positive OSAS, visual inspection of the overnight oximetric profile reached 59% Se and 60% Sp, while the performance increased up to 60% Se and 63% Sp using the automated ODI4.

In the present research, additional knowledge is provided on the usefulness of automated processing of portable oximetry as a single tool for screening for OSAS in COPD patients. One of the main novelties of our study is that the impact of suffering from COPD on the capability of portable oximetry was assessed by the analysis of two populations: non-COPD and COPD independent test datasets. In addition, the proposed methodology based on automated pattern recognition using ANNs was validated both in the hospital and at home. Regarding portable monitoring in a supervised setting, our automated approach improved the performance reached by Scott et al. (60% Se– 63% Sp vs. 96.2% Se– 56.3% Sp, AHI ≥15 events/h) [22]. On the other hand, our sensitivity–specificity pair showed higher imbalance. In the unattended setting, the agreement with the AHI from PSG reported by Oliveira et al. [21] was also notably enhanced (0.47 ICC vs. 0.79 ICC). Essential differences between the present research and previous studies account for the dissimilarities in the diagnostic capability of oximetry. Firstly, datasets of different size and severity were studied. In this regard, it is important to highlight that our sample size is larger than populations analyzed in previous studies and accounts for a wide range of severities in both OSAS and COPD. Secondly, there are major methodological differences among studies. Previous researchers characterized the portable recording by means of conventional indices, such as the delta index [20] or ODI4 [22], or proposed visual inspection of the overnight oximetric profile [22] or manual scoring of respiratory events [21].

Table 9. Evidences on the effectiveness of portable oximetry monitoring for OSAS detection in patients with COPD in the state-on-the-art and in the present study.

Author	Population	Method and setting	Goal	Se (%)	Sp (%)	ICC
Pépin <i>et al.</i> (1991) [20]	26 patients <ul style="list-style-type: none"> • 15 OSAS • 8 COPD • 3 Restrictive 	Method: Delta index Setting: In-hospital portable oximetry	OSAS detection in: <ul style="list-style-type: none"> • Whole population • Patients showing basal SpO₂ <93% • COPD patients 	75 100 100	86 83 100	- - -
Oliveira <i>et al.</i> (2012) [21]	26 COPD patients showing symptoms of suffering from OSAS	Method: Manual AHI Setting: SpO ₂ from RP in-lab and at home	Agreement: <ul style="list-style-type: none"> • PSG vs. RP_{LAB} • PSG vs. RP_{HOME} • RP_{LAB} vs. RP_{HOME} 	- - -	- - -	0.61 0.47 0.47
Scott <i>et al.</i> (2014) [22]	59 COPD (GOLD 3–4)	Method: Visual and automated analyses Setting: In-hospital portable oximetry	OSAS detection (AHI ≥ 15) <ul style="list-style-type: none"> • Visual inspection • Automated ODI4 	59 60	60 63	- -
Present study (2016)	371 patients showing symptoms of suffering from OSAS <ul style="list-style-type: none"> • 193 training • 178 test (110 non-COPD and 68 COPD) 	Method: Automated analyses by MLP ANN Setting: Portable oximetry in-lab and at home	OSAS detection in the hospital (AHI ≥ 15): <ul style="list-style-type: none"> • non-COPD • COPD 	97.5 96.2	58.6 56.3	- -
			OSAS detection at home (AHI ≥ 15): <ul style="list-style-type: none"> • non-COPD • COPD 	97.5 86.5	24.1 37.5	- -
			Agreement PSG <i>versus</i> MLP _{OX-LAB} in the hospital <ul style="list-style-type: none"> • non-COPD • COPD 	- -	- -	0.94 0.94
			Agreement PSG <i>versus</i> MLP _{OX-HOME} at home <ul style="list-style-type: none"> • non-COPD • COPD 	- -	- -	0.73 0.79

OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; AHI: apnea-hypopnea index; SpO₂: blood oxygen saturation; RP: respiratory polygraphy; PSG: polysomnography; RP_{LAB}: in-hospital respiratory polygraphy; RP_{HOME}: respiratory polygraphy at home; ODI4: oxygen desaturation index of 4%; MLP_{OX-LAB}: multilayer perceptron artificial neural network trained with oximetric recordings from portable oximetry in the hospital; MLP_{OX-HOME}: multilayer perceptron artificial neural network trained with oximetric recordings from portable oximetry at home.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094.t009>

On the other hand, our proposal is based on advanced signal processing techniques aimed at deriving as much information as possible from oximetry in order to maximize its diagnostic ability. In addition, the most relevant and complementary features were identified and high-performance pattern recognition techniques were used to optimally manage all these data.

Some limitations of the study should be discussed. We analyzed a large population of patients showing clinical suspicion of OSAS. Particularly, the group composed of patients with concomitant COPD was larger than in previous similar studies aimed at assessing portable oximetry in the presence of comorbidities found in the state-of-the-art. Nevertheless, the number of patients with very severe COPD (GOLD 4) could be larger in order to generalize our results. Regarding the composition of the population under study, the great imbalance between the number of non-OSAS and OSAS patients is an additional drawback that merits some discussion. Sleep apnea patients were predominant, particularly severe OSAS (56.0% of patients in the training set, 57.3% in the non-COPD group, and 57.4% in the COPD group). This agrees with the prevalence of the disease reported in similar studies [53]. However, this imbalance could influence our results. Although we used a regression-based approach and small bias was

obtained in the estimation of the AHI from portable oximetry, unbalanced sensitivity-specificity pairs (sensitivity notably higher than specificity) were obtained when using a fixed diagnostic threshold, particularly for the cutoff AHI ≥ 15 events/h, where the imbalance is more significant. While the proposed ANNs could be optimized in future studies using a more balanced population, our models provide interesting insight into the usefulness of portable monitoring for OSAS detection in COPD patients, i.e., oximetry could be an efficient tool as a simplified screening test for OSAS regardless of suffering from COPD.

An additional limitation is linked with conducting the unsupervised oximetry at home and the reference PSG in different nights. The night-to-night variability of OSAS is widely known, which could indirectly increase the differences between the actual AHI from PSG and the AHI estimated using portable oximetry at home in a different night. Clearly, the agreement between studies conducted simultaneously (PSG and in-lab oximetry) is expected to be higher than the agreement between measures derived from studies performed separately (PSG and at-home oximetry). Therefore, the decrease in the agreement between the actual AHI and the estimated AHI from unattended oximetry in the home setting, as well as the decrease in the diagnostic performance, could be mostly due to this issue. Nonetheless, both the non-COPD and the COPD groups showed similar behavior and no significant differences were found between groups, which confirm our initial hypothesis.

Conclusions

A simplified screening test for OSAS based on automated analysis of portable oximetry by means of a regression ANN exhibited no significant differences between non-COPD and COPD patients in terms of diagnostic performance. The diagnostic accuracy of the estimated AHI from oximetry and its agreement with the actual AHI from PSG were similar regardless of the presence of COPD both in the laboratory and at home. Furthermore, in the home setting, the proposed regression ANN performed similar in patients with such comorbid condition regardless of the severity of COPD, particularly in stages GOLD 1 to 3. Our results suggest that automated analysis of unsupervised portable oximetry at home may be recommended as an efficient tool for moderate-to-severe OSAS diagnosis also in the presence of COPD.

Supporting information

S1 Table. Actual AHI from PSG, ODI3, ODI4, and estimated AHI from the proposed oximetry-based MLP ANN both in the hospital and at home of each subject in the non-COPD test dataset.

(XLSX)

S2 Table. Actual AHI from PSG, ODI3, ODI4, and estimated AHI from the proposed oximetry-based MLP ANN both in the hospital and at home of each subject in the COPD test dataset.

(XLSX)

Author Contributions

Funding acquisition: Félix del Campo.

Investigation: Ana M. Andrés-Blanco, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, C. Ainhoa Arroyo, Ana Cerezo-Hernández, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo.

Methodology: Ana M. Andrés-Blanco, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, C. Ainhoa Arroyo, Ana Cerezo-Hernández, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo.

Project administration: Félix del Campo.

Software: Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero.

Supervision: Félix del Campo.

Validation: Ana M. Andrés-Blanco, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, C. Ainhoa Arroyo, Ana Cerezo-Hernández, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero.

Writing – original draft: Ana M. Andrés-Blanco, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, C. Ainhoa Arroyo, Ana Cerezo-Hernández, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo.

References

1. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2009; 291:2013–16.
2. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. Adult obstructive sleep apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5:263–76. PMID: [19960649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960649/)
3. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JEC, Shekelle P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014; 161:210–20. <https://doi.org/10.7326/M12-3187> PMID: [25089864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089864/)
4. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3:737–47. PMID: [18198809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18198809/)
5. Chiao W, Durr ML. Trends in sleep studies performed for Medicare beneficiaries. *Laryngoscope*. 2017; In press <https://doi.org/10.1002/lary.26736> PMID: [28626986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28626986/)
6. Del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, Abasolo DE, Álvarez D. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2006; 37:111–8. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2005.10.005> PMID: [16386411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16386411/)
7. Nigro CA, Dibur E, Aimaretti S, González S, Rhodius E. Comparison of the automatic analysis versus the manual scoring from ApneaLink™ device for the diagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep and Breathing*. 2011; 15:679–86. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0421-9> PMID: [20890768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20890768/)
8. Masa JF, Duran-Cantolla J, Capote F, Cabello M, Abad J, Garcia-Rio F, et al. Effectiveness of home single-channel nasal pressure for sleep apnea diagnosis. *Sleep*. 2014; 37:1953–61. <https://doi.org/10.5665/sleep.4248> PMID: [25325484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25325484/)
9. Garde A, Dehkordi P, Karlen W, Wensley D, Ansermino JM, Dumont GA. Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the Phone Oximeter™. *PLoS One*. 2014; 9: e112959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112959> PMID: [25401696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401696/)
10. Corlateanu A, Covantev S, Botnaru V, Sircu V, Nenna R. To sleep, or not to sleep—that is the question, for polysomnography. *Breathe*. 2017; 13:137–40. <https://doi.org/10.1183/20734735.007717> PMID: [28620435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620435/)
11. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13:479–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506> PMID: [28162150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28162150/)
12. Saaresranta T, Hedner J, Bonsignore MR, Riha RL, McNicholas WT, Penzel T, et al. Clinical phenotypes and comorbidity in European sleep apnoea patients. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0163439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163439> PMID: [27701416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701416/)
13. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. *Chest*. 2017; In press <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.160> PMID: [28442310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28442310/)
14. Florés M, de Batlle J, Sánchez-de-la-Torre A, Sánchez-de-la-Torre M, Aldomá A, Wörner F, et al. Central sleep apnoea is related to the severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome. *PLoS ONE*. 2016; 11:e0167031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167031> PMID: [27880845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27880845/)

15. Mieczkowski B, Ezzie ME. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *Int J COPD*. 2014; 9:349–62.
16. Treptow E, Oliveira MG, Moreira GA, Togeiro S, Nery LE, Tufik S, Bittencourt L. Update on the use of portable monitoring system for the diagnosis of sleep apnea in specific population. *World J Respirol* 2015; 5(1): 17–27.
17. Cooksey JA, Balachandran JS. Portable monitoring for the diagnosis of OSA. *Chest*. 2016; 149:1074–81. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1076> PMID: 26539918
18. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. *Respirology*. 2017; 22:575–601. <https://doi.org/10.1111/resp.13012> PMID: 28150362
19. Hang LW, Hsu JY, Chang CJ, Wang HC, Cheng SL, Lin CH, et al. Predictive factors warrant screening for obstructive sleep apnea in COPD: a Taiwan National Survey. *Int J COPD*. 2016; 11:665–73.
20. Pépin JL, Lévy P, Lepaulle B, Brambilla C, Guilleminault C. Does oximetry contribute to the detection of apneic events? Mathematical processing of the SaO₂ signal. *Chest*. 1991; 99:1151–7. PMID: 2019170
21. Oliveira MG, Nery LE, Santos-Silva R, Sartori DE, Alonso FF, Togeiro SM, et al. Is portable monitoring accurate in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in chronic pulmonary obstructive disease? *Sleep Medicine*. 2012; 13:1033–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.06.011> PMID: 22841038
22. Scott AS, Baltzan MA, Wolkove N. Examination of pulse oximetry tracings to detect obstructive sleep apnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2014; 21:171–5. PMID: 24524112
23. El-Solh AA, Mador MJ, Ten-Brock E, Shucard DW, Abul-Khoudoud M, Grant BJ. Validity of neural network in sleep apnea. *Sleep*. 1999; 22:105–11. PMID: 9989371
24. Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, Del Campo F, Zamarrón C, López M. Utility of multilayer perceptron neural network classifiers in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2008; 92:79–89. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2008.05.006> PMID: 18672313
25. Acharya UR, Chua ECP, Faust O, Lim TC, Lim LFB. Automated detection of sleep apnea from electrocardiogram signals using nonlinear parameters. *Physiological Measurement*. 2011; 32:287–303. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/32/3/002> PMID: 21285482
26. Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, Aboy M, Del Campo F. Automated prediction of the apnea-hypopnea index from nocturnal oximetry recordings. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012; 59:141–9. <https://doi.org/10.1109/TBME.2011.2167971> PMID: 21926015
27. Sánchez-Morillo D, Gross N. Probabilistic neural network approach for the detection of SAHS from overnight pulse oximetry. *Med Biol Eng Comput*. 2013; 51:305. <https://doi.org/10.1007/s11517-012-0995-4> PMID: 23160897
28. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, et al for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events—rules, terminology and technical specifications. 1st edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007.
29. Zamarrón C, Gude F, Barcala J, Rodríguez JR, Romero PV. Utility of oxygen saturation and heart rate spectral analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Chest*. 2003; 123:1567–76. PMID: 12740275
30. Redline S, Sanders MH, Lind BK, Quan SF, Iber C, Gottlieb DJ, et al for the Sleep Heart Health Research Group. Methods for obtaining and analyzing unattended polysomnography data for a multicenter study. *Sleep* 1998; 21:759–68. PMID: 11300121
31. Magalang UJ, Dmochowski J, Veeramachaneni S, Draw A, Mador MJ, El-Solh A, et al. Prediction of the apnea-hypopnea index from overnight pulse oximetry. *Chest* 2003; 124:1694–701. PMID: 14605037
32. Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, Del Campo F. Multivariate analysis of blood oxygen saturation recordings in obstructive sleep apnea diagnosis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010; 57:2816–24. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2056924> PMID: 20624698
33. Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, Del Campo F. Feature selection from nocturnal oximetry using genetic algorithms to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis. *Med Eng Phys*. 2012; 34:1049–57. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.11.009> PMID: 22154238
34. Alvarez D, Hornero R, Marcos JV, Wessel N, Penzel T, Gloss M, Del Campo F. Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of sleep apnea diagnosis. *Int J Neural Sys*. 2013; 23:1–18.
35. Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans Acous Speech*. 1967; 15:70–3.
36. Jobson JD. Applied multivariate data analysis. Volume I: Regression and experimental design. New York: Eds. Springer-Verlag; 1991.

37. Poza J, Hornero R, Abásolo DE, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Med Eng Phys.* 2007; 29:1073–83. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.11.006> PMID: 17204443
38. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278:H2039–49. PMID: 10843903
39. Cohen ME, Hudson DL, Deedwania PC. Applying continuous chaotic modeling to cardiac signals. *IEEE Eng Med Biol.* 1996; 15:97–102.
40. Zhang X-S, Roy JR, Jensen EW. EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001; 48:1424–33. <https://doi.org/10.1109/10.966601> PMID: 11759923
41. Yu L, Liu H. Efficient feature selection via analysis of relevance and redundancy. *J Mach Learn Res.* 2004; 5:1205–24.
42. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Marcos JV, Del Campo F, Hornero R. Pattern recognition in airflow recordings to assist in the sleep apnoea–hypopnoea syndrome diagnosis. *Med Biol Eng Comput.* 2013; 51:1367–80. <https://doi.org/10.1007/s11517-013-1109-7> PMID: 24057145
43. Gutiérrez-Tobal GC, Alvarez D, Del Campo F, Hornero R. Utility of AdaBoost to detect sleep apnea-hypopnea syndrome from single-channel airflow. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016; 63:636–46. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2467188> PMID: 26276985
44. Bishop CM. *Pattern recognition and machine learning.* New York: Springer; 2006.
45. Nabney IT. *NETLAB: Algorithms for Pattern Recognition.* Berlin: Springer; 2002.
46. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, et al for the STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Radiology* 2015; 277:826–32. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151516> PMID: 26509226
47. Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, Del Campo F, Aboy M. Automated detection of obstructive sleep apnoea syndrome from oxygen saturation recordings using linear discriminant analysis. *Med Biol Eng Comput.* 2010; 48:895–902. <https://doi.org/10.1007/s11517-010-0646-6> PMID: 20574725
48. Karamanli H, Yalcinoz T, Yalcinoz MA, Yalcinoz T. A prediction model based on artificial neural networks for the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2016; 20:509–14. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1218-7> PMID: 26087718
49. Chung F, Liao P, Elsaid H, Islam S, Shapiro C, et al. Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: a sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesth. Analg.* 2012; 114:993–1000. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318248f4f5> PMID: 22366847
50. Jung DW, Hwang SH, Cho J, Choi BH, Baek HJ, et al. Real-time automatic apneic event detection using nocturnal pulse oximetry. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2017; In press.
51. Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: A review. *Chest* 2001; 120:625–33. PMID: 11502669
52. Dawson A, Loving RT, Gordon RM, Abel SL, Loewy D, et al. Type III home sleep testing versus pulse oximetry: is the respiratory disturbance index better than the oxygen desaturation index to predict the apnoea-hypopnoea index measured during laboratory polysomnography?. *BMJ Open* 2015; 5: e007956. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007956> PMID: 26129636
53. Masa JF, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L, et al. Effectiveness of sequential automatic-manual home respiratory polygraphy scoring. *Eur Respir J.* 2013; 41:879–87. <https://doi.org/10.1183/09031936.00186811> PMID: 22878873

Anexo II. Producción científica

A.1. Artículos publicados en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports*

- **Andrés-Blanco AM**, Álvarez D, Crespo A, Arroyo CA, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Del Campo F. Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLOS One* 2017;12(11):e0188094.
- Jodrá Sánchez S, **Andrés-Blanco AM**, Abad Manteca L. Trombosis venosa inusual como primera manifestación de neoplasia pulmonar. *Archivos de Bronconeumología* 2015;51:156-157.

A.2. Artículos publicados en revistas no indexadas

- Soler González J, **Andrés-Blanco AM**, Andrés Calvo M, Sánchez Fernández A, Pérez Castrillón JL. Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ingresados en un Hospital Universitario. *Osteoporosis Metab Miner* 2012; 4(2):69-75.

A.3. Capítulos de libro

- Crespo A, Juez L, López G, **Andrés-Blanco AM**. Tos crónica. Un caso diferente. Premios a los mejores casos clínicos de médicos residentes del colegio Oficial de Médicos de Valladolid “Premio Dr. D Miguel García Muñoz” 2014. Colegio Oficial de Médicos de Valladolid, 2015.

A.4. Congresos internacionales

- Andrea Crespo, **Ana M. Andrés-Blanco**, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Carmen Ainhoa Arroyo, Julio De Frutos, Tomas Ruiz, Laura Juez, Roberto Hornero, Félix Del Campo. Assessment of an automated neural network based on unsupervised oximetry at home in the diagnosis of patients with moderate-to-severe SAHS and COPD. European Respiratory Society International Congress, 3-7 September, 2017, Londres (Reino Unido). *European Respiratory Journal* 2016; 48:OA4795.
- Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Ana Cerezo, **Ana M. Andrés-Blanco**, Tomás Ruiz, Julio F. de Frutos, Roberto Hornero, Félix del Campo. Assessment of a Support Vector Machine Classifier for the Detection of Sleep Apnea at-Home in COPD Patients. American Thoracic Society 2017 International Conference, May 19-24, 2017, Washington D.C. (USA). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017; 195:A6978.

A.5. Congresos nacionales

- Ana Cerezo-Hernández, Raúl López, Samsara López, Andrea Crespo, Tania Álvaro-De Castro, Graciela López-Muñiz, Ana Gómez, Daniel Álvarez, **Ana M. Andrés-Blanco**, Fernando Moreno, Félix del Campo. Evolución temporal y de tendencias de los pacientes con EPOC que acuden a un servicio de urgencias hospitalario en el período 2002-2016. *Archivos de Bronconeumología*, Suplemento del 51º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 171, Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
- Ana Cerezo-Hernández, **Ana M. Andrés-Blanco**, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Carmen A. Arroyo, Julio de Frutos, Ana Gómez, Félix del Campo. Utilidad diagnóstica del cuestionario de Berlín como método de screening del síndrome de apnea obstructiva del sueño moderada-severa en pacientes con EPOC. XXVI Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño, pp. 1, Barcelona (España), 26 - 28 Abril, 2018.
- Ana Cerezo, **Ana M. Andrés-Blanco**, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez, Tomás Ruiz, Julio De Frutos, Roberto Hornero, Félix Del Campo. Evaluación de un clasificador automático basado en máquinas vector soporte para la detección domiciliar de la apnea del sueño en pacientes con EPOC. *Archivos de Bronconeumología* 2017; vol. 53 Suplemento 50º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Madrid 2-5 Junio 2017, pag. 354.

- Ana Cerezo-Hernández, **Ana M. Andrés-Blanco**, Daniel Álvarez, Graciela López, Tania M. Álvaro, Ana Gómez, Carmen A. Arroyo, Andrea Crespo, Julio De Frutos, Gonzalo C. Gutiérrez, Roberto Hornero, Carmen López, Félix Del Campo. Utilidad diagnóstica de la pulsioximetría nocturna domiciliaria en pacientes con sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño con o sin EPOC como comorbilidad. XXXVI Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantábrica de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Soria 12-13 Mayo, 2017.
- Ana Cerezo-Hernández, **Ana M. Andrés-Blanco**, Daniel Álvarez, Graciela López, Tania M. Álvaro, Ana Gómez, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez, Roberto Hornero, Félix Del Campo. Estudio comparativo de la utilidad diagnóstica de la pulsioximetría nocturna domiciliaria en pacientes con sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño con o sin EPOC. 43º Congreso de la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur (NEUMOSUR), Málaga 23-15 Marzo, 2017.
- **Ana M. Andrés-Blanco**, Daniel Álvarez, Roberto Hornero, Julio Frutos, Gonzalo C. Gutierrez-Tobal, Ainhoa Arroyo, Felix del Campo. Aplicación de una red neuronal basada en la oximetría nocturna como método de ayuda diagnóstica del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Archivos de Bronconeumología*, vol. 51 Suplemento 49º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Granada (España), 10-13 de Junio, 2016. ISSN: 0300-2896, pp. 330-331.
- Cerezo Hernández A, Cobreros A, Fernández E, Sañudo García S, Ruiz Albi T, Sánchez A, **Andrés-Blanco AM**, Jiménez A, Arroyo CA, De Frutos Arribas J, López Represa C, Crespo Sedano A, Del Campo Matías F. Caracterización y mortalidad según grupos de riesgo clínico de pacientes ingresados en un servicio de neumología. XXXV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantábrica de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Segovia (España), 6 de Mayo, 2016.
- Juez L, Crespo A, Arroyo CA, Hornero R, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Ruiz T, López G, De Frutos J, Sánchez A, **Andrés-Blanco AM**, Moche J, Tijero B, Del Campo F. Trastornos respiratorios del sueño y obesidad. XXXIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantábrica de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Palencia (España), 9-10 de Mayo, 2014.

- Juez L, Crespo A, Ruiz T, Del Campo F, Carretero JL, Puyo M, Blanco JM, Jiménez AE, **Andrés-Blanco AM**. Asma de difícil control: Nuestra experiencia en 3 años. Archivos de Bronconeumología, vol. 49 Suplemento C:1-22 46º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Barcelona (España), 14-17 de Junio, 2013, pp. 1-2.
- Crespo-Sedano A, Parrado S, Ruiz T, Del Pozo C, López C, Del Campo F, Juez L, Sanz M, Arroyo CA, **Andrés-Blanco AM**, Serradilla M. Variables relacionadas con el infradiagnóstico en urgencias de tromboembolismo pulmonar. XXXII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Ponferrada (España), 10-11 de Mayo, 2013.

A.6. Proyectos de investigación

- Título: Diseño y validación de un modelo automático de predicción de reingreso hospitalario por exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Referencia: GRS1471/A/17
Entidad financiadora: Gerencia Regional de Salud (GRS), Consejería de Sanidad de Castilla y León
Entidades participantes: Hospital Universitario Río Hortega
Coordinador: Félix del Campo
Cuantía: 16.946,00 €
Duración: 01/01/2018 – 31/12/2018
- Título: Validación de test simplificados de screening de apnea del sueño en el domicilio del paciente: análisis automático de registros de oximetría y flujo aéreo no supervisados frente a la PSG domiciliaria
Referencia: GRS1472/A/17
Entidad financiadora: Gerencia Regional de Salud (GRS), Consejería de Sanidad de Castilla y León
Entidades participantes: Hospital Universitario Río Hortega
Coordinador: Tomás Ruiz Albi
Cuantía: 16.926,00 €
Duración: 01/01/2018 – 31/12/2018

- Utilidad clínica de una red neuronal comparada con polisomnografía en el diagnóstico del síndrome de apnea del sueño en pacientes con EPOC.

Referencia: GRS 752/A/13.

Entidad financiadora: Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León.

Entidades participantes: Hospital Universitario del Río Hortega de Valladolid; Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB), Universidad de Valladolid.

Coordinador: Félix del Campo Matías.

Cuantía: 17.100,00 €

Duración: 01/01/2013-31/12/2013.

A.7. Ensayos clínicos

- Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, con 3 grupos paralelos, de 52 semanas de duración para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación triple de dosis fija FF/ UMEC/VI con las combinaciones dobles de dosis fija FF/VI y UMEC/VI, administradas una vez al día por la mañana mediante un inhalador de polvo seco en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Referencia: CTT116855)

Investigador Principal: Félix del Campo Matías

Duración: 10/2015-Actualidad.

- Design and local implementation of clinical audits un different types of old (Referencia: DELICATO)

Investigador Principal: Carlos José Álvarez Martínez

Duración: 09/2015- Actualidad

- Study administration information for a safety and efficacy study of inhaled fluticasone propionate/salmeterol combination versus inhaled fluticasone propionate in the treatment of adolescent and adult subjects with asthma (AUSTRI)

Investigador Principal: Félix del Campo Matías

Duración: 11/2011-Actualidad

A.8. Premios y reconocimientos

- Finalista Premios Regionales Sanitaria 2000 Edición 2017 en la categoría de “Acción investigadora” al Servicio de Neumología del Hospital Universitario Río Hortega, por el proyecto titulado “Nuevos paradigmas no hospitalarios para la simplificación del diagnóstico de la apnea del sueño. Diseño y desarrollo de un test de screening automático mediante la señal de oximetría (ScreenOX)”.

- Finalista premios Best in Class (BiC) 2016 en la categoría de “Mejor proyecto en E-Salud” al Servicio de Neumología del Hospital Universitario Río Hortega por el proyecto titulado “Nuevos paradigmas no hospitalarios para la simplificación del diagnóstico de la apnea del sueño. Diseño y desarrollo de un test de screening automático mediante la señal de oximetría (ScreenOX)”.
- Premio SOCALPAR 2016 a la comunicación titulada “Caracterización y mortalidad según grupos de riesgo clínico de pacientes ingresados en un servicio de neumología”. Autores: Cerezo-Hernández A, Cobreros A, Fernández E, Sañudo S, Ruiz T, Sánchez A, **Andrés-Blanco AM**, Jiménez A, Arroyo A, De Frutos J, López C, Crespo A, Del Campo F. XXXV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantábrica de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Segovia (España), 6 de Mayo, 2016.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. *Respirology*. 2017; 22:575-601.
2. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
3. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-8.
4. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.

5. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. *Arch Bronconeumol* 2012;48:86-98.
6. Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Guía española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012;48:2-58.
7. Drummond MB, Hansel NN, Connet JE, et al. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185 (12):1301–1306.
8. Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Jiménez CA, et al. Estudio Epidemiológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:159-66.
9. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
10. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. *Arch Bronconeumol* 2010;46:522-30.
11. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconeumol* 2007;43:2-9.
12. Alvarez-Sala JL, Casan P, Rodríguez F, et al. Neumología clínica. 2010:171-204.

13. Stockley RA. Alpha1-antitrypsin: more than just deficiency. *Thorax* 2004;59:363-4.
14. Blanco I, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, et al. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med Clin* 2004;123:761-5.
15. Antón E, Ruiz D, Ancochea J. Herencia y ambiente en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2007;43:10-7.
16. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008;44:271-81.
17. García-Olmos L, Salvador CH, Alberquilla Á, et al. Comorbidity patterns in patients with chronic diseases in general practice. *PLoS One* 2012;7:e32141.
18. De Miguel J, Méndez M. Comorbilidad en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Revista de patología respiratoria* 2008;11:109-16.
19. Miłkowska-Dymanowska J, Bialas AJ, Zalewska-Janowska A, et al. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2015;10:1331-41.
20. De Miguel J, Gómez T, Puente L. Comorbilidades de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2010;46:20-5.
21. Charlson M, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373-83.

22. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, et al. Nocturnal hypoxemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986;41:846-54.
23. Klink M, Quan S. Prevalence of reported Sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987;91:540-6.
24. Brezinova A, Catterall JR, Douglas NJ, et al. Night sleep of patients with chronic ventilatory failure and age-matched controls: Number and duration of EEG sleep patterns, episodes of intervening wakefulness and drowsiness. *Sleep* 1982;5:123-30.
25. Lin CC, Huang WC. Sleep quality and nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Formos Med Assoc* 1992;91:S232-8.
26. Fleetham J, West P, Mezon B, et al. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:429-33.
27. Price D, Small M, Milligan G, et al. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:595-603.
28. Garrow A, Yorke J, Khan N, et al. Systematic literature review of patient-reported outcome measures used in assessment and measurement of sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2015;10:293-307.
29. Geiger-Brown J, Slindberg S, Krachman S, et al. Self-reported sleep quality and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2015;10:389-97.

30. Costa A, Henrique C, Rufino R. sleep apnea clinical score, Berlin Questionnaire, or epworth sleepiness scale: which is the best obstructive sleep apnea predictor in patients with COPD? *International Journal of General Medicine* 2015;8:275-81.
31. Collop N. Sleep and sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:78-86.
32. Crespo T, Jané A, Izquierdo LA, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y pulsioximetría en el sueño nocturno. *Rev Cubana Med Milit* 2005;34.
33. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tension above 60 mmHg. *Chest* 1987;92:604-8.
34. Resta O, Foshino-Barbaro MP, Talamo S, et al. Sleep related O₂ desaturation in COPD patients with normoxaemia and mild hipoxaemia. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1998;74:91-8.
35. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary hemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992;5:301-7.
36. De Angelis G, Sposato B, Mazzei L, et al. Predictive indexes of nocturnal desaturation in COPD patients not treated with long term oxygen therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001;5:173- 9.
37. Lewis CA, Eaton TE, Fergusson W, et al. Home overnight pulse oximetry in patients with COPD: More than one recording may be needed. *Chest*. 2003;123:1127-33.

38. McKeon JL, Murren-Allan K, Saunders NA. Prediction of oxygenation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1988;43:312-7.
39. Vos PJE, Folgering HThM, Van Herwaarden CLA. Sufficient indication of nocturnal oxygen saturation and breathing pattern in COPD patients, from a single night's study. *Respir Med* 1995;89:615-6.
40. Mohsenin V. Portable monitoring for obstructive sleep apnea: the horse is out of the barn- avoiding pitfalls. *Am J Med* 2013;126:e1-e3.
41. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982;37:840-4.
42. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1998;34:204-6.
43. Consenso Nacional sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Grupo Español de Sueño (GES). *Arch Bronconeumol* 2005;41:7-29.
44. KrishnanV, Dixon-William S, Thornton JD. Where there is smoke...there is sleep apnea: exploring the relationship between smoking and sleep apnea. *Chest* 2014;146:1673-80.
45. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2011;47:143-56.
46. Huang QR, Qin Z, Zhang S, et al. Clinical patterns of obstructive sleep apnea and its comorbid conditions: a data mining approach. *J Clin Sleep Med* 2008;4:543-50.

47. Millman RP, Redline S, Carlisle CC, et al. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest* 1991;99:861-6.
48. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:128-33.
49. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Gil-Martínez T, et al. Trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con hipertensión arterial de difícil control. *Arch Bronconeumol* 2006;42:14-20.
50. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635-42.
51. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
52. Shahar E, Whitney C, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Am Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
53. Arias M, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function. *Circulation* 2005;112:375-83.
54. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173: 910-6.
55. Artz M, Yount T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the the occurrence of stroke. *Am J Respire Crit Care Med* 2001;163:19-25.
56. Sforza E, Roche F. Sleep apnea syndrome and cognition. *Front Neurol* 2012;3:87.

57. Marcus JA, Bisognano JD. Screening for severe obstructive sleep apnea syndrome in hypertensive outpatients. *The Journal of Clinical Hypertension* 2013;15:289-90.
58. Ferber R, Millman R, Coppola M, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994;17:378-92.
59. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnea. *Lancet* 2014;383:736-47.
60. Gottlieb DJ, Withney CW, Bonekat WH, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the sleep Heart Health study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:502-7.
61. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;339:347-50.
62. Haponik EF, Smith PL, Meyers DA, et al. Evaluation of sleep disordered breathing; is polysomnography necessary? *Am J Med* 1984;77:617-77.
63. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;38:499-521.
64. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events-rules, terminology and technical specifications.1st edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007.
65. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated

- Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
66. Kuna ST, Gurubhagavatula I, Maislin G, et al. Noninferiority of functional outcome in ambulatory management of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1238-44.
67. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, et al. The New AASM Criteria for Scoring Hypopneas: Impact on the Apnea Hypopnea Index. *Sleep* 2009;32:150-7.
68. Parra O, García-Esclasans N, Montserrat JM, et al. Should patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome be diagnosed and managed on the basis of home sleep studies. *Eur Respir J* 1997;10:1720-4.
69. Gagnadoux F, Pelletier-Fleury N, Philippe C, et al. Home unattended vs hospital telemonitored polysomnography in suspected obstructive sleep apnea syndrome: a randomized crossover trial. *Chest* 2002;121:753-8.
70. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737-47.
71. Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, et al. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: A review. *Chest* 2001;120:625-33.
72. Chiner E, Signes-Costa J, Arriero JM, et al. Nocturnal oximetry for the diagnosis of the sleep apnoea hypopnoea syndrome: a method to reduce the number of polysomnographies? *Thorax* 1999;54:968-71.

73. Levy P, Pepin JL, Deschaux-Blanc, et al. Accuracy of oximetry for detection of respiratory disturbances in sleep apnoea syndrome. *Chest* 1996;109:395-9.
74. Zamarrón C, Romero PV, Rodríguez JR, et al. Oximetry spectral analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Clin Sci* 1999;97:467-73.
75. Zamarrón C, Gude F, Barcala J, et al. Utility of oxygen saturation and heart rate spectral analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Chest* 2003;123:1567-76.
76. Del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, et al. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Artif Intell Med* 2006;37:111-8.
77. Álvarez D, Hornero R, Abásolo D, et al. Nonlinear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection. *Physiol Meas* 2006;27:399-412.
78. Hornero R, Álvarez D, Abásolo D, et al. Utility of approximate entropy from overnight pulse oximetry data in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007;54:107-13.
79. Álvarez D, Hornero R, García M, et al. Improving diagnostic ability of blood oxygen saturation from overnight pulse oximetry in obstructive sleep apnea detection by means of central tendency measure. *Artif Intell Med* 2007;41:13-24.
80. Olson LG, Ambrogetti A, Gyulay SG. Prediction of sleep-disordered breathing by unattended overnight oximetry. *Journal of Sleep Research* 1993;8:51-5.
81. Magalang UJ, Dmochowski J, Veeramachaneni S, et al. Prediction of the apnea-hypopnea index from overnight pulse oximetry. *Chest* 2003;124:1694-701.

82. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Cordero-Guevara J. et al. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria domiciliaria para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Análisis de costes. *Arch Bronconeumol* 2008;44:22-8.
83. White DP, Gibb TJ, Wall JM, et al. Assessment of accuracy and analysis time of a novel device to monitor sleep and breathing in the home. Home monitoring actimetry. *Sleep* 1995;18:115-26.
84. Parra O, García-Esclasans N, Montserrat JM, et al. Should patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome be diagnosed and managed on the basis of home sleep studies. *Eur Respir J* 1997;10:1720-4.
85. Golpe R, Jiménez A, Carpizo R. Home sleep studies in the assessment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest* 2002;122:1156-61.
86. Masa JF, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Efficacy of Home Single-Channel Nasal Pressure for recommending CPAP treatment in Sleep Apnea. *Sleep* 2014;37:1953-61.
87. Dawson A, Loving RT, Gordon RM, et al. Type III home sleep testing versus pulse oximetry: is the respiratory disturbance index better than the oxygen desaturation index to predict the apnoea-hypopnea index measured during laboratory polysomnography? *BMJ Open* 2015;5:e007956.
88. De Oliveira ACT, Martínez D, Vasconcelos LFT, et al. Diagnosis of obstructive Sleep Apnea Syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 2009;135:330-6.
89. Mohsenin V. Portable monitoring for obstructive sleep apnea: the horse is out of the barn- avoiding pitfalls. *Am J Med* 2013;126:e1-e3.

90. Teramoto S, Matsuse T, Fukuchi Y. Clinical significance of nocturnal oximeter for detection of sleep apnea syndrome in the elderly. *Sleep Med* 2002;3:67-71.
91. Maziere S, Pepin JL, Siyanko N, et al. Usefulness of oximetry for sleep apnea in frail hospitalized elderly. *JAMDA* 2014;15:447e9-14.
92. Martínez-García MA. Apnea del sueño en los ancianos. Un nuevo desafío. *Medicina respiratoria* 2011;4:15-25.
93. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:761-89.
94. Oliveira MG, Treptow EC, Fukuda C, et al. Diagnostic accuracy of home-based monitoring system in morbidly obese patients with high risk for sleep apnea. *Obes Surg* 2015;25:845-51.
95. Aaronson JA, Van Bennekom CA, Hofman WF, et al. Obstructive Sleep Apnea is Related to Impaired Cognitive and Functional Status after Stroke. *Sleep* 2015;38:1431-7.
96. Gurubhagavatula I, Fields BG, Morales CR et al. Screening for severe obstructive sleep apnea syndrome in hypertensive outpatients. *Journal of Clinical Hypertension*, 2013;15:279-88.
97. Englemen HM, Kingshott RN, Wraith PK, et al. Randomised placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:461-7.

98. Krieger J, Meslier N, Lebrum T, et al. Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. A prospective study. *Chest* 1997;112:1561-6.
99. Smith PL, Hudgel DW, Olson LG, et al. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Crit Care Med* 1994;150:1738-45.
100. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344-8.
101. Ballester E, Badia JR, Hernández L, et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;159:495-501.
102. Corsonello A, Antonelli R, Pistelli R, et al. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Op Pulm Med* 2011;17:S21-8.
103. Lee R, Mc Nicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Op Pulm Med* 2011;17:79-83.
104. Flenley DC. Breathing during sleep. *Ann Acad Med Singapore* 1985;14:479-84.
105. Zamarrón C, García V, Morete E, et al. Association of chronic obstructive pulmonary diseases and obstructive sleep apnea consequences. *International Journal of COPD* 2008;3:1-12.
106. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985;6:651-61.

107. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology* 2013;18:421-31.
108. Del Campo F, Zamarrón C. EPOC y síndrome de apnea hipopnea del sueño: Algo más que una asociación. *Actualización en EPOC* 2013;10:14-8.
109. Zamarrón C, Del Campo F. Chronic obstructive pulmonary disease with concomitant obstructive sleep apnea: physiological, clinical and therapeutic implications. *Minerva pneumologica* 2009;48:295-306.
110. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Resp Care* 2010;55:1333-44.
111. Durán-Cantolla J, Díaz LC, Ruiz-Larrinaga AA. EPOC y apnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2010;46:2-10.
112. Marín JM, Boldova A. EPOC y síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2009;45:54-8.
113. Bednarek M, Pływaczewski R, Jonczak L, et al. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005;72:142-9.
114. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al, for the Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.

115. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome and hypoxemic COPD. *Eur Respir J* 2010;35:132-7.
116. Soler X, Gaio E, Powell FL, et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1219-25.
117. Sharma B, Feinsilver S, Owens RL, et al. Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: Effect of pulmonary function. *Lung* 2011;189:37-41.
118. Amra B, Golshan M, Fietze I, et al. Correlation between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome in a general population in Iran. *J Res Med Sci* 2011;16:885-9.
119. Venkateswaran S, Tee A. Overlap syndrome between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea in a Southeast Asian teaching hospital. *Singapore Med J* 2014;55:488-92.
120. Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, et al. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2014;88:451-7.
121. Field SK, Flemons WW. Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux clinically important? *Chest* 2002;121:1730-3.
122. Demeter P, Vardi VK, Magyar P. Study on connection between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *Orv Hetil* 2004;145:1897-901.

123. Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, et al. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advanced COPD. *Chest* 2007;131:1666-71.
124. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 2003;163:41-5.
125. Bach P, Ginsberg RJ. Epidemiology of lung cancer. In: Ginsberg RJ, editor. *Lung Cancer*. Hamilton: BC Deaer; 2002. p. 1-10.
126. Toraldo DM, De Nuccio F, De Benedetto M, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome: a new paradigm by chronic nocturnal intermittent hypoxia and sleep disruption. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35:69-74.
127. Martínez-Cerón E, Casitas-Mateos R, García-Río F. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2. ¿Una relación de ida y vuelta? *Arch Bronconeumol* 2015;51:128-39.
128. Martín MJC, De Miguel J, Moreno AF, et al. EPOC y alteraciones endocrinometabólicas. *Arch Bronconeumol* 2009;45:42-6.
129. Yu-Li C, Shih-Feng W, Yuan-Chi S, et al. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Osteoporosis: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99:2441-47.
130. Damiani MF, Lacedonia D, Resta O, et al. Influence of obstructive sleep apnea on cognitive impairment in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1512.
131. Wells RD, Day RC, Carney RM. Depression predicts self-reported sleep quality in patients with obstructive sleep apnea. *Psychosom Med* 2004;66:692-7.

132. Yue W, Hao W, Liu P, et al. A case-control study on psychological symptoms in sleep apnea-hypopnea syndrome. *Can J Psychiatry* 2003;48:318-23.
133. Kumar R, Macey PM, Cross RL, et al. Neural alterations associated with anxiety symptoms in obstructive sleep apnea syndrome. *Depress Anxiety* 2009;26:480-91.
134. Kang JH, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the risk of autoimmune diseases: a longitudinal population-based study. *Sleep Med* 2012;13:583-8.
135. Jelic S. Diagnostic and therapeutic approach to coexistent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *Int J COPD* 2008;3:269-75.
136. Strhol KP, Altose MD. Oxygen saturation during breath-holding and during apneas in sleep. *Chest* 1984;84:181-6.
137. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, et al. Overlap syndrome. Obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:237-41.
138. Fleetham J, West P, Mezon B, et al. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:429-33.
139. Lacedonia D, Carpagnano GE, Aliani M, et al. Daytime PaO₂ in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syndrome). *Respiratory Medicine* 2013;107:310e316.
140. Kim V, Han M, Vance G et al. The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD: An Analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011;140:626-33.

141. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González JM, De Lucas-Ramos P, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Resp Med* 2013;107:724-31.
142. Kendzerska T1, Gershon AS, Hawker G, et al. Obstructive sleep apnea and incident diabetes: a historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:218-25.
143. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840-6.
144. Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:170-4.
145. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94.
146. Brzecka A, Porębska I, Dyla T, et al. Coexistence of obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2011;79:99-108.
147. Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, et al. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD* 2009;6:441-5.
148. Wiriyaorn D, Wang L, Aboussouan LS. Expiratory Time Constant and Sleep Apnea Severity in the Overlap Syndrome. *J Clin Sleep Med* 2016;12:327-32.
149. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.

150. Redline S, Sanders MH, Lind BK, et al. Sleep Heart Health Study. Methods for obtaining and analyzing unattended polysomnography data for a multicenter study. *Sleep* 1998;21:759-67.
151. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011;7:32-43.
152. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1996;109:380-6.
153. Togores O, Agusti AGN. Trastornos respiratorios durante el sueño en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1996;32:32-9.
154. Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Górecka D, et al. Pulmonary haemodynamics in patients with OSAS or an overlap syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61:148-52.
155. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, et al. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989;95:757-64.
156. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985;78:28-34.
157. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, et al. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep desaturation, and daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1237-45.

158. Esteban JJ. Hipertensión arterial pulmonar en el SAHS y síndrome Overlap (SAHS y EPOC). *Rev Patol Respir* 2006;9:208-9.
159. Sajkov D, Ritcie J, Cowie R, et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Crit Care Med* 1994;149:416-22.
160. Kessler R, Chaouat A, Schinkewith PH, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001;120:369-76.
161. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997;10:1730-5.
162. Ganga HV, Nair SU, Puppala VK, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with the overlap syndrome: a retrospective cohort study. *J Geriatr Cardiol* 2013;10:129-34.
163. Lui MM, Lam JC, Mak HK, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009;135:950-6.
164. Mills PJ, Natarajan L, Von Känel R, et al. Diurnal variability of C-reactive protein in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009;13:415-20.
165. Kingwell BA, Gatzke CD. Arterial Stiffness and prediction of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2337-40.
166. Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, et al. Overlap Syndrome: Additive effects of COPD on the cardiovascular damages in patients with OSA. *Respiratory Medicine* 2012;106:1335-41.

167. Marín JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-76.
168. Marín JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. The overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
169. Smith RP, Veale D, Pepin JL, et al. Obstructive sleep apnea and the autonomic nervous system. *Sleep Medicine Reviews* 1998;2:69-92.
170. Lavie P, Herer P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18:149-57.
171. Marín JM, De Andrés R, Alonso J, et al. Long term mortality in the overlap syndrome. *Eur Respir J* 2008;32:865.
172. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:610-6.
173. McNicholas WT, Fitzgerald MX. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J* 1984;289:878.
174. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-8.
175. Shepard JW, Schweitzer PK, Keller CA, et al. Myocardial stress. Exercise versus sleep en patients with COPD. *Chest* 1984;86:366-74.

176. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res* 2007;16:128-34.
177. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. *Eur Respir J* 1999;13:1091-6.
178. Campos-Rodríguez F, Peña-Griñán N, Reyes-Nuñez N, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hipopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624-33.
179. Sampol G, Rodés G, Ríos J, et al. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with sleep apnea. *Arch bronconeumol* 2010;46:466-72.
180. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality. The Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31:1079-85.
181. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014;161:210-20.
182. Pépin JL, Lévy P, Lepaulle B, et al. Does oximetry contribute to the detection of apneic events? Mathematical processing of the SaO₂ signal. *Chest* 1991;99:1151-7.
183. Oliveira MG, Nery LE, Santos-Silva R, et al. Is portable monitoring accurate in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in chronic pulmonary obstructive disease? *Sleep Medicine* 2012;13:1033-8.

184. Scott AS, Baltzan MA, Wolkove N. Examination of pulse oximetry tracings to detect obstructive sleep apnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2014;21:171-5.
185. Corral-Peñafiel J, Pepin JL, Barbé F. Ambulatory monitoring in the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev* 2013;22:312-24.
186. Fletcher EC, Gray BA, Levin DC. Nonapneic mechanism of arterial oxygen desaturation during rapid eye movement sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exercice* 1983;54:632-9.
187. Tamai K, Matsuoka H, Suzuki Y, et al. Nocturnal oxygen desaturation index is inversely correlated with airflow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2016;13:2235-40.
188. Álvarez D, Cerezo-Hernández A, López-Muñiz G, et al. *Usefulness of Artificial Neural Networks in the Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome*. In *Sleep Apnea - Recent Updates*. Ed. Mayank Vats; InTech, 2017. pp. 33 - 68. ISBN 978-953-51-4965-1.
189. Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, et al. Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of sleep apnea diagnosis. *Int J Neural Syst* 2013;23:1-18.
190. Bishop CM. *Pattern recognition and machine learning*. New York: Springer; 2006.
191. Álvarez-Estevez D, Moret-Bonillo V. Computer-Assisted Diagnosis of the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome: A Review. *Sleep Disorders* 2015, 215(237878):1-33.

192. Shokoueinejad M, Fernandez C, Carroll E, et al. Sleep apnea: a review of diagnostic sensors, algorithms, and therapies. *Physiol Meas* 2017;38:R204–R252.
193. Flexer A, Gruber G, Dorffner G. A reliable probabilistic sleep stager based on a single EEG signal. *Artif Intell Med* 2005;33:199–207.
194. Teferra RA, Grant BJ, Mindel JW, et al. Cost minimization using an artificial neural network sleep apnea prediction tool for sleep studies. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1064-1074.
195. Álvarez-Estévez D, Moret-Bonillo V. Fuzzy reasoning used to detect apneic events in the sleep apnea–hypopnea syndrome. *Expert Syst Appl* 2009;36:7778-7785.
196. Fontenla-Romero O, Guijarro-Berdiñas B, Alonso- Betanzos A, et al. A new method for sleep apnea classification using wavelets and feedforward neural networks. *Artif Intell Med* 2005;34(1):65-76.
197. Tagluk ME, Akin M, Sezgin N. Classification of sleep apnea by using wavelet transform and artificial neural networks. *Expert Systems with Applications* 2010;37(2):1600-1607.
198. Tagluk ME, Sezgin N. Classification of sleep apnea through sub-band energy of abdominal effort signal using wavelets + neural networks. *Journal of Medical Systems* 2010;34(6):1111-1119.
199. El-Solh AA, Mador MJ, Ten-Brock E, et al. Validity of neural network in sleep apnea. *Sleep* 1999;22:105-11.

200. Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. Radial basics function classifiers to help in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry. *Medical and biological engineering and computing* 2008;46:323-32.
201. Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. Utility of multilayer perceptron neural network classifiers in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome form nocturnal oximetry. *Computers Methods and programs in Biomedicine* 2008;92:79-89.
202. Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. Classification of oximetry signals using bayesian neural networks to assist in the detection of the obstructive sleep apnea syndrome. *Physiological Measurement* 2010;31:375-94.
203. Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. Automated prediction of the apnea hipopnea index from nocturnal oximetry recordings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2012;59:141-9.
204. Khandoker AH, Gubbi J, Palaniswami M. Automated scoring of obstructive sleep apnea and hypopnea events using short-term electrocardiogram recordings. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2009;13:1057-1067.
205. Várady P, Micsik T, Benedek S, et al. A novel method for the detection of apnea and hypopnea events in respiration signals. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49:936-942.
206. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Marcos JV, et al. Pattern recognition in airflow recordings to assist in the sleep apnoea–hypopnoea syndrome diagnosis. *Med Biol Eng Comput* 2013;51:1367-1380.

207. Li A, Quan SF, Silva GE, et al. A novel artificial neural network based sleep-disordered breathing screening tool. *J Clin Sleep Med* 2018;14(6):1063-1069.
208. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Crespo A, et al. Evaluation of machine-learning approaches to estimate sleep apnea severity from at-home oximetry recordings. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 2018; Aceptado, Abril 2018.
209. Olson LG, Ambrogetti A, Gyulay G. Prediction of sleep-disordered breathing by unattended overnight oximetry. *J Sleep Res* 1999;8:51-55.
210. Chung F, Liao P, Elsaid H, et al. Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: a sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesth Analg* 2012;114:993-1000.
211. Raoufy MR, Eftekhari P, Gharibzadeh S et al. Predicting arterial blood gas values from venous samples in patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease using artificial neural network. *Med Syst* 2011;35:483-8.
212. Sahin D, Ubeyli ED, Ilbay G, et al. Diagnosis of airway obstruction or restrictive spirometric patterns by multiclass support vector machines. *Med Syst* 2010;34:967-73.
213. Treptow E, Oliveira MG, Moreira GA, et al. Update on the use of portable monitoring system for the diagnosis of sleep apnea in specific population. *World J Respirol* 2015;5(1): 17-27.
214. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. *Chest* 2017;152(6):1318-1326.

215. García-Río F, Calle M, Burgos F, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol* 2013;49:388-401.
216. Welch PD. The use of fast Fourier transform of the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans Audio Electroacoust* 1967;15:7073.
217. Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, et al. Multivariate analysis of blood oxygen saturation recordings in obstructive sleep apnea diagnosis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010;57:2816-24.
218. Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, et al. Feature selection from nocturnal oximetry using genetic algorithms to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis. *Med Eng Phys* 2012;34:1049-57.
219. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Marcos JV, et al. Pattern recognition in airflow recordings to assist in the sleep apnoea–hypopnoea syndrome diagnosis. *Med Biol Eng Comput* 2013;51:1367-80.
220. Monti KL. Folded empirical distribution function curves – mountain plots. *Am Stat* 1995;49:342-5.
221. Flemons VW, Littner MR, Rowley JA, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003;124:1543-79.
222. Flemons WW, Littner MR. Measuring agreement between diagnostic devices. *Chest* 2003;124:1535-42.

223. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al., for the STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Radiology* 2015;277:826-32.
224. Masa JF, Montserrat JM, Durán J; Spanish group of breathing sleep disorders. Diagnostic access for sleep apnea in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:195-6.
225. Jiménez-Ruiz CA, Masa J, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: Differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001;119:1365-70.
226. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, et al. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-7.
227. Fabbri LM, Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. *Breathe* 2006;3:40-9.
228. Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:627-43.
229. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2007;356:775-89.
230. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.

231. Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, et al. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath* 2008;12:39-45.
232. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
233. Resta O, Barbaro MPF, Bonfitto P, et al. Hypercapnia in obstructive sleep apnoea syndrome. *Neth J Med* 2000;56:215-22.
234. Netzer NC, Hoegel JJ, Loubé D, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. *Chest* 2003;124:1406-14.
235. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:835-9.
236. Ayappa I, Norman RG, Suryadevara M, et al. Comparison of limited monitoring using a nasal-cannula flow signal to full polysomnolgraphy in sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004;27:1171-9.
237. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, et al. The effect of age, sex, ethnicity, and sleep disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern med* 2004;164:406-18.
238. Guyon I, Elisseff A. An introduction to variable and feature selection. *Journal of Machine Learning Research* 2003;1:157-82.
239. Zhang GP. Neural networks for classification: a survey. *IEEE Transactions on Systems Man. and Cibernetics* 2000;30:451-62.

240. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax E, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* 2015;147:1020-8.
241. Masa JF, Corral J, Pereira R, et al. Effectiveness of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax* 2011;66:567-73.
242. Cooksey JA, Balachandran JS. Portable monitoring for the diagnosis of OSA. *Chest*. 2016; 149:1074-81.