



---

**Universidad de Valladolid**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**UTILIDAD DE LAS SEÑALES DE OXIMETRÍA Y  
FLUJO AÉREO EN EL DIAGNÓSTICO  
SIMPLIFICADO DE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL  
SUEÑO. DISEÑO DE UN TEST AUTOMÁTICO  
DOMICILIARIO**

Presentada por Ana Cerezo Hernández para optar al  
Grado de Doctor 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:

**UTILIDAD DE LAS SEÑALES DE OXIMETRÍA Y  
FLUJO AÉREO EN EL DIAGNÓSTICO  
SIMPLIFICADO DE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL  
SUEÑO. DISEÑO DE UN TEST AUTOMÁTICO  
DOMICILIARIO**

---

AUTOR: Ana Cerezo Hernández

DIRECTOR: Félix del Campo Matías y Daniel Álvarez González

**TRIBUNAL**

PRESIDENTE: DR. D. JOSÉ MARÍA MARÍN TRIGO

SECRETARIO: DR. D. RAÚL LÓPEZ IZQUIERDO

VOCAL: DR. D. IRENE CANO PUMAREGA

SUPLENTE: DR. D. JAVIER DE MIGUEL DÍEZ

DR. D. CARLOS ZAMARRÓN SANZ

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:



*A mis padres, Isabel y Domingo, y a mi hermana Jose, que son la causa y la consecuencia de que yo esté hoy escribiendo estas líneas.*

*A mi compañera de vida, Anichurri.*

*A los Maestros de mi vida.*

*A la gente que habla de ideas.*



# Agradecimientos

A los Directores de esta Tesis, por su apoyo y sabiduría:

Al Dr. Ingeniero Daniel, por su esfuerzo, dedicación, constancia y perfección. A su eficacia, generosidad y a su trabajo optimizado, en cualquier situación y a pesar de las adversidades.

Al Prof. Dr. Félix del Campo, por ser un Maestro y un referente en la Medicina y en la Neumología y por ofrecer verdadera calidad en la formación como Especialista. A su insólita capacidad para despertar la inquietud en la Investigación y para superar todo esto, además, como persona.

Al Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y a la Junta de Castilla y León, por su oportunidad formativa.





# Resumen

La Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) es un trastorno respiratorio caracterizado por la repetición recurrente de episodios de ausencia total (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo aéreo durante el sueño. Recientes estudios epidemiológicos estiman la prevalencia de la AOS en un 10% en varones y un 3% en mujeres de mediana edad. La AOS no tratada produce una disminución significativa de la calidad de vida y está asociada con las principales causas de mortalidad de los países industrializados, como son la hipertensión arterial, enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, diabetes y cáncer. Sin embargo, la AOS es considerada una enfermedad crónica infradiagnosticada. La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es el tratamiento más habitual, siendo no invasivo, eficaz y coste-efectivo, por lo que favorecer el proceso de diagnóstico es fundamental.

La polisomnografía (PSG) nocturna en una unidad del sueño especializada es el método diagnóstico de referencia. El índice de apnea-hipopnea (IAH) derivado de la PSG permite descartar o confirmar la patología y determinar su gravedad. Sin embargo, la PSG presenta baja disponibilidad y accesibilidad, siendo una prueba compleja y costosa para el sistema de salud e intrusiva para los pacientes. Estas importantes limitaciones han contribuido a desbordar los recursos disponibles y a generar largas listas de espera, lo que reduce su efectividad como única técnica diagnóstica. Existe un importante problema de accesibilidad de los pacientes a los laboratorios del sueño, lo que conduce de forma muy

notable a retrasar el acceso al diagnóstico y al tratamiento de la patología. Como consecuencia, en los últimos años se ha generado una importante demanda de métodos abreviados de detección de la enfermedad. Los fabricantes de equipamiento médico han respondido proporcionando dispositivos simplificados portátiles y, en consecuencia, se ha producido un incremento de estudios domiciliarios en un intento de reducir listas de espera.

Entre los enfoques de simplificación diagnóstica, el uso de únicamente una (monocanal) o dos (bi-canal) señales ha sido ampliamente explorado. En ese contexto, tanto la señal de saturación de oxígeno en sangre ( $SpO_2$ ) procedente de la oximetría nocturna como el flujo aéreo (FA) han demostrado tener un elevado potencial diagnóstico. Para aprovechar todo su potencial, las técnicas de reconocimiento automático de patrones han surgido como una herramienta fundamental. En el campo de la ayuda al diagnóstico de la AOS, las técnicas de procesado automático de señales y de *machine learning* han demostrado ser muy útiles para implementar herramientas automáticas de detección de la enfermedad. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios han sido desarrollados en entornos hospitalarios controlados, siendo necesario validar la efectividad real de las técnicas de procesado automático en un entorno no supervisado, como es el domicilio del paciente. Además, la complejidad excesiva, la pérdida de señal y la disminución del rendimiento diagnóstico son problemas que todavía requieren estudio adicional.

La investigación realizada en la presente Tesis Doctoral se ha desarrollado bajo la hipótesis fundamental de que el empleo de técnicas de procesado automático basadas en herramientas de *machine learning* podría permitir maximizar la precisión diagnóstica de un conjunto reducido de señales biomédicas combinadas: la oximetría y el flujo aéreo nocturnos registrados en el domicilio del paciente.

El objetivo fundamental de la Tesis Doctoral consistió en evaluar si el análisis conjunto mediante algoritmos de aprendizaje automático de las señales de  $SpO_2$  y FA no

supervisadas adquiridas en el domicilio del paciente conduce a un aumento significativo del rendimiento diagnóstico en comparación con los enfoques de un solo canal.

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en el que se analizó una población compuesta por pacientes derivados de forma consecutiva a la Unidad de Sueño del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid con sospecha clínica moderada-alta de padecer AOS. Los pacientes realizaron una PSG no supervisada en su domicilio (*gold standard* de referencia) de la que se extrajeron las señales de SpO<sub>2</sub> y FA, que posteriormente fueron procesadas *offline*. El índice de apnea-hipopnea (IAH) derivado de la PSG se empleó para confirmar o descartar la presencia de la enfermedad. Se implementaron y compararon 3 metodologías de *screening* de pacientes con sospecha de AOS en función de la fuente de información empleada: (1) monocanal basado en SpO<sub>2</sub>, (2) monocanal basado en FA, (3) bi-canal combinando información de SpO<sub>2</sub> y FA.

El procesado automático de las señales de SpO<sub>2</sub> y FA se desarrolló en 4 etapas: (1) preprocesado, (2) extracción de características, (3) selección de características y (4) reconocimiento de patrones. Los registros no supervisados de SpO<sub>2</sub> y FA se parametrizaron por medio de 38 características procedentes de enfoques de análisis complementarios para obtener la mayor cantidad posible de información útil: tiempo, frecuencia y métodos no lineales. En la fase de selección se ha aplicado el algoritmo *fast correlation-based filter* (FCBF) para permitir identificar las variables más relevantes y menos redundantes en función de la cantidad de información que comparte con el IAH y con el resto de las características del espacio de partida. Cada uno de los enfoques de *screening* (SpO<sub>2</sub> monocanal, FA monocanal y SpO<sub>2</sub>+FA bi-canal) se empleó para estimar automáticamente el IAH utilizando las características obtenidas de las señales como entrada a los siguientes métodos de *machine learning*: (1) regresión lineal múltiple (MLR), (2) redes neuronales perceptrón multicapa (MLP) y (3) máquinas vector soporte (SVM). La población se dividió

en grupos independientes de entrenamiento (60%) y test (40%), con el objetivo de realizar un diseño y validación independiente de los modelos. Se evaluó la concordancia entre el IAH estimado y el real derivado de la PSG domiciliaria y se aplicaron los puntos de corte típicos de la AOS (5, 15 y 30 eventos/h) para analizar el rendimiento diagnóstico.

Se realizaron un total de 299 PSGs domiciliarias, con un porcentaje de validez del 85.6%. Finalmente, 239 pacientes presentaron señales de SpO<sub>2</sub> y FA con calidad adecuada tras el pre-procesado automático para eliminar artefactos. La población final (68.6% varones) presentó una edad mediana de 56 años e índice de masa corporal (IMC) promedio de 28.4 kg/m<sup>2</sup>. Los modelos que emplearon las características óptimas derivadas de la combinación de las señales de SpO<sub>2</sub> y FA alcanzaron valores de concordancia con el IAH de la PSG y de rendimiento diagnóstico para todos los puntos de corte de AOS superiores a los obtenidos por los modelos entrenados con información procedente de cada una de las señales individuales. La mayor concordancia entre el IAH estimado y el IAH de la PSG domiciliaria fue alcanzada por el modelo SVM<sub>SpO<sub>2</sub>+FA</sub>, con un coeficiente de correlación intra-clase (CCI) igual a 0.93 e índice kappa de 4 clases igual a 0.71, así como con una precisión global para las 4 categorías de gravedad de la AOS igual a 81.25%, significativamente superior al análisis individual de la señal SpO<sub>2</sub> (*kappa*: 0.61; precisión de 4 clases: 75.0%) y de la señal de flujo aéreo (*kappa*: 0.42; precisión de 4 clases: 61.5%) tomadas individualmente. El modelo SVM<sub>SpO<sub>2</sub>+FA</sub> alcanzó el mayor rendimiento diagnóstico de todos los algoritmos para la detección de AOS grave (IAH  $\geq$ 30 eventos/h), con una precisión del 95.83% (sensibilidad 93.62%, especificidad 97.96%) y área bajo la curva ROC (AUC) igual a 0.98. Además, el área bajo la curva ROC de los modelos bi-canal fue significativamente superior ( $p < 0.01$ ) a la alcanzada por los enfoques de un solo canal para el punto de corte de 15 eventos/h.

La metodología propuesta basada en el análisis automático conjunto de las señales de

SpO<sub>2</sub> y FA adquiridas en el domicilio mostró una alta complementariedad, lo que condujo a un notable aumento del rendimiento diagnóstico en comparación con los enfoques de un solo canal. Los modelos automáticos superaron a los índices clásicos (índices de desaturación y de eventos de flujo aéreo) tanto en términos de correlación y concordancia con el IAH de la PSG, como en términos de precisión diagnóstica global, aportando un incremento moderado del rendimiento diagnóstico particularmente en la detección de AOS moderado-grave. Los resultados obtenidos indican que el análisis conjunto de las señales de oximetría y flujo mediante métodos de aprendizaje automático permite un *screening* simplificado a la vez que preciso de la AOS en el domicilio del paciente.



# Abstract

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a respiratory disorder characterized by recurrent episodes of total (apnea) or partial (hypopnea) absence of airflow during sleep. Recent epidemiological studies estimate the prevalence of OSA at 10% in men and 3% in middle-aged women. Untreated OSA produces a significant decrease in quality of life and is associated with the main causes of mortality in industrialized countries, such as arterial hypertension, coronary heart disease, cerebrovascular accidents, diabetes and cancer. However, OSA is considered an underdiagnosed chronic disease. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the most common therapeutic option, being non-invasive, efficient and cost-effective, so favoring the diagnostic process is essential.

Nocturnal polysomnography (PSG) in a specialized sleep unit is the reference diagnostic method. The apnea-hypopnea index (AHI) derived from PSG makes it possible to rule out or confirm the pathology and determine its severity. However, PSG has low availability and accessibility, being costly and time consuming for the healthcare system and intrusive for the patients. These major limitations contributed to overload the available resources leading to long waiting lists, which reduces its effectiveness as the only diagnostic technique for OSA. There is a significant problem of accessibility of patients to sleep laboratories, which leads to a significant delayed access to the diagnosis and treatment resources of the disease. Consequently, in recent years there has been a significant demand

for abbreviated methods for detecting the disease. Medical equipment manufacturers have responded by providing simplified portable devices and, consequently, there has been an increase in home studies in an attempt to reduce waiting lists.

Among diagnostic simplified approaches, the use of only one (single-channel) or two (dual-channel) biomedical signals has been widely explored. In this context, both the blood oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ ) signal from nocturnal oximetry and the airflow (AF) have been found to have high diagnostic potential. To take advantage of their full potential, automatic pattern recognition techniques have emerged as a fundamental tool. In the field of OSA diagnosis, automatic signal processing and machine learning techniques have proven to be very useful for implementing automatic tools for detecting the disease. However, the vast majority of studies have been carried out in controlled hospital environments, and thus it is still necessary to validate the real effectiveness of automatic processing techniques in an unsupervised setting, such as the patient's home. Furthermore, excessive complexity, signal loss, and decreased diagnostic performance are issues that still require further study.

The research carried out in this Doctoral Thesis was developed under the fundamental hypothesis that the use of automatic processing techniques based on machine learning tools could allow maximizing the diagnostic accuracy of a reduced set of combined biomedical signals: overnight oximetry and airflow recorded at patient's home.

The main objective of the Doctoral Thesis was to evaluate whether the joint analysis by means of machine learning algorithms of unsupervised  $\text{SpO}_2$  and AF signals acquired at patient's home leads to a significant increase in diagnostic performance compared to single-channel approaches.

A prospective observational study was carried out in which a population composed of patients referred consecutively to the Sleep Unit of the Río Hortega University Hospital (Valladolid, Spain) showing moderate-to-high clinical suspicion of having OSA was



analyzed. All patients underwent an unsupervised PSG at home (reference gold standard) from which the SpO<sub>2</sub> and AF signals were extracted, which were subsequently processed offline. The apnea-hypopnea index (AHI) derived from the PSG was used to confirm or rule out the presence of the disease. Three different approaches for screening patients with suspected OSA were assessed in terms of the source of information used: (1) single-channel based on SpO<sub>2</sub>, (2) single-channel based on AF, and (3) two-channel combining information from both SpO<sub>2</sub> and AF.

The automatic processing of the SpO<sub>2</sub> and AF signals was developed in 4 stages: (1) preprocessing, (2) feature extraction, (3) feature selection, and (4) pattern recognition. Unsupervised SpO<sub>2</sub> and AF recordings were parameterized using 38 features derived from complementary approaches in order to obtain as much useful information as possible: time, frequency, and nonlinear methods. In the selection stage, the fast correlation-based filter (FCBF) algorithm was applied to identify the most relevant and least redundant variables based on the amount of information shared with the AHI and with the rest of the characteristics composing the original feature-space. Each of the screening approaches (single-channel SpO<sub>2</sub>, single-channel AF, and dual-channel SpO<sub>2</sub>+AF) was used to automatically estimate the AHI using the optimum features selected from the signals as input to the following machine learning methods: (1) linear regression (MLR), (2) multilayer perceptron neural networks (MLP) and (3) support vector machines (SVM). The population was divided into independent training (60%) and test (40%) groups, with the aim of carrying out an independent design and validation of the models. Agreement between the estimated and the actual AHI derived from at-home PSG was assessed, and typical OSA cutoff points (5, 15, and 30 events/h) were applied to analyze the diagnostic performance.

A total of 299 unattended PSGs were performed at home, with a validity percentage of 85.6%. Finally, 239 patients presented SpO<sub>2</sub> and AF signals with adequate quality after

automatic preprocessing to remove artifacts. The final population (68.6% men) had a median age of 56 years and an average body mass index of 28.4 kg/m<sup>2</sup>. The models that used the optimum features derived from the joint analysis of SpO<sub>2</sub> and AF signals reached the highest agreement with the actual AHI from PSG, as well as diagnostic performance metrics higher than those obtained by the models trained with information from each of the individual signals for all the OSA cutoff points. The highest agreement between the estimated AHI and the PSG AHI was reached by the SVM<sub>SpO<sub>2</sub>+AF</sub> model, with an intra-class correlation coefficient (CCI) equal to 0.93 and a 4-class kappa index equal to 0.71, as well as with an overall accuracy for the 4 OSA severity categories equal to 81.25%, significantly higher than the individual analysis of the SpO<sub>2</sub> signal (kappa: 0.61; 4-class accuracy: 75.0%) and the airflow signal (kappa: 0.42; 4-class accuracy: 61.5%). The SVM<sub>SpO<sub>2</sub>+AF</sub> model achieved the highest diagnostic performance of all algorithms for the detection of severe OSA (AHI ≥30 events/h), with an accuracy of 95.83% (sensitivity 93.62%, specificity 97.96%) and area under the ROC curve (AUC) equal to 0.98. In addition, the area under the ROC curve of the dual-channel models was significantly higher ( $p < 0.01$ ) than that achieved by all the single-channel approaches for the cutoff of 15 events/h.

The proposed methodology based on the joint automatic analysis of the SpO<sub>2</sub> and AF signals acquired at home showed a high complementarity that led to a remarkable increase in diagnostic performance compared to single-channel approaches. The automatic models outperformed the conventional indices (desaturation and airflow-derived indexes) both in terms of correlation and concordance with the AHI from PSG, as well as in terms of overall diagnostic accuracy, providing a moderate increase in diagnostic performance, particularly in the detection of moderate-to-severe OSA. Our findings suggest that the joint analysis of oximetry and airflow signals by means of machine learning methods allows a simplified as well as accurate screening of OSA at patient's home.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Epidemiología y factores de riesgo .....	8
1.2 Fisiopatología.....	12
1.3 Consecuencias .....	13
1.4 Manifestaciones Clínicas .....	15
1.5. Métodos diagnósticos .....	18
1.5.1. <i>Aproximación clínica. Cuestionarios clínicos</i> .....	18
1.5.2. <i>Pruebas diagnósticas</i> .....	22
1.5.2.1. Tipo 1. Polisomnografía estándar.....	29
1.5.2.2. Tipo 2. Polisomnografía ambulatoria.....	33
1.5.2.3. Tipo 3. Test de apnea del sueño portátil modificado .....	36
1.5.2.4. Tipo 4. Equipos con menos de 4 canales .....	38
1.5.3. <i>Desarrollo tecnológico en la evaluación de los trastornos respiratorios del sueño</i> .....	45
1.5.3.1. Enfoques novedosos para evaluar las métricas de saturación de oxígeno .....	46
1.5.3.2. Señales cardiacas .....	48
1.5.3.3. Biomarcadores en AOS .....	51
1.5.3.4. Dispositivos acústicos .....	51
1.5.3.5. Actigrafía.....	52
1.5.3.6. Sistemas inalámbricos: biosensores en AOS .....	52
1.5.3.7. Tecnología smartphone .....	54

1.5.3.8.	Tecnología portátil de la vida diaria (weareable technology): Relojes inteligentes, rastreadores de actividad física y fotopletimografía .....	59
1.6.	Estudio del estado del arte de las señales de oximetría y flujo aéreo como método de ayuda al diagnóstico de la AOS .....	62
1.6.1.	<i>Técnicas de procesamiento de la señal e inteligencia artificial en la AOS .....</i>	62
1.6.2.	<i>Estudio del estado del arte de la señal de oximetría.....</i>	64
1.6.3.	<i>Estudio del estado del arte de la señal de flujo aéreo.....</i>	74
1.6.4.	<i>Estudio del estado del arte del empleo conjunto de las señales de oximetría y flujo aéreo.....</i>	76
1.6.5.	<i>Estudio del estado del arte del empleo conjunto de las señales de oximetría y flujo aéreo en el domicilio del paciente.....</i>	78
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>87</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>91</b>
3.1.	Objetivo general.....	92
3.2.	Objetivos específicos .....	92
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>95</b>
4.1.	Población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión .....	95
4.2.	Protocolo .....	97
4.2.1.	<i>Variables clínicas y cuestionarios.....</i>	97
4.2.2.	<i>Polisomnografía domiciliaria no vigilada .....</i>	98
4.2.3.	<i>Valoración de calidad de los estudios polisomnográficos domiciliarios.</i>	100
4.2.4.	<i>Diagnóstico y estratificación de la gravedad de la AOS.....</i>	102
4.2.5.	<i>Registros domiciliarios de pulsioximetría y flujo aéreo.....</i>	102
4.3.	Procesado automático de las señales de oximetría y flujo aéreo domiciliarias	103
4.3.1.	<i>Marco metodológico general.....</i>	103
4.3.2.	<i>Etapa de pre-procesado.....</i>	105

4.3.3.	<i>Etapa de extracción de características</i> .....	106
4.3.4.	<i>Etapa de selección de características</i> .....	110
4.3.5.	<i>Etapa de reconocimiento automático de patrones</i> .....	112
4.3.6.	<i>Análisis estadístico</i> .....	118
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>121</b>
5.1.	Población bajo estudio .....	121
5.2.	Procesado automático de las señales de oximetría y flujo aéreo domiciliarias	125
5.2.1.	<i>Extracción de características</i> .....	127
5.2.2.	<i>Selección de características</i> .....	132
5.2.2.1.	Subconjunto óptimo derivado de la señal de oximetría .....	134
5.2.2.2.	Subconjunto óptimo derivado de la señal de flujo aéreo.....	135
5.2.2.3.	Subconjunto óptimo derivado de las señales de oximetría y flujo ....	135
5.2.3.	<i>Reconocimiento de patrones. Regresión del IAH</i> .....	137
5.2.3.1.	Concordancia y capacidad diagnóstica de la señal de oximetría. Enfoque mono-canal SpO <sub>2</sub> .....	137
5.2.3.2.	Concordancia y capacidad diagnóstica de la señal de flujo aéreo. Enfoque mono-canal FA .....	142
5.2.3.3.	Concordancia y capacidad diagnóstica conjunta de las señales de oximetría y flujo aéreo. Enfoque bi-canal .....	146
5.2.3.4.	Análisis gráfico de la concordancia y del rendimiento diagnóstico en los modelos bajo el enfoque bi-canal. ....	151
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>155</b>
6.1.	Análisis general de la propuesta .....	155
6.2.	Población bajo estudio y protocolo .....	158
6.3.	Características clínicas y otras enfermedades asociadas.....	160
6.4.	Características polisomnográficas y oximétricas .....	161
6.5.	Análisis de la tendencia a la simplificación en el diagnóstico de AOS .....	162

6.6.	Procesado automático de las señales de oximetría y flujo aéreo .....	166
6.6.1.	<i>Extracción de características de las señales de oximetría y flujo aéreo..</i>	168
6.6.2.	<i>Selección de características de las señales de oximetría y flujo aéreo....</i>	169
6.7.	Reconocimiento automático de patrones. Estimación del IAH .....	171
6.7.1.	<i>Concordancia y capacidad diagnóstica de la señal de oximetría. Enfoque mono-canal SpO<sub>2</sub>.....</i>	173
6.7.2.	<i>Concordancia y capacidad diagnóstica de la señal de flujo aéreo. Enfoque mono-canal FA .....</i>	178
6.7.3.	<i>Concordancia y capacidad diagnóstica conjunta de las señales de oximetría y flujo aéreo domiciliarias. Enfoque bi-canal.....</i>	182
6.8.	Resumen y análisis final de la propuesta .....	184
6.8.1.	<i>Estudio de los casos erróneamente clasificados (falsos positivos y falsos negativos).....</i>	187
6.8.1.1.	Modelo de regresión del IAH basado en MLR .....	188
6.8.1.2.	Modelo de regresión del IAH basado en MLP .....	188
6.8.1.3.	Modelo de regresión del IAH basado en SVM .....	189
6.8.2.	<i>Propuesta de protocolo de screening .....</i>	190
6.9.	Limitaciones del estudio .....	191
6.10.	Aplicabilidad a la práctica clínico-asistencial.....	193
6.11.	Líneas futuras.....	195
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>199</b>
	<b>ANEXO I – APORTACIÓN CIENTÍFICA .....</b>	<b>203</b>
	<b>ANEXO II – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LA TESIS .....</b>	<b>205</b>
	<b>ANEXO III – FORMACIÓN ESPECIALIZADA EN SUEÑO .....</b>	<b>229</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>231</b>

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Algoritmo propuesto para el diagnóstico de pacientes con sospecha de AOS a nivel especializado.....	27
<b>Figura 2.</b> Propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de AOS en atención primaria en coordinación con el laboratorio de sueño de referencia. ....	28
<b>Figura 3.</b> Posibles señales fisiológicas para el diagnóstico y seguimiento de la AOS. ...	55
<b>Figura 4.</b> Diagrama de flujo de las etapas metodológicas de procesamiento de señales biomédicas y aprendizaje computacional implementadas para diseñar los modelos de estimación del IAH.....	104
<b>Figura 5.</b> Pre-procesado de una señal de oximetría nocturna. (a) Registro original con artefactos por pérdida de señal. (b) Detalle de las muestras perdidas. (c) Mismo registro de oximetría tras el pre-procesado. (d) Detalle del registro en el que se han eliminado los artefactos.....	106
<b>Figura 6.</b> Pre-procesado de una señal de flujo aéreo. (a) Registro original con largos segmentos ruidosos. (b) Detalle del ruido al inicio del registro. (c) Mismo registro de flujo aéreo tras el pre-procesado. (d) Detalle del registro en una zona de respiración normal tras el filtrado y normalización.....	107
<b>Figura 7.</b> Diagrama de flujo de pacientes involucrados en el estudio. EEG: electroencefalograma; PSG: polisomnografía; TTR: tiempo total de registro; TTS: tiempo total de sueño.....	122
<b>Figura 8.</b> Procedimiento de selección de características automatizado utilizando un enfoque <i>bootstrap</i> (1000 iteraciones) basado en FCBF para las fuentes de datos propuestas: (a) oximetría de un solo canal; (b) flujo aéreo de un solo canal; y (c) doble canal de flujo aéreo y SpO <sub>2</sub> . ....	133

- Figura 9.** Proceso iterativo de optimización de los hiperparámetros regularización ( $\alpha$ ) y número de neuronas en la capa oculta ( $N_H$ ) de la red neuronal MLP en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres; (b) inspección “fina” de los hiperparámetros en la región de máxima concordancia. .... 138
- Figura 10.** Proceso iterativo de optimización de los hiperparámetros regularización ( $C$ ) y anchura de la gaussiana ( $\sigma$ ) del modelo SVM en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres en escala logarítmica (potencias de 10); (b) inspección “fina” de los hiperparámetros en la región de máxima concordancia. .... 138
- Figura 11.** Proceso iterativo de optimización de los hiperparámetros de regularización ( $\alpha$ ) y de número de neuronas en la capa oculta ( $N_H$ ) de la red neuronal MLP en el conjunto de entrenamiento. .... 142
- Figura 12.** Proceso iterativo de optimización de los hiperparámetros de regularización ( $C$ ) y anchura de la gaussiana ( $\sigma$ ) del modelo SVM en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres en escala logarítmica (potencias de 10); (b) inspección “fina” de los hiperparámetros en la región de máxima concordancia. .... 143
- Figura 13.** Proceso iterativo de optimización de los hiperparámetros de regularización ( $\alpha$ ) y de número de neuronas en la capa oculta ( $N_H$ ) de la red neuronal MLP en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres; (b) inspección “fina” de los hiperparámetros en la región de máxima concordancia... 147
- Figura 14.** Proceso iterativo de optimización de los hiperparámetros de regularización ( $C$ ) y de anchura de la gaussiana ( $\sigma$ ) del modelo SVM en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres en escala logarítmica (potencias de 10); (b) inspección “fina” de los hiperparámetros en la región de máxima concordancia. .... 147
- Figura 15.** Análisis gráfico de la concordancia entre el IAH estimado por el modelo MLR y el IAH de la PSG domiciliaria. (a) Bland-Altman y (b) *mountain plot*. .... 151
- Figura 16.** Análisis gráfico de la concordancia entre el IAH estimado por la red neuronal MLP y el IAH de la PSG domiciliaria. (a) Bland-Altman y (b) *mountain plot*. .... 151
- Figura 17.** Análisis descriptivo de la concordancia entre el IAH estimado por el modelo



SVM y el IAH de la PSG. (a) Bland-Altman y (b) *Mountain plot*..... 152

**Figura 18.** Curvas ROC para los modelos automáticos bajo estudio entrenados con las características conjuntas óptimas de oximetría y flujo para los umbrales diagnósticos de AOS típicos: (a) detección de AOS leve ( $\text{IAH} \geq 5$  eventos/h); (b) detección de AOS moderado-grave ( $\text{IAH} \geq 15$  eventos/h); (c) detección de AOS grave ( $\text{IAH} \geq 30$  eventos/h). ..... 153



# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Valoración de la gravedad del paciente con AOS en función de distintos parámetros objetivos recomendada por el Documento Internacional de Consenso. ...	2
<b>Tabla 2.</b> Características de los 4 procedimientos de registro definidos por la AASM. ...	23
<b>Tabla 3.</b> Características demográficas, antropométricas y clínicas de la población bajo estudio.....	123
<b>Tabla 4.</b> Hábitos no saludables y principales comorbilidades respiratorias, cardiovasculares y metabólicas de la población bajo estudio.....	123
<b>Tabla 5-I.</b> Características polisomnográficas derivadas de la PSG portátil domiciliaria para la población final bajo estudio.....	124
<b>Tabla 5-II (continuación).</b> Características polisomnográficas derivadas de la PSG portátil domiciliaria para la población final bajo estudio.....	125
<b>Tabla 6.</b> Características demográficas, antropométricas y clínicas de la población total y de los subconjuntos de entrenamiento y test. ....	126
<b>Tabla 7.</b> Variables polisomnográficas derivadas de PSG no vigilada en el domicilio del paciente.....	128
<b>Tabla 8.</b> Características de la señal de SpO <sub>2</sub> obtenidas mediante técnicas automáticas de procesado de la señal en el conjunto de entrenamiento.....	129
<b>Tabla 9.</b> Índices clásicos de la señal de SpO <sub>2</sub> en el grupo de entrenamiento.....	130
<b>Tabla 10.</b> Características de la señal de FA obtenidas mediante técnicas automáticas de procesado de la señal en el conjunto de entrenamiento.....	131
<b>Tabla 11.</b> Índice clásico de eventos respiratorios de la señal de FA (IEF) en el grupo de entrenamiento. ....	132
<b>Tabla 12.</b> Variables oximétricas ordenadas según importancia media tras el proceso de FCBF y <i>bootstrapping</i> .....	134

<b>Tabla 13.</b> Ranking de variables FA según su importancia media tras el proceso FCBF + <i>bootstrap</i> .....	135
<b>Tabla 14.</b> Ranking de variables de SpO <sub>2</sub> y FA según su importancia media (FCBF + <i>bootstrap</i> ).....	136
<b>Tabla 15.</b> Concordancia (CCI e índice <i>kappa</i> de 4 clases) para los índices clásicos y para los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de SpO <sub>2</sub> .....	139
<b>Tabla 16.</b> Matrices de confusión para el diagnóstico de 4 clases a partir del IAH estimado por el modelo predictivo.....	139
<b>Tabla 17-I.</b> Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de SpO <sub>2</sub> para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH $\geq 5$ eventos/h.....	140
<b>Tabla 17-II.</b> Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de SpO <sub>2</sub> para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH $\geq 15$ eventos/h.....	141
<b>Tabla 17-III.</b> Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión del IAH basados en las características óptimas de la señal de SpO <sub>2</sub> para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH $\geq 30$ eventos/h.....	141
<b>Tabla 18.</b> Concordancia (CCI e índice <i>kappa</i> de 4 clases) para el índice clásico IEF y para los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de FA.....	144
<b>Tabla 19.</b> Matrices de confusión para el diagnóstico de 4 clases a partir del IAH estimado por el modelo predictivo.....	144
<b>Tabla 20-I.</b> Rendimiento diagnóstico del índice clásico IEF y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH $\geq 5$ eventos/h.....	145
<b>Tabla 20-II.</b> Rendimiento diagnóstico del índice clásico IEF y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH $\geq 15$ eventos/h.....	145

<b>Tabla 20-III.</b> Rendimiento diagnóstico del índice clásico IEF y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH $\geq 30$ eventos/h.	146
<b>Tabla 21.</b> Concordancia (CCI e índice <i>kappa</i> de 4 clases) y rendimiento predictivo global (Acc de 4 clases) en el conjunto independiente de test para los índices clásicos y para los modelos de regresión automática del IAH entrenos bajo el enfoque bi-canal (SpO <sub>2</sub> + FA).	148
<b>Tabla 22.</b> Matrices de confusión para el diagnóstico de 4 clases a partir del IAH estimado por el modelo predictivo.	149
<b>Tabla 23-I.</b> Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión del IAH basados en las características óptimas de las señales de oximetría y FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH $\geq 5$ eventos/h.	149
<b>Tabla 23-II.</b> Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión del IAH basados en las características óptimas de las señales de oximetría y FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH $\geq 15$ eventos/h.	150
<b>Tabla 23-III.</b> Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de las señales de oximetría y FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH $\geq 30$ eventos/h.	150
<b>Tabla 24.</b> Principales características de los estudios que emplean la señal de SpO <sub>2</sub> portátil domiciliaria o que implementan métodos de estimación de la gravedad de la AOS (regresión del IAH o multiclase) a partir de la oximetría, dos de los rasgos distintivos del método propuesto en la Tesis Doctoral.	175
<b>Tabla 25.</b> Principales características de los estudios más relevantes que utilizan la señal de flujo aéreo como única señal biomédica para la detección automática de AOS.	179
<b>Tabla 26.</b> Principales características de los estudios más relevantes que utilizan conjuntamente las señales de oximetría y flujo aéreo para la detección automática de AOS.	183
<b>Tabla 27.</b> Métricas globales de concordancia y rendimiento diagnóstico para cada uno de los modelos automáticos diseñados en función de las diferentes fuentes de información (señales biomédicas) empleadas: enfoques mono-canal de oximetría (SpO <sub>2</sub> ) o flujo	

aéreo (FA) y enfoque de doble canal SpO<sub>2</sub>+FA..... 186

# ABREVIATURAS

**AASM:** *American Academy of Sleep Medicine.*

**ACCP:** *American College of Chest Physician.*

**Acc:** Precisión diagnóstica (*accuracy*).

**ALOX:** *ApneaLink OX*

**AOS:** apnea obstructiva del sueño.

**ApEn:** entropía aproximada.

**ARES:** *Apnea Risk Evaluation System.*

**ATS:** *American Thoracic Society.*

**AUC:** área bajo la curva (*area under the curve*).

**BCG:** balistocardiografía.

**CCI:** coeficiente de correlación intraclase.

**CMS:** *Centers for Medicare & Medicaid Services.*

**CNN:** clasificador de red neuronal convolucional (*convolutional neural network*).

**CPAP:** presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*).

**CPC:** acoplamiento cardiopulmonar (*cardiopulmonary coupling*).

**CT90:** porcentaje de tiempo con  $SpO_2 < 90\%$ .

**CTM:** medida de la tendencia central.

**DFT:** transformada discreta de Fourier (*discret Fourier transform*).

**DT:** árboles de decisión (*decision tree*).

**e/h:** eventos por hora.

**EBT:** clasificador automático de conjunto de “árbol en bolsa” (*ensemble of bagged tree*)

**EDR:** *ECG derived respiration*.

**EMD:** *Empirical mode decomposition*.

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**FC:** frecuencia cardíaca.

**FBDM:** método de descomposición de Fourier-Bessel.

**FCBF:** *fast correlation-based filter*.

**FM:** frecuencia mediana (*median frequency*).

**FN:** falsos negativos (*false negatives*).

**FP:** falsos positivos (*false positives*).

**FTP:** *file transfer protocol*.

**H:** entropía de Shannon.

**HRV:** variabilidad de la frecuencia cardíaca (*Heart Rate Variability*).

**HSAT:** estudios de apnea del sueño domiciliarios (*home sleep apnea testing*).

**HTA:** hipertensión arterial.

**IA:** índice de apnea.

**IAH:** índice de apnea-hipopnea.

**IAHPSG:** índice de apnea-hipopnea real derivado de la PSG.

**IAHMLPD:** índice de apnea-hipopnea estimado por la RN en el domicilio.



**IC95:** intervalo de confianza del 95%.

**IEF:** Índice de eventos de flujo aéreo.

**IHR:** frecuencia cardíaca instantánea (*instantaneous heart rate*).

**IG:** ganancia de información (*information gain*).

**IMC:** índice de masa corporal.

**ILM:** Índice de movimientos de piernas.

**KerEn:** entropía de Kernel.

**kNN:**  $k$  vecinos más próximos (*k nearest neighbors*).

**LDA:** análisis discriminante lineal.

**Loo-cv:** validación cruzada dejando uno fuera (*leave-one-out cross-validation*).

**LR+:** razón de verosimilitud positiva (*positive likelihood ratio*).

**LR-:** razón de verosimilitud negativa (*negative likelihood ratio*).

**LSTM-RNN:** redes neuronales recurrentes de memoria a corto plazo largo (*long short-term memory recurrent neural networks*).

**LZC:** complejidad de Lempel-Ziv.

**M1-M4:** momentos estadísticos de orden 1 a 4.

**M1t-M4t:** momentos estadísticos de orden 1 a 4 en el dominio del tiempo.

**M1f-M4f:** momentos estadísticos de orden 1 a 4 en el dominio de la frecuencia.

**ML:** aprendizaje computacional (*machine learning*).

**MLP:** perceptrón multicapa.

**NH:** número de neuronas en la capa oculta de una RN MLP.

**NPV:** valor predictivo negativo (*negative predictive value*).

**n.s.:** no significativo.

**NYHA:** *New York Heart Association.*

**ODI:** índice de desaturación de oximetría.

**ODI3:** índice de desaturación de oximetría del 3%.

**ODI4:** índice de desaturación de oximetría del 4%.

**PA:** amplitud de pico (*peak amplitude*).

**PaCO<sub>2</sub>:** presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial.

**PAT:** tonometría arterial periférica.

**PCR:** proteína C reactiva.

**PLM:** movimiento periódico de las piernas (*periodic leg movement*)

**PNN:** *probabilistic neural network.*

**PPG:** fotopletismografía (*photoplethysmography*)

**PPV:** valor predictivo positivo (*positive predictive value*).

**PR:** potencia relativa.

**PR:** poligrafía respiratoria.

**PRV:** variabilidad de la frecuencia de pulso (*pulse rate variability*).

**PSD:** densidad espectral de potencia (*power spectral density*).

**PSG:** polisomnografía.

**PT:** potencia total de la señal.

**QDA:** análisis discriminante cuadrático.

**RBF:** función de base radial.

**RDI:** índice de disturbio respiratorio.

**REM:** movimiento rápido de ojos (*rapid eye movement*).

**RL:** regresión logística.

**ROC:** características de funcionamiento del receptor (*receiver operating characteristics*).

**RN:** red neuronal.

**RRV:** variabilidad de la frecuencia respiratoria (*respiratory rate variability*).

**SampEn:** entropía muestral.

**SD:** desviación estándar.

**SE:** entropía espectral (*spectral entropy*).

**Se:** sensibilidad (*sensitivity*).

**SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

**SHHS:** Estudio de Salud Cardíaca durante el Sueño (*Sleep Heart Health Study*).

**SLIM:** modelos integrados lineales superpuestos (*supersparse linear integer models*).

**Sp:** especificidad (*specificity*).

**SpO<sub>2</sub>:** saturación de oxígeno en sangre.

**SU:** incertidumbre simétrica (*Symmetric uncertainty*).

**SVM:** máquina vector soporte (*support vector machine*).

**TA:** tensión arterial.

**TAP:** tono arterial periférico.

**TN:** verdaderos negativos (*true negatives*).

**TP:** verdaderos positivos (*true positives*).

**TFR:** representación de tiempo-frecuencia (*time-frequency representation*).

**TTS:** tiempo total de sueño.

**VAS:** vía aérea superior.

**WASO:** despertar después del inicio del sueño (*wake time after sleep onset*).

# 1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos del sueño abarcan un amplio espectro de alteraciones, tal como recoge la clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3) [1], en la que se incluyen a los trastornos respiratorios del sueño. En función de la presencia de los distintos eventos respiratorios como las apneas, la hipoventilación o la hipoxemia se distinguen cuatro tipos de trastornos: apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño (ACS), trastornos del sueño relacionados con hipoventilación y trastornos del sueño relacionados con hipoxemia.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio caracterizado por la presencia de periodos repetitivos de colapso parcial o completo de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. Estos episodios repetitivos conducen a la existencia de variaciones en los niveles de saturación de oxígeno, del esfuerzo respiratorio y de la frecuencia cardíaca [2]. En relación con su definición, el Documento Internacional de Consenso sobre la AOS publicado recientemente (2021) considera un diagnóstico positivo de AOS cuando se cumple uno de estos dos condicionantes:

- 1) La presencia de un índice de apnea-hipopnea (IAH)  $\geq 15$  eventos/h, con apneas predominantemente obstructivas.
- 2) La presencia de un IAH  $\geq 5$  eventos/h acompañado de uno o más de los

siguientes factores: excesiva somnolencia durante el día, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionado con el sueño, no justificables por otras causas [3].

En cuanto a la valoración de la gravedad de la AOS basada en el IAH, se considera que no refleja la heterogeneidad de la enfermedad, haciéndose prioritaria la búsqueda de nuevas escalas que reflejen esta multidimensionalidad y sean predictoras de sus efectos a largo plazo. A día de hoy, el Documento Internacional de Consenso de la AOS recomienda tener en cuenta diversos parámetros objetivos: IAH; tiempo con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%, como reflejo de la hipoxemia; somnolencia diurna; grado de obesidad medido por el índice de masa corporal y comorbilidades (factores de riesgo o enfermedad cardiovascular) previamente relacionadas con la AOS (hipertensión arterial (HTA), especialmente si es resistente al tratamiento o si tiene un patrón *non-dipper*; diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2); dislipidemia; enfermedad coronaria; ictus; insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular) [3]. La Tabla 1 muestra estos parámetros y los rangos de valores asociados a cada uno de los niveles de gravedad de la AOS.

**Tabla 1.** Valoración de la gravedad del paciente con AOS en función de distintos parámetros objetivos recomendada por el Documento Internacional de Consenso [3].

AOS	IAH	CT90%	EPWORTH	IMC	CV
<i>Leve</i>	5-14	0	<10	<25	No FRCV
<i>Moderado</i>	15-29	1-14	10-14	25-29	≥1 FRCV
<i>Grave</i>	30-49	15-29	15-19	30-39	1 CV
<i>Muy grave</i>	≥50	≥30	≥20 y/o somnolencia conduciendo	≥40	>1 CV

CT 90%: tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; CV: enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (cardiopatía isquémica, arritmia, enfermedad vascular cerebral o insuficiencia cardíaca congestiva); EPWORTH: escala de somnolencia de Epworth; FRCV: factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o dislipemia); IAH: índice de apnea-hipopnea.

Los pacientes con AOS presentan una gran constelación de síntomas, tanto diurnos como nocturnos, entre los que destacan los ronquidos y las apneas nocturnas, somnolencia excesiva diurna, cansancio matutino, cefalea, trastornos de ansiedad y depresión, así como deterioro de las funciones cognitivas.

Las consecuencias de la presencia de apneas durante el sueño son múltiples, tanto a corto como a largo plazo. A corto plazo, la AOS aumenta el riesgo de una mayor accidentabilidad laboral y de tráfico [3, 4]. Concretamente, la AOS aumenta de 3 a 6 veces el riesgo de accidente de tráfico, habiéndose descrito que hasta el 7% de los accidentes de tráfico en hombres son secundarios al padecimiento de esta enfermedad. Además, el riesgo de accidentes laborales se duplica en la AOS, especialmente en conductores profesionales [5, 6]. Por este motivo, la AOS se incluye entre los criterios de aptitud psicofísica para obtener o prorrogar el permiso de conducción (Directiva de la Unión Europea 2014/85/EU). Asimismo, la AOS disminuye la calidad de vida y la calidad de sueño [7].

A largo plazo, los pacientes con AOS pueden presentar HTA, insuficiencia cardiaca, arritmias, enfermedad coronaria, tromboembolia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, diabetes, incremento de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico, complicaciones cerebrovasculares, neurodegeneración, depresión y una mayor incidencia de cáncer [3]. En estos pacientes se ha descrito una mayor mortalidad, tanto general como en relación con aspectos cardiovasculares, fundamentalmente en pacientes con una AOS de carácter grave y en aquellos que no han sido tratados [8].

En el ámbito cardiovascular, una de las enfermedades más estudiadas y en la que existe mayor evidencia es la HTA. Se ha objetivado que el 50% de pacientes con AOS moderada-grave tiene HTA. De forma similar, el 30% de los pacientes con HTA (70% con HTA resistente) tiene AOS. Trabajos recientes han demostrado que existe una asociación independiente entre AOS e HTA observándose una relación dosis-respuesta. Además, los

pacientes con AOS presentan una mayor frecuencia de comportamiento *non-dipping* [9-11].

La prevalencia de AOS en la DM2 es muy elevada (60-85%) y es un factor de riesgo independiente de DM tipo incidente. La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con AOS es 6-9 veces más frecuente que en la población general [12-14]. La AOS también es muy frecuente en la enfermedad coronaria, presentando una prevalencia del 38-65%, pero sus consecuencias clínicas y el efecto del tratamiento muestran datos discrepantes [15-17]. De igual modo, la AOS es muy frecuente (60%) en la enfermedad cerebrovascular isquémica y aumenta 2-3 veces el riesgo de tener un ictus, pudiendo condicionar un mayor deterioro funcional/cognitivo y una mayor mortalidad [9, 18-20]. La prevalencia de AOS y ACS en la insuficiencia cardíaca es elevada (50-75%), incrementa el riesgo de nuevos episodios y podría aumentar la mortalidad. La prevalencia de insuficiencia cardíaca en la AOS es el doble que en controles sanos y es similar tanto en la insuficiencia cardíaca estable con fracción de eyección preservada como en la reducida [9]. Los trastornos del ritmo cardíaco tienen una prevalencia del 50%, siendo los más habituales: el bloqueo auriculoventricular, las pausas sinusales y las extrasístoles auriculares y ventriculares. La frecuencia aumenta con la gravedad de AOS y de la hipoxia asociada. El 20-80% de los pacientes con fibrilación auricular tienen AOS y el 3-5% de AOS presenta fibrilación auricular [21-23]. La hipertensión arterial pulmonar son consecuencias clínicas que tienen también una frecuencia de AOS muy elevada. La AOS es un factor de riesgo de tromboembolia pulmonar independiente de la edad y podría incrementar el riesgo de recurrencia y de mayor gravedad, aunque existe poca evidencia [24, 25]. La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad prevalente en la AOS (20-30%), pero la gravedad de la misma es leve [26, 27]. Asimismo, la AOS grave se asocia a un mayor riesgo de incidencia por cáncer, siendo mayor en los pacientes jóvenes. La gravedad de la AOS y la hipoxia nocturna se asocian a mayor mortalidad por cáncer, mayor incidencia de algunos tipos de



cáncer (melanoma, pulmón), agresividad del tumor (melanoma) y capacidad metastásica (animales), si bien la evidencia actual todavía no es contundente [28-31].

Respecto al ámbito neurocognitivo, la AOS provoca un mayor deterioro cognitivo (principalmente en la función ejecutiva, la atención y la memoria), con una prevalencia de afectación cognitiva del 2,5-50%. La enfermedad de Alzheimer tiene un riesgo 5 veces mayor de AOS y el 50% de pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen AOS [32, 33]. El AOS se asocia de forma bidireccional a la depresión. El riesgo de desarrollar depresión en el AOS es el doble, especialmente en mujeres (35%, vs 12-25% en hombres). El riesgo de presentar AOS en depresión es 5 veces mayor [34, 35].

Además, se ha descrito una disminución de la motivación para mantener un estilo de vida saludable, lo que conllevaría una disminución del cumplimiento del tratamiento de las comorbilidades asociadas [36]. Por otra parte, se ha evidenciado que los pacientes no diagnosticados duplican el consumo de recursos sanitarios con respecto a los diagnosticados y tratados [8].

La polisomnografía (PSG) nocturna es el método de referencia para el diagnóstico de la AOS. Se trata de una prueba diagnóstica compleja, que requiere de una infraestructura de la que no todos los centros hospitalarios disponen.

La prevalencia elevada de la enfermedad hace que su accesibilidad no sea siempre la adecuada [37]. Diversos estudios evidencian que tan sólo en España habría entre 1.200.000 y 2.150.000 sujetos portadores de un AOS relevante, de los que únicamente un 5% – 9% están diagnosticados y reciben tratamiento [38].

Por otra parte, las unidades de sueño disponibles en España no son suficientes y no están adecuadamente dotadas para atender esa demanda de pacientes, lo que provoca importantes listas de espera, llegando incluso a transcurrir un año antes de realizarse una

prueba diagnóstica en relación con los trastornos respiratorios de sueño [39]. Esta situación se ha agravado en la actualidad como consecuencia de la pandemia de COVID-19 [40].

Existe, por tanto, un problema de accesibilidad diagnóstica. Esta dificultad en la accesibilidad es una característica común a muchos países [41]. En un estudio realizado en Canadá por Evans *et al.* [42], se estima que llevaría aproximadamente 8 años diagnosticar a los pacientes con alta sospecha de AOS, utilizando los laboratorios del sueño a su máxima disponibilidad. En dicho estudio se describe que en ese país el número de laboratorios de sueño existentes no es adecuado para la demanda y que, además, su distribución es muy heterogénea. Aunque no existe un acuerdo en los tiempos de espera estimados, la guía canadiense establece que la demora no puede ser mayor de seis meses y, en el caso de que el paciente presente enfermedades asociadas, el retraso diagnóstico no debe superar las cuatro semanas.

La dificultad de acceso del paciente tanto a los laboratorios de sueño como a las consultas de los especialistas contribuye de forma notable a retrasos en el diagnóstico y en el tratamiento. En la actualidad, la AOS se considera una enfermedad crónica e infradiagnosticada. En este sentido, es destacable un estudio de población general, el *Sleep Heart Health Study* (SHHS), en el que tan sólo el 1.6% de los pacientes estaban diagnosticados de AOS [43].

Esto ha hecho que haya habido un interés creciente en el desarrollo de métodos alternativos a la PSG [44], mucho más simples y accesibles, así como la posibilidad de poder realizar los registros a nivel domiciliario [45]. A ello, se ha añadido el importante papel de los profesionales sanitarios, como es una enfermería entrenada y médicos especializados en el diagnóstico y tratamiento de la AOS [46].

El tratamiento más habitualmente utilizado en la AOS consiste en proporcionar de forma no invasiva una presión positiva continua en la vía aérea superior (*continuous positive*

*airway pressure*, CPAP), habiendo demostrado ser un tratamiento altamente eficaz y coste-efectivo [47]. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con CPAP:

- Mejora el control de la HTA, reduce discretamente la presión arterial (PA) sistólica en 2-2.5 mmHg y la diastólica en 1-1.5 mmHg. Probablemente, tiene mayor efecto en pacientes con comportamiento *non-dipping* de la PA y en HTA resistente y refractaria.
- Mejora la calidad de vida.
- Mejora los síntomas depresivos en ancianos y mujeres, aunque la literatura muestra resultados discordantes (34, 35)
- Disminuye los accidentes de tráfico y los costes derivados [48, 49].

Los dispositivos de CPAP, tanto desde un punto de vista tecnológico como en cuanto a su diseño han experimentado importantes modificaciones en los últimos años. Los nuevos modelos existentes son más ligeros y pequeños, de atractivo diseño, menos ruidosos, muestran una pantalla para el seguimiento del tratamiento, permiten el registro de múltiples datos y su exportación, pudiendo funcionar con batería o electricidad. Todas estas mejoras tienen como finalidad conseguir una mayor adaptación al tratamiento.

Los principales avances en este tipo de terapias han sido la introducción de la humidificación caliente, el alivio de la presión espiratoria (*C-flex*, *Aflex*), la rampa, y la PAP automática con la que se pretende obtener una presión autoajustable óptima según las necesidades del paciente. Otras alternativas terapéuticas son la pérdida de peso, el tratamiento postural, los dispositivos de avance mandibular y diversos procedimientos quirúrgicos como el avance maxilomandibular [50] y el tratamiento neuromodulador del nervio hipogloso. La actividad neuromuscular desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la estabilidad de la VAS, fundamentalmente del músculo geniogloso. De ahí que diversos tratamientos van dirigidos a mejorar la actividad muscular de la vía aérea

superior. Entre ellos se incluye a la neuroestimulación del nervio hipogloso. Este procedimiento proporciona un estímulo continuo y controlado del hipogloso, con objeto de estimular la VAS. Con ello se pretende alcanzar la protrusión de la lengua. Existen diferentes sistemas comercializados siendo el más utilizado el denominado *Inspire*. El sistema *Inspire*, requiere la implantación a nivel infraclavicular derecho de un generador de pulso programable, un electrodo de estimulación y la inserción de dos sensores respiratorios que se colocan a nivel del cuarto-quinto espacio intercostal, con objeto de sincronizarse con la respiración. El electrodo estimulador tiene un diseño tripolar que distribuye uniformemente, colocándose a nivel del tronco del hipogloso. Los sensores tienen como finalidad detectar el esfuerzo respiratorio. El procedimiento de implantación se realiza bajo anestesia general, verificándose su actividad antes de finalizar el procedimiento. Este tipo de sistemas disponen de dos controladores externos de la actividad, que permiten la programación del mismo por parte de médico y del paciente. El paciente puede programar el inicio y finalización del tratamiento, así como realizar pequeños ajustes de la amplitud.

Estaría indicados en pacientes que no aceptan CPAP y que presentan una AOS, de carácter grave (IAH 20-50), no obesos ( $IMC < 32$ ) y no presentar en la endoscopia con sedación un colapso retropalatal concéntrico completo.

La estimulación nerviosa eléctrica hipoglosa podría ser una opción de tratamiento secundario eficaz cuando falla la terapia primaria con CPAP. Se han concedido varias patentes centradas en técnicas de estimulación selectiva y optimización de parámetros de la forma de onda del pulso estimulante. No obstante, quedan cuestiones importantes por abordar, como la eficacia y los eventos adversos debidos a una estimulación inadecuada [51].

## 1.1 Epidemiología y factores de riesgo

La AOS es uno de los trastornos del sueño más prevalentes. La estimación de su prevalencia es muy variable en la literatura como consecuencia de la heterogeneidad metodológica empleada, la inclusión de series clínicas o poblacionales, los criterios diagnósticos y la valoración de gravedad.

En uno de los primeros estudios realizados la prevalencia de la AOS se estimó en un 4% en los varones y en un 2% en las mujeres de mediana edad [52]. La prevalencia de la AOS moderada o grave se sitúa al menos en un 6% de los adultos en Estados Unidos, aunque se ha incrementado en las últimas décadas hasta un 15% en adultos en este rango de edad debido fundamentalmente a la obesidad, uno de los factores de riesgo de la AOS cada vez más frecuente en adultos y niños [53, 54]. Una reciente revisión sistemática acerca de la prevalencia de la AOS en población general la situaba entre un 6%-17% teniendo en cuenta un IAH mayor de 15 [55]. En España, lo padecen el 4.4% de los varones y el 3% de las mujeres [38], alcanzando el 6.8% en la franja de edad entre los 50 y 70 años [56].

La actualización de la cohorte de “Wisconsin” evidenció una prevalencia del 10% en varones y del 3% en mujeres con edad entre 30 y 49 años, así como del 9% de las mujeres en la franja de edad de 50 a 70 años [54]. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en 16 países [57], cuyo objetivo ha sido analizar la carga mundial global que representa esta entidad, en la que ésta varía entre un 4% y un 30%, estimando en 425 millones las personas que presentarían una AOS de carácter moderado severo. De forma específica en cada país y para un IAH>5 e/h se describen las siguientes prevalencias [3]:

- Australia (criterios AASM 2012 [58]), rango de edad 40-65 años: 25.5% en hombres y 23.5% en mujeres.
- Brasil (criterios AASM 2007 [59]), rango de edad 20-80 años: 46.5% en hombres y 30.6% en mujeres.
- Alemania (criterios AASM 2007), rango de edad 20-81 años: 59.4% en

- hombres y 33.2% en mujeres.
- Hong Kong (criterios AASM 2007), rango de edad 30-60 años: 8.8% en hombres y 3.7% en mujeres.
  - Islandia (criterios AASM 2007), rango de edad 40-65 años: 13.3% en hombres y 10.8% en mujeres.
  - Japón (criterios AASM 2012), rango de edad 23-59 años: 59.7%.
  - Nueva Zelanda (criterios AASM 2007), rango de edad 30-59 años: 12.5% en hombres y 3.4% en mujeres.
  - Noruega (criterios AASM 2007), rango de edad 30-65 años: 21% en hombres y 13% en mujeres.
  - Polonia (criterios AASM 2007), rango de edad 41-72 años: 36.2% en hombres y 18.4% en mujeres.
  - Corea del Sur (criterios AASM 2007), rango de edad 40-69 años: 27.1% en hombres y 16.8% en mujeres.
  - Singapur, rango de edad 21-79 años: 62.3% con criterios de AASM 2007 y 70.8% con criterios AASM 2012, tanto en hombres como en mujeres.
  - Suiza (criterios AASM 2012), rango de edad 40-85 años: 83.8% en hombres y 60.8% en mujeres.
  - Estados Unidos (criterios AASM 2007), rango de edad 30-70 años: 33.9% en hombres y 17.4% en mujeres.
  - España (criterios AASM 2007), edad 30-70 años: 26.2% hombres y 28% mujeres.

Las estimaciones globales ponen de manifiesto que 936 millones de personas entre

30-69 años tendrían una AOS de carácter leve y 425 millones de carácter moderado a grave, siendo los países con mayor prevalencia China y Estados Unidos respectivamente [57].

En cuanto a los factores de riesgo, la edad, el sexo masculino y la obesidad son los más importantes. La prevalencia de la AOS se incrementa con la edad, llegando a triplicarse en los ancianos comparados con las edades medias, estimándose en un 20% en pacientes por encima de los 60 años [38]. Asimismo, la relación hombre/mujer es en las edades medias de la vida de 2-3/1, tendiendo a igualarse a partir de la menopausia [38]. La asociación entre la AOS y la obesidad está claramente establecida, aunque individuos no obesos también pueden presentar esta patología [54].

En el contexto específico de la AOS infantil, es frecuente en niños entre 8 y 11 años, siendo en ellos factores de riesgo no sólo la obesidad, sino también la raza negra y la prematuridad [60].

Otros factores que influyen en la aparición de la AOS o en su agravamiento son el alcohol, el tabaco, los sedantes, los hipnóticos y barbitúricos, así como dormir en posición de decúbito supino [38]. De igual forma, los aspectos genéticos, familiares y raciales desempeñan un papel importante. Así, una historia familiar de apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo de AOS y puede estar relacionado con la estructura craneofacial o con factores del estilo de vida que conducen a la obesidad [60]. Hay una diversidad de variedades anatómicas craneofaciales y orofaríngeas, que se asocian a la AOS como un aumento del perímetro del cuello, retro- o micrognatia, la obstrucción nasal, la hipertrofia de amígdalas y adenoides, la macroglosia y un paladar blando bajo [60]. Las maloclusiones se asocian a retrognatia y a una sobremordida horizontal.

## 1.2 Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos de la AOS no son plenamente conocidos. La AOS tiene un origen multifactorial, donde interaccionan tanto factores anatómicos como funcionales, si bien hay una gran variedad interindividual. La AOS se caracteriza por el colapso recurrente de la VAS durante el sueño que puede dar lugar a una reducción (hipopnea) o al cese total (apnea) del flujo aéreo a pesar de los esfuerzos respiratorios [38]. En los últimos años ha habido un gran interés en conocer los mecanismos patogénicos en la AOS con objeto de hacer una aproximación terapéutica más fisiopatológica y personalizada [61].

Como factores responsables, clásicamente se describen la colapsabilidad o compromiso anatómico, la inadecuada respuesta de la musculatura dilatadora, el *arousal* respiratorio o propensión a despertar, la inestabilidad del control ventilatorio y la posibilidad de cambios relacionados con el volumen pulmonar [62].

Desde una perspectiva puramente anatómica, el área transversal de las vías respiratorias superiores durante la vigilia está reducida en pacientes con AOS en comparación con sujetos sin AOS. De igual forma, el tejido blando circundante parece estar alterado en pacientes con AOS y favorecer así el riesgo de colapso [63]. También se ha observado una mayor colapsabilidad en pacientes con AOS en comparación con el grupo control en condiciones de parálisis muscular y anestesia general [63]. La interacción entre la anatomía faríngea y una capacidad disminuida de los músculos dilatadores de la VAS, fundamentalmente del músculo geniogloso, para mantener abiertas las vías respiratorias durante el sueño, es considerada como un mecanismo fundamental en la patogénesis de la AOS [62].

El colapso de la VAS se produciría como consecuencia de un desequilibrio de fuerzas



entre las que tienden a cerrarla y las que mantienen abierta la vía aérea. Se acepta que existen factores que tienden a cerrar la luz de la VAS secundarios a una deficiencia en sus reflejos en los centros respiratorios o en la propia musculatura de la VAS, causando los diferentes eventos respiratorios y los trastornos fisiopatológicos y biológicos secundarios, para los que se ha sugerido una base genética y ambiental [38].

La presencia de apneas conduce a trastornos intermitentes del intercambio gaseoso, activación del sistema simpático y estrés hemodinámico, produciendo grandes oscilaciones en la tensión arterial (TA) y en la frecuencia cardíaca, hipoxemia, así como un incremento de la presión negativa intratorácica y de la presión cardíaca transmural [36]. Se ha propuesto que estos mecanismos fisiopatológicos podrían ser la base para instaurar un tratamiento personalizado en la AOS. y así la terapia pudiera estar dirigida a diversos aspectos fisiopatológicos como: alteraciones anatómicas, inestabilidad del control ventilatorio, “arousabilidad” o mejorar la respuesta de la musculatura de la VAS durante el sueño [62].

### **1.3 Consecuencias**

La AOS se ha relacionado con complicaciones tanto a corto como a largo plazo. En cuanto a las complicaciones a corto plazo se incluyen una mayor siniestralidad, tanto laboral como de accidentes de tráfico [4, 64], así como una disminución de la calidad de vida y de la calidad de sueño [7, 65].

A largo plazo se incluyen enfermedades como la HTA, insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad coronaria, diabetes, incremento de la resistencia a la insulina, alteración del perfil lipídico, complicaciones cerebrovasculares, mayor incidencia de cáncer y una mayor morbimortalidad [36]. En un estudio de seguimiento durante 18 años realizado en Wisconsin [36], los pacientes con una AOS grave tuvieron una mayor mortalidad. De

igual forma, los pacientes no tratados y con una AOS grave tuvieron un mayor riesgo cardiovascular.

La AOS es considerada en la actualidad como un factor de riesgo independiente en relación con la HTA [66-68], un incremento del riesgo de diabetes [69] y la presencia de enfermedad cardiovascular [47, 70, 71]. Hay que destacar en este contexto, que existe en la literatura una gran cantidad de evidencias en relación con la asociación de la AOS y las enfermedades cardiovasculares, especialmente en varones [8].

Otra área de interés son las complicaciones asociadas al acto anestésico en pacientes con AOS [72]. Los posibles factores implicados en las complicaciones anestésicas de estos pacientes son múltiples: el colapso de la VAS, la existencia de enfermedades asociadas, la dificultad para la intubación, la privación de sueño, el tipo de cirugía y el de anestesia, así como la analgesia utilizada [73].

Son pocos los estudios publicados que han valorado este tipo de complicaciones en pacientes con AOS. Gupta *et al.*, en un estudio de casos y controles en pacientes intervenidos de cirugía de rodilla o cadera, describen que el 24% de los diagnosticados de AOS presentaron complicaciones, frente a un 9% en el grupo control [74]. Entre las complicaciones descritas figuran un mayor número de ingresos no programados en la unidad de cuidados intensivos, alargamiento de la estancia media hospitalaria, mayor riesgo de obstrucción de la vía aérea superior tras la extubación, desaturaciones más intensas que en la población general, mayor riesgo de fibrilación auricular e incluso parada cardiorrespiratoria.

En pacientes diagnosticados de AOS que van a ser intervenidos, el tratamiento con CPAP antes de la cirugía y en los días siguientes a la misma evita que presenten más complicaciones que la población general, aun a pesar de que reciban tratamiento con morfina. Aunque no hay datos suficientes en la literatura, algunos autores sugieren iniciar

tratamiento con CPAP un período de al menos 4-6 semanas antes de la cirugía programada, con objeto de evitar el edema de la vía aérea superior y las complicaciones asociadas, lo que permite al paciente adaptarse adecuadamente. El tratamiento con CPAP/BIPAP debe reiniciarse en el postoperatorio inmediato [72].

En pacientes sometidos a cirugía bariátrica, una vez que se haya producido una disminución importante del peso, debe reevaluarse la existencia de trastornos respiratorios durante el sueño con objeto de valorar los resultados clínicos y la necesidad de continuar o no con la ventilación nasal, así como realizar una nueva titulación para alcanzar la CPAP óptima si fuera preciso [72].

Las consecuencias derivadas de la AOS como la discapacidad y las comorbilidades asociadas pueden ser reducidas a través de una detección temprana, un adecuado tratamiento, fomentando la educación en higiene de sueño y en AOS, y lo más importante, una buena promoción de la adherencia a la principal terapia, la presión positiva en la vía aérea [65].

#### **1.4 Manifestaciones clínicas**

En los pacientes con sospecha diagnóstica de trastornos del sueño debe realizarse una historia básica de sueño que incluya los hábitos de sueño, los síntomas nocturnos, diurnos y su repercusión funcional (hipersomnolencia diurna, dificultades de concentración, pérdida de memoria, accidentes de tráfico, etc.). Es importante realizar la historia en presencia de la pareja del paciente, si es posible, con objeto de completar la misma. La sintomatología tiene gran valor a la hora de evaluar la presencia de un trastorno respiratorio del sueño o de otros trastornos del sueño diferente a la AOS, como son la narcolepsia, movimiento periódico de las piernas o la hipersomnia idiopática. De igual forma, debe realizarse una historia que

tenga en cuenta los antecedentes familiares.

Los trastornos del sueño son frecuentemente infradiagnosticados, especialmente a nivel de atención primaria [75, 76]. Las razones que puedan justificar esta escasa sospecha diagnóstica son múltiples, entre las que se encuentra la escasa formación al respecto y la dificultad de los pacientes para referir sus síntomas en relación con la esfera del sueño.

La clínica relacionada con la AOS aparece como consecuencia de dos hechos fisiopatológicos fundamentales: por una parte, las apneas, hipopneas e hipoxia intermitente y, por otra, la desestructuración del sueño. La triada clínica clásica de la AOS la constituyen tres síntomas [38]: ronquido, apneas nocturnas habitualmente referidas por el acompañante e hipersomnolencia diurna.

En relación con el diagnóstico, el ronquido habitual de carácter intenso es el síntoma que presenta una mayor sensibilidad. Sin embargo, es poco específico, ya que no todos los sujetos roncadores tienen una AOS. La prevalencia del ronquido en la población general es muy variable, situándose alrededor del 35%, siendo más frecuente en posición de decúbito supino [77].

Las apneas referidas por el acompañante son el síntoma con mayor especificidad a la hora de la sospecha de una AOS y, en muchas ocasiones, constituyen el síntoma principal por el que se acude al médico [78].

La somnolencia excesiva diurna es la tendencia a dormirse involuntariamente ante situaciones inapropiadas. Es un síntoma poco específico y sensible. Sin embargo, su presencia tiene una gran importancia, ya que marca la intensidad clínica de la AOS y puede aparecer gradualmente [79]. Los mecanismos que explican por qué algunos pacientes con AOS presentan somnolencia, mientras que otros no, no están bien documentados. Los factores fundamentales implicados en la aparición de la hipersomnolencia diurna en estos

pacientes son la hipoxia y la fragmentación del sueño asociados a los eventos respiratorios. No parece estar presente en pacientes con AOS y enfermedad cardiaca [80]. Para otros autores, la hipersomnolencia sería un fenotipo de la enfermedad [81]. Sin embargo, en el estudio SHHS, las diferencias en la frecuencia de despertares, definidos en base a los criterios del Grupo de Trabajo de la *American Sleep Disorders Association*, no explican la variación observada en la hipersomnolencia [82].

La existencia de somnolencia excesiva diurna en un paciente diagnosticado de AOS constituye un criterio de indicación de tratamiento [38]. Sin embargo, es un síntoma difícil de medir. Su evaluación puede realizarse mediante métodos subjetivos u objetivos. Entre los primeros, el más utilizado es la escala de somnolencia diurna de Epworth (ESS) [83], que cuantifica el grado de somnolencia en las diversas actividades cotidianas. Dentro de los métodos objetivos se incluyen el test de latencia múltiple del sueño, que mide el tiempo medio que el paciente tarda en quedarse dormido, y el test de mantenimiento de la vigilia [38], que evalúa la capacidad que tiene el individuo para mantenerse despierto durante un período de tiempo.

En cuanto a otros síntomas, la fatiga y/o el cansancio son comúnmente referidos por el paciente. En muchas ocasiones también aparece sensación de sueño no reparador. Es frecuente la cefalea matutina, que se relaciona con el incremento de la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) durante las apneas, y múltiples despertares nocturnos, con nicturia. Los pacientes también pueden referir despertares asfícticos nocturnos [39].

Con respecto a la exploración física, se recomienda realizar una exploración orofaríngea, para determinar si el aumento del paladar blando disminuye el volumen de las vías respiratorias. La hipertrofia de las amígdalas, de la lengua y de la úvula se asocian a AOS. La escala de Mallampati permite valorar el grado de alteración existente [84].

Desde un punto de vista del diagnóstico y del tratamiento es importante identificar adecuadamente el perfil del paciente: el motivo por el que acude al médico, la probabilidad *a priori* de presentar la enfermedad y determinar la presencia de factores de estilo de vida que puedan modificarse. De igual forma, deben registrarse las comorbilidades que presenta el paciente.

La sintomatología clínica y las enfermedades asociadas desempeñan un papel importante a la hora de la decisión del tratamiento, ya que, independientemente del índice de apnea-hipopnea (IAH) que presente el paciente, su presencia justifica iniciar tratamiento [85].

## **1.5. Métodos diagnósticos**

### ***1.5.1. Aproximación clínica. Cuestionarios clínicos***

La sospecha diagnóstica se establece inicialmente ante la clínica referida por el paciente. Sin embargo, ningún síntoma clínico, considerado tanto de forma aislada como conjunta con otros síntomas, ha mostrado suficiente utilidad en el diagnóstico de confirmación de la AOS [85]. Ello es consecuencia de que muchos de estos síntomas pueden presentarse con una elevada frecuencia en individuos sanos o, por el contrario, estar ausentes en pacientes con AOS. La valoración clínica y la exploración física son necesarias, ya que permiten estimar la probabilidad *a priori* de que el paciente presente la patología. En este sentido se habla de una probabilidad clínica alta, media o baja, la cual es imprescindible para valorar posteriormente el método diagnóstico a emplear [85].

Se han desarrollado diversos cuestionarios clínicos con objeto de poder predecir la presencia de una AOS. Estos cuestionarios se basan fundamentalmente en aspectos sociodemográficos, clínicos, antropométricos y en la presencia de determinadas

enfermedades asociadas. Dentro de estos cuestionarios se incluye a: cuestionario de Berlín, STOP, STOP BANG y OSA50 [45, 86-88]. El cuestionario de Berlín se caracteriza por su sencillez mientras el cuestionario STOP Bang se ha validado en diferentes poblaciones, lo que le proporciona una gran capacidad de generalización [89].

La utilización de cuestionarios clínicos no muestra una gran sensibilidad/especificidad en el diagnóstico de la enfermedad. La mayoría de estos cuestionarios tienen su validez en identificar a pacientes con alto riesgo o de presentar la enfermedad. Tienen la ventaja de ser sencillos en su aplicación y tener un bajo coste. Para algunos autores su utilidad sería máxima en países donde no es accesible la polisomnografía [90]. Simpson *et al.* en 2013, realizaron un estudio en el que se aplicó el cuestionario de Berlín a 793 pacientes sin historia de AOS a los que se les hizo un estudio domiciliario de sueño mediante el registro del flujo nasal y de oximetría, diagnosticando AOS a aquellos pacientes con IAH  $\geq 15$  eventos por hora (e/h). La prevalencia de la AOS moderado-grave fue del 9.1% (alta prevalencia de AOS infradiagnosticados). Individualmente, la sensibilidad del cuestionario de Berlín fue del 54% y la especificidad del 70%, mientras que su utilización conjunta con la frecuencia de ronquido e HTA aumentaron la probabilidad post-test de AOS [91].

En el cuestionario STOP BANG se valora el ronquido, cansancio, apneas, hipertensión arterial, IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>, edad, perímetro del cuello y el sexo [92]. OSA50 es un cuestionario que tiene en cuenta la presencia de cuatro factores: obesidad, ronquidos, apneas y edad, pero presenta una capacidad discriminativa pequeña [45].

La utilización de estos cuestionarios va a depender de la finalidad que se pretenda y del lugar donde se aplique. A nivel de atención primaria, un cuestionario con alta sensibilidad (STOP BANG) evitaría no diagnosticar AOS a pacientes que sí lo tienen con objeto de reducir los costes asociados a su morbilidad. Por el contrario, un test de alta especificidad evitaría un número elevado de falsos positivos.

En el año 2015, Ustun *et al.* desarrollaron un modelo predictivo clínico para la AOS basado en la importancia de la historia médica y los síntomas. Estos autores diseñaron un nuevo método de puntuación denominado “*Supersparse Linear Integer Models (SLIM)*” como una herramienta de screening basada en la información médica de rutina disponible, en vez de los síntomas que refiere el paciente. En dicho estudio, los autores concluyeron que, para predecir la AOS, las variables como edad, sexo, IMC y la historia médica eran superiores a los síntomas referidos por el paciente. El SLIM podría ser una herramienta clínica aplicada a los datos disponibles rutinariamente en los registros electrónicos modernos para facilitar el *screening* automático [93].

Este tipo de modelos también se ha estudiado en pacientes con comorbilidad. Szymanski *et al.* utilizaron un modelo para la identificación de factores de riesgo en el desarrollo de la AOS basado en parámetros clínicos. Estos autores han propuesto un sistema que emplea datos clínicos y ecocardiográficos inmediatamente después de un infarto agudo de miocardio (IAM), combinándolos mediante un modelo de regresión logística (RL). Todos los factores de riesgo fueron usados para crear un modelo predictivo de AOS entre los pacientes con IAM. Ello tendría un bajo coste y no tendría efectos adversos. Valoraron el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, el grosor del tabique interventricular, historia de HTA, IMC y presión diastólica, siendo todos factores de riesgo independientes para un alto riesgo de AOS, con un área bajo la curva (AUC) de 0.87 [94].

En este contexto, Parisot *et al.* también han propuesto una escala clínica en la que valoran la edad, el IMC, la escala New York Heart Association (NYHA) y el sexo como ayuda en la identificación de AOS en pacientes con insuficiencia cardiaca, empleando para ello regresión logística multivariante. Para un IAH  $\geq 5$  e/h, la sensibilidad fue del 78.9%, la especificidad del 61.5% y el área bajo la curva (AUC) de 0.73 [95].

Debido a la elevada actividad simpática que ocurre con los eventos respiratorios,



marcadores cardiovasculares de dicha actividad simpática como el tono arterial periférico (TAP) podrían ser herramientas indirectas para el diagnóstico de la AOS y caracterizar la estructura y fragmentación del sueño. Las variaciones en el TAP son medidas mediante aceleraciones en la frecuencia cardíaca y desaturaciones en la oximetría y se relacionarían con la HTA [96].

Un área de reciente gran interés es la minería de datos (*data mining*) [97]. Esta área engloba todo un conjunto de metodologías encaminadas a la extracción de conocimiento procesable, implícito en fuentes de datos para descubrir relaciones no sospechadas *a priori* por el investigador. Las relaciones y resúmenes obtenidos como resultado de las técnicas de minería de datos son conocidos a menudo como modelos o patrones. El potencial de la minería de datos para el análisis de volúmenes importantes de información ha demostrado ser muy útil para analizar la gran cantidad de datos que se generan en el diagnóstico de pacientes con alteraciones del sueño.

Huang *et al.* en 2008 analizaron una base de datos de 60.197 casos procedente de un registro hospitalario para conocer el patrón de comorbilidades y sus interrelaciones en los pacientes con AOS. La HTA, la obesidad, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus tipo 2 y la cardiopatía isquémica eran las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la AOS [98]. Posteriormente, Caffo *et al.*, utilizando los datos de 5.530 participantes en la cohorte del SHHS, estudiaron los patrones predictores de AOS. El perímetro del cuello, el IMC, la edad, la frecuencia e intensidad del ronquido y el perímetro de la cintura eran las variables que tuvieron mayor impacto en el rendimiento de la predicción [99]. En un estudio prospectivo reciente de 148 pacientes con AOS, la minería de datos permitió definir distintos grupos que incluían variables antropométricas, tipo de medicación, cumplimiento de la CPAP, puntuación de ESS, puntuación en la escala de calidad del sueño de Pittsburgh, datos polisomnográficos y las puntuaciones del índice de gravedad del insomnio [100].

### 1.5.2. Pruebas diagnósticas

Entre los años 1994 y 1997 la prueba diagnóstica de referencia o *gold standard* aceptada por la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) para la confirmación de AOS era la polisomnografía (PSG) nocturna, por lo que las recomendaciones para la utilización de procedimientos alternativos quedaban restringidas a la imposibilidad de acceder a una Unidad del Sueño (por ejemplo, asociada a limitaciones de movilidad que dificultaran el acceso del enfermo al hospital) o para valorar la respuesta a un determinado tratamiento. En este sentido, la AASM estableció en el año 1994 una clasificación de los distintos procedimientos diagnósticos que se podían emplear en el estudio de la patología del sueño [101]. Estaba basada en el tipo de registro, en el número de señales utilizadas y en la presencia o no de personal para realizar la prueba. Se distinguieron cuatro tipos. Esta clasificación ha sido aceptada conjuntamente muchos años después por la *American College of Chest Physician* (ACCP), la AASM y la *American Thoracic Society* (ATS) [102].

Aunque inicialmente se utilizó la terminología I, II, III y IV para referirse a las diferentes categorías, posteriormente se renombraron como 1, 2, 3 y 4 respectivamente. Esta clasificación incluye:

- Tipo 1. Polisomnografía estándar.
- Tipo 2. Polisomnografía ambulatoria.
- Tipo 3. Test de apnea del sueño portátil modificado.
- Tipo 4. Registro continuo de menos de 4 canales.

En la Tabla 2 se muestran las principales características de estos 4 tipos de metodologías de registro.

**Tabla 2.** Características de los 4 procedimientos de registro definidos por la AASM.

	<b>Tipo 1</b>	<b>Tipo 2</b>	<b>Tipo 3</b>	<b>Tipo 4</b>
<b>Número de canales</b>	$\geq 7$	$\geq 7$ (sensor de posición opcional)	$\geq 4$	$< 4$
<b>Lugar</b>	Hospital	Domicilio	Hospital/Domicilio	Hospital/Domicilio
<b>Técnico presente</b>	Sí	No	No	No
<b>Complejidad</b>	Alta	Alta	Baja	Baja
<b>Coste</b>	Alto	Intermedio	Bajo	Bajo
<b>Estimación de la gravedad</b>		Subestima	Subestima	Subestima

No obstante, la introducción en la práctica clínica de este tipo de dispositivos se ha ido realizando a lo largo de los años, no sin controversia. En el año 2003 se aceptó el uso de monitores tipo 3 para confirmar o descartar la presencia de una AOS [103], aunque no se recomendó su utilización a nivel domiciliario, ya que los datos obtenidos de las publicaciones existentes al respecto no permitieron extraer conclusiones definitivas sobre la efectividad de estos equipos, por lo que se aconsejó la realización de estudios adicionales de validación. La normativa aparecida en el año 2005 estableció que este tipo de equipos eran una alternativa a la PSG en pacientes con alta probabilidad diagnóstica de AOS, si bien, un estudio negativo en presencia de síntomas de sospecha de una AOS requeriría la realización posterior de una PSG [38]. De igual forma, se aceptaba su uso en situaciones de ronquido o para la valoración de tratamiento, aunque siempre debía ser realizado y evaluado por un especialista de sueño.

En el año 2007, la AASM publicó una guía para estudios no vigilados [59]. Este tipo de estudios debía realizarse conjuntamente con una evaluación clínica del sueño y tenía que ser interpretado por un especialista de sueño. Además, podría utilizarse como alternativa a la PSG hospitalaria en pacientes con una alta probabilidad pre-test de AOS moderada-grave

[104]. No debería utilizarse como técnica de *screening* y no se recomendaría su uso en pacientes con enfermedades asociadas, como enfermedades pulmonares, neuromusculares o insuficiencia cardiaca, ni tampoco estaría justificada su utilización si se sospechaba otro tipo de trastornos del sueño, como insomnio, parasomnias o narcolepsia, entre otros [59]. Sin embargo, su uso se recomendaría en pacientes que no pudieran realizar la PSG en el hospital (por inmovilidad y/o enfermedad crítica) o como ayuda a la monitorización de la respuesta al tratamiento no-CPAP (cirugía, pérdida de peso, etc.) o para monitorizar la respuesta al tratamiento con CPAP.

En el año 2008 se concedió una gran importancia a tratar de mejorar el acceso al tratamiento, por lo que se favoreció la posibilidad de realizar el diagnóstico con procedimientos más sencillos, siendo suficiente el diagnóstico realizado con un dispositivo del nivel adecuado (tipo 3) para la indicación de tratamiento con CPAP [105]. Bajo este nuevo enfoque, la agencia americana *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS) financió la CPAP a pacientes con AOS moderado-grave o en los casos de AOS leve que presentaban síntomas asociados como somnolencia o comorbilidad cardiovascular previa coexistente [106]. También en 2008, los servicios de la CMS aprobaron la financiación de la utilización de equipos portátiles para el diagnóstico de la AOS. Esta aprobación era consecuencia de la alta prevalencia de la enfermedad, de la dificultad de acceso a la PSG y del coste asociado a la misma. Todo ello conllevó importantes repercusiones sobre los laboratorios del sueño.

En las últimas décadas ha habido un gran desarrollo tecnológico por parte de los fabricantes de equipamiento médico, lo que ha conducido a que en la actualidad se disponga de una gran cantidad de equipos. Su heterogeneidad ha hecho difícil diferenciar entre las prestaciones de unos y de otros. A ello se añade la dificultad de que no siempre emplean los mismos mecanismos para registrar un mismo tipo de señal.

Esto hizo que, en el año 2011, la AASM publicara una guía/clasificación de este tipo de equipos en base a sus características técnicas [107]. Para poder realizar esta clasificación se tuvieron en cuenta los aspectos técnicos de las diversas variables: respiratorias, oximétricas, de sueño, cardiovasculares, de posición y de esfuerzo (SCOPER). En pacientes con una probabilidad alta pre-test de tener AOS, el dispositivo debería tener una razón de verosimilitud positiva (LR+)  $\geq 5$  para un umbral de AOS de IAH  $\geq 5$  e/h en PSG hospitalaria, así como una sensibilidad de al menos un 82.5% [107]. Puesto que la oximetría es una señal obligatoria para calcular el IAH usando la PSG, los dispositivos que no incorporaban oximetría fueron excluidos. En cuanto a los dispositivos que utilizan señales acústicas (ronquido), los datos son insuficientes para determinar si el uso de estos registros combinado con otras señales como sustituto del flujo aéreo es adecuado para diagnosticar una AOS [107].

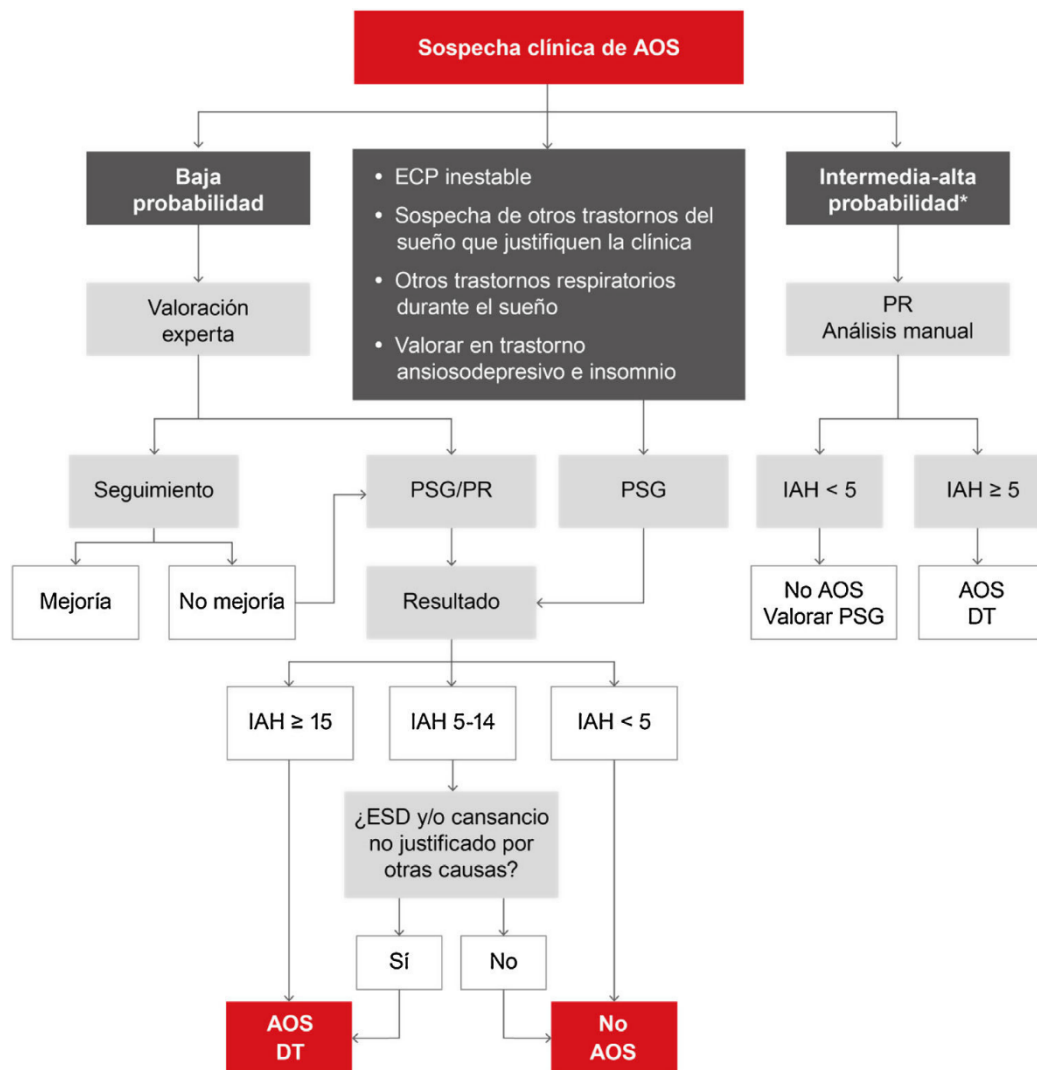
Todo esto ha dado lugar a que se ha producido una gran confusión en relación con los términos utilizados al referirse a estos sistemas, tanto en la literatura anglosajona como en la castellana, confundiendo el tipo de equipo (fijo vs. portátil) con el lugar donde se utiliza (hospital vs. domicilio). Así, se utilizan indistintamente términos como “*Portable monitoring*”, “*Ambulatory monitoring*” o “*Out-of-center testing device*” [108]. En España, son múltiples también los términos empleados: sistemas portátiles, sistemas simplificados, poligrafía cardiorrespiratoria o sistemas de despistaje, entre otros. En nuestro país, inicialmente el término más usado fue el de poligrafía cardiorrespiratoria, sustituyéndose posteriormente por el término de poligrafía respiratoria (PR), ampliamente aceptado desde hace muchos años.

En la práctica clínica, en la mayoría de las unidades de sueño, la PSG nocturna convencional hospitalaria y la poligrafía respiratoria domiciliaria son los dos procedimientos diagnósticos más utilizados en función del protocolo concreto de cada

unidad, si bien en el caso de la poligrafía respiratoria su utilización es fundamentalmente domiciliaria. Los datos existentes al respecto evidencian que se ha producido un cambio en el estándar de diagnóstico de la AOS. En Estados Unidos, los estudios domiciliarios ya suponen entre un 25-50% de los casos, con una tendencia marcada a realizar estudios con PSG de media noche en el ámbito hospitalario [109]. En el año 2013, el CMS estimaba que la utilización de procedimientos ambulatorios para el diagnóstico de AOS a nivel domiciliario alcanzaba los 18.000 estudios, cifra que ha ido aumentando desde el año 2008, cuando se estimó alrededor de los 7.000 estudios [106]. Estos datos reflejan la tendencia prioritaria de este tipo de procedimientos como pruebas de primera línea en pacientes con sospecha de AOS elevada en ausencia de comorbilidad. Esto ha supuesto un importante cambio en la estrategia diagnóstica en estos pacientes, con importantes repercusiones económicas y laborales [110].

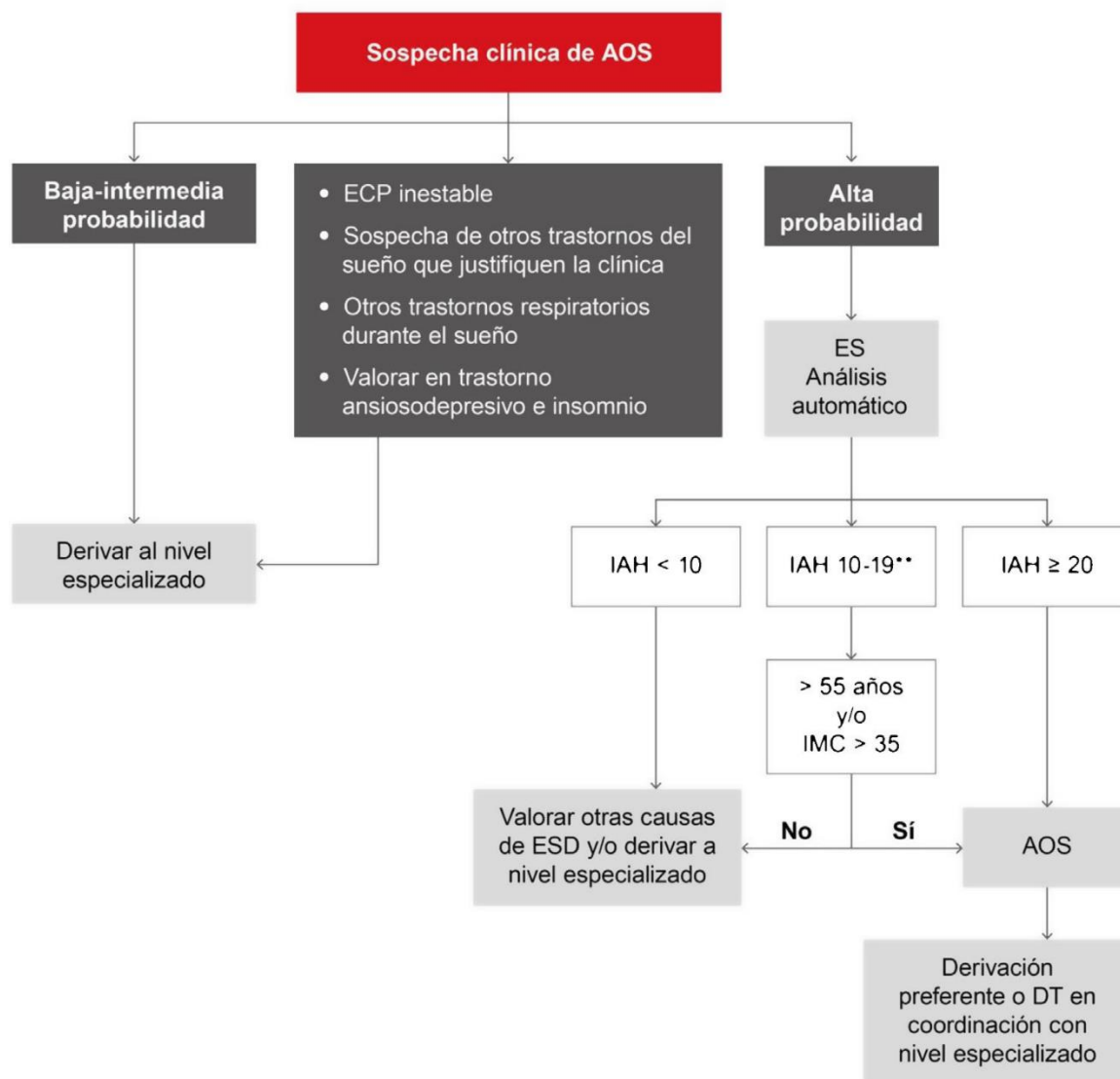
De igual forma, muchas sociedades científicas han incorporado el empleo de dispositivos portátiles a sus procedimientos diagnósticos, aunque no siempre hacen referencia al lugar donde debe realizarse el estudio [111]. En este sentido, siendo una enfermedad de alta prevalencia, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en el Documento Internacional de Consenso [3], propone que la AOS debería ser manejada en función de los diferentes niveles asistenciales del sistema sanitario para poder satisfacer la demanda que genera [112]. Por este motivo, se proponen 2 algoritmos diagnósticos. A nivel de atención especializada (Figura 1), los pacientes con enfermedad respiratoria crónica moderada-grave, afección cardiovascular inestable, sospecha de otros trastornos del sueño que puedan ser la causa de síntomas o coexistir con la AOS, o algunos pacientes con trastorno ansioso-depresivo o insomnio son candidatos a estudio mediante polisomnografía. Los pacientes con baja probabilidad, según la valoración experta, pueden ser subsidiarios de seguimiento y corrección de otros factores influyentes o puede decidirse

efectuar una PSG o poligrafía respiratoria. Aquellos con probabilidad intermedia a alta pueden ser evaluados mediante poligrafía respiratoria. Se propone un segundo algoritmo para la atención primaria (Figura 2), donde los pacientes con alta probabilidad por hipersomnolencia ( $Epworth \geq 12$ ) podrían ser evaluados mediante estudios simplificados con dispositivos de uno o 2 canales basados en oximetría y/o flujo aéreo mediante sonda de presión [113].



**Figura 1.** Algoritmo propuesto para el diagnóstico de pacientes con sospecha de AOS a nivel especializado [3].

DT: decisión terapéutica; ECP: enfermedad cardiopulmonar; ESD: excesiva somnolencia diurna; IAH: índice de apnea-hipopnea; PR: poligrafía respiratoria; PSG: polisomnografía. \*Se define intermedia-alta probabilidad por la presencia de ESD ( $Epworth > 10$ ) y 2 de los siguientes 3 criterios: ronquido intenso habitual, despertares asfícticos o apneas observadas y/o hipertensión arterial.



**Figura 2.** Propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de AOS en atención primaria en coordinación con el laboratorio de sueño de referencia [3].

DT: decisión terapéutica; ECP: enfermedad cardiopulmonar; ES: estudio simplificado (uno o 2 canales correspondientes a presión nasal y oximetría); ESD: excesiva somnolencia diurna; IAH: índice de apneas-hipopneas; IMC: índice de masa corporal. \*Se define alta probabilidad de AOS por la presencia de ESD con Epworth  $\geq 12$  y 2 de los siguientes 3 criterios: ronquido alto habitual, despertares asfícticos o apneas observadas y/o hipertensión arterial. \*\*En estos casos puede ofrecerse la opción de un análisis manual del registro por parte del laboratorio de sueño coordinador para un diagnóstico más preciso.

Como se desprende de las recomendaciones de la AASM, el empleo de dispositivos simplificados portátiles en el complejo contexto de la AOS, no solamente se ha centrado en la búsqueda de métodos simplificados de ayuda al diagnóstico, sino también, en su incorporación al protocolo de tratamiento, fundamentalmente ligado a la utilización de



CPAP automáticas.

De forma similar, su aplicación también se ha extendido al desarrollo de otros modelos de atención [114], bien centrados en el paciente, en donde pueden desempeñar un papel importante las empresas especializadas en *homecare*, o bien centrados en la extensión de los métodos diagnósticos a otros profesionales de la salud, como es el caso de Atención Primaria o la incorporación de personal de enfermería [45, 79, 115, 116]. En este sentido, es de gran importancia implicar de una forma directa a los médicos de atención primaria en la gestión del proceso, especialmente en su aspecto diagnóstico y de seguimiento del paciente. Ahora bien, el paso de los modelos teóricos a la vida real implica, por una parte, la selección de un perfil adecuado de pacientes, así como una formación por parte del médico de atención primaria para el adecuado manejo de los mismos.

Dentro de este enfoque, Whitelaw *et al.*, en 2005, evaluaron la capacidad de predicción de los médicos para estimar el resultado del tratamiento con CPAP en relación con la calidad de vida entre pacientes diagnosticados mediante PSG y los diagnosticados mediante oximetría domiciliaria, no encontrando diferencias [115].

Por todo ello, en los últimos años se está produciendo un importante cambio en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con AOS [116].

#### 1.5.2.1. Tipo 1. Polisomnografía estándar

En este grupo se incluye la PSG nocturna convencional. Es la prueba de referencia para el diagnóstico de todos los tipos de trastornos respiratorios del sueño [117, 118]. La PSG consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y respiratorias que permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño, así como identificar los diferentes eventos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica. Este tipo de estudios deben realizarse exclusivamente en el hospital y de forma vigilada por un técnico

de sueño. Cuenta con un registro de al menos 7 canales entre los que se incluye electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG), electrocardiograma (ECG) o FC, flujo aéreo, esfuerzo respiratorio, saturación de oxígeno en sangre (SpO<sub>2</sub>) y EMG tibial, si bien habitualmente se registran hasta 16 canales. Para valorar la actividad electroencefalográfica se debe incluir al menos dos derivaciones, habitualmente las centrales derecha e izquierda (conocidas como C3 y C4 en el sistema de referencia internacional 10-20) y preferiblemente también las derivaciones occipitales (O1 y O2), que permiten caracterizar mejor la actividad alfa y la transición de la vigilia al sueño. Además, para reconocer las fases de sueño se necesita registrar los movimientos oculares o EOG y el tono muscular o EMG, habitualmente en el mentón. También, es muy conveniente emplear electrodos (de cazoleta o piezoeléctricos) que permitan recoger los movimientos de las extremidades inferiores. Asimismo, se considera necesario incluir sensores que permitan establecer la posición corporal y el registro mediante vídeo [118].

El estudio de los parámetros respiratorios y cardíacos incluye el registro de SpO<sub>2</sub> mediante un pulsioxímetro, el registro del esfuerzo respiratorio mediante bandas toracoabdominales y la medida del flujo nasobucal mediante sonda de presión y/o termistor [38].

La PSG deberá realizarse en horario nocturno o en el habitual de sueño del sujeto, de forma basal, con un registro no inferior a 6.5 h (8 - 12) y que incluya por lo menos 180 min de sueño [83]. Con estos parámetros se identifican las diferentes fases de sueño en períodos de 30 segundos denominados épocas (*epoch*) según los criterios internacionalmente aceptados para la estadificación del sueño [58]. Con respecto a los eventos respiratorios, el principal parámetro a medir es el IAH, que se calcula como el número total de apneas e hipopneas realizadas respecto del tiempo total de sueño. Desde un punto de vista polisomnográfico, la apnea se define como la reducción del flujo aéreo de más del 90%

(medido mediante el termistor) de una duración superior o igual a 10 segundos durante el sueño. La definición más aceptada de hipopnea se corresponde con la reducción del flujo aéreo del 30% - 90% (medido mediante cánula nasal) superior o igual a 10 segundos que cursa con una disminución de la SpO<sub>2</sub> en sangre mayor o igual al 3 % y/o un microdespertar transitorio (*arousal*) [58].

Existen tres tipos diferentes de apneas/hipopneas: obstructivas, centrales y mixtas. Las apneas obstructivas son las más frecuentes y se caracterizan por el cese o disminución del flujo aéreo en la boca y/o nariz a pesar de los movimientos respiratorios de la caja torácica que luchan contra una obstrucción situada en la región faríngea. En los eventos centrales, el cese o disminución del flujo aéreo naso-bucal se acompaña del cese o disminución de la actividad de los músculos respiratorios, mientras que, en las mixtas, la apnea es inicialmente central y posteriormente adquiere características de obstructiva [58].

La presencia de un IAH  $\geq 5$  e/h de sueño acompañado de síntomas clínicos se considera anormal y presentar un IAH  $\geq 30$  e/h está asociado con un aumento del riesgo cardiovascular (36). Con respecto a la clasificación por gravedad de la AOS, se establecen los siguientes niveles: leve ( $5 \leq \text{IAH} < 15$  e/h), moderado ( $15 \leq \text{IAH} < 30$  e/h) y grave (IAH  $\geq 30$  e/h) [83].

La AOS es la principal indicación para la realización de un estudio polisomnográfico. Sin embargo, también puede ser útil para valorar la hipoventilación nocturna, así como enfermedades no respiratorias como la narcolepsia, evidencia de movimientos periódicos de las piernas, fenómenos convulsivos y parasomnias.

Aunque en los últimos años se han producido importantes avances tecnológicos, la PSG sigue caracterizándose por su laboriosidad y complejidad, junto al requerimiento de tener una infraestructura adecuada y un personal capacitado. Los modernos sistemas

digitales de PSG difieren sustancialmente de los antiguos equipos analógicos de registro en papel, siendo más fácil registrar períodos prolongados, analizar y tratar las señales adquiridas en crudo y analizarlas posteriormente. A pesar de todos estos avances, los registros deben ser revisados y analizados manualmente, ya que hasta el momento ningún sistema automático de lectura de sueño ha ofrecido resultados fiables, especialmente en el área electroencefalográfica [58].

Con objeto de reducir los costes asociados y disminuir las listas de espera, en algunas Unidades del Sueño se realiza la PSG durante una primera parte de la noche (al menos 3 horas) y si el IAH es mayor o igual a 15 e/h se emplea la segunda parte de la noche para realizar una titulación con CPAP (estudios de media noche) [109].

Aunque el procedimiento diagnóstico de referencia para la AOS es la PSG, su empleo no ha estado exento de críticas, puesto que tiene implícitas una serie de limitaciones. En primer lugar, se acepta la existencia de una variabilidad [119], la mayoría de las veces atribuida a un efecto de primera noche [120], en el que el paciente puede presentar un aumento de la latencia al sueño y a la fase REM, un incremento del sueño ligero y del número de despertares, así como una disminución de las fases de sueño profundo y de la fase REM. Esto ha hecho que la sensibilidad de la PSG se encuentre alrededor del 75% - 88% [120]. Por otra parte, se incluyen como limitaciones el hecho de realizar la estadificación fundamentalmente por criterios cualitativos, una falta de criterios bien definidos, y la existencia de una variabilidad interobservador [119]. Por otra parte, si bien el parámetro más importante es el IAH, no hay un claro acuerdo acerca del dintel que permite establecer la enfermedad y su gravedad y, además, existe una falta de correlación entre el IAH y los síntomas del paciente, como la somnolencia excesiva diurna [46]. Otro aspecto ampliamente debatido hace referencia a los distintos criterios utilizados para clasificar los eventos respiratorios, especialmente las hipopneas [58]. Ya en el año 1992,

Douglas *et al.* estudiaron de forma consecutiva a 200 pacientes con sospecha de AOS y evidenciaron que la supresión de las variables neurofisiológicas no cambiaba sensiblemente el diagnóstico [121].

#### 1.5.2.2. Tipo 2. Polisomnografía ambulatoria

En la PSG ambulatoria se registran un mínimo de 7 canales, incluyendo EEG, EOG, EMG mentoniano, ECG o FC derivada de la pulsioximetría, flujo aéreo, esfuerzo respiratorio, SpO<sub>2</sub> y EMG tibial. El sensor de posición es opcional. Son estudios que no requieren la vigilancia de un técnico y se realizan en el propio domicilio del paciente, siendo empleados fundamentalmente en estudios de investigación.

Se utilizan como alternativa a la PSG hospitalaria, ya que proporcionan la mayoría de los datos que pueden obtenerse en el hospital, mientras que los pacientes duermen en su entorno habitual de descanso. Los costes iniciales son menores que en un laboratorio [122]. Sin embargo, este tipo de prueba tiende a sobreestimar la AOS leve-moderada y subestimar la AOS grave [123]. También hay una tasa de fracaso de hasta un 20%, debido a la pérdida de información [122, 124], especialmente de las señales neurofisiológicas. La monitorización en tiempo real de la PSG ha demostrado reducir las tasas de fracaso, aunque con mayores costes [124]. La llegada de servicios de telemonitorización más baratos, podría surgir como una alternativa para la PSG hospitalaria [46].

Diversos trabajos han mostrado la posibilidad de realizar estudios polisomnográficos completos en el propio domicilio del paciente [123, 125]. El hecho de realizar una PSG estándar permite obtener una información completa de la estructura del sueño. Teóricamente pueden proporcionar estudios con una mejor calidad del sueño, al dormir el paciente en su domicilio, aunque la calidad técnica del registro puede ser inferior al poder perderse la señal con mayor facilidad.

En el año 2000, Portier *et al.* compararon la utilidad de la PSG domiciliaria frente a la PSG hospitalaria, analizando para ello una población compuesta por 103 pacientes. La estadificación de las fases de sueño y la calidad del sueño fueron similares en ambas pruebas. No obstante, la PSG domiciliaria no fue eficaz en el 33% de los casos [126].

Carpentier *et al.* en 2014 realizaron un estudio prospectivo cuyo objetivo era determinar la viabilidad de la PSG domiciliaria en pacientes con sospecha de trastornos neurológicos del sueño. Para ello, los pacientes realizaron una PSG domiciliaria vigilada por un técnico durante una noche. Se consideró que el registro era válido si con el estudio EEG se podían determinar las fases del sueño en más del 66% del registro y si al menos un canal respiratorio y la oximetría eran correctamente registrados durante al menos un 66% del tiempo total del registro. La población de estudio estaba compuesta por 48 pacientes. El 72.9% de los registros fueron válidos. Un 27.1 % de los registros de EEG se perdieron y un 14.6% de los registros respiratorios no fueron válidos. Por tanto, los autores concluyeron que la PSG domiciliaria realizada para diagnosticar trastornos neurológicos del sueño era factible, con un coste asequible y con una calidad de registro alta. No obstante, indicaron que serían necesarios estudios adicionales para medir el verdadero impacto médico-económico de la realización de exploraciones domiciliarias en el contexto del diagnóstico de trastornos neurológicos del sueño [127].

Recientemente, Park *et al.* en 2015, han estudiado la validez de un dispositivo portátil tipo 2 (*Embletta X100*) en el domicilio del paciente. Para ello, han comparado el análisis automático frente al manual en una población de 116 pacientes. El análisis automático se correlacionó de forma moderada con el análisis manual. Sin embargo, el análisis automático tendía a infraestimar el IAH comparado con el análisis manual [128].

Brockmann *et al.* en 2013 investigaron la posibilidad de realizar polisomnografías domiciliarias para el diagnóstico de AOS infantil. Para ello, estudiaron una población

compuesta por 101 niños. Hasta en un 93% de los casos, los registros fueron válidos, con un tiempo libre de artefactos de 461 minutos. Ni la edad, ni el sexo, ni el IAH fueron asociados de forma significativa con la interpretación de los registros. Los autores concluyeron que la PSG domiciliaria mostraba una alta interpretabilidad y que su alta factibilidad técnica podría ayudar a mejorar las técnicas de *screening* en el diagnóstico de AOS en niños [129].

Otra opción es la monitorización remota del registro polisomnográfico, que ha sido evaluada en los últimos años como una alternativa a la PSG convencional. Kristo *et al.* implementaron y validaron un sistema de telemedicina, utilizando para transmitir los datos un sistema de transferencia de ficheros por Internet mediante *File transfer protocol* (FTP). Este procedimiento demostró ser técnica y clínicamente factible, con una buena relación entre el coste y su efectividad y con utilidad clínica para mejorar el acceso de los pacientes a las unidades del sueño [130]. De forma similar, Gagnadoux *et al.* han comparado en diferentes estudios un sistema telemédico de PSG y otro de PSG domiciliaria, demostrando su viabilidad en el diagnóstico de la AOS. Estos mismos autores compararon la efectividad y los costes de ambos sistemas mediante un ensayo cruzado en una población compuesta por 99 pacientes consecutivos, los cuales realizaron las dos pruebas en noches consecutivas y en un orden aleatorio. Las grabaciones no fueron válidas en el 11.2% de los estudios telemédicos de PSG y en el 23.4% de las PSGs domiciliarias. El coste de la PSG telemédica fue estimado en 292 €, mientras que el de la PSG domiciliaria lo fue en 183 €. Por tanto, parece que la implantación de una estrategia basada en la PSG en domicilio tiene un coste menor que la sustentada en una estrategia de telemonitorización. Con respecto a la satisfacción del paciente, que fue valorada mediante un cuestionario proporcionado a los 65 pacientes en los que los dos estudios (telemédico y domiciliario) fueron legibles, el 55% de los sujetos eligió la PSG telemédica, mientras que el 41% prefirió la PSG domiciliaria. Por

tanto, aunque era un 159% más cara, la PSG basada en la telemedicina era superior a la PSG domiciliaria en las preferencias de los enfermos [131].

### 1.5.2.3. Tipo 3. Test de apnea del sueño portátil modificado

Este tipo de equipos precisa un mínimo de 4 tipos de señales, incluyendo movimientos ventilatorios o flujo aéreo (un mínimo de 2 canales para el flujo aéreo y/o movimientos respiratorios), una variable cardíaca (ECG o FC) y la SpO<sub>2</sub>. Son los sistemas portátiles más comúnmente utilizados, en los que se incluye la poligrafía respiratoria, y tienen alta sensibilidad y especificidad cuando se utiliza en pacientes con una probabilidad elevada de padecer AOS moderado-grave [132, 133]. Un reciente estudio ha evaluado el grado de concordancia y el grado de correlación entre la polisomnografía nocturna y la poligrafía respiratoria, evidenciando un índice de correlación de 0.82, una tasa de discordancia de 0.21 y de forma global una tasa de error diagnóstico del 39% [134].

En este tipo de estudios no se registra la actividad cerebral. En consecuencia, no se conoce la calidad y la cantidad de sueño, por lo que el número de eventos no puede dividirse por el número de horas de sueño, sino por el tiempo de registro en cama, ni tampoco se pueden determinar las hipopneas en base a los *arousals*, por lo que este procedimiento tiende a subestimar la gravedad de la AOS. Sin embargo, es posible inferir la presencia del sueño con la ayuda de otros canales, como el de ronquido, la posición, las bandas de esfuerzo toracoabdominal o bien la ausencia de movimiento mediante la actimetría o de la propia oximetría [135]. No se requiere la presencia de un técnico durante la grabación, por lo que puede realizarse en cualquier lugar, habitualmente en el domicilio del paciente. El análisis debe ser realizado por un experto en sueño y de forma manual.

La PR ha ido progresivamente introduciéndose en la práctica clínica y en la actualidad es aceptada por la mayoría de las sociedades científicas para el diagnóstico de la AOS en



pacientes con alta sospecha y sin enfermedades asociadas. La principal ventaja de la PR es que se trata de un método más simple y barato que la PSG. Puede realizarse tanto de forma vigilada en el propio hospital, como de forma no vigilada en el domicilio del paciente o bien aprovechando las posibilidades que ofrecen los sistemas de telemedicina. Así, Coma Del Corral *et al.* evaluaron la utilidad de la PR transmitida vía telemática con respecto al registro convencional, objetivando que el uso de la PR mediante telemedicina es útil para establecer un diagnóstico de AOS [136]. Es importante indicar que en pacientes sintomáticos con resultados negativos en el sistema portátil tipo 3, es recomendable realizar la PSG hospitalaria durante toda la noche [83].

No existe una clara normativa con respecto al análisis de los resultados ofrecidos por este tipo de equipos. En ocasiones, se hace referencia al resultado denominándolo IAH, al igual que ocurre en la PSG, mientras que otros autores utilizan el término índice de disturbio o alteraciones respiratorias (RDI).

Los polígrafos respiratorios han presentado un enorme desarrollo tecnológico al igual que ha sucedido con la PSG. En la actualidad, hay una gran cantidad de equipos comercializados y de configuración muy variable, ya que pueden integrar de cuatro a diez canales, con una clara tendencia a una reducción del tamaño y peso [137]. Ahora bien, se recomienda que las características técnicas de los sensores utilizados sean idénticas a las empleadas en la PSG.

Así, a modo de ejemplos, el equipo *eXim* permite el registro de 6 canales: flujo oronasal mediante termistor, movimientos torácicos por pletismografía de impedancia, posición corporal con sensor de posición, ronquido mediante micrófono, frecuencia cardíaca y SpO<sub>2</sub> a través de pulsioximetría [138]. El *WatchPAT* es un dispositivo de monitorización portátil que mide el tono arterial periférico, la frecuencia cardíaca, la actigrafía y la oximetría [139].

En 2011, Cheliout-Heraut *et al.* presentaron un estudio en el que 90 pacientes con sospecha de AOS realizaron una PSG hospitalaria y al mismo tiempo un registro con un dispositivo tipo 3 llamado *Somnolter*, que mide el flujo nasal, los esfuerzos torácicos y abdominales (banda torácica y abdominal), la SpO<sub>2</sub>, la frecuencia cardíaca, la posición corporal y los movimientos mandibulares. El objetivo era comparar el IAH de la PSG y el IAH automático del dispositivo *Somnolter*. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) entre ambos IAH fue bueno (0.95) con una sensibilidad del 83.6% y una especificidad del 81.8% [132]. Posteriormente, en 2014, Cattrysse *et al.* también estudiaron este dispositivo, concluyendo que es considerado como método de ayuda en la selección de pacientes con alto riesgo de presentar una AOS [133].

#### 1.5.2.4. Tipo 4. Equipos con menos de 4 canales

Los dispositivos de monitorización portátiles tipo 4 suponen la expresión máxima de la simplificación del proceso diagnóstico de la AOS. Este tipo de equipos registran la grabación continua de una o dos señales, generalmente la SpO<sub>2</sub> y/o el flujo aéreo. 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. Igualmente incluye el sistema *watchPAT* [140].

Este tipo de estudios pueden utilizarse tanto en un entorno hospitalario como en el domicilio del paciente. Aunque las recomendaciones de la AASM de 2007 concluyeron que había insuficiente evidencia para apoyar el uso de los dispositivos portátiles tipo 4 en el diagnóstico de la AOS, estudios posteriores apoyan su empleo. Así pueden ser útiles para mejorar el manejo de la AOS si se utilizan en pacientes adecuadamente seleccionados con una prueba pre-test de alta probabilidad de enfermedad a través de cuestionarios clínicos [141].

En las últimas décadas se ha producido un enorme avance tecnológico, lo que ha permitido la aparición de una gran cantidad de sistemas de ayuda al diagnóstico de la AOS. Una de las principales ventajas de las nuevas tecnologías es que la mayoría de los dispositivos desarrollados permiten realizar estudios fuera del hospital [142]. Este interés por llevar la capacidad diagnóstica al domicilio del paciente no está exclusivamente relacionado con las limitaciones típicas intrínsecas a la PSG, como son la complejidad, coste y laboriosidad de su interpretación, sino también con la propia tendencia de la medicina en las últimas décadas, independientemente del país que analicemos. Así, se han producido cambios en la forma de gestionar la sanidad, con una tendencia a pagar por procedimiento en lugar de pagar por estancia en el hospital y a tener una gestión enfocada a maximizar la coste-eficacia, lo que ha dado lugar a favorecer una medicina más próxima al paciente. La innovación tecnológica va ligada a alcanzar una mayor eficiencia. Las nuevas tecnologías deben estar enfocadas a reducir los costes de uso y a facilitar el acceso a las mismas de un número mayor y creciente de pacientes, así como su utilización por parte de profesionales no especializados en trastornos respiratorios del sueño.

Por otra parte, además de facilitar desde un punto de vista técnico la realización de estudios relacionados con el sueño, la mayoría de los equipos cuentan con un software que permite analizar de forma automática el registro efectuado. La precisión proporcionada por este tipo de análisis es muy variable, por lo que siempre se aconseja tener acceso a las señales registradas para valorar la calidad del registro y realizar un análisis manual en caso de que sea necesario [143]. Tiihonen *et al.* evidenciaron que un porcentaje significativo de pacientes con AOS leve-moderado eran etiquetados como falsos negativos al considerar exclusivamente el análisis automático [144]. Sin embargo, el análisis automático seguido de una corrección manual del mismo es útil y coste-efectivo como alternativa a la PSG en pacientes con AOS grave [145].

En los sistemas de tipo 4, al igual que sucede con los sistemas de tipo 3, los eventos se miden por hora de grabación en lugar de por hora de sueño y, por tanto, potencialmente pueden subestimar la gravedad de la AOS si hay periodos prolongados de vigilia en la noche. También puede haber pérdida de datos, lo que obligaría a repetir el registro.

Existen en el mercado comercializados una gran cantidad de dispositivos. La mayoría estos equipos disponen de una interfaz sencilla y fácil de utilizar, con una pantalla de visualización que permite mostrar los sensores a utilizar y los diversos indicadores con las opciones disponibles. Pueden programarse para que inicien y finalicen el registro automáticamente, de forma que se reduzca la interacción directa con el paciente, minimizando así el riesgo de que éste se olvide de configurarlo. La mayoría de estos equipos incorporan una memoria que permiten la realización de estudios durante varias noches. Además, en ocasiones incluyen software de análisis, compatible con equipos de nivel 1.

Muchos de estos equipos han sido validados con respecto a la PSG en el propio hospital. Así, Jiménez *et al.* evaluaron la utilidad del *Oxyflow*, un dispositivo portátil tipo 4 con 3 canales, que mide el flujo aéreo, la oximetría y la frecuencia cardiaca, comparándolo con la PSG. Ambas pruebas se realizaron simultáneamente en el hospital. Para ello, analizaron 62 sujetos y obtuvieron un AUC de 0.90 para un IAH  $\geq 10$  e/h, 0.94 para un IAH  $\geq 15$  e/h y 0.96 para un IAH  $\geq 30$  e/h. La lectura manual no fue mejor que el análisis automático [146].

Posteriormente, Heneghan *et al.* en el año 2008 realizaron un estudio prospectivo en el que combinaron el ECG y la oximetría (*Holter-oximeter*) comparado con la PSG, realizadas ambas pruebas en el hospital, en una población compuesta por 59 adultos. Se realizó un análisis automático, alcanzando una sensibilidad del 95.8% y una especificidad del 100%, con un LR+  $> 20$  y una razón de verosimilitud negativa (LR-) de 0.04. La correlación entre el IAH estimado y el manual de la PSG fue de 0.95 ( $p$ -valor  $< 0.001$ ).

Estos autores concluyeron que la utilización conjunta de ambas señales es una herramienta útil para identificar pacientes con AOS [147].

En el año 2013, Yan *et al.* estudiaron la utilidad de un dispositivo tipo 4 con medición del canal de flujo nasal, SpO<sub>2</sub> y esfuerzo respiratorio comparado con la PSG. Ambas pruebas fueron realizadas en el hospital, aunque no se desarrollaron simultáneamente. La sensibilidad del dispositivo fue del 94.8% y la especificidad del 75.0%. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el IAH de ambos métodos diagnósticos [148].

Zou *et al.* realizaron en el año 2015 un estudio hospitalario para evaluar la eficacia de un dispositivo portátil de 2 canales (*SleepView*) en la detección de AOS en la población China. Los resultados se compararon con la PSG hospitalaria, obteniendo buena concordancia entre ambos procedimientos. El IAH obtenido por el *SleepView* fue mayor que el de la PSG, 33.2 e/h (10.5 - 53.3) *versus* 19.2 e/h (5.2 - 53.6). La sensibilidad y especificidad del *SleepView* para un diagnóstico positivo de AOS (IAH en PSG  $\geq$  5 e/h) fue 80.28% y 95.45%, respectivamente, para un punto de corte de IAH estimado igual a 16.8 e/h. El AUC para los IAHs en PSG de 5, 15 y 30 e/h fue de 0.923, 0.924 y 0.979, respectivamente. Cuando el IAH y el índice de desaturación de oximetría (ODI) calculados por el *SleepView* se combinaron con el perímetro de la cintura, el nuevo modelo predictivo mostró un mayor rendimiento diagnóstico, alcanzando una sensibilidad de 92.96% y una especificidad del 95.45% para un IAH en PSG de 5 e/h, así como un AUC de 0.983 [141]. Los resultados, por tanto, sugieren que el dispositivo *SleepView* parece tener una precisión diagnóstica de AOS aceptable en la población China, especialmente en el grupo de AOS severo. Además, un modelo predictivo práctico que comprendía el perímetro de la cintura, el ODI y el IAH obtenidos con el *SleepView* fue incluso altamente eficaz para la detección de AOS leve.

El registro del flujo aéreo mediante una sonda de presión nasal se ha propuesto como una alternativa más económica y accesible a la PSG para el diagnóstico de AOS, como es el caso del *ApneaLink<sup>TM</sup>* (*Resmed, Sydney, Australia*) [149, 150]. Erman *et al.* obtiene con este procedimiento una sensibilidad del 73,1% y una especificidad del 91% para detectar un IAH > 15 en poblaciones de riesgo [151].

Un aspecto de gran importancia en lo referente a la utilidad y efectividad reales de los procedimientos ambulatorios es el análisis de coste-eficacia. En los pocos estudios existentes al respecto, se ha evidenciado que el manejo en régimen ambulatorio de los pacientes con alta probabilidad pre-test de padecer AOS, era igual de efectivo a nivel de respuesta clínica, de adherencia al tratamiento y de coste-eficacia [152] que el estudio mediante técnicas y medios propios de las Unidades de Sueño hospitalarias [79, 124, 153]. A pesar de ello, sigue existiendo un gran debate acerca del diagnóstico ambulatorio en estos pacientes [154, 155]. En este contexto de reducción del coste de diagnóstico y de incremento de la accesibilidad al mismo, se han ido describiendo en la literatura muy diversas alternativas. Sin embargo, su aplicación en la práctica real es todavía uno de los mayores problemas, donde debe asegurarse el conocimiento de los profesionales para tratar de forma segura y correcta a estos pacientes.

En la mayoría de las publicaciones existentes al respecto se hace constante referencia al elevado coste de la PSG. Sin embargo, apenas hay estudios al respecto. En una reciente publicación realizada en diversos países europeos, se estimaba que el tiempo necesario para evaluar una PSG era de 2 horas para un médico especialista, mientras que un técnico formado precisaría 3 horas. En el caso de la PR, el tiempo estimado era de 1 hora y 1.5 horas, respectivamente [156].

Los estudios domiciliarios van a tener como principal ventaja incrementar la accesibilidad al diagnóstico y, en segundo lugar, reproducir un sueño más cotidiano, ya que

el paciente duerme en la cama de su propio domicilio. Aunque, de alguna forma, el equipo portátil puede perturbar la calidad del sueño, éste puede ser más representativo del día a día. Como inconvenientes, al tratarse de estudios no supervisados, clásicamente se cita como principal limitación la pérdida de señal, que se ha estimado alrededor del 10-15%, así como las dificultades que ofrece la accesibilidad al domicilio del paciente en algunas ocasiones [124].

En cuanto a la distribución del equipo, existe la posibilidad de que el paciente se lleve el equipo a su propio domicilio, devolviéndolo posteriormente a la unidad o, en ocasiones, las empresas contratadas para las terapias respiratorias domiciliarias desempeñan esta función. La intervención de un técnico en el domicilio del paciente ha sido propuesta por algunos autores como la estrategia de menor coste, debido al alto porcentaje de estudios defectuosos asociados al manejo del equipo por el propio paciente [122]. El análisis del registro puede realizarse descargando los datos de la memoria del dispositivo o bien mediante la transmisión de éstos vía Internet.

Otro de los aspectos de mayor interés y más complejo es el análisis de concordancia entre los diferentes procedimientos de registro [157]. Los primeros estudios realizados se centraron en la concordancia de los diversos procedimientos diagnósticos realizados de forma vigilada, centrándose en alcanzar una buena concordancia con respecto al IAH de la PSG, si bien los estudios posteriores se han realizado fundamentalmente de forma no vigilada, en el domicilio del paciente. Los resultados obtenidos en la validación de los equipos han sido muy diversos.

En la mayoría de los estudios se ha hecho una comparación entre el rendimiento diagnóstico alcanzado en el hospital y el obtenido en el domicilio. Los resultados han sido variables, aunque, en general, la rentabilidad diagnóstica es menor en el domicilio. Este descenso se ha atribuido a las siguientes causas [124, 153, 158-160]:

- Menor relación tiempo de sueño/tiempo de registro.
- Menor tiempo en decúbito supino.
- Menor tiempo de registro total.
- Empleo de diferentes sensores.
- No poder evaluar la presencia de *arousals*, por lo que el marcar una hipopnea sólo depende de la desaturación acompañante.
- Pérdida de señal.
- Variabilidad noche a noche.
- Variabilidad del propio evaluador.
- Diferentes condiciones de registro (hospital/domicilio).
- Efecto de la primera noche en el estudio hospitalario.

Smith *et al.* han descrito que en el hospital los pacientes tienen más tendencia a dormir en decúbito supino. Otro aspecto de interés es la propia variabilidad noche a noche. Dicha variabilidad en el domicilio del paciente parece menor que la observada en los estudios hospitalarios [161]. Reichert *et al.* evaluaron la utilidad de un equipo portátil (*NovaSom*) en el hospital y durante tres noches consecutivas en el domicilio. El CCI entre los estudios realizados en el domicilio fue de 0.88, lo que supone una aceptable reproductibilidad [162]. También Davidson *et al.* describieron que no hay diferencias estadísticamente significativas en el IAH entre diferentes noches, pero identificaron variaciones entre individuos [163]. En 2014, Guerrero *et al.* realizaron un estudio en el que demostraron que 3 noches consecutivas analizadas con un dispositivo portátil tipo 3 en el domicilio y evaluadas por un especialista eran útiles para el diagnóstico de pacientes con sospecha pre-test de AOS leve a moderada con comorbilidades. Para ello, se tomó como estándar de referencia la PSG hospitalaria. La gráfica *Bland-Altman* demostró buena concordancia. El mayor AUC



(0.955) se alcanzó al emplear como umbral de diagnóstico de AOS un IAH  $\geq 5$  e/h en PSG. En el estudio de costo-eficacia, el sistema portátil resultó ser el más adecuado. Los autores no encontraron diferencias entre los tres estudios realizados a nivel domiciliario [164]. Sin embargo, en sus conclusiones propusieron la realización del estudio más de una noche. En este contexto, algunos autores, recomiendan a la hora de validar estos tipos de registros, su utilización varias noches en el domicilio [160].

En otras ocasiones, es posible encontrar que el IAH obtenido en el domicilio es mayor que en el hospital debido a un efecto de primera noche, por codificar eventos cuando el paciente está despierto, por la toma de alcohol, mayor tiempo de sueño y mayor tiempo en REM en el domicilio, variabilidad noche a noche o por la propia variación del evaluador.

Uno de los principales inconvenientes a la hora de validar estos estudios es que, aunque se utilicen los mismos sensores, el tiempo de registro con el monitor portátil siempre va a ser mayor que el tiempo real de sueño (aportado por la PSG). En general, la concordancia es mayor en pacientes graves. En pacientes con AOS leve, el tiempo en decúbito supino y en REM son los principales determinantes del IAH.

### ***1.5.3. Desarrollo tecnológico en la evaluación de los trastornos respiratorios del sueño***

En los últimos años se ha producido un gran desarrollo tecnológico en relación con el diagnóstico de los trastornos del sueño [165]. Este desarrollo es consecuencia de un mayor conocimiento fisiopatológico de los trastornos del sueño, así como en el propio avance tecnológico, especialmente en áreas como el empleo de diversos sensores, simplificación de los registros y en los métodos de transmisión de los datos. El futuro diagnóstico y el tratamiento de la AOS tiende hacia un enfoque más personalizado, centrado cada vez más

en sus efectos sistémicos que incluye rasgos fenotípicos y biológicos y una individualización en cuanto a síntomas clínicos, presencia de ciertos biomarcadores y comorbilidades [166]. La tecnología innovadora emergente permite recopilar información más detallada mediante sensores mejorados y algoritmos sofisticados, que han ido incorporándose a los teléfonos inteligentes y tecnologías portátiles de uso omnipresente y que facilitan la detección domiciliaria de la AOS en poblaciones de riesgo, así como la adherencia al tratamiento.

Todo este desarrollo tecnológico y la necesidad de individualización ante la sospecha clínica de AOS requiere una reevaluación de los criterios diagnósticos y clasificatorios de la AOS para incluir factores que reflejen diferentes fenotipos clínicos y fisiopatológicos, y comorbilidades relevantes. De cara al futuro, la gestión debería estar vinculada al fenotipo clínico y fisiopatológico subyacente y evaluar factores adicionales al IAH, como los efectos sistémicos agudos y la comorbilidad relevante asociada [167].

#### *1.5.3.1. Enfoques novedosos para evaluar las métricas de saturación de oxígeno*

Las nuevas estrategias para el análisis del registro de la oximetría nocturna en pacientes con sospecha de AOS se han dirigido a su optimización mediante el procesamiento en profundidad y el automatizado de la señal [168-170] con objeto de maximizar su potencial diagnóstico. Así, se ha empleado el análisis de la serie de datos en el dominio del tiempo y de la frecuencia [171] de sus características morfológicas [172], en el análisis de eventos apneicos / hipopneicos repetitivos [169, 173] y especialmente en el análisis no lineal, que cuantifica la información relacionada con el orden temporal de los valores en la señal de oximetría [169, 173]. Este procesamiento facilita una mejor descripción de los eventos [169, 170, 173, 174], lo que ofrece un potencial alentador para la detección de AOS mediante pruebas en el domicilio del paciente [175-177]. Añadiendo un enfoque terapéutico

al ámbito domiciliario, Zhang *et al.* realizó en 2013 un estudio con 40 pacientes, empleando un modelo SVM para detectar y corregir eventos apneicos en tiempo real a través de la señal de oximetría portátil, un teléfono inteligente que implementaba la detección de los eventos de desaturación y una almohada ajustable, todos ellos comunicados mediante *bluetooth*. Los autores observaron que, usando este sistema, tanto la duración de la apnea del sueño como la cantidad de eventos se reducían en más del 50% [176].

Recientemente, Levy *et al.* han identificado, implementado y validado los principales procedimientos utilizados en el análisis de la señal de oximetría en pacientes con AOS. Se implementaron 44 procedimientos que fueron aplicados a las señales obtenidas en 3806 pacientes, creándose una “caja de herramientas” (*toolbox*) para su posible aplicación [178].

Además del propio desarrollo del análisis de las señales, ha adquirido una gran importancia el empleo de diferentes estrategias como el análisis de regresión [172, 179], algoritmos basados en *machine learning* [180] habiendo adquirido especial importancia las técnicas como el *deep learning*. Este tipo de algoritmos apenas se ha empleado en pacientes con sospecha de apnea obstructiva del sueño que presentan comorbilidades. Así, Aaronson *et al.* evidenció que la oximetría nocturna resulta útil para el diagnóstico, alcanzando una sensibilidad del 77% y una especificidad del 100% en la predicción de un IAH > 15 e/h en contexto de accidente cerebrovascular [181], resaltando que los pacientes que padecen AOS, presentan una recuperación deficiente y un mayor riesgo de mortalidad [182]. En insuficiencia cardíaca se alcanzó una alta sensibilidad (97%) pero escasa especificidad (32%), por lo que resultó ser una prueba útil de descarte [183]. En pacientes con obesidad mórbida, presenta buenos resultados, logrando un 100% de sensibilidad y 93% de especificidad en domicilio [184]. Se demostró que ODI4 puede predecir la AOS leve, moderada y grave en un estudio adicional de 475 pacientes quirúrgicos [185]. La AOS y la hipoxemia nocturna se observa comúnmente en pacientes con EPOC [186, 187] y el

tratamiento con CPAP solo se asocia con tasas de supervivencia más altas en pacientes con superposición AOS-EPOC [188]. En pacientes con AOS-EPOC (síndrome *Overlap*) escasamente se alcanzó una baja sensibilidad (59%) y especificidad (60%) [186], sin embargo, cuando se procesó mediante análisis automático fue capaz de identificar la AOS de moderada-grave independientemente de la presencia de EPOC [189].

A pesar de que los avances en la tecnología y el procesamiento de señales han ampliado el papel de la oximetría nocturna, persiste controversia, ya que por sí sola, demuestra una variabilidad significativa en la precisión del diagnóstico, con una sensibilidad informada que varía del 31 al 98% y una especificidad del 41 al 100% [168]. Parte de esta variabilidad puede ser explicada por el rango en la frecuencia de muestreo y la resolución de amplitud que se observa en los dispositivos actualmente disponibles [169] y también, por el análisis manual e interpretación, no automatizados, por parte de los médicos [190]. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones para respaldar el uso de la oximetría en el hogar como una única prueba de diagnóstico para la AOS, particularmente en aquellos pacientes con comorbilidades.

#### 1.5.3.2. *Señales cardiacas*

La determinación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) mediante el análisis del ECG ha sido empleada como método de ayuda al diagnóstico de la AOS, tanto en adultos como en niños [191, 192]. El ECG forma parte del registro habitual de la polisomnografía. Se han desarrollado softwares que permiten el análisis automático de la variabilidad de la frecuencia cardíaca [193], que algunos polígrafos ya han incorporado a su registro, con la ventaja de que pueden proporcionar información sobre la actividad autónoma cardíaca. Su determinación también se ha empleado para estimar las etapas del sueño [194]. Se puede obtener información adicional de las fluctuaciones en la amplitud del

QRS relacionadas con el movimiento de la caja torácica durante la respiración y que de forma conjunta podría ayudar al diagnóstico de la AOS [195].

Atri *et al.* emplean las señales electrocardiográficas durante el sueño, procesando la señal minuto-a-minuto, realizando un análisis biespectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV) y de señales respiratorias derivadas del ECG, tomadas como entradas de un clasificador SVM. En la fase de validación, el método propuesto alcanzó una precisión diagnóstica del 94.12%, una sensibilidad del 93.46% y una especificidad del 94.79%. Los autores concluyeron que el rendimiento diagnóstico de su metodología era mayor que el alcanzado por otras técnicas existentes y que, por lo tanto, podría usarse como herramienta de ayuda al diagnóstico automático de la AOS [196].

El ECG junto con la onda de presión arterial fotopleletismográfica medida con una sonda de dedo permite estimar el tiempo del tránsito de pulso (PTT) [197]. El PTT mide el tiempo requerido para que la onda de pulso arterial viaje entre dos puntos en el árbol arterial: desde el momento en que el pulso sale de la válvula aórtica (onda R en el ECG) hasta el momento en que llega a los vasos del dedo identificados por oximetría de pulso. La velocidad de la onda de pulso depende de la rigidez de los vasos, que está influenciada por los niveles de presión arterial, y tiene el potencial de identificar apneas y despertares [197].

La tonometría arterial periférica (PAT) permite una mirada más cercana a la onda de pulso como medida y es una de las herramientas de diagnóstico más sólidas disponibles. La amplitud de la onda está modulada por el tono simpático y los despertares se pueden estimar mediante caídas en la amplitud del pulso. Las etapas del sueño también se pueden estimar mediante el análisis de la frecuencia del pulso [198]. El dispositivo *WatchPAT<sup>TM</sup>* (*Itamar Medical, Ltd*) utiliza un algoritmo patentado que combina PAT, oximetría, monitorización de la FC y actigrafía para proporcionar una estimación del tiempo total de sueño y del RDI [199]. Se ha validado en varios estudios [198-200] presentando una concordancia y una

correlación elevada ( $r = 0.889$ ) entre los índices de sueño calculados por PSG en el laboratorio y los calculados con el dispositivo PAT [140], lo que lo convierte en una atractiva y confiable herramienta de diagnóstico de AOS.

Conociendo que la AOS es un factor de riesgo independiente de HTA diurna, y que sus episodios apneicos nocturnos pueden provocar elevación aguda de la presión arterial, se ha propuesto la monitorización ambulatoria de la presión arterial como marcador o herramienta de diagnóstico potencial de la AOS [54, 201]. Un meta-análisis sugiere que la AOS aumenta 1.5 veces la probabilidad de que la presión arterial no baje [202], observándose además una mayor frecuencia de caídas sistólicas inversas (73.5%) asociadas de forma independiente a la AOS [203]. Crinion *et al.*, encontraron un alto valor predictivo para la AOS moderada a grave en pacientes no seleccionados reclutados en una consulta de hipertensión que presentaron un patrón de presión arterial nocturna sin descenso [204].

Sin embargo, la medición de la PA ambulatoria habitual con un manguito neumático puede provocar despertares durante el sueño y no identificar los cambios rápidos de la presión que se observan en la AOS [205, 206], por lo que se propone la medición continua de la PA mediante fotopletomografía digital, que, a partir de un manguito en miniatura colocado en el dedo, proporciona una señal continua con curvas de presión, lo que permite la evaluación de la variabilidad de la misma [207].

Se ha desarrollado un nuevo reloj inteligente, *CareUp<sup>TM</sup>* (*Farasha Labs, París, Francia*) para estimar la presión arterial en tiempo real [208], validado en 44 sujetos, que representa una herramienta prometedora para la monitorización domiciliar de la presión arterial y de cribado para identificar pacientes con AOS, al tiempo que identifica y monitoriza la variabilidad de la misma, lo que podría ayudar a mejorar el tratamiento de la AOS y reducir el riesgo cardiovascular [205].

### 1.5.3.3. *Biomarcadores en AOS*

El estrés hipóxico crónico puede aumentar los niveles circulantes de mediadores bioquímicos de la inflamación o estrés oxidativo, como la proteína C reactiva (PCR), tumor factor de necrosis- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) que podrían tener potencial como marcadores de gravedad de la AOS [209, 2010].

El análisis del aliento espirado es una herramienta innovadora y no invasiva que permite la recopilación de una amplia gama de sustancias que proporcionan información sobre los procesos fisiopatológicos y metabólicos en numerosos trastornos como la AOS, en la que ha permitido conocer su metabolómica y sus consecuencias. La investigación adicional en esta área tiene un potencial novedoso y puede facilitar el diagnóstico temprano y ayudar a la monitorización terapéutica de la AOS [211].

### 1.5.3.4. *Dispositivos acústicos*

A pesar de que el ronquido es un síntoma frecuentemente referido por los pacientes con AOS y de que, por sí solo, tiene un valor limitado en la evaluación de la AOS, debido a su débil relación con el IAH [212], puede ofrecer una medida simple alternativa del IAH.

*BresoDXTM* (*BresoTec Inc., Toronto, Ontario, Canadá*) es un dispositivo portátil que registra el patrón de intermitencia de los sonidos respiratorios [213, 214] con una precisión diagnóstica entre el 88.9% y el 93.3% para un punto de corte del IAH de 5 a 15 con respecto a la PSG [215].

Más recientemente, *Zansors*® ha desarrollado un pequeño parche inalámbrico portátil con micrófono y acelerómetro que mide los patrones de respiración durante el sueño, con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 71% con respecto a la PSG. Con estos resultados, se observa que un sensor acústico tiene un mayor rendimiento diagnóstico

cuando se asocia con otras señales [216].

#### 1.5.3.5. *Actigrafía*

La inmovilidad es una característica predecible y distintiva del sueño en comparación con la vigilia. La actigrafía mide el movimiento corporal, a menudo, mediante un acelerómetro integrado en un reloj de pulsera, pudiendo estimar de forma inferencial ciclos diarios de sueño y vigilia en entornos de la vida real a gran escala, lo que puede ser útil en el diagnóstico y evaluación de la AOS. En 1995, la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño (AASM) concluyó que era útil como herramienta de investigación en el sueño [217] y, desde entonces, se han desarrollado tecnológicamente dispositivos ampliamente accesibles. En 2007, fue aceptada como una alternativa a la PSG para facilitar la monitorización prolongada del sueño [218-221].

Sin embargo, no es capaz de detectar con precisión las etapas del sueño, y tiene baja especificidad [222], tendiendo a sobreestimar el TTS y a subestimar el tiempo de vigilia [223]. Con las mejoras tecnológicas, es probable que su papel como señal indirecta evolucione y se convierta en parte de sistemas más complejos para evaluar la AOS.

#### 1.5.3.6. *Sistemas inalámbricos: biosensores en AOS*

El primer dispositivo inalámbrico para controlar el sueño se creó en Finlandia en 1980 utilizando láminas con sensores de presión en la cama del paciente que registraban el sueño, la FC y la respiración [224]. Desde entonces, se ha evolucionado sustancialmente mediante la tecnología digital en el procesamiento y la adquisición de señales, y con la inclusión de la oximetría.

En la búsqueda de test simplificados de AOS, se han desarrollado estudios basados en una estrategia *non-contact*, donde se adquiere información sobre el estado de la respiración



del paciente sin emplear sensores que estén en contacto con éste, de forma que la intrusividad es nula. En este tipo de estudios encontramos tanto los que registran los sonidos respiratorios mediante micrófonos [225-229], como los que emplean tecnologías de radio más avanzadas [20, 230-235].

En 2013, Dafna *et al.* evaluó la gravedad de la AOS basándose en el análisis de sonidos respiratorios durante el sueño utilizando un micrófono ambiental con una correlación de  $r=0.89$ , un error de IAH de 7.35 e/h y una concordancia diagnóstica del 77.3%, lo que muestra resultados alentadores y un método *non-contact* confiable, alternativo a la PSG [225]. A finales del mismo año, para optimizar el método de diagnóstico, entrenó y validó un clasificador *AdaBoost* en eventos acústicos de ronquidos y no ronquidos etiquetados manualmente, obteniendo una detección promedio del 98.2% con una sensibilidad del 98.0% (ronquido como un ronquido) y una especificidad del 98.3% (ruido como ruido). Este enfoque permite la detección y el análisis de los ronquidos de una noche completa para producir medidas cuantificadas útiles en el seguimiento objetivo de los pacientes [226]. En 2015, se analizó los ronquidos nocturnos mediante micrófono en la población china de Han con una precisión de 96.7%, 86.7%, 86.7% y 96.7% en pacientes sin AOS, con AOS leve, moderado y grave, respectivamente, y una correlación  $r = 0.950$  ( $p < 0.001$ ), en comparación con IAH de la PSG [227]. En 2019, se publicó un estudio de detección de señales de audio que demostró una tasa de precisión del 94.7 % a la hora de separar los eventos de apnea (apneas e hipopneas) de la respiración normal, enfoque útil para la detección de la gravedad de la AOS [228]. Teniendo en cuenta la baja disponibilidad de micrófonos de banda ancha para uso doméstico o aplicación en la población, Markandeya *et al.* explora el uso de los micrófonos del *smartphone* (Samsung Galaxy S3®) para detectar obstrucciones de la vía aérea superior en la banda de 20 Hz a 22 kHz, en 8 pacientes, obteniendo precisiones del 94 al 97 %, sensibilidades del 93 al 100 % y rango *kappa* de 0.86

a 0.91 [229].

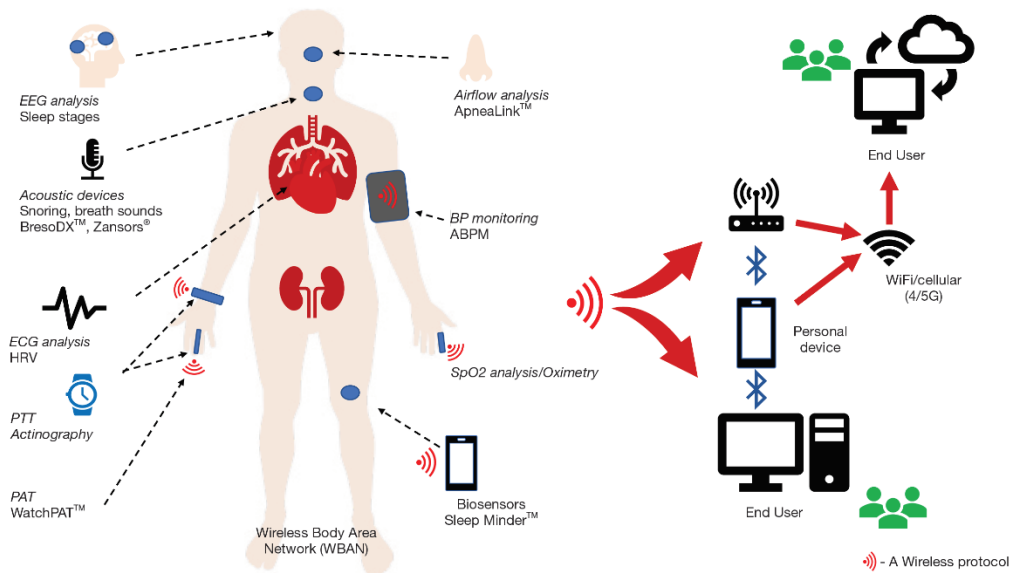
Las ondas de radiofrecuencia, similares a la tecnología de radar, pueden detectar el movimiento causado por la respiración y los latidos del corazón del paciente durante el sueño, incluso a través de la ropa de cama, lo que permite distinguir entre el sueño y la vigilia, y, entre la apnea del sueño y la respiración normal [230, 231]. *SleepMinder*<sup>TM</sup> (*ResMed Sensor Technologies*, Dublín, Irlanda) es un dispositivo inalámbrico y fácil de usar que, basándose en un sensor de movimiento multicanal por radiofrecuencia y un software de análisis integrado, interpreta el patrón de respiración y la calidad del sueño calculando la gravedad de la AOS [232], con una buena correlación con el IAH de la PSG [233] y la eficiencia del sueño (EE) [230]. En 2020, Crinion *et al.* demostró que es una eficaz herramienta de detección en pacientes de alto riesgo [234], prometedora y sencilla, aunque se necesitan más estudios de validación. En su artículo de 2020, Kang *et al.* es el primero en demostrar la utilidad del radar inalámbrico de banda ultra-ancha de radio (*impulse radio ultra-wideband, IR-UWB*) como herramienta *non-contact* para la detección de eventos respiratorios en el diagnóstico de AOS [20]. Poco después, Zhou *et al.* publicó un artículo de validación de la precisión del radar inalámbrico de banda ultra-ancha (UWB) para el diagnóstico de cribado de la apnea del sueño, realizado en 176 pacientes, con un coeficiente de correlación intraclase entre el IAH radar y el IAH PSG 0.98 ( $p < 0.001$ ), concluyendo que podría ser un dispositivo portátil fiable [235].

#### 1.5.3.7. Tecnología *smartphone*

A diferencia de la PSG, los *smartphones* están ampliamente disponibles, llevan incorporados sensores (como el acelerómetro -que actúa como un actígrafo moderno-, micrófono, entre otros), lo que supone un bajo riesgo de problemas de conexión o fallos en el registro. Además, tienen la opción de conectar dispositivos auxiliares que registran más

señales biológicas (FC, frecuencia respiratoria, sonidos respiratorios, entre otras). Con ello, se pueden adquirir datos del sueño de forma no invasiva ofreciendo novedosas oportunidades de monitorizar a los pacientes de forma pasiva e inalámbrica en su entorno habitual con coste bajo [229, 236], alimentando una base de datos en la nube y algoritmos sofisticados de ayuda al diagnóstico [237]. Muchos consideran que los teléfonos inteligentes son la mejor estrategia para monitorizar el sueño fuera de la configuración tradicional de PSG. La Figura 3 ilustra las señales biomédicas que pueden registrarse mediante tecnología móvil.

Las desventajas de los *smartphones* es que aún no están validados para su uso, no pueden detectar con precisión las etapas de sueño, presentan una mala correlación con la PSG, puede que se vean interferidos por el ruido ambiental de los entornos domésticos y, además, se requiere mayor duración de la batería. En la actualidad, no están regulados [238, 239].



**Figura 3.** Posibles señales fisiológicas para el diagnóstico y seguimiento de la AOS [167].

ABPM: monitorización ambulatoria de la presión sanguínea; BP: presión sanguínea; ECG: electrocardiograma; EEG: electroencefalograma; HRV: variabilidad del ritmo cardíaco; PAT: tonografía arterial periférica; PTT: tiempo de tránsito de pulso; SpO2: saturación de oxígeno en sangre.

## **Apps en medicina del sueño**

Las *Apps* en medicina del sueño son la forma más popular de consumo tecnológico y la más utilizada para mejorar o autocontrolar el sueño, ya que pueden proporcionar retroalimentación en tiempo real al consumidor, funcionando a través de los sensores integrados [240], monitorizar el sueño y tener funciones de alarma. Sin embargo, se carece de evidencia sólida para su uso [238, 241, 242] y hay una escasez de validación clínica con las tecnologías tradicionales del sueño (PSG, HSAT, actigrafía) [237, 243, 244]. Una revisión de 51 de estas aplicaciones en 2016 [245] encontró inconsistencias y falta de publicaciones científicas para respaldar la precisión de las aplicaciones. Aunque informan sobre la duración del sueño, los datos sobre la estructura del sueño no fueron fiables, y cada aplicación tenía su propio algoritmo patentado para relacionar la cantidad de movimiento detectado (acelerómetro) con etapas específicas del sueño.

De los pocos estudios que han comparado las aplicaciones de *smartphones* para seguimiento del sueño con la PSG, destacan el estudio, *Sleep Time*<sup>TM</sup> (Azumio, Inc., Palo Alto, CA, EE.UU.), *Sleep Cycle*<sup>TM</sup> (Northcube, Goteborg, Suecia) [246] y *Motion X 24 / 7*<sup>TM</sup> (Fullpower Technologies, Inc. Santa Cruz, CA, EE.UU.) [244], en los que no se encontró buena correlación con respecto a la eficiencia del sueño y la estructura del sueño [243], con una escasa especificidad, al igual que estudios anteriores [221, 247]. Similares resultados se obtuvieron en un estudio más reciente [248], que evaluó cuatro aplicaciones para teléfonos inteligentes (*Sleep Cycle-Accelerometer*<sup>TM</sup> (Northcube, Goteborg, Suecia), *Sleep Cycle-Microphone*<sup>TM</sup> (Northcube, Goteburg, Suecia), *Sense*<sup>TM</sup> (Hello, San Francisco, EE.UU.), *Smart Alarm*<sup>TM</sup> (*Plus Sports*, EE.UU.), los cuales utilizaban una combinación de sensores de sonido y movimiento.

Por el contrario, Tal *et al.*, con el sistema *EarlySense*<sup>TM</sup> (Israel) de monitorización inalámbrica con capacidad para detectar múltiples señales biomédicas (ronquido, FC,

movimiento), obtuvieron una precisión general del 88% en la detección de las etapas de sueño de 43 adultos [249]. Esto sugiere que se requieren múltiples señales para aumentar la precisión, poniendo de manifiesto las limitaciones de la actigrafía, especialmente en *Apps*, de los teléfonos inteligentes.

Recientemente se ha publicado un meta-análisis y revisión sistemática con objeto de establecer la utilidad diagnóstica de los *smartphones* en pacientes con AOS de carácter moderado-severo. Se incluyen once estudios, obteniendo una sensibilidad del 90%, especificidad del 88% y un área bajo la curva de 0.917. Dentro de los diversos tipos de *smartphones*, todos obtuvieron una buena sensibilidad (superior al 80%), lo que los hace útiles como método de *screening* en este grupo de pacientes [250].

Una de las 5 mejores aplicaciones en 2014 fue *iTunes*, un rastreador de sueño y un reloj despertador [236]. Actualmente, los datos de estas aplicaciones no están regulados para su uso como dispositivos médicos y se utilizan sin receta ni orientación clínica. Hasta la fecha, queda por determinar la precisión de estos datos cuando se utilizan como datos relacionados con la atención médica [238].

En la actualidad, las *Apps* no son alternativas adecuadas a la PSG en el diagnóstico de la AOS. Se necesitan más investigaciones sobre la validez de medición de estas aplicaciones y el desarrollo de algoritmos de sueño mejorados y más sofisticados, que en el futuro puedan mejorar la fiabilidad de estas aplicaciones.

### **Ronquidos y AOS a través de *Apps* para teléfonos inteligentes**

La grabación de sonidos durante el sueño permite potencialmente evaluar a los pacientes que no son conscientes de los ronquidos, que es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y síntoma de sospecha de AOS [251]. Nakano *et al.* midieron el ronquido a través del micrófono de un teléfono inteligente, obteniendo buena correlación con la PSG,

con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 94% para un IAH  $\geq 15$  eventos/h en el entorno del laboratorio [252]. Sin embargo, en el entorno doméstico, Stippig *et al.* examinó tres aplicaciones disponibles; *SnoreMonitorSleepLab*<sup>TM</sup> (Adactive AB, Suecia), *Quit Snoring*<sup>TM</sup> (Pointer Software Systems, Ltd. CA, EE.UU.) y *Snore Spectrum*<sup>TM</sup> (Zurlin Technologies, Melbourne, Australia) encontrando resultados limitados y variabilidad debido a la dificultad para distinguir entre el ronquido y los ruidos ambientales, con lo que no pueden reemplazar los dispositivos de detección actuales [253].

La adición de oximetría debería mejorar la precisión diagnóstica, aunque para ello se requieren dispositivos con mayor potencia de procesamiento, una mayor duración de la batería y algoritmos más detallados. En 2014, Al-Mardini *et al.* combinaron un sensor de oximetría externo (SpO<sub>2</sub>) con un acelerómetro (movimiento) y un micrófono (esfuerzo respiratorio) con una aplicación de teléfono inteligente para detectar AOS en 15 adultos, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85.7% en comparación con la PSG, clasificando la gravedad con una precisión del 87.5% [254]. En 2015, se desarrolló *SleepAp*<sup>TM</sup> [255], que utiliza los sensores internos del teléfono inteligente (audio, posición y actividad), un oxímetro de pulso externo y el cuestionario *STOP-BANG* [256] procesados mediante algoritmos específicos de aprendizaje automático, obteniendo una precisión de hasta el 92.2% para la AOS moderada-grave. Del mismo modo, Nakano *et al.*, en 2014 mostraron una alta correlación entre el teléfono inteligente y la PSG en términos de tiempo total de ronquido ( $r = 0.93$ ) e IAH ( $r = 0.94$ ) [252]. Daly *et al.* probaron *SleepCare*<sup>TM</sup> (*Sleepcare Technologies Inc.*, Canadá), también con oxímetro de pulso, obteniendo una precisión del 85.6% [257].

Los resultados puestos de manifiesto en los estudios existentes hasta la fecha revelan que aún se necesita más investigación para validar el uso de la tecnología *smartphone* en el entorno de la vida real, y sugieren que, para producir una aplicación robusta y confiable, se

necesita la combinación de más de un sensor y algoritmos automáticos perfeccionados, teniendo en cuenta que, además, una evaluación subjetiva del sueño tal vez sea una herramienta de detección útil.

#### 1.5.3.8. *Tecnología portátil de la vida diaria (wearable technology): Relojes inteligentes, rastreadores de actividad física y fotopleletismografía*

Las tecnologías portátiles de control de la salud (relojes inteligentes, monitores de actividad física), han ganado popularidad recientemente y está creciendo su mercado [258], ya que se llevan en la muñeca y pueden captar señales fisiológicas directamente sin necesidad de conectar sensores adicionales. En 2016, se valoró en más de 13.2 mil millones de dólares y se prevé que alcance los 34 mil millones de dólares para fines de 2020. A pesar de su ubicuidad, hay datos limitados sobre su validez y fiabilidad en comparación con los métodos de diagnóstico tradicionales [236, 259].

La tecnología de sensores más comúnmente empleada en dispositivos portátiles es la detección de movimiento a través de acelerometría, similar a la actigrafía [220]. Como sensor adicional (método óptico y fotopleletismografía), la monitorización cardíaca se utiliza cada vez más [259]. Los sensores de luz en el dispositivo registran la señal de la onda del pulso, con algoritmos sofisticados capaces de extraer datos de FC y SpO<sub>2</sub>, lo que los haría ideales para monitorizar el sueño. Sin embargo, hasta la fecha, los datos sugieren que estos dispositivos tienen una precisión y fiabilidad limitadas.

### **Dispositivos portátiles frente a PSG**

Diecisiete estudios han examinado la precisión de los acelerómetros de pulsera o brazaletes dirigidos al consumidor que incluyen *FitBit<sup>TM</sup>* (Fitbit Inc., CA, EE.UU.), *Jawbone<sup>TM</sup>* (Jawbone Inc., CA, EE.UU.) y *Sensewear<sup>TM</sup>* (Bodymedia, EE.UU.)

comparándolos con la PSG.

El dispositivo *Fitbit™* sobreestimó el TTS en 63 minutos en comparación con PSG y en 25 minutos en comparación con la actigrafía [260]. El *Fitbit Flex™* desarrollado más recientemente (Fitbit™, CA, EE.UU.) demostró resultados más favorables en personas que duermen bien, con una sobreestimación del TTS de 6.5 minutos, y en cambio, de 32.9 minutos, en insomnes [261].

Mantua *et al.* compararon cuatro dispositivos [*Basis Health Tracker™* (Intel Corp®, CA, EE.UU.), *Misfit Shine™* (Misfit Wearables®, CA, EE.UU.), *Fitbit Flex™* (Fitbit Inc®, CA, EE.UU.) y *Withings Pulse O2™* (Withings, Issy-les®, Moulinaux, Francia)] con el dispositivo *Actiwatch Spectrum™* (Philips Respironics®, OR, EE.UU.) y la PSG en 40 pacientes, encontrando que el único parámetro que se midió de manera confiable para todos los dispositivos fue el TTS [262]. Otro estudio comparó la precisión de nueve dispositivos en la medición de actividad de 24 horas, encontrando tasas de error elevadas, entre el 8% y el 16.92% en comparación con la duración del sueño basada en el EEG [263].

El uso combinado de métodos fotopletismográficos (FC, SpO<sub>2</sub>) puede mejorar la capacidad de determinar la etapa del sueño, sin embargo, el *FitBit Charge 2™* (Fitbit Inc.® CA, EE.UU.) subestimó la dinámica de transición de la etapa del sueño en comparación con el PSG, aunque tuvo un mejor desempeño en la estimación del TTS y la eficiencia del sueño [264, 265]. Un meta-análisis reciente que evalúa *FitBit™* en comparación con la PSG confirmó que sobreestima el TTS y la eficiencia de sueño (ES) [266]. Como era de esperar, los dispositivos más recientes que analizan más señales fisiológicas (FC, movimiento corporal), funcionaron mejor, sobre todo, en personas con buena calidad de sueño, por su alta sensibilidad para detectar las etapas del sueño (~90%), pero se encuentran limitados en la estadificación del sueño, debido a la baja especificidad (~50%) de los acelerómetros de muñeca [259, 266].



## Fiabilidad de la medición de la frecuencia cardíaca

Todos los rastreadores de actividad de muñeca se basan en la fotopleletismografía y utilizan algoritmos patentados derivados de la frecuencia cardíaca. Benedetto *et al.* informaron que *Fitbit Charge 2<sup>TM</sup>* (Fitbit Inc, CA, EE.UU.) subestima la frecuencia cardíaca hasta en 30 lpm [267]. Se evaluó la precisión de la FC del *Apple Watch 3<sup>TM</sup>* (Apple Inc., CA, EE. UU.) y *Fitbit Charge 2<sup>TM</sup>* en comparación con el ECG ambulatorio, obteniendo una precisión aceptable ( $<\pm 10\%$ ), aunque influenciadas por el movimiento de la muñeca [268].

## Dispositivos portátiles frente a actigrafía

Se comparó la precisión de tres dispositivos portátiles de consumo (*Fitbit Flex<sup>TM</sup>*, *Jawbone Up24<sup>TM</sup>* (Jawbone, CA, EE.UU.), *Misfit Shine<sup>TM</sup>*) con el dispositivo portátil de actigrafía validado *Actiwatch-2<sup>TM</sup>* (*Philips Respironics*®, Oregón, EE.UU.) durante 7 días consecutivos, con resultados comparables para establecer TTS y el despertar después del inicio del sueño (WASO). Kanady *et al.* compararon un dispositivo portátil de sueño de consumo (*Basis B1<sup>TM</sup>*, *Basis Science Inc.*® CA, EE.UU.) con la PSG y con la actigrafía validada, encontrando que funcionó de manera similar a la actigrafía para la estimación del TTS, pero sin suficiente precisión para detectar las etapas del sueño, por lo que no sustituiría a la PSG [269].

En conclusión, los dispositivos portátiles de monitorización de sueño de la vida diaria no son fiables en el diagnóstico de la AOS, ya que no miden con precisión la eficiencia del sueño, la latencia de sueño o los despertares, no estiman el sueño profundo correctamente y han demostrado una mala correlación intraclase, lo que confirma su rendimiento limitado en la evaluación del sueño de pacientes con AOS [270].

## **1.6. Estudio del estado del arte de las señales de oximetría y flujo aéreo como método de ayuda al diagnóstico de la AOS**

El análisis de las señales de saturación de oxihemoglobina y/o del flujo aéreo han experimentado un importante cambio a lo largo de los últimos años, habiéndose pasado de su simple análisis visual o automático hasta la actualidad, en donde se ha producido un enorme avance debido al empleo de diversos procedimientos de procesado de la señal y a la aplicación de técnicas de inteligencia artificial. Las técnicas de procesado de señales biomédicas y las herramientas basadas en el aprendizaje computacional (*machine learning*, ML) se han convertido en instrumentos de gran ayuda al clínico en la toma de decisiones, especialmente en el campo del diagnóstico, tanto en el ámbito de la clasificación como en el de la regresión [271, 272].

### ***1.6.1. Técnicas de procesado de la señal e inteligencia artificial en la AOS***

Las técnicas de procesado de la señal son capaces de proporcionar información adicional sobre el comportamiento de series temporales y, por tanto, son muy útiles en el procesado de registros biomédicos. Aunque se pueden aplicar a cualquier señal biomédica, en el campo de los trastornos respiratorios del sueño, la señal de saturación de oxihemoglobina y el flujo aéreo, sin lugar a duda, son las dos señales más importantes, dado que ambas son necesarias para establecer el diagnóstico mediante la polisomnografía.

La aplicación de los métodos de procesado de las señales comprende tres etapas bien diferenciadas: (i) extracción de características, (ii) selección de características y (iii) reconocimiento de patrones. En primer lugar, se debe obtener la mayor cantidad posible de información relativa al problema bajo estudio que está presente en la señal a analizar. Para ello, es recomendable extraer características de diferente naturaleza mediante técnicas que aborden el procesado de esta señal desde distintos enfoques, con la intención de obtener

información útil y complementaria. En segundo lugar, se debe seleccionar el subconjunto óptimo de características que agrupe la mayor cantidad de información relevante y no redundante dentro del contexto abordado. Para ello existen diferentes métodos de reducción de dimensionalidad que aportan numerosas ventajas, tanto desde un punto de vista de recursos (tiempo computacional y espacio en memoria) como de rendimiento en la clasificación (menor complejidad y mayor capacidad de generalización) [273]. En la última etapa del procesado automático se implementan métodos de reconocimiento de patrones. En el caso de los trastornos respiratorios del sueño, el abordaje diagnóstico mediante el reconocimiento de patrones se puede efectuar mediante una clasificación binaria (AOS vs. no AOS) o mediante una clasificación de regresión con objeto de estimar el IAH.

Dentro de las técnicas de reconocimiento de patrones se incluyen diversos algoritmos como son: algoritmos de regresión, métodos probabilísticos (bayesianos), de agrupación, arboles de decisión, redes neuronales [274], máquinas vector soporte (*support vector machines, SVM*), de reducción de dimensión y algoritmos de aprendizaje profundo (*deep learning*).

Las redes neuronales son algoritmos matemáticos diseñados para llevar a cabo una determinada función o tarea. Su estructura se realiza a semejanza del cerebro, siendo la neurona (nodo) la unidad básica de cálculo. Las redes neuronales están compuestas por diversas capas: capa de entrada, capas intermedias y capa de salida. Las redes neuronales han resultado ser muy eficientes al ser utilizadas como clasificadores a partir de conjuntos de características derivadas de esta señal. Las características del conjunto de partida y el tipo de red empleada en la literatura han sido muy diversas, como perceptrón multicapa (MLP) o de función de base radial (RBF) [275].

Las SVM son sistemas complejos basados en la teoría del aprendizaje computacional y fueron propuestas por Boser, Guyon y Vapnik en 1992 para resolver problemas de

clasificación binaria con fronteras no lineales [276]. Definen el borde de separación, o margen máximo de separación del hiperplano que separa las clases. Se denominan vectores en lugar de puntos porque tienen tantos elementos como dimensiones tenga el espacio de entrada, es decir, son multidimensionales, y se representan con un vector de  $n$  dimensiones. Tienen la ventaja de presentar una buena capacidad de generalización y de permitir construir fronteras de decisión flexibles. Son capaces de realizar tareas de clasificación desde un enfoque binario (2 clases objetivo), aplicando a los datos de partida una transformación a un nuevo espacio de alta dimensionalidad y buscando el hiperplano que maximiza la separación entre las clases [276]. También se pueden aplicar a problemas de regresión para estimar variables continuas, como sería el caso de la estimación del IAH en pacientes con sospecha de apnea obstructiva del sueño. Se han utilizado en contextos muy diversos, como reconocimiento de textos, aplicaciones bioinformáticas y tratamiento de imágenes [277, 278].

### ***1.6.2. Estudio del estado del arte de la señal de oximetría***

La oximetría nocturna es una de las señales biológicas más exhaustivamente estudiadas como herramienta de ayuda diagnóstica en pacientes con sospecha clínica de AOS, fundamentalmente debido a su accesibilidad, bajo coste y portabilidad.

Aunque la determinación de la saturación de oxihemoglobina de forma no invasiva data de 1935, su uso extensivo no se produjo hasta la década de los 80 como consecuencia de las dificultades de su calibración y falta de precisión. El oxímetro es un instrumento que permite determinar la saturación de oxígeno de la hemoglobina. Se trata de una técnica espectrofotométrica que utiliza las diferencias de absorción de la luz, por diferentes tipos de hemoglobina. El principio de la oximetría se basa en la ley de Beer Lambert, mediante la

cual la concentración de un soluto disuelto en un solvente puede ser conocido mediante la determinación de la absorción de la luz. Cada forma de hemoglobina tiene su propio espectro de absorción.

La señal de SpO<sub>2</sub> se ha utilizado de forma aislada o conjuntamente con otras señales. Así, se ha empleado junto con la frecuencia cardíaca extraída de la propia pulsioximetría [279, 280, 281, 282], o en otras ocasiones con señales derivadas de la PSG nocturna, como es el caso del ECG [283]. Los estudios realizados con pulsioximetría muestran una sensibilidad que varía entre el 45% y el 98% y una especificidad entre el 47% y el 100% [284]. La combinación de diversos índices oximétricos ha permitido alcanzar una sensibilidad del 90% y una especificidad del 88% [285].

En 1999, en un estudio realizado por Chiner *et al.* se analizó si la oximetría nocturna hospitalaria (realizada con un pulsioxímetro) podría reducir el número de PSGs en el contexto del diagnóstico de AOS. Se observó que el ODI >10 para un IAH  $\geq 15$  en PSG tenía una sensibilidad del 71%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo (PPV) del 97% y una precisión diagnóstica del 75%, siendo posible reducir el número de PSGs [286].

Vázquez *et al.* realizaron en pacientes una oximetría hospitalaria de forma simultánea a la PSG para validar la oximetría, objetivando una alta correlación entre ambas pruebas ( $r = 0.97$ ). Para un IAH  $\geq 15$  obtuvieron una sensibilidad del 98% y una especificidad de 88%, respectivamente, utilizando el índice de desaturación de oximetría del 4% (ODI4). Si se incluían los *arousals* como parte de definición de la hipopnea en la PSG, no hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de sensibilidad y especificidad [287].

Esta gran variabilidad en los resultados obtenidos es consecuencia de múltiples factores, como la utilización de diferentes métodos y equipos, así como la influencia del

grado de obesidad, de la gravedad de la AOS y del tamaño muestral de los estudios. Por otra parte, las propias características de la AOS, que varían de unos grupos de pacientes a otros, hacen que disminuya el rendimiento de estos índices. Existen grupos de pacientes con AOS que presentan un número elevado de hipopneas con pequeños descensos en la SpO<sub>2</sub>, mientras que otros sujetos presentan un número relativamente reducido de apneas, pero con desaturaciones muy marcadas y prolongadas. El grado de obesidad puede desempeñar también algún papel en la utilidad diagnóstica de las desaturaciones. En este contexto, en algunos estudios, el rendimiento diagnóstico de la desaturación es ligeramente inferior en pacientes con normopeso con respecto a obesos [288]. Por otra parte, se han propuesto diversos criterios para valorar la desaturación y se han establecido muy diversos puntos de corte, sin que haya evidencia acerca de cuál es el más idóneo [284].

De forma global, se podría decir que la oximetría nocturna tiene una mayor eficacia en los pacientes con AOS más grave. Tomando puntos de corte pequeños de IAH se incrementa la sensibilidad, mientras que al tomar puntos de corte más altos aumenta la especificidad, tal como ocurre en la mayoría de los métodos utilizados.

En los estudios iniciales dentro de este contexto hubo un gran debate entre las distintas sociedades científicas acerca de su utilización como método de despistaje (*screening*) [289]. Su uso como método de ayuda al diagnóstico ha sido ampliamente debatido, si bien es aceptado como método diagnóstico en países como Suecia, USA, Australia y Alemania.

El análisis visual del trazado de la señal de SpO<sub>2</sub> y la utilización de diversos índices oximétricos han sido los métodos iniciales más empleados en su valoración [284]. La introducción del procesado automático de los registros de SpO<sub>2</sub> ha facilitado enormemente poder cuantificar el tiempo, número y gravedad de las desaturaciones, incrementando la utilidad de la oximetría nocturna en la ayuda al diagnóstico de la AOS. El análisis de los datos recogidos ha permitido calcular promedios, estimar tendencias e identificar descensos

patológicos.

Con respecto al análisis visual, en esencia, se trata de interpretar la presencia de un trazado irregular reflejado en una serie temporal. La tarea es equívoca en un gran número de ocasiones y, sobre todo, tiene un carácter meramente subjetivo, por lo que la capacidad del clínico para reconocer un patrón en el trazado puede ser ardua.

Los fundamentos para el análisis cuantitativo de un registro continuo apenas se han modificado desde su introducción. El análisis automatizado por ordenador mediante algoritmos basados en técnicas clásicas de procesamiento de señal aborda y solventa parcialmente los problemas de interpretación de registros, haciendo de la monitorización de la oximetría una herramienta más versátil en la práctica clínica. Sin embargo, estos procedimientos no proporcionan todavía la fiabilidad necesaria para el diagnóstico de la AOS. Los índices más utilizados son el ODI3, el ODI4 y el porcentaje de tiempo que permanece la saturación por debajo del 90% (CT90) [285]. Se han descrito otros índices, como el índice delta, que mide la variación en el registro mediante la pendiente de la señal en intervalos no solapados de longitud fija y que ha sido empleado en diferentes trabajos [285, 290].

Uno de los aspectos en discusión en la literatura es el criterio que se establece para señalar la existencia de desaturación. No existe una definición estándar de desaturación comúnmente empleada en todos los estudios [284, 285]. Así, para Magalang *et al.*, se considera desaturación a un descenso de la SpO<sub>2</sub> mayor o igual que la cantidad determinada (2%, 3% o 4%) respecto a un umbral de saturación basal, durante al menos 10 segundos y a una tasa superior o igual a 0.1 puntos porcentuales por segundo, debiendo retornar a un entorno del 1% del valor inicial en menos de 60 segundos [285]. En otros estudios, como los desarrollados por De Chazal *et al.* utilizan el valor medio de la SpO<sub>2</sub> en los minutos previos [291]. Vázquez *et al.* utilizan el percentil del 5% en los cinco minutos precedentes,

siendo muy similar a la saturación basal, no teniendo en cuenta el valor basal de la  $SpO_2$  durante las desaturaciones [287].

El notable desarrollo que han tenido las nuevas técnicas de procesado de señales biomédicas ha hecho que se haya producido un gran interés en la implementación de algoritmos que permitan el diagnóstico de la AOS a partir de un número reducido de señales. La utilización de la oximetría nocturna como método de ayuda al diagnóstico ilustra perfectamente esta área de utilización conjunta de señales biomédicas, procesado de señal y utilización de clasificadores automáticos. Las señales biomédicas proporcionan información esencial acerca del sistema biológico que se quiere estudiar. El procesado de señales biomédicas se ha convertido en un área interdisciplinar cuyo objetivo es desarrollar algoritmos adecuados a cada una de las señales, facilitando su aplicación. En los últimos años se han realizado excelentes revisiones acerca de los métodos diagnósticos de la AOS en relación con el análisis automático de la señal de oximetría [168-170, 173, 292].

En este contexto, las estrategias de análisis tradicionales se han basado principalmente en el análisis espectral de Fourier. Este tipo de técnicas extraen información muy importante y útil, pero por sí solas no son capaces de representar por completo todas las actividades biológicas, además de presentar problemas de linealidad [293].

Una de las primeras aproximaciones al diagnóstico de la AOS basada en la oximetría lo constituye la aplicación del análisis espectral a la señal de  $SpO_2$  [294]. Se trata de una metodología ampliamente utilizada en el procesado de señales biomédicas, si bien su principal inconveniente es que este tipo de análisis requiere que las señales a analizar sean de carácter estacionario. Por este motivo, es frecuente que se utilicen técnicas espectrales que involucran a la transformada corta de Fourier, puesto que, al fragmentar la señal original en segmentos de corta duración, el comportamiento de los datos se aproxima más a la estacionariedad requerida [293]. Así, ya en 1999, Zamarrón *et al.* encontraron que la



presencia de un pico de amplitud en la región del periodograma de 30 a 70 segundos (banda del espectro de 0.014 a 0.033 Hz) podría aportar información útil para detectar la existencia de AOS. Estos autores objetivaron que la presencia de un pico de potencia en dicha banda tenía una sensibilidad del 94% y una especificidad del 65% [294].

Para abordar el problema desde diferentes enfoques y obtener información complementaria, se han desarrollado técnicas alternativas, como el análisis wavelet o la aplicación de técnicas no lineales basadas en la teoría del caos [295]. Dentro de estas técnicas no lineales, las más utilizadas en el contexto de la AOS son la entropía, las medidas de variabilidad derivadas de diagramas de dispersión y la complejidad de una serie temporal de datos. La utilidad de estos métodos en el análisis de registros biomédicos ha sido demostrada en diferentes estudios [296, 297]. Dentro de los métodos no lineales, la entropía aproximada (ApEn), la medida de tendencia central (CTM) y la complejidad de Lempel-Ziv (LZC) han sido las más ampliamente estudiadas [297-299].

La entropía es una medida de cuantificación de la irregularidad en un sistema. Existen diferentes métodos de estimación de la entropía en series de datos, entre los que se incluyen la entropía aproximada (ApEn), la entropía muestral (SampEn) o la entropía de Kernel (KerEn), entre otras [297]. Cuanto mayor sea el valor obtenido de ApEn, mayor irregularidad presentará la señal. Del Campo *et al.*, en 2006, encontraron que la aplicación de ApEn a la señal de SpO<sub>2</sub> alcanzaba una sensibilidad del 88.3% y una especificidad del 82.9%, para un punto de corte de 0.679 y un AUC de 0.921 (intervalo de confianza del 95% (IC95) 0.87-0.95), mejorando sensiblemente los resultados proporcionados por los índices de desaturación convencionales. En este estudio se evidenció una relación lineal entre los valores de ApEn y el IAH [298]. De forma similar, en 2007, Hornero *et al.* validaron la aplicación de la ApEn en una población independiente de test, alcanzando una sensibilidad del 82.09% y una especificidad del 86.96% [297].

La 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 [295]. Álvarez *et al.* en 2007 encontraron que la aplicación de CTM a la señal de pulsioximetría con objeto de valorar la variabilidad de la señal de SpO<sub>2</sub> en pacientes con AOS permitía obtener una sensibilidad del 90.1% y una especificidad del 82.9% [299].

La LZC es una medida de complejidad no paramétrica de series unidimensionales de longitud finita [300]. En el estudio desarrollado por Álvarez *et al.* en 2006, este parámetro alcanzó una sensibilidad del 86.5% y una especificidad de 77.6% al ser utilizado en los registros de SpO<sub>2</sub> en pacientes con sospecha de AOS [290]. En ambos estudios [290, 299], los resultados alcanzados fueron superiores a los obtenidos mediante la aplicación de los índices de desaturación clásicos.

Una segunda aproximación en esta línea de investigación ha sido combinar información procedente de diferentes características para incrementar el rendimiento diagnóstico en la ayuda a la detección de la AOS. En este sentido, en la literatura se han empleado técnicas estadísticas tradicionales, como la regresión logística (RL), el análisis discriminante lineal (LDA) y cuadrático (QDA) [301], siendo los dos primeros los más empleados.

La regresión logística binaria trata de estimar la probabilidad *a posteriori* de pertenencia de cada uno de los patrones/observaciones a uno de los dos valores que toma la variable dependiente (clases). Para ello, establece relaciones lineales entre las variables predictoras, considerando que la función de probabilidad asociada a cada una de las clases es de tipo sigmoidea. La estimación de los coeficientes del modelo se basa en la razón de máxima verosimilitud [302]. El LDA ha sido empleado en numerosas ocasiones, siendo frecuentemente uno de los métodos que más se utiliza como referencia, en el que las variables de entrada deben seguir una distribución normal (hipótesis de normalidad).

En 2009, Marcos *et al.* realizaron un estudio comparativo entre cuatro técnicas estadísticas aplicadas a la señal de SpO<sub>2</sub> como método de ayuda al diagnóstico de la AOS. Los clasificadores empleados fueron los siguientes: LDA, QDA, RL y  $k$  vecinos más próximos (*k nearest neighbours*, kNN). Las variables de entrada a los distintos modelos procedían del análisis de la señal de SpO<sub>2</sub> desde diferentes enfoques: (i) análisis espectral, (ii) análisis no lineal y (iii) combinación de ambos. Los autores encontraron que el modelo basado en LDA aplicado sobre determinadas características espectrales de la señal de SpO<sub>2</sub> alcanzó los mejores resultados en términos de rendimiento diagnóstico, obteniéndose una sensibilidad del 91.05%, una especificidad del 82.6%, una precisión diagnóstica del 87.60% y un AUC de 0.925 [301].

Los algoritmos genéticos son modelos adaptativos que pueden emplearse para resolución de problemas y su optimización, considerados como una técnica robusta. Álvarez *et al.* emplearon algoritmos genéticos como método de selección de características, aplicando posteriormente la regresión logística, para la ayuda al diagnóstico de la AOS. En su publicación incluyen una muestra de 160 sujetos con AOS y 80 sin AOS, obteniendo una precisión diagnóstica del 87.5%, una sensibilidad del 90.6% y una especificidad del 81.3% [303].

El LDA y la propia RL en ocasiones no son capaces de determinar los límites de decisión de los problemas de clasificación cuando dichas fronteras de decisión alcanzan un alto nivel de no linealidad [271]. Una técnica alternativa es no suponer nada acerca de las distribuciones de probabilidad de los datos y estimar directamente las diferentes clases del problema a partir de los datos de entrenamiento disponibles. Para ello, es posible aplicar sistemas expertos de aprendizaje más complejos, como las redes neuronales o las máquinas vector soporte.

En 2008, Marcos *et al.* [304, 305] aplicaron redes RBF y redes MLP sobre un conjunto

de características no lineales (ApEn, CTM y LZC). La red MLP alcanzó una precisión diagnóstica del 85.5%, una sensibilidad del 89.8% y una especificidad del 79.4%, superando el rendimiento de los índices oximétricos clásicos [304]. La red RBF, con las mismas variables de entrada, proporcionó resultados similares a los obtenidos por la red MLP [305]. Posteriormente, estos mismos autores comprobaron que el entrenamiento de una red MLP mediante inferencia Bayesiana permitía controlar mejor el riesgo de sobre-entrenamiento que el enfoque tradicional, proporcionando, además, una evaluación cuantitativa de la influencia de las variables de entrada en la decisión proporcionada por la red. En este sentido, en el trabajo desarrollado por Marcos *et al.* se alcanzó una precisión del 85.6%, sensibilidad del 87.8% y especificidad del 82.4%, superando el rendimiento diagnóstico de una red MLP tradicional sobre la misma base de datos [306].

Estos mismos autores, utilizaron una red neuronal MLP compuesta por 40 nodos en una única capa oculta, para predecir el IAH, encontrando un coeficiente de correlación intraclase de 0.91 entre el IAH estimado por la red neuronal y el obtenido en la polisomnografía nocturna hospitalaria. Para un IAH > 15 obtuvieron una sensibilidad del 94.87%, especificidad del 90.9% y una precisión diagnóstica del 93% [180]. Estos resultados fueron claramente superiores a los obtenidos mediante regresión lineal múltiple basada en los mismos parámetros, que fue considerado como método de referencia en dicha publicación. Es importante destacar en este punto que el estudio desarrollado por Marcos *et al.* aplicó su metodología basada en una red MLP al registro de SpO<sub>2</sub> de la propia PSG y en el ámbito hospitalario [180]. Sin embargo, sus resultados no se pueden extrapolar de forma directa al ámbito domiciliario, de ahí la necesidad de validar la utilidad y el rendimiento de las redes neuronales con registros oximétricos realizados en el propio domicilio de los pacientes.

En 2012, Almazaydeh *et al.* analizaron 93 registros de voluntarios sanos y pacientes

con AOS a través de un algoritmo basado en el índice delta, medida de tendencia central y ODI<sub>3</sub>, obteniendo una sensibilidad del 87.5%, una especificidad del 100% y una precisión diagnóstica del 93.3%, en comparación con el *gold standard* (PSG hospitalaria), para un IAH  $\geq 5$  eventos/h [307].

En cuanto al empleo de SVM, Marcos *et al.*, en el año 2009, evaluaron la capacidad diagnóstica de la oximetría utilizando un algoritmo basado en SVM que tomaba como información de entrada características espectrales de la señal de SpO<sub>2</sub>. Su estudio incluía 149 pacientes, de los cuales el 49.7% fueron utilizados para entrenamiento y el resto para validación. Con este procedimiento se alcanzó una sensibilidad del 84.4%, una especificidad del 93.3%, una precisión diagnóstica del 88.0% y un AUC de 0.921 en la población de test [308].

Hang *et al.* realizaron un estudio sobre la validación de la pulsioximetría nocturna hospitalaria en el diagnóstico de AOS moderado-grave utilizando un clasificador SVM. Analizaron un total de 699 pacientes con sospecha de AOS, a los que se realizó de forma simultánea una polisomnografía nocturna y un registro oximétrico, obteniendo una precisión diagnóstica del 90.42%, una sensibilidad del 89.36%, una especificidad del 91.08% y un AUC de 0.953 para diagnosticar pacientes con AOS grave. Para un diagnóstico de AOS moderado, el algoritmo presentaba una precisión diagnóstica del 87.33%, una sensibilidad del 87.71%, una especificidad del 86.38% y un AUC de 0.921. Los autores concluyeron que la pulsioximetría nocturna es eficaz para el diagnóstico de pacientes con AOS grave, afirmando que, si se hiciera en el domicilio, podría ser una herramienta útil [309].

Sánchez-Morillo *et al.*, en 2014, implementaron clasificadores basados en árboles de decisión (DT), SVM y redes neuronales probabilísticas para procesar de forma automática patrones de la señal de SpO<sub>2</sub> compuestos por características en el dominio del tiempo, de la

frecuencia y el análisis no lineal. El objetivo del estudio era la clasificación de pacientes dentro de uno de los cuatro grupos clásicos de gravedad de la AOS en función del IAH (no AOS, AOS leve, moderado y severo), como alternativa a la clasificación binaria habitual (AOS vs. no AOS). Se incluyeron en el estudio un total de 115 sujetos con sospecha de AOS, y, empleando la validación cruzada, consiguieron una precisión diagnóstica del 86% con una concordancia de 0.8. Sin embargo, aunque el modelo propuesto pudiera aplicarse en el domicilio del paciente, el estudio fue realizado en el hospital, conjuntamente con la PSG [310].

### ***1.6.3. Estudio del estado del arte de la señal de flujo aéreo***

El flujo aéreo es otra de las señales más utilizadas como registro monocanal variando la sensibilidad obtenida a lo largo de diferentes estudios entre el 84%-97% y la especificidad entre el 57%-90% [311-315].

Diversos estudios se han centrado en la validación de la monitorización del flujo aéreo de un solo canal frente a la PSG hospitalaria [150, 316-320]. Un rendimiento deficiente y los pares de sensibilidad-especificidad desequilibrados han sido descritos por Pang *et al.* en 2006 [316], mientras que Rofail *et al.* en 2010 alcanzaron 0.89 AUC para un punto de corte de 5 eventos/h [318, 319]. En el estudio de Oktay *et al.* [150], la sensibilidad varió de 55.6% a 76.9% y la especificidad de 76.9% a 95.5% para los umbrales diagnósticos comunes, mientras que Crowley *et al.* en 2013 describieron valores de sensibilidad que oscilaron entre 66.7% y 87.5% y especificidades de 85.0% a 93.3% [320]. Por el contrario, Nakano *et al.* en 2008 reportaron valores de AUC de 0.95, 0.96 y 0.98 para 5, 15 y 30 eventos/h utilizando sólo un *thermistor*, aunque la determinación del flujo aéreo y la PSG de referencia se realizaron a nivel hospitalario [317].

Grover *et al.* en 2008 realizaron un análisis automático de un dispositivo portátil monocanal de flujo nasal. Para ello, 25 pacientes con sospecha de AOS realizaron simultáneamente un registro con el dispositivo portátil y con la PSG en el hospital. Encontraron una adecuada concordancia entre ambos índices ( $r = 0.77$ ,  $p$ -valor  $< 0.001$ ) y el AUC fue de 0.94. Para un IAH de 11.9 eventos/h, la sensibilidad fue del 89% y la especificidad del 86%, con un LR+ de 6.2 y un LR- de 0.13 [321].

Clark *et al.* estudiaron la validación del *ApneaLink* (cánula nasal) comparado con la PSG (*Embletta*) en 67 pacientes. Para un punto de corte de AOS de IAH  $\geq 15$  eventos/h, la sensibilidad del *ApneaLink* fue del 92.0% y la especificidad del 96.7% [82].

Las técnicas empleadas para procesar la señal del flujo aéreo han sido muy diversas, incluyendo el análisis en el dominio del tiempo, de la frecuencia y el análisis no lineal [314, 315]. La precisión diagnóstica más elevada analizando esta señal ha sido obtenida por Gutiérrez-Tobal *et al.*, alcanzando un 91.5% mediante la estimación directa del IAH a través de una red neuronal, utilizando como única fuente de información la señal de flujo aéreo registrada mediante un *thermistor* [315].

En 2010, Rofail *et al.* [319] realizaron un estudio para determinar la utilidad del flujo nasal monocanal usando un transductor de presión en el domicilio del paciente. A todos los pacientes (193) se les realizó una PSG y, durante 3 noches en su propio domicilio se les monitorizó el flujo aéreo con una cánula nasal, obteniendo un AUC de 0.92 para un IAH  $>30$  (AOS grave) y de 0.87 para un IAH  $>5$  eventos/h obtenido en la PSG.

Recientemente, Yue *et al.* han dado un enfoque novedoso al diagnóstico y a la clasificación de la gravedad de AOS mediante el llamado *Obstructive Sleep Apnea Smart System (OSASS)* basado en una red residual de resolución múltiple (*Mr-ResNet*) aplicada a las señales de flujo aéreo procedentes de un sólo canal de presión nasal. La sensibilidad, la especificidad, la precisión y el F1-score de *Mr-ResNet* fueron 90.8%, 90.5%, 91.2% y

90.5%, respectivamente. En el conjunto de pruebas independientes, la correlación de *Spearman* del IAH entre el sistema OSASS y la PSG determinada por dos técnicos fue 0.94 ( $p < 0.001$ ) y 0.96 ( $p < 0.001$ ), respectivamente. De forma similar, la concordancia en términos de la *kappa* de Cohen para la clasificación de los pacientes entre el sistema OSASS y las puntuaciones de los dos técnicos fueron de 0.81 y 0.84, respectivamente [322]. Estos resultados lo avalan como una herramienta útil en estos pacientes.

#### ***1.6.4. Estudio del estado del arte del empleo conjunto de las señales de oximetría y flujo aéreo***

Aunque las señales de flujo aéreo y de oximetría se han utilizado de forma individual para proporcionar información relevante para el diagnóstico de la AOS [114, 318, 323, 324], la complementariedad potencial de las características derivadas de ambas señales se ha estudiado marginalmente [169]. Ambas señales son necesarias para definir un evento de hipopnea, que muestra una contribución relevante al índice general de apnea-hipopnea en la mayor parte de pacientes. Utilizando solo la oximetría de un solo canal o el flujo aéreo, podríamos perder información esencial sobre la interacción entre ambas señales.

Un claro ejemplo es la propia evolución comercial. El diseño de *ApneaLink* ha ido modificándose, habiendo pasado de un modelo sencillo a otros relativamente más complejos. Con objeto de mejorar los resultados proporcionados por el flujo aéreo monocanal, a estos dispositivos portátiles se les ha incorporado el registro de SpO<sub>2</sub> mediante pulsioximetría.

Ya en el año 2000, Baltzan *et al.* [325] estudiaron la precisión diagnóstica de la oximetría combinada con el flujo aéreo nasal obtenido mediante *thermistor* (*OxiFlow*) en el contexto del diagnóstico de la AOS. Para ello, los pacientes realizaron una PSG y utilizaron



el *OxiFlow* en el hospital (L-OF), en el domicilio (H-OF) o realizaron ambas pruebas simultáneamente. El índice automático de eventos respiratorios del L-OF y H-OF infraestimaba con respecto al IAH de la PSG. El análisis visual de los trazados de flujo aéreo nasal añadía información diagnóstica importante, pero el cálculo manual del RDI sobreestimaba el IAH real. El AUC fue de 0.77 - 0.90 para el L-OF y de 0.71 - 0.77 para el H-OF, respectivamente. Combinando el análisis automático con el análisis visual se alcanzó una sensibilidad del 86% y una especificidad del 74% con el H-OF. Los autores concluyeron que el dispositivo *OxiFlow* tiene utilidad diagnóstica en la identificación de pacientes con AOS. Sin embargo, debido a las limitaciones del software, no está claro que sea superior a la oximetría por sí sola.

En este contexto, en 2010, Rofail *et al.* [318] realizaron un estudio prospectivo para comparar la utilidad diagnóstica del flujo aéreo nasal frente a la oximetría con respecto a la PSG hospitalaria y la utilidad de ambos procedimientos juntos (flujo aéreo nasal y oximetría) en el diagnóstico de AOS. Para ello, de forma randomizada, con cada uno de los dispositivos realizaron registros durante 3 noches en el domicilio, siendo analizados automáticamente. Determinaron que el flujo aéreo en el domicilio tendía a sobreestimar la gravedad de la AOS, comparado con la PSG hospitalaria, lo que puede ser debido al algoritmo automático de detección de eventos, que podría emplear un umbral más bajo (menos restrictivo) que los criterios recomendados para los eventos respiratorios en base a la PSG. Otros factores que podrían influir serían la presencia de obstrucción nasal, la respiración por la boca y la inclusión de eventos que podrían haber ocurrido mientras el paciente estaba despierto. Además, los autores encontraron que el RDI determinado por el flujo nasal no fue diferente del ODI3 en cuanto a capacidad diagnóstica de detección de AOS (diferencia en AUC de 0.04, IC95% -0.05 a 0.12;  $p = 0.43$ ). La precisión diagnóstica del flujo aéreo sí fue mayor cuando se analizaron 3 noches en lugar de una única noche

(diferencia en AUC de 0.05, IC95% 0.01 a 0.08;  $p = 0.04$ ). Además, la oximetría añadida al flujo aéreo nasal no incrementó la precisión diagnóstica en comparación con el flujo aéreo monocal (  $p > 0.1$ ). Finalmente, los autores concluyeron que el flujo aéreo nasal y la oximetría tienen una precisión similar para realizar el diagnóstico de AOS en el domicilio y la elección de la metodología dependerá de las disponibilidades de cada unidad.

En 2015, Ward *et al.* [326] realizaron un estudio en el que evaluaban el rendimiento diagnóstico del dispositivo *ApneaLink Ox* (ALOX), que registra conjuntamente el flujo aéreo nasal (cánula nasal) y la SpO<sub>2</sub> (pulsioximetría), en pacientes con alta probabilidad pre-test de AOS. Analizaron 104 pacientes, quienes realizaron un estudio con el dispositivo portátil bicanal en el hospital, simultáneamente a la PSG, y un registro sólo con el dispositivo portátil en el domicilio durante otra noche distinta. El registro del ALOX domiciliario alcanzó una sensibilidad del 80%, una especificidad del 83% y un LR+ de 4.8. Utilizando el dispositivo simultáneamente a la PSG en el hospital, aumentaban la sensibilidad (100%) y el LR+ (>5), sin mejora de la sensibilidad. No hubo diferencias significativas entre los estudios realizados en noches diferentes (variabilidad noche-a-noche).

### ***1.6.5. Estudio del estado del arte del empleo conjunto de las señales de oximetría y flujo aéreo en el domicilio del paciente***

En general, se ha obtenido un rendimiento diagnóstico muy variable mediante los índices clásicos de desaturación en el domicilio del paciente, tanto en términos de sensibilidad (40% - 98.2%), como en especificidad (47% - 98%) [115, 327, 328].

Las diferencias observadas entre los diversos estudios se deben a múltiples factores: las distintas poblaciones de estudio, el diseño y el estándar de referencia usado para

diagnosticar AOS, así como el empleo de pulsioxímetros de muy diversas características [329], entre las que se encuentra su frecuencia de muestreo, que puede infravalorar los eventos de desaturación. Por otra parte, la tecnología de la pulsioximetría ha mejorado notablemente en la última década, no sólo en la frecuencia de muestreo sino en la capacidad de detección de artefactos.

Ya, en 1993, Gyulay *et al.* [328] estudiaron a 98 pacientes quienes realizaron una oximetría domiciliaria y una PSG hospitalaria. Evaluaron la desaturación del 3% y 4% (ODI3 y ODI4) en el registro de oximetría domiciliaria y, para un ODI3 y ODI4  $\geq 15$  e/h con IAHD  $\geq 15$  e/h, obtuvieron una sensibilidad del 51% y 40% y una especificidad del 90% y 98%, respectivamente. El CT90  $\geq 1\%$  mostró una sensibilidad del 93% y una especificidad del 51%.

Posteriormente, en 1998, Sano *et al.* realizaron un estudio en el que evaluaban la precisión diagnóstica y replicabilidad de la oximetría domiciliaria en el *screening* de AOS. Para ello, un total de 40 pacientes realizaron una oximetría domiciliaria (12 de ellos durante una noche y 28 de ellos durante 2 noches) seguida de una PSG hospitalaria. Se definió como enfermedad de AOS tener un IAHD en PSG  $\geq 15$  e/h y para un ODI3  $\geq 15$  e/h la sensibilidad y especificidad de la oximetría domiciliaria fue del 73.5% y 83.3%, respectivamente. Los pacientes falsos negativos tenían un IMC más bajo que los verdaderos positivos. La replicabilidad del ODI3 del dispositivo portátil domiciliario fue muy elevada ( $R = 0.96$ ) [330]. Por tanto, Sano *et al.* demostraron que la oximetría domiciliaria parecía ser una herramienta útil como *screening* de AOS, aunque había que tener en cuenta posibles falsos negativos sobre todo en aquellos pacientes no obesos.

En 1999, Olson *et al.* estudiaron a 793 pacientes con sospecha de AOS a los que se les realizó una oximetría domiciliaria seguida de una PSG estándar en el hospital. Como variables bajo estudio incluyeron el CT90, el índice de variabilidad de saturación (índice

*delta*) y el IAH de la PSG. Los autores observaron que el CT90 estaba débilmente correlacionado con el IAH ( $r = 0.36$ ;  $p$ -valor  $<0.00001$ ) y con el índice *delta* ( $r = 0.71$ ;  $p$ -valor  $<0.00001$ ). Por el contrario, el índice *delta* estaba más estrechamente correlacionado con el IAH ( $r = 0.59$ ;  $p$ -valor  $<0.0001$ ). Con estos índices oximétricos desarrollaron un modelo multivariante en el que sólo el índice *delta* se correlacionaba de forma significativa con el IAH. Para un umbral de AOS de  $\text{IAH} \geq 15$  e/h, el índice *delta* alcanzó una sensibilidad del 88% y una especificidad del 40%. Los autores concluyeron que el índice *delta* de variabilidad de la señal de  $\text{SpO}_2$  domiciliario es sensible pero no específico en la detección de la AOS [331].

A nivel de Atención Primaria, también ha habido interés en el análisis visual del trazado nocturno de la señal de  $\text{SpO}_2$  domiciliaria. Así, en 2003, Rey *et al.* obtuvieron una sensibilidad del 82% y una especificidad del 69%. La utilización del CT90 y el ODI4 automático mostró una sensibilidad del 82% y 86% y una especificidad del 63% y 65%, respectivamente. Además, todos los casos de AOS clínicamente significativos fueron diagnosticados mediante la pulsioximetría domiciliaria [332].

En el mismo año, el interés alcanzó la población infantil, y Kirk *et al.*, realizaron un análisis automático de la oximetría domiciliaria para el diagnóstico de la AOS infantil, estudiando a 58 niños con edades comprendidas entre 4 y 18 años, que acudieron a la consulta por sospecha de AOS. Todos ellos durmieron durante 2 noches con un oxímetro portátil en su domicilio, mientras que una tercera noche realizaron una oximetría hospitalaria y una PSG simultáneamente. La concordancia del ODI obtenido entre las dos noches en el domicilio y entre la prueba domiciliaria frente a la hospitalaria fue elevada: en el análisis de *Bland-Altman* se obtuvieron diferencias medias de 0.32 y 0.64 con límites de acuerdo de -8.00 a 8.64 y de -0.75 a 6.50, respectivamente. El IAH obtenido de la PSG tenía una concordancia baja con respecto al ODI del pulsioxímetro (diferencia media de 1.27 con

límites de acuerdo de -12.02 a 15.02). La sensibilidad y especificidad de la oximetría portátil para la identificación de la AOS leve fueron del 67% y 60%, respectivamente. Los autores concluyeron que el diagnóstico basado sólo en la oximetría no es adecuado para la identificación de niños con AOS [333].

Desde el punto de vista de la prevención del daño cardiaco, accidentes laborales y de tráfico, en el ámbito de salud laboral, también se ha estudiado la utilidad de realizar un *screening* de la AOS utilizando la oximetría nocturna en el lugar de trabajo. De esta forma, en 2007, Nijima *et al.* [334] pensaron que es posible implementar una herramienta de *screening* de AOS en los centros de trabajo usando un pulsioxímetro portátil. Durante un período de 2 años, se estudiaron a 380 trabajadores, los cuales, tras acudir a un reconocimiento médico y presentar sintomatología, se realizaron una oximetría domiciliaria nocturna. Finalmente, un total de 367 aportaron registros válidos y fueron incluidos en el estudio. Consideraron un *screening* positivo para valores de  $ODI4 \geq 10$  e/h o si  $ODI3 \geq 15$  e/h. Con estos criterios, en 83 sujetos el *screening* fue positivo y a 54 de ellos se les realizó una PSG hospitalaria. Todos ellos fueron diagnosticados de AOS por presentar un  $IAH \geq 5$  e/h, de los cuales, 48 (88.9%) recibieron tratamiento con CPAP por tener un  $IAH \geq 20$  e/h. Por otra parte, a 11 de 284 casos con *screening* negativo que presentaban leve trastorno respiratorio del sueño se les realizó una PSG, siendo diagnosticados de AOS por presentar un  $IAH \geq 5$  e/h. Sin embargo, el tratamiento con CPAP sólo fue indicado en 5 de estos 11 sujetos, los cuales tenían un  $IAH \geq 20$  e/h. En total, 65 pacientes fueron diagnosticados de AOS, recibiendo 53 de ellos tratamiento con CPAP. Finalmente, los autores concluyen que la simplicidad de la pulsioximetría nocturna portátil facilita el *screening* de la AOS en trabajadores, siendo un método con una efectividad alta para detectar individuos con AOS grave en los que el tratamiento con CPAP estaría indicado.

Por otra parte, no es posible realizar una PSG a pacientes intervenidos

quirúrgicamente con sospecha de AOS. En este sentido, en 2012, Chung *et al.* [185] investigaron el papel de la oximetría nocturna en dicho contexto. Para ello, estudiaron a 475 pacientes pendientes de cirugía, a quienes se les realizó una PSG domiciliaria y una oximetría domiciliaria. Hubo una correlación significativa entre el ODI4 y el CT90 obtenidos de la oximetría domiciliaria con respecto a los parámetros polisomnográficos. En comparación con el CT90, el ODI4 tuvo una fuerte correlación y fue mejor predictor para el IAH. El ODI4 alcanzó un AUC de 0.908 (IC95%: 0.880-0.936), 0.931 (IC95%: 0.090-0.952) y 0.958 (IC95%: 0.937-0.979) para umbrales de IAH  $\geq 5$ ,  $\geq 15$ ,  $\geq 30$  e/h, respectivamente, con una precisión diagnóstica del 86 % (IC95%: 83 %-88 %), 86 % (IC95%: 83 %-89 %) y 94 % (IC95%: 92 %-96 %), respectivamente. El ODI4  $>10$  e/h alcanzó una sensibilidad del 93% y una especificidad del 75% para detectar AOS moderado y grave. Los autores concluyeron que el ODI4 recogido en la oximetría nocturna tiene una sensibilidad y especificidad alta en el diagnóstico de AOS de pacientes quirúrgicos.

En 2009, Ruiz-López *et al.* [335] propusieron un modelo predictivo de regresión lineal múltiple basado en el análisis automático de la señal respiratoria y de la SpO<sub>2</sub> obtenidas de la PR domiciliaria. Dicho modelo fue diseñado y validado en una población de 189 pacientes con sospecha de AOS. Se alcanzó una concordancia significativamente elevada entre el IAH y el ODI3 automáticos y entre el IAH y el ODI4 automáticos (0.96 y 0.97, respectivamente, con *p*-valor  $<0.001$ ), concluyendo que un modelo predictivo de regresión lineal múltiple basado en las señales de oximetría y respiración podría establecerse como alternativa a la clásica lectura visual de la PR domiciliaria.

Hay muy pocos estudios comparativos entre los distintos tipos de dispositivos de registro con respecto a la oximetría portátil domiciliaria. En 2013, un estudio realizado por Nigro *et al.* [336] validó el análisis automático y manual del dispositivo portátil *ApneaLink OX* (ALOX), que incluye flujo aéreo, en 55 pacientes, pero en el laboratorio de sueño, no

en domicilio, frente a la PSG. La AOS se definió como un RDI  $\geq 5$  e/h. Se estimó el índice automático de apnea/hipopnea (IAH<sub>3-a</sub>, IAH<sub>4-a</sub>) y el índice manual. Estos autores encontraron una mayor rentabilidad en el análisis manual, obteniendo una precisión diagnóstica (Acc) del 90%, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 91%. Con respecto a la concordancia con el IAH real, este dispositivo presentaba una tendencia a infraestimar (media de las diferencias igual a -2.7 e/h) con unos límites de acuerdo entre 14.7 e/h y -20.1 e/h, alcanzando un CCI de 0.93.

En 2014, Schlotthauer *et al.* [337] emplearon como técnica de procesado automático de la señal de SpO<sub>2</sub>, obtenida de registros polisomnográficos domiciliarios, la descomposición de modo empírica “*Empirical mode decomposition*” (EMD), tomando como base de datos una muestra de 1000 sujetos obtenidos del estudio epidemiológico SHHS. En este estudio, el 70% de la muestra se empleó para optimizar el modelo (entrenamiento) y un 30% para su validación. Esta metodología alcanzó una sensibilidad del 83.8% y una especificidad del 85.5%.

En 2015, Dawson *et al.* [338] publicó un estudio con objeto de comparar la capacidad de predecir el IAH polisomnográfico hospitalario estimado mediante dos procedimientos domiciliarios: (i) oximetría domiciliaria y (ii) registro portátil de sueño mediante *ApneaLink Plus* (dispositivo tipo 3 que incorpora flujo aéreo mediante sonda de presión, SpO<sub>2</sub>, FC y esfuerzo toracoabdominal). Para ello, un total de 123 sujetos realizaron una PSG hospitalaria y, una oximetría nocturna y un registro mediante *ApneaLink Plus* a nivel domiciliario de forma simultánea. En el estudio se compararon los ODI4 tanto manual como automático, los RDI tanto manual como automático del *ApneaLink Plus*, y el ODI4 del oxímetro domiciliario. La correlación de los parámetros estudiados con respecto al IAH fue baja, variando entre 0.63 y 0.71. El AUC de los diferentes índices fue similar (AUC para IAH  $\geq 5$  e/h: *ApneaLink Plus*: RDI manual 0.88, RDI automático 0.86, ODI4 manual 0.86,

ODI4 automático 0.84; oxímetro domiciliario ODI4 0.83). Los autores concluyeron que las pequeñas diferencias encontradas dependían de la metodología de lectura (manual o automática) y que las diferencias entre el ODI4 y el resto de los parámetros no eran mayores que la asociada a la variabilidad interobservador.

En 2015, Ernst *et al.* [339] analizaron 791 registros procedentes de PR (*ApneaLink Plus*) en el domicilio del paciente, con el objetivo de evaluar la concordancia entre el análisis automático y manual en el diagnóstico de pacientes con sospecha de AOS, teniendo como metodología de referencia (*gold standard*) la PSG. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los IAH automático (IAHa) y manual (IAHm): IAHa  $17.25 \pm 17.42$  e/h (media  $\pm$  desviación estándar, SD) frente a IAHm  $21.20 \pm 7.96$  e/h (*p*-valor: n.s.). La concordancia entre el IAHm e IAHa para un IAH  $\geq 30$  e/h fue 0.94, con un coeficiente *Kappa* de 0.83 (*p*-valor  $< 0.001$ ) y un CCI de 0.83. El AUC, sensibilidad y especificidad fueron de 0.99 (IC95%: 0.98-0.99, *p*-valor  $< 0.001$ ), 86% (IC95%: 78.7-91.4), y 97% (IC95%: 96-98.3), respectivamente. Finalmente, los autores concluyeron que observaron una buena concordancia entre el análisis automático y el manual en la identificación de sujetos con AOS grave.

En 2016, Kunisaki *et al.*, publicaron un estudio observacional prospectivo en el que determinaban si un cuestionario de *screening* de AOS establecido (*STOP BANG*) y una pulsioximetría nocturna domiciliaria realizada con un oxímetro de muñeca tipo *Nonin* podría tener un PPV alto en el diagnóstico de AOS. Se realizó una fase de entrenamiento y una fase de validación. Las variables derivadas de la oximetría se obtuvieron mediante análisis automático. Los autores encontraron que el ODI3 por sí sólo era suficiente para predecir la presencia de AOS moderado-grave (AUC 0.86, PPV 92% en validación, PPV 97% en entrenamiento, para un punto de corte ODI3  $\geq 7$  e/h). El cuestionario STOP BANG no mejoró el rendimiento diagnóstico alcanzado por el ODI. Los autores concluyeron que,



entre los pacientes con alta prevalencia de AOS, la presencia de un ODI3 alto es muy común y alcanza un elevado PPV. Estos datos sugieren que la oximetría nocturna previa podría reducir el número de pacientes que requieren estudios de sueño, reduciendo costes y el tiempo hasta el inicio del tratamiento [92].

En 2017, Cho *et al.*, realizó un estudio de validación de *ApneaLink<sup>TM</sup> Plus* en el hospital y en domicilio (repetida al mes), frente a la PSG para el diagnóstico de AOS en 149 pacientes mediante tres sistemas diferentes de puntuación (manual, Auto AASM y Auto puntuación), encontrando buena sensibilidad para los tres sistemas de puntuación, pero escasa especificidad para la puntuación automática. Con respecto a la PSG, el sistema de puntuación manual fue el superior, seguido del Auto AASM y la Auto puntuación. La concordancia entre PSG y *ApneaLink<sup>TM</sup> Plus* se vio afectado por la eficiencia del sueño y por el índice de *arousal*, encontrando además que *ApneaLink<sup>TM</sup> Plus* detecta la apnea central hasta cierto punto. Con ello, concluyen que *ApneaLink<sup>TM</sup> Plus* es un dispositivo preciso y confiable, recomendando la puntuación manual, aunque la Auto AASM también es aceptable [340].

En 2018, Gutiérrez-Tobal *et al.* realizaron un estudio comparativo entre diversos métodos de *machine learning* aplicado a la oximetría domicilia, incluyendo: análisis discriminante lineal, regresión logística, red neuronal Bayesiana MLP y un método de “*ensemble learning adaptive boosting (AdaBoost)*”. El *boosting* es un método que tiene como finalidad reducir los errores en el análisis predictivo de los datos y por tanto conseguir un mayor rendimiento diagnóstico. El *Adaptive Boosting* ha sido uno de los primeros métodos utilizados en *boosting*. Se considera como un buen método para problemas de clasificación. El *ensemble learning* es una de las técnicas de aprendizaje automático. En este estudio las técnicas de *AdaBoost* permitió obtener los mejores resultados con una precisión diagnóstica de 92.9% (IAH  $\geq 5$  e/h), de 87.4% (IAH  $\geq 15$  e/h) y de 78.7% (IAH  $\geq 30$  e/h), con

un coeficiente *Kappa de Cohen* de 0.479 [341].

La mayoría de los estudios realizados emplean para sus análisis pacientes remitidos a las unidades clínicas. En 2021, Gutiérrez-Tobal *et al.* evalúan la utilidad diagnóstica del análisis automático de la señal de oximetría tanto en pacientes con sospecha de apnea del sueño como en registros poblacionales como los procedentes del SHHS. Su finalidad es la estimación del IAH, mediante la aplicación de un algoritmo de *ensemble learning (least-squares boosting; LsBoost)*. Se analizaron globalmente 8.762 registros. Se obtuvo un CCI elevado en los grupos de estudio (0.924 en el grupo de pacientes con sospecha y de 0.90 en el grupo de referencia). La precisión para cuatro clases fue de 77% y 70% respectivamente [342].

## 2. HIPÓTESIS

En base a la evidencia científica actual, la AOS es considerada un problema de salud pública, por su prevalencia en la población general y por sus implicaciones sobre la salud, tanto a corto como a largo plazo. En este sentido, es especialmente relevante la morbimortalidad asociada, puesto que la AOS está relacionada con algunas de las principales causas de mortalidad en adultos en países industrializados, como son la hipertensión y los accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares [8].

La PSG nocturna constituye la prueba diagnóstica de referencia en el diagnóstico de la AOS. Se trata de una prueba compleja, laboriosa y no siempre disponible en todos los centros hospitalarios. Aunque en los últimos años se ha observado un progresivo aumento de los recursos asignados a las unidades del sueño, todos los estudios realizados muestran claramente que todavía son insuficientes [44, 81]. Las consecuencias de esta escasez de medios técnicos y humanos para el diagnóstico y el tratamiento de la AOS son el principal motivo de la aparición de prolongadas listas de espera, así como de que la AOS se considere una patología infravalorada e inadecuadamente diagnosticada. En este sentido, muy probablemente la dificultad de acceso a los recursos diagnósticos constituya un elemento

clave. Por todo ello, está justificada la búsqueda de estrategias que permitan solventar esta situación.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto por parte de la comunidad médica una demanda creciente de nuevas técnicas de detección de la AOS que permitan a estos pacientes un acceso más sencillo a los recursos diagnósticos y de tratamiento. Entre las metodologías propuestas, se ha generado un gran interés en torno al empleo de sistemas simplificados alternativos o complementarios a la PSG, que permitan establecer el abordaje de la AOS de una forma más sencilla y a un mayor número de pacientes, lo que redundaría en un aumento del grado de salud de la población [102, 284]. De igual forma, se hace necesaria la búsqueda de alternativas diagnósticas menos costosas, pero de eficacia comparable a la PSG, que permitan un diagnóstico y tratamiento de la AOS adecuados, a la vez que se reduce el gasto sanitario asociado [122].

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, incluso por personal no experto, y que puedan realizarse en el propio domicilio del paciente. En este contexto, han ido apareciendo en el mercado una gran cantidad de equipos de características muy diversas [107].

La oximetría es una técnica no invasiva que permite valorar de forma indirecta la función ventilatoria [294]. Los eventos de apnea y su repetición durante el sueño provocan cambios en la actividad fisiológica del paciente que quedan reflejados en el registro de SpO<sub>2</sub>. Por tanto, la información contenida en esta señal puede ser una herramienta sencilla y de gran utilidad para la detección de la AOS [169]. Además, el empleo de oxímetros portátiles en el propio domicilio del paciente es una metodología de coste reducido, a la vez que accesible y efectiva.

Paralelamente, la señal de flujo aéreo se ha utilizado de forma individual para proporcionar información relevante en el diagnóstico de la AOS [114, 318, 323, 324]. Su utilidad es evidente, puesto que la definición de los eventos apneicos (apneas e hipopneas) se basa en los cambios en la amplitud de esta señal [58, 343]

No obstante, la potencial complementariedad de la información contenida en ambas señales (oximetría y flujo aéreo) se ha estudiado marginalmente [169]. Ambos registros biomédicos son necesarios para definir un evento de hipopnea [58], el cual muestra una contribución relevante en el valor global del IAH en la mayor parte de los pacientes. Por tanto, utilizando individualmente la oximetría o el flujo aéreo mono-canal, se podría perder información esencial sobre la interacción entre ambas señales, lo que conduciría a errores diagnósticos que podrían ser relevantes.

A pesar de la demostrada utilidad de los dispositivos simplificados y de la existencia de una amplia gama de equipos comerciales de diferentes fabricantes, todavía se recomienda realizar un análisis manual del registro por parte de un especialista, puesto que diferentes estudios han demostrado un descenso considerable del rendimiento diagnóstico al realizar un análisis automático [128, 149, 344]. Esto impide incrementar la accesibilidad a los recursos diagnósticos mediante, por ejemplo, la implantación general de estos dispositivos en Atención Primaria. Por tanto, es necesario desarrollar y validar nuevas herramientas de análisis automático que sean más efectivas.

El potencial de los registros de oximetría y flujo aéreo como método de ayuda al diagnóstico automático de la AOS puede ser explotado mediante técnicas de procesamiento avanzado de la señal y aprendizaje computacional. Estos enfoques ya han sido aplicados previamente, en la mayoría de las ocasiones con una finalidad clasificatoria [171, 277, 314, 346-348]. Sin embargo, su empleo desde un enfoque de regresión es menos frecuente [180, 315, 349]. La utilización de sistemas expertos para estimar el IAH, es decir, para determinar

la gravedad de la AOS, aportaría información mucho más valiosa al especialista a la hora de valorar a un determinado paciente que un clasificador binario que simplemente determine la presencia o ausencia de la patología. Dentro de los algoritmos de regresión, las SVM han sido tradicionalmente mucho menos empleadas que las redes neuronales artificiales (ANN), lo que invita a evaluar de forma exhaustiva el potencial de este enfoque en el contexto de la AOS.

En esta Tesis Doctoral se propone el desarrollo de un método automático de ayuda al diagnóstico de la AOS basado en el procesado avanzado de las señales de oximetría y flujo aéreo registradas en el domicilio del paciente. Las hipótesis fundamentales sobre las que se sustenta la investigación propuesta han sido las siguientes:

- 1) Los registros no supervisados en el domicilio son lo suficientemente robustos y efectivos como para desarrollar test simplificados de screening de AOS.
- 2) Las señales de oximetría y flujo aéreo contienen información complementaria que, combinada adecuadamente, puede contribuir a aumentar la eficacia diagnóstica de los enfoques abreviados de detección de la enfermedad.
- 3) La utilización de métodos de reconocimiento automático de patrones, en particular de algoritmos de regresión del IAH mediante SVM, es capaz maximizar el rendimiento diagnóstico de la información combinada de las señales de oximetría y flujo aéreo, dando lugar a una estimación más precisa del IAH y, por tanto, de la gravedad real del paciente.

## 3. OBJETIVOS

La tendencia hacia la realización de estudios domiciliarios no supervisados ha crecido asociada al empleo de dispositivos menos complejos, con el objetivo de simplificar lo máximo posible la prueba e incrementar la accesibilidad de los pacientes a los recursos diagnósticos [59, 149, 153]. En este sentido, en las últimas décadas ha habido un gran desarrollo tecnológico por parte de los fabricantes de equipamiento médico, lo que ha conducido a que en la actualidad se disponga de una gran cantidad de equipos muy heterogéneos, siendo difícil valorar las prestaciones de cada uno de ellos. Entre los sistemas mono-canal más extendidos destacan la oximetría y la monitorización de la respiración, ya sea mediante la señal de esfuerzo respiratorio o de flujo aéreo. Su importancia en el contexto de la AOS es elevada y desde hace algunos años concentran los esfuerzos de los investigadores, que tratan de desarrollar y validar alternativas diagnósticas de predicción de la enfermedad y estimación de su gravedad.

Existe numerosa bibliografía centrada en la evaluación de ambos registros, aunque muy pocos estudios han sido desarrollados tomando como estándar de referencia la PSG nocturna realizada en el propio domicilio del paciente. Además, prácticamente no existen

trabajos que comparen el rendimiento diagnóstico de estas señales entre sí o que estudien si ambas aportan información complementaria que suponga un incremento significativo en el rendimiento diagnóstico.

### 3.1. Objetivo general

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral consiste en diseñar y validar un test de *screening* simplificado de ayuda al diagnóstico de la AOS basado en la estimación automática del IAH mediante técnicas de *machine learning* aplicadas a registros no supervisados de saturación de oxihemoglobina y flujo aéreo adquiridos en el domicilio de pacientes con sospecha clínica moderada-alta de padecer la enfermedad, tomando como *gold standard* de diagnóstico a la PSG domiciliaria.

### 3.2. Objetivos específicos

Para alcanzar este objetivo general, se proponen los siguientes objetivos específicos, que permitirán profundizar en las ventajas y limitaciones de cada señal biomédica y de cada método de *machine learning* propuesto:

- 1) Determinar si el empleo conjunto de ambas señales aporta información complementaria, de forma que se obtenga un aumento significativo del rendimiento diagnóstico en comparación con los enfoques de un solo canal.
- 2) Valorar con qué método de aprendizaje computacional se obtienen los mejores resultados en términos de concordancia y rendimiento diagnóstico: (i) regresión lineal múltiple, (ii) red neuronal perceptrón multicapa y (iii) máquinas vector soporte.
- 3) Evaluar la capacidad predictiva de cada modelo automático y señal biomédica en función de los grados de severidad de la AOS: no AOS (IAH <5 eventos/h),



leve ( $5 \leq \text{IAH} < 15$  eventos/h), moderado ( $15 \leq \text{IAH} < 30$  eventos/h) y grave ( $\text{IAH} \geq 30$  eventos/h).

- 4) Analizar los casos clasificados erróneamente (falsos positivos y falsos negativos) para determinar las fuentes/causas de discrepancia entre el *gold standard* y los test de *screening* automático.



# 4. MATERIAL Y MÉTODOS

## 4.1. Población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión

En la presente Tesis Doctoral se han estudiado pacientes remitidos de forma consecutiva a la Unidad del Sueño del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid como consecuencia de presentar sospecha moderada-alta de apnea obstructiva del sueño.

Se establecieron los siguientes **criterios de inclusión** para poder participar en el estudio:

- i. Ser adulto ( $\geq 18$  años) de ambos sexos y sin límite de edad.
- ii. Presentar uno o varios de los siguientes síntomas: ronquidos, procesos de ahogo acompañados de despertares nocturnos o episodios de cese respiratorio referidos por el propio paciente o por un acompañante, hipersomnolencia diurna, cansancio matutino, sueño no reparador, hiperactividad, enuresis, obesidad, aumento del perímetro del cuello, hipertrofia amigdalina, depresión y baja autoestima y/o cefaleas.
- iii. Firmar el consentimiento informado.

Del mismo modo, aquellos sujetos que presentasen alguno de los siguientes **criterios de exclusión**, serían descartados:

- i. Presencia de otros trastornos del sueño diagnosticados, como parasomnias o hipersomnias como la narcolepsia, insomnio, privación crónica de sueño, uso regular de medicación o sedantes hipnóticos y/o síndrome de piernas cansadas.
- ii. Pacientes con enfermedades crónicas, como insuficiencia cardíaca congestiva, fallo renal, enfermedades neuromusculares o insuficiencia respiratoria crónica.
- iii. Pacientes con >50% de apneas centrales o presencia de respiración periódica (Cheyne-Stokes) tras la interpretación de la polisomnografía.
- iv. Estar diagnosticado previamente de AOS o en tratamiento con CPAP. Presentar AOS de predominio central, por no ser el objetivo de nuestro estudio.
- v. Presentar un historial clínico que pueda interferir con los objetivos del estudio o, en opinión de los investigadores, comprometer las conclusiones del mismo.

El **cálculo del tamaño muestral** se realizó en base a investigaciones previas desarrolladas en la Unidad del Sueño, dentro del contexto de la ayuda al diagnóstico de la AOS. Se ha estimado el tamaño del efecto teniendo en cuenta las diferencias en la media y la varianza de variables automáticas relevantes (momentos estadísticos, espectrales y no lineales) derivadas de registros de SpO<sub>2</sub> y de FA hospitalarios de poblaciones representativas analizadas en estudios previos publicados en la literatura [277, 347]. El tamaño mínimo de la muestra se calculó para una potencia estadística del 95% (probabilidad de error de tipo I  $\alpha_{ERR} = 0.05$ ), empleando el software G\*Power versión 3.1. En el caso más restrictivo, el tamaño del efecto fue de 0.45, dando lugar a un tamaño muestral estimado de 252 sujetos. Considerando una tasa máxima de estudios inválidos del 20%, se estimó un tamaño muestral final mínimo de 303 individuos.

En cuanto a los **aspectos éticos**, el estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del hospital (CEIC 147/16) y fue realizado de acuerdo con los principios expresados en la declaración de Helsinki. Cada sujeto fue informado y preguntado sobre su participación en el estudio, dando su consentimiento por escrito en caso de acceder a formar parte del mismo. En este consentimiento informado se incluyeron los objetivos de la investigación, una descripción del procedimiento a seguir en el proyecto y una cláusula donde se especificaba que esta participación era voluntaria y que el paciente podría dejar de participar en el estudio cuando lo deseara.

De acuerdo con la normativa vigente, en todo momento se mantuvo estrictamente el carácter confidencial de los datos (Ley 3/2018 de 5 de diciembre de protección de datos personales y Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), tratando de forma completamente anónima y bajo la más estricta relación médico-paciente toda la información clínica y polisomnográfica.

## **4.2. Protocolo**

### ***4.2.1. Variables clínicas y cuestionarios***

Para todos los sujetos se recogieron datos de variables demográficas y antropométricas, como edad (años), sexo, peso (kg), talla (m) e IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Se recopilaron datos clínicos relativos a los trastornos del sueño y a otras enfermedades relacionadas con la AOS, además de datos relacionados con hábitos no saludables, como el consumo de tabaco y alcohol. Así mismo, se revisó la historia clínica para confirmar o descartar la presencia de las siguientes comorbilidades, que típicamente pueden cursar conjuntamente con la AOS: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial (HTA) y *diabetes mellitus* (DM) tipo 2.

A cada uno de los pacientes involucrados en el estudio se le realizó un interrogatorio general de sueño (en términos de horas al día y de días a la semana) para obtener información del tiempo total de sueño (horas), tiempo de siesta (horas), presencia de acompañante (Sí/No), ronquidos (Sí/No), pausas observadas (Sí/No), crisis asfícticas nocturnas (Sí/No), nicturia (Sí/No), sueño reparador (Sí/No), cefalea matutina/nocturna (Sí/No), insomnio (Sí/No) y número de despertares nocturnos (n.º), así como la escala de somnolencia de Epworth.

#### **4.2.2. Polisomnografía domiciliaria no vigilada**

A todos los pacientes del estudio se les realizó una polisomnografía domiciliaria no vigilada mediante el polisomnógrafo digital *Embletta MPR* con el *proxy ST+* (*Embla Systems*, Natus Medical Inc. CA, USA), que se utilizó como prueba diagnóstica de referencia (*gold standard*) para confirmar o descartar la enfermedad. En cada PSG domiciliaria se monitorizaron y almacenaron las siguientes señales: electrocardiograma, electromiograma (mastoide M1/M2, mentón L/C/R, tibial L/R), electroencefalograma (F3/F4/C3/C4/O1/O2), electrooculograma (EOG1/EOG2), flujo aéreo mediante sonda de presión y termistor, movimientos torácicos y abdominales (bandas inductivas), SpO<sub>2</sub> y frecuencia de pulso mediante pulsioximetría, posición (acelerómetro tri-axial) y ronquido (señal derivada).

Para cada estudio individual, el dispositivo portátil de polisomnografía fue programado por un técnico especialista, de forma que el registro se iniciaba y finalizaba de forma automática a las 23.30 PM y a las 7:00 AM, respectivamente, obteniendo un registro homogéneo de 450 minutos de duración. La preparación de cada estudio polisomnográfico fue realizada en el propio domicilio del paciente por enfermeras entrenadas en la colocación

de los sensores y utilización del equipo. El personal de enfermería acudía al domicilio en torno a las 22:00 PM, procediendo a la colocación de los sensores y a la comprobación de la calidad de las distintas señales registradas mediante una de las funcionalidades del dispositivo (*Embletta's built-in quality measurement tool*). Al día siguiente, el personal de la empresa de terapias respiratorias domiciliarias encargada de este servicio acudía de nuevo al domicilio del paciente para retirar el equipo y retornarlo a la Unidad del Sueño, donde el estudio era volcado en un PC por parte de personal experto, para su análisis posterior *offline*.

El estudio polisomnográfico fue evaluado de acuerdo con los criterios de la AASM de 2012 [58], siendo siempre analizado manualmente por un único especialista de la Unidad del Sueño. Se definió como evento de apnea la reducción discernible del flujo aéreo superior o igual al 90% durante al menos 10 segundos en la señal de *thermistor* e hipopnea a una reducción discernible del flujo aéreo igual o superior al 30% (pero <90%) en la señal de sonda de presión o de las bandas toracoabdominales durante al menos 10 segundos, acompañada de una desaturación  $\geq 3\%$  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.

Para cada uno de los estudios de sueño se obtuvieron las siguientes variables polisomnográficas: tiempo total de registro (h), tiempo total de sueño (h), eficacia (%), latencia de sueño (min), número de ciclos (n.º), %N1, %N2, %N3, %REM, latencia REM (min), IAH (eventos/h), índice de hipopneas (IH, eventos/h), índice de apneas (IA, eventos/h), número de apneas obstructivas (n.º), centrales (n.º) y mixtas (n.º), número de hipopneas obstructivas (n.º) y centrales (n.º), IAH en fase REM (eventos/h), IAH en fase NREM (eventos/h), IAH en supino (eventos/h), porcentaje de tiempo con el paciente durmiendo en supino (%), tiempo de eventos (seg.) medio y máximo, índice de *arousal* total (eventos/h), índice de *arousal* respiratorio (eventos/h), frecuencia cardíaca (lpm) media,

mínima y máxima, índice ILM, índice ILM en PLM (movimiento periódico de las piernas), saturación de oxígeno en sangre (%) inicial, media y mínima, porcentaje de tiempo con saturación de oxígeno por debajo del 90% (CT90, %) e índice de desaturación del 3% (ODI3, eventos/h).

### **4.2.3. Valoración de la calidad de los estudios polisomnográficos domiciliarios**

Para valorar la calidad de los estudios de PSG, en primer lugar, cada uno de los registros monitorizados durante el estudio de sueño (EEG, EOG, EMG mentón, ECG, EMG piernas, sonda de presión, *thermistor*, banda de tórax, banda de abdomen, saturación de oxígeno, posición) fue caracterizado de acuerdo a la siguiente clasificación, adaptada del estudio realizado por Redline *et al.* [350]:

- A: >90% sin artefactos
- B: >75% sin artefactos
- C: >60% sin artefactos
- D: <60% sin artefactos
- E: si falla todo el registro

Una vez calificado cada registro de forma individual, se aplicó la siguiente clasificación para valorar la calidad general del estudio y determinar si era válido o si debía ser descartado:

- Excepcional. Todos los canales tienen grado A.
- Excelente. Al menos el 80% de los canales tienen grado A, con el resto de los canales en grado B, sin C, D o E.



- Buena. Al menos el 80% de los canales tienen grado A, con otros canales en grado B o C, sin grados D ni E.
- Válido.
  - Al menos el 80% de los canales tienen grado B, con otros canales en grado C, sin grados D ni E.
  - Al menos el 80% de los canales tienen grado A, con un canal en grado D o E.
- Malo. Menos del 80% de los canales son A o B y un canal es D o E.
- Insatisfactorio. Al menos 2 canales presentan grado D o E.

Además de los criterios de calidad indicados, un estudio de PSG se consideraría no representativo y sería descartado cuando el TST fuese inferior a 180 minutos (3 horas). Además, es importante indicar que la guía de diagnóstico y tratamiento de la AOS de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) indica que para que un estudio de PSG sea válido debe registrar al menos 6.5 horas, de las cuales al menos 3 horas deben corresponder a sueño [85]. Por el contrario, de los estudios de Redline *et al.* [350] y Kapur *et al.* [351] sobre análisis de PSGs no supervisadas, se desprende que la duración mínima del estudio podría llegar a descender hasta las 4 horas. En la presente Tesis Doctoral se ha empleado este último criterio ( $TRT \geq 4$  h), menos restrictivo, pero que permitiría un mayor número de estudios válidos y, por lo tanto, reducir el tiempo de composición de la muestra de población.

La invalidez del estudio en términos del TTR y el TTS, se puede producir bien por las características del propio registro (completamente válido, pero de duración limitada) o por un fallo técnico (del dispositivo globalmente o de sensores particulares). A continuación, se enumeran todos los motivos contemplados en la Tesis por los que un estudio de sueño

domiciliario podría ser descartado: fallo total en los canales de EEG; fallo total en ambos canales de flujo aéreo (*thermistor* y sonda); fallo total en la señal de oximetría; fallo en grupo de las señales cerebrales y respiratorias; estudio no representativo por TTS <3 horas; estudio no representativo por TTR <4 horas causado por artefactos o fallo del dispositivo (fallo de todas las señales); estudio no representativo por TTR <4 horas a causa de agotamiento de la batería; estudio no representativo porque el paciente no entra en fase REM; abandono, el paciente anula la visita; abandono, el paciente no finaliza la prueba y el TRT <4h; fallo de protocolo (pérdida de datos, uso de CPAP, etc.).

#### **4.2.4. Diagnóstico y estratificación de la gravedad de la AOS**

En base al IAH derivado de la PSG domiciliaria, se descartó la presencia de AOS en aquellos individuos que mostraron un IAH <5 eventos/h. En el resto de los pacientes, se diagnosticó AOS de carácter leve si el sujeto presentaba un  $5 \leq \text{IAH} < 15$  eventos/h, AOS moderado para un  $15 \leq \text{IAH} < 30$  eventos/h y AOS grave si el paciente presentaba un IAH  $\geq 30$  eventos/h.

#### **4.2.5. Registros domiciliarios de pulsioximetría y flujo aéreo**

Las señales de pulsioximetría y flujo aéreo registradas en la polisomnografía domiciliaria no supervisada se extrajeron y fueron utilizadas para crear los algoritmos automáticos de detección de la AOS. La señal de SpO<sub>2</sub> se registró a una frecuencia de muestreo de 75 Hz (rechazo de artefactos software y promediado posterior a 3 Hz). La señal de FA empleada en la Tesis se registró mediante sonda de presión a una frecuencia de muestreo de 250 Hz.

### **4.3. Procesado automático de las señales de oximetría y flujo aéreo domiciliarias**

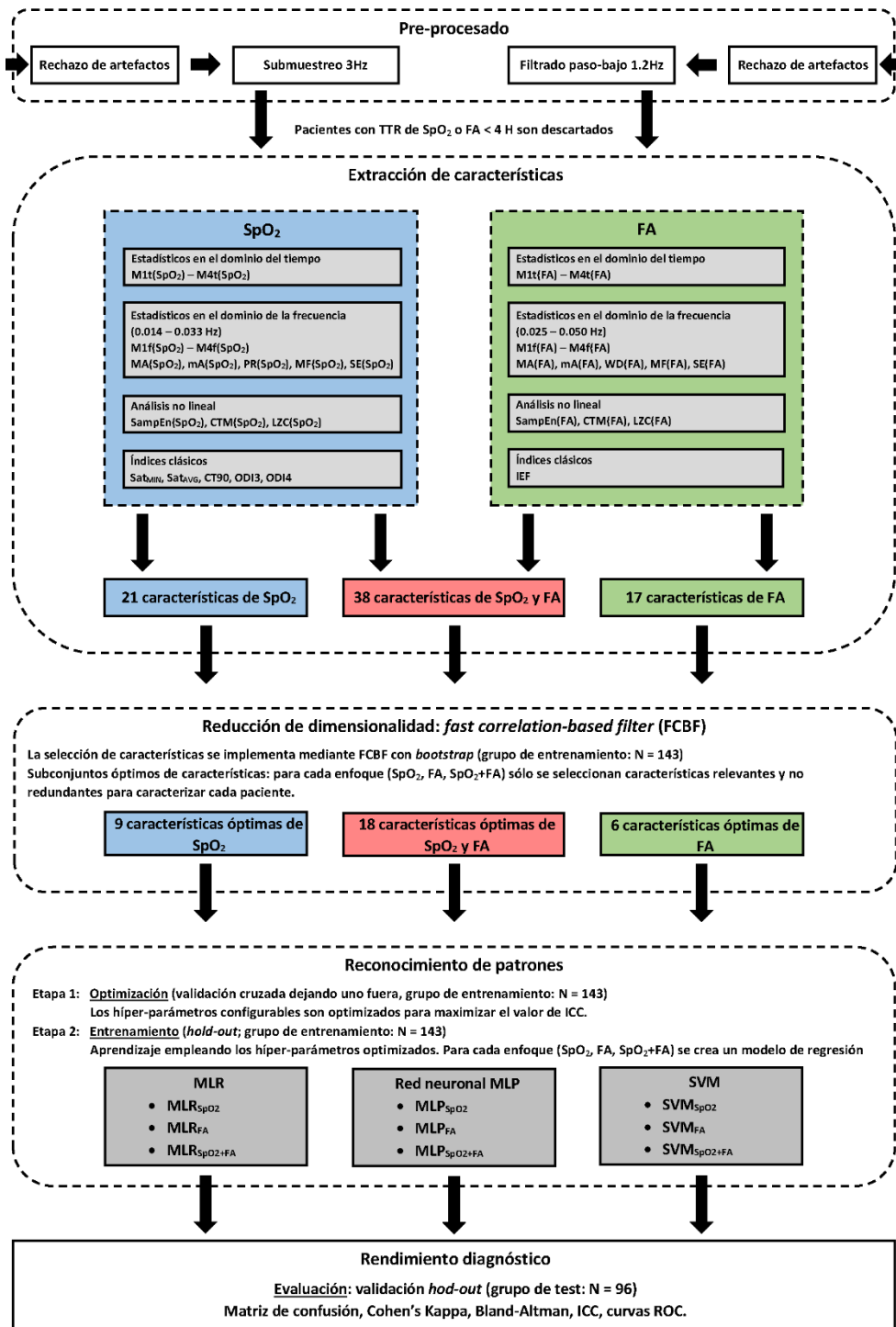
#### ***4.3.1. Marco metodológico general***

El análisis automático de los registros biomédicos se ha fundamentado en las cuatro etapas básicas de procesado de señales biomédicas: (i) pre-procesado; (ii) extracción de características, (iii) reducción de dimensionalidad mediante selección de características y (iv) regresión de una variable continua mediante reconocimiento automático de patrones. La Figura 4 muestra el diagrama de bloques de la metodología, así como el subconjunto de datos y enfoque de análisis empleado en cada etapa.

Con el objetivo de minimizar la probabilidad de sobre-entrenamiento de los modelos automáticos, así como para tratar de maximizar su capacidad de generalización y la validez de las métricas de rendimiento predictivo, la población de estudio se dividió en dos subconjuntos: entrenamiento y test. Se propuso emplear el 60% de la población para formar un conjunto de entrenamiento destinado a diseñar y optimizar los métodos automáticos propuestos, mientras que el 40% restante compondría el conjunto independiente de test, empleado para validar los test simplificados de *screening*.

La etapa de pre-procesado permitió detectar y eliminar el ruido y los artefactos transitorios presentes en cada registro. La etapa de extracción de variables se empleó para caracterizar exhaustivamente cada una de las señales involucradas en el estudio, aplicando enfoques de diferente naturaleza (dominio del tiempo *vs.* frecuencia; enfoque lineal *vs.* no lineal). A continuación, se implementó una etapa de selección de características. Partiendo del conjunto completo de variables extraídas de las señales de oximetría y flujo aéreo, se derivaron de forma automática tres subconjuntos óptimos orientados a maximizar la capacidad diagnóstica de cada enfoque diagnóstico: (i) mono-canal con oximetría, (ii)

mono-canal con flujo aéreo y (iii) bi-canal combinando oximetría y flujo aéreo. Finalmente, se evaluó el rendimiento de cada subconjunto de características al ser aplicado como entrada a diferentes algoritmos automáticos. El objetivo de los métodos de *machine learning* evaluados fue implementar sendos modelos de regresión para estimar el IAH del paciente.



**Figura 4.** Diagrama de flujo de las etapas metodológicas de procesamiento de señales biomédicas y aprendizaje computacional implementadas para diseñar los modelos de estimación del IAH.

La validación independiente de los modelos predictivos implementados se realizó mediante un enfoque *hold-out* (grupos independientes de entrenamiento y test, simulando un conjunto intermedio de validación mediante *bootstrapping*), lo que aumentó la generalización de los resultados alcanzados. Todos los algoritmos de procesamiento automático de la señal fueron implementados mediante la herramienta de desarrollo software Matlab® R2017a (*The MathWorks Inc.*, Natick, Massachusetts, USA).

### **4.3.2. Etapa de pre-procesado**

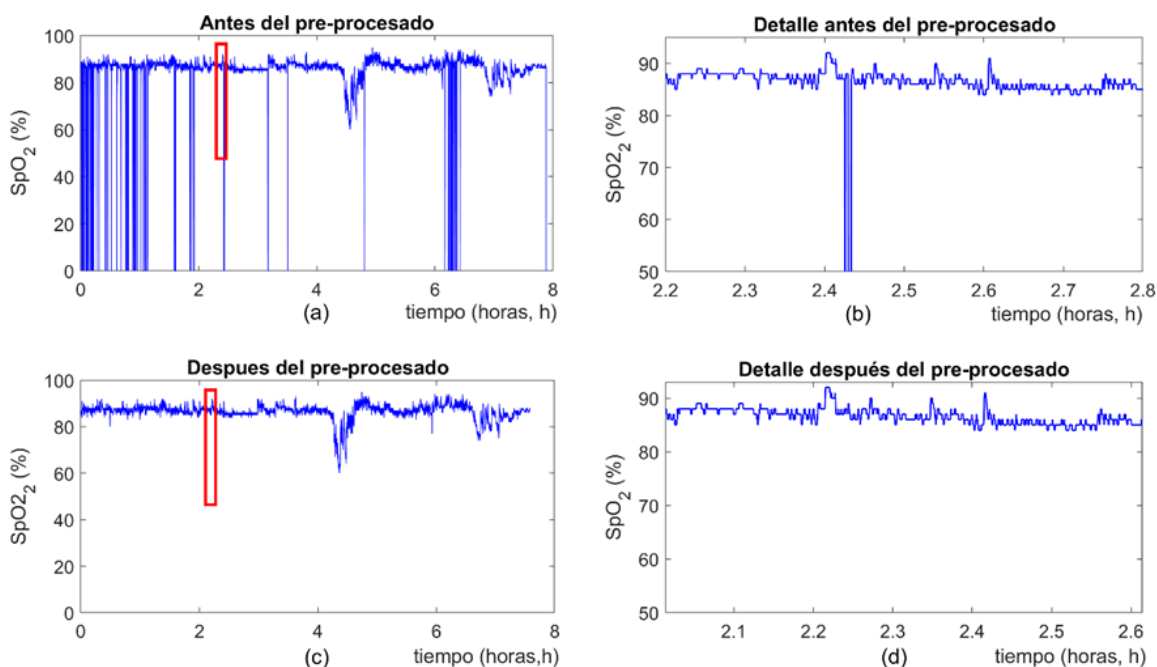
Es una etapa presente en cualquier investigación basada en el procesamiento de señales biomédicas, siendo fundamental para la correcta caracterización de los registros. Cada una de las señales involucradas en la Tesis (oximetría y flujo aéreo) fue pre-procesada de acuerdo a su naturaleza.

En la señal de oximetría nocturna es común la presencia de artefactos (valores nulos o anormalmente pequeños) por pérdidas de contacto con el sensor debidas a movimientos del paciente. La señal de oximetría fue registrada a una frecuencia de muestreo de 75 Hz, lo que facilita la detección de estos artefactos [343]. Todas las muestras por debajo de un valor de saturación del 50% [352] y las caídas transitorias con una pendiente mayor del 4%/s [285] fueron consideradas artefactos y eliminadas. A continuación, todos los registros fueron sub-muestreados hasta los 3 Hz para realizar la extracción de características [58]. Con respecto a la señal de flujo aéreo, que fue registrada a una frecuencia de muestreo de 250 Hz, la etapa de pre-procesado fue semiautomática. En primer lugar, los segmentos que mostraban un mal funcionamiento del sensor de flujo durante un tiempo prolongado fueron eliminados del análisis. A continuación, cada registro fue filtrado paso-bajo mediante un filtro digital con frecuencia de corte a 1.2 Hz para reducir el ruido de alta frecuencia [347]. Finalmente, todos los pacientes con registros de oximetría o flujo aéreo con un tiempo total

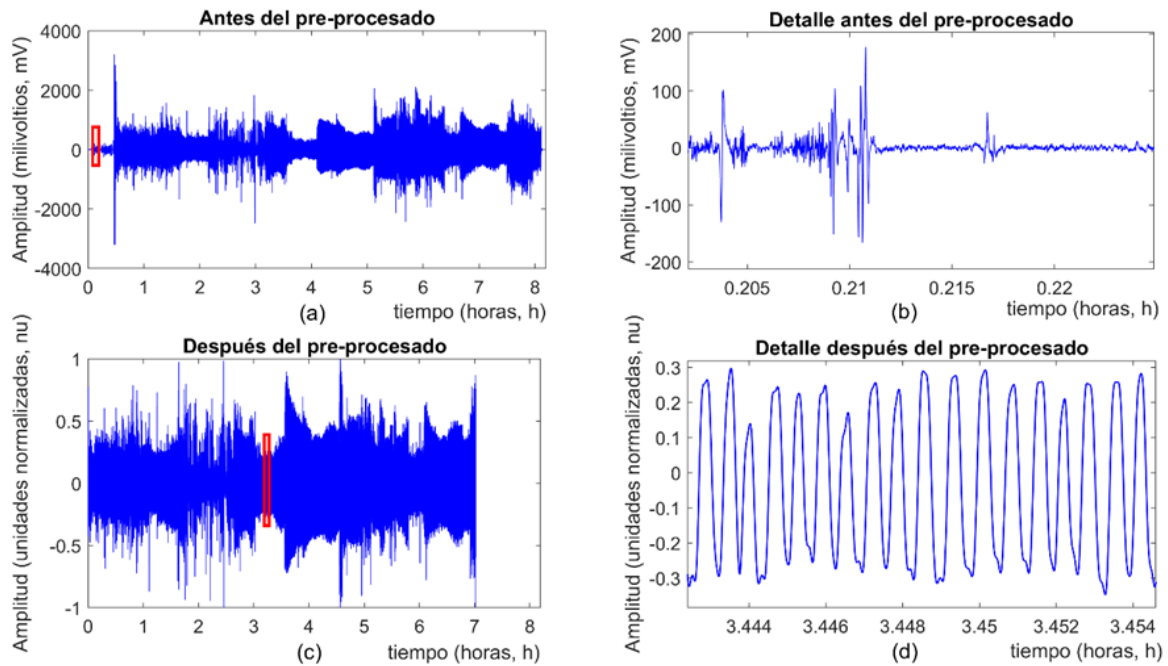
de registro inferior a 4 horas tras la etapa de pre-procesado fueron excluidos del análisis, por contener datos insuficientes para la estimación eficaz del IAH en un contexto bi-/mono-canal [351]. En las Figuras 5 y 6 se ilustra la etapa de pre-procesado de dos registros nocturnos de oximetría y flujo aéreo, respectivamente.

### 4.3.3. Etapa de extracción de características

Las señales de oximetría y de flujo aéreo fueron parametrizadas tanto en el dominio del tiempo como de la frecuencia. Concretamente, se aplicaron métodos de caracterización de series temporales basados en momentos estadísticos, estimación de la densidad espectral de potencia (PSD) y análisis no lineal, así como en índices de oximetría y de eventos respiratorios de flujo convencionales, todos ellos comúnmente empleados en el contexto del diagnóstico automático de la apnea del sueño [171, 180, 277, 315, 347].



**Figura 5.** Pre-procesado de una señal de oximetría nocturna. (a) Registro original con artefactos por pérdida de señal. (b) Detalle de las muestras perdidas. (c) Mismo registro de oximetría tras el pre-procesado. (d) Detalle del registro en el que se han eliminado los artefactos.



**Figura 6.** Pre-procesado de una señal de flujo aéreo. (a) Registro original con largos segmentos ruidosos. (b) Detalle del ruido al inicio del registro. (c) Mismo registro de flujo aéreo tras el pre-procesado. (d) Detalle del registro en una zona de respiración normal tras el filtrado y normalización.

- **Estadísticos en el dominio del tiempo.** Las desaturaciones típicas de los eventos de apnea modifican las características del histograma de datos de las señales de oximetría y flujo aéreo de los pacientes de AOS [171, 347]. Para parametrizar estos cambios, se emplearon los momentos estadísticos de orden 1 a 4 centrados en la media: media aritmética ( $M1t$ ), varianza ( $M2t$ ), *skewness* ( $M3t$ ) y *kurtosis* ( $M4t$ ), los cuales permiten cuantificar la tendencia central, dispersión, asimetría y concentración de los datos, respectivamente [302].
- **Medidas en el dominio de la frecuencia.** La repetición continuada de los eventos respiratorios origina cambios con cierta periodicidad en las señales de oximetría y flujo de los enfermos de AOS, lo que modifica su contenido espectral [279]. En esta Tesis Doctoral, para estimar la PSD de cada señal se empleó el método no paramétrico de Welch [293]. Para cada tipo de señal

(oximetría o flujo aéreo) se analizó su banda de frecuencias de interés asociada a la AOS, derivada de estudios previos: 0.014 – 0.033 Hz para la oximetría [294] y 0.025 – 0.050 Hz para el flujo aéreo [347]. En primer lugar, se calcularon la media ( $M1f$ ), varianza ( $M2f$ ), *skewness* ( $M3f$ ) y *kurtosis* ( $M4f$ ) en el dominio de la frecuencia. A continuación, se calcularon varias características que han demostrado proporcionar información complementaria a los estadísticos convencionales, mediante la parametrización de la forma en que se distribuye la potencia en el espectro [277, 347]: la entropía espectral de Shannon ( $SE$ ), que asigna valores elevados a señales con un contenido espectral ensanchado/plano (rango amplio de componentes espectrales significativas); la frecuencia mediana ( $MF$ ), con valores reducidos cuando la potencia espectral aparece comprimida en bajas frecuencias; y la distancia de Wootters ( $WD$ ), con valores cada vez más pequeños cuanto más uniforme sea la distribución de la potencia en el espectro de frecuencias. Finalmente, se calcularon las características espectrales clásicas basadas en medidas de potencia (área bajo la curva de la PSD) y amplitud, para obtener información adicional en cada banda de frecuencias de interés: las amplitudes máximas ( $MA$ ) y mínima ( $mA$ ) y la potencia relativa ( $PR$ ).

- **Características no lineales.** Las estrategias tradicionales de procesado no son capaces de representar por completo todas las actividades biológicas [353]. En la presente Tesis Doctoral se ha estudiado la forma en que los eventos de apnea típicos de la AOS modifican las características no lineales de las señales nocturnas de oximetría y flujo aéreo. Para profundizar en la naturaleza no lineal de los cambios producidos en las señales se aplicaron los siguientes métodos: entropía muestral ( $SampEn$ ) [354], que asigna valores de entropía elevados a las



series de datos con mayor irregularidad (desorden); medida de la tendencia central (*CTM*) [295], que toma valores pequeños cuando hay mayor variabilidad (dispersión) en los datos; y complejidad de Lempel-Ziv (*LZC*) [300], que cuantifica el número de patrones diferentes contenidos en una secuencia de datos, reflejando la tasa de nuevos patrones (cuantos más patrones nuevos, mayor complejidad).

- **Índices clásicos.** A pesar de las evidencias que muestran una infraestimación intrínseca principalmente asociada al empleo del tiempo total de registro en ausencia del tiempo total de sueño [355], los índices de oximetría y de eventos de flujo convencionales han demostrado ser muy útiles en la ayuda al diagnóstico de la AOS, especialmente cuando se combinan con las características derivadas del procesado automático [315, 348]. En la presente Tesis Doctoral, se han calculado los índices de desaturación del 3% (*ODI3*) y del 4% (*ODI4*), así como la saturación mínima (*Sat<sub>MIN</sub>*), media (*Sat<sub>AVG</sub>*) y el porcentaje de tiempo acumulado con una saturación por debajo del 90% (*CT90*), con el objetivo de cuantificar el número y gravedad de las desaturaciones. Para calcular ambos ODIs se ha empleado la definición de desaturación descrita en [285]. Además, se ha obtenido el índice de eventos de flujo (IEF) procedente de la señal de flujo aéreo empleando el algoritmo de detección de picos descrito en [347], que trata de determinar el inicio y finalización de cada inspiración mediante la derivada de la señal para, a continuación, aplicar directamente la definición de apnea/hipopnea de la AASM, con el objetivo de cuantificar el número de eventos respiratorios.

Finalmente, de acuerdo con la fuente de datos (tipo de señal biomédica: oximetría o flujo aéreo), se construyeron tres conjuntos de características de partida: (i) conjunto de

características de la señal de oximetría mono-canal, compuesto por 21 índices oximétricos; (ii) conjunto de características de la señal de flujo aéreo mono-canal, compuesto por 17 características derivadas de la señal de flujo; y (iii) conjunto de características del enfoque de doble-canal, compuesto por un total de 38 características derivadas de la combinación de todos los índices oximétricos y de flujo aéreo.

#### **4.3.4. Etapa de selección de características**

Tras la etapa de parametrización de las señales biomédicas, la información contenida en cada registro de oximetría y flujo aéreo queda sintetizada en un conjunto limitado de variables. Para cada sujeto de la población de estudio, estas características se agrupan formando el vector o patrón de características de entrada al modelo predictivo, cuyo objetivo será estimar el IAH de cada paciente. Combinando las características obtenidas de los diferentes enfoques de procesado (tiempo, frecuencia, no lineal e índices clásicos) y fuentes de datos (oximetría y flujo aéreo), se pretende aumentar la información del problema bajo estudio para mejorar el rendimiento predictivo. Sin embargo, es posible incrementar la capacidad diagnóstica implementando una etapa intermedia de reducción de dimensionalidad o selección de variables. Partiendo de un conjunto inicial de características, el objetivo de esta etapa es identificar el subconjunto de las mismas que maximiza la capacidad predictiva [273, 277]. Aunque se está reduciendo la cantidad de información de entrada a la posterior etapa de aprendizaje computacional, la selección “inteligente” de características tiene numerosas ventajas en términos de complejidad y capacidad de generalización [277]:

- i. Detecta y elimina variables muy correlacionadas entre sí, es decir, con un grado elevado de información compartida (redundante). En el campo del aprendizaje

computacional, la redundancia no es beneficiosa, sino que dificulta el correcto diseño de muchos algoritmos de reconocimiento de patrones.

- ii. Permite seleccionar no solamente las características más relevantes individualmente, sino también aquellas que mejor se complementan entre sí en el contexto del problema bajo estudio.
- iii. Reduce la complejidad del modelo final de ayuda a la toma de decisiones, lo que reduce el riesgo de sobre-entrenamiento (*overfitting*) y aumenta la capacidad de generalización de los resultados.

En esta Tesis Doctoral se empleó un algoritmo de selección de características bajo el enfoque *filter*, que permite determinar el conjunto óptimo de variables independientemente del método de reconocimiento de patrones empleado en etapas posteriores [356]: *fast correlation-based filter* (FCBF). FCBF se basa en el cómputo de la *symmetrical uncertainty* ( $SU$ ), que asigna valores entre 0 y 1 para cuantificar el grado de relación entre dos variables:  $SU = 0$  se corresponde con un par de variables que son totalmente independientes y, por lo tanto, potencialmente complementarias; mientras que  $SU = 1$  implica que el valor de una variable se puede predecir completamente a partir de los valores de la otra [356]. FCBF realiza el filtrado de las variables bajo estudio en dos etapas bien diferenciadas. En la primera etapa (análisis de relevancia), se mide la relación individual entre cada variable y una característica cuantitativa representativa del contexto en el que se enmarca el problema bajo estudio. En esta Tesis Doctoral, se ha utilizado el IAH, que es la variable empleada en la práctica clínica para confirmar o descartar la AOS. Por consiguiente, un valor más elevado de  $SU$  es equivalente a una mayor relación entre dicha variable y la gravedad de la enfermedad. En base al valor de  $SU$ , en esta primera fase se construye un ranking de las variables en función de su relevancia para el problema bajo estudio. En la segunda fase

(análisis de redundancia), se calcula el valor de  $SU$  entre cada par de características, por orden decreciente de relevancia. Si el valor de  $SU$  entre dos variables es mayor que la  $SU$  entre la variable objetivo y la característica de menor ranking, entonces se considera que la característica de menor ranking no aporta más información (nueva o complementaria) para la resolución del problema que la que ya aporta una variable que además es más relevante. Por consiguiente, la variable de ranking inferior es considerada redundante y es eliminada del conjunto final. El subconjunto óptimo de características será el formado por aquellas variables que no hayan sido descartadas tras ambas etapas de filtrado.

Finalmente, con el objetivo de alcanzar un subconjunto óptimo de variables con la mayor capacidad de generalización posible, el proceso de selección se integró dentro de una metodología de *bootstrapping*. Concretamente, FCBF se repitió de forma iterativa 1000 veces sobre sendas muestras de *bootstrap* (*bootstrap replicates*) derivadas de la población de entrenamiento [357]. Tras ello, se definió la relevancia global de cada variable como el número de veces que es seleccionada al finalizar todas las iteraciones de *bootstrap*. Finalmente, solo se incorporaron al subconjunto óptimo final aquellas variables cuya relevancia fuese superior al umbral de relevancia media, que se definió como el valor medio de la relevancia de todas las características en el conjunto de partida.

#### **4.3.5. Etapa de reconocimiento automático de patrones**

De forma general, la etapa de reconocimiento automático de patrones se encarga del diseño y optimización del modelo automático de ayuda a la toma de decisiones clínicas. En otras palabras, integra la etapa de aprendizaje, en la cual se toma cierta información de entrada para tratar de predecir una variable objetivo o *target*. En la presente Tesis Doctoral, se emplea la información extraída únicamente de las señales de oximetría y flujo aéreo

sintetizada en el subconjunto óptimo de características para estimar el IAH de cada paciente.

En el contexto del aprendizaje computacional, existen diferentes métodos de reconocimiento automático de patrones que pueden ser aplicados para implementar esta tarea. Cuando dicha tarea objetivo es una variable numérica continua, como es el caso del IAH, estamos ante lo que se denomina un problema de regresión. En esta Tesis Doctoral se han **implementado y validado tres enfoques diferentes de regresión** ampliamente utilizados en el campo de los sistemas expertos y que han demostrado alcanzar un elevado rendimiento en diferentes contextos: regresión lineal múltiple (*multiple linear regression*, MLR) [358], perceptrón multicapa (*multilayer perceptron*, MLP) [359, 360] y máquinas vector soporte (*support vector machines*, SVM) [361, 362]. A continuación, se describen brevemente estos tres algoritmos.

- **Regresión lineal múltiple (MLR).** MLR es la técnica más básica y, probablemente, más ampliamente utilizada para modelar la dependencia de una variable dependiente continua en función de los valores que toman un conjunto de variables predictoras o independientes. Por ello, se suele emplear como método de referencia o comparación. Bajo el enfoque MLR, la función de regresión asume una dependencia lineal entre la variable dependiente (el IAH en esta Tesis Doctoral) y las variables dependientes (el conjunto de características extraídas de las señales de oximetría y flujo aéreo). En la ecuación o combinación lineal que define al modelo MLR, cada variable independiente está asociada a un coeficiente o peso. Para determinar el valor óptimo de estos coeficientes es necesario implementar un procedimiento de minimización de la función de error (*sum-of-squares error*, SSE) en base al criterio de máxima verosimilitud [358]. Esta optimización equivale a un aprendizaje supervisado en el que se emplean los valores conocidos (datos y

*targets*) de una población de entrenamiento. MLR destaca por su sencillez, aunque presenta problemas de inconsistencia asociados a la colinealidad y multi-colinealidad de las variables independientes (relación lineal entre los predictores) [363]. Este método ha sido utilizado previamente en algunos estudios donde se propone llevar a cabo el cálculo automático del IAH a partir de un conjunto de parámetros clínicos [180, 364, 365].

- **Perceptrón multicapa (MLP).** De forma general, las redes neuronales artificiales son modelos matemáticos diseñados para implementar una determinada tarea especificada por el usuario (clasificación o regresión) tratando de imitar la forma en que el cerebro humano procesa y estructura la información (procesamiento paralelo y flexibilidad) [274, 366]. Con respecto a otros enfoques de aprendizaje computacional, como por ejemplo MLR, presentan ciertas ventajas [367, 368]: (i) no requiere realizar ninguna suposición *a priori* sobre el comportamiento estadístico de los datos (normalidad, homocedasticidad); (ii) son estimadores universales capaces de aproximar cualquier función; y (iii) son algoritmos no lineales y, por tanto, se adaptan mejor a las complejas iteraciones presentes en la naturaleza y la biología, típicamente no lineales. Para ello, emplean un conjunto de unidades matemáticas básicas (nodos o neuronas) cuyos valores (numéricos) de entrada y salida están organizados formando una estructura de múltiples capas interconectadas [369]. Las neuronas de la primera capa reciben los valores de las variables independientes, mientras que la última capa proporciona a su salida el valor estimado de la variable dependiente. Las capas intermedias transforman, mediante las denominadas funciones de activación (típicamente transformaciones no lineales, como la tangente hiperbólica), y acumulan las

contribuciones de los nodos de las capas previas. La “fuerza” de la interconexión entre las diferentes neuronas está determinada por los coeficientes o pesos de la red neuronal, que son optimizados empleando la población de entrenamiento en un proceso iterativo que busca minimizar una determinada función de error (típicamente la suma del cuadrado de los errores, SSE) [359]. Dentro de las redes neuronales, el perceptrón multicapa (MLP) es probablemente el más popular y ampliamente utilizado en el diseño de sistemas automáticos de ayuda a la toma de decisiones. Las redes MLP poseen un gran potencial para el modelado de problemas de regresión y presentan una gran flexibilidad para adaptarse a las condiciones particulares de cada problema bajo estudio. Los parámetros a fijar durante el diseño son los siguientes: (i) número de capas ocultas (intermedias); (ii) número de neuronas en las capas ocultas ( $N_H$ ); (iii) pesos de cada una de las neuronas ( $w$ ); regularización, que es una “penalización” que se introduce artificialmente a la red para controlar el sobre-entrenamiento ( $alpha$ ). El número de capas ocultas se suele fijar a uno, puesto que se ha demostrado que una única capa oculta con el número suficiente de neuronas es capaz de aproximar cualquier función [370], mientras que los pesos se optimizan de forma automática durante el proceso de aprendizaje. Por tanto, los parámetros libres a optimizar para cada problema particular durante la fase de entrenamiento son  $N_H$  y  $alpha$ . En la presente Tesis Doctoral, se ha variado  $N_H$  desde 1 hasta 20 neuronas con incrementos de 1 unidad; mientras que  $alpha$  se ha variado desde 0.0 hasta 5.0 con incrementos de 0.1 unidades. Para guiar el proceso de entrenamiento en busca de la combinación óptima de ambos parámetros se empleó el coeficiente de correlación intra-clase (CCI) entre el IAH estimado por la red y el IAH real procedente de la PSG.

- **Máquinas vector soporte (SVM).** Las SVM son algoritmos no lineales originalmente propuestos para implementar tareas de clasificación binaria [359, 371]. En este sentido, los clasificadores SVM ya han sido previamente empleados para diferenciar entre sujetos con AOS y sin AOS empleando tanto información procedente del ECG [372, 373] como de la señal de oximetría [277], alcanzando un elevado rendimiento diagnóstico en ambos problemas. Con posterioridad, en base a los principios estadísticos del aprendizaje automático, el algoritmo SVM ha sido adaptado para desempeñar también tareas de regresión [371]. Los algoritmos SVM implementan un procedimiento de modelado completamente diferente al de las redes neuronales. El proceso de aprendizaje de un algoritmo SVM se basa en el denominado principio de minimización del riesgo estructural (*structural risk minimization*). Este enfoque permite alcanzar un elevado rendimiento en el conjunto de datos de entrenamiento, a la vez que se evita el sobre-entrenamiento y, por tanto, se consigue una elevada capacidad de generalización. Es importante destacar que el proceso de optimización no se desarrolla en el mismo espacio de las variables originales, sino que se realiza una transformación no lineal a un espacio vectorial de dimensión mucho mayor, lo que facilita el ajuste de la función de regresión [362]. Durante el aprendizaje de un modelo SVM es necesario fijar los siguientes parámetros libres (dependientes del diseñador): (i) la regularización ( $C$ ), que controla el balance o compromiso entre el rendimiento predictivo alcanzado durante el entrenamiento y la complejidad del modelo, con el objetivo de controlar el sobre-entrenamiento; (ii) el tipo de función *kernel* que determina el producto interno en el espacio transformado (típicamente lineal, polinómico o gaussiano); y (iii) los parámetros libres del propio *kernel* (el grado



del polinomio ( $p$ ) en el *kernel* polinómico y la anchura de la gaussiana ( $\sigma$ ) en el *kernel* gaussiano). En la presente Tesis Doctoral, se ha utilizado un *kernel* gaussiano o de función de base radial, puesto que ofreció un rendimiento predictivo mayor que el resto de las alternativas en una primera aproximación preliminar al problema. Además, se ha empleado un enfoque logarítmico (ampliamente utilizado en la literatura) en la búsqueda de los valores óptimos de los parámetros, variado el parámetro de regularización  $C$  desde  $10^{-3}$  hasta  $10^4$  con saltos de un orden de magnitud (potencia de 10), mientras que la anchura  $\sigma$  se evaluó desde  $10^{-2}$  hasta  $10^3$ . Finalmente, se realizó una búsqueda más fina del valor óptimo de  $\sigma$  en torno a  $10^2$ , donde se encontró un máximo local tras la primera búsqueda más gruesa. De nuevo, se empleó el valor de CCI entre el IAH estimado por la SVM y el IAH real de la PSG para guiar el proceso de entrenamiento en busca de la combinación óptima de ambos parámetros.

Como se observa en la Figura 4 (diagrama de bloques de la metodología), con cada uno de los 3 subconjuntos de variables óptimas según su procedencia ( $\text{SpO}_2$ , FA,  $\text{SpO}_2+\text{FA}$ ) se entrenaron 3 modelos automáticos de regresión del IAH: MLR ( $\text{MLR}_{\text{SpO}_2}$ ,  $\text{MLR}_{\text{FA}}$ ,  $\text{MLR}_{\text{SpO}_2+\text{FA}}$ ), red neuronal MLP ( $\text{MLP}_{\text{SpO}_2}$ ,  $\text{MLP}_{\text{FA}}$ ,  $\text{MLP}_{\text{SpO}_2+\text{FA}}$ ) y SVM ( $\text{SVM}_{\text{SpO}_2}$ ,  $\text{SVM}_{\text{FA}}$ ,  $\text{SVM}_{\text{SpO}_2+\text{FA}}$ ). Los parámetros libres configurables de estos modelos fueron optimizados en el conjunto de datos de entrenamiento aplicando un procedimiento de validación cruzada dejando uno fuera. Posteriormente, una vez identificados los valores óptimos de cada parámetro en cada uno de los modelos, se empleó el conjunto de entrenamiento completo para obtener los modelos finales, que serían validados en un conjunto independiente de test (enfoque *hold-out*).

#### 4.3.6. *Análisis estadístico*

Para implementar los métodos automáticos de procesamiento de señales biomédicas y los modelos de regresión basados en aprendizaje computacional, se empleó el software de análisis matemático Matlab® R2017a (*The MathWorks Inc.*, Natick, Massachusetts, USA), mientras que para realizar el análisis estadístico tanto de los datos clínicos y polisomnográficos como de las métricas de rendimiento de los modelos automáticos, se empleó el software de estadística *IBM SPSS Statistics 20* (*IBM Corp.*, Armonk, New York, USA).

Se emplearon los test de *Kolmogorov-Smirnoff* y de *Levene* para contrastar las hipótesis de normalidad e igualdad de varianzas (homocedasticidad) de la distribución de datos de cada variable, respectivamente. Se comprobó que las variables no eran normales ni homocedásticas. De acuerdo con ello, el análisis descriptivo de las variables se realizó en términos de su mediana y rango intercuartil. Por este mismo motivo, se aplicó el test no paramétrico de Mann-Whitney para estudiar las diferencias socio-demográficas, antropométricas y clínicas entre los grupos de pacientes bajo estudio para las variables continuas. Alternativamente, se aplicó el test  $Chi^2$  en el caso de variables categóricas. Se estableció  $p < 0.01$  como umbral de significación estadística.

La población de estudio se dividió en dos conjuntos independientes de pacientes, entrenamiento (60%) y test (40%), para evitar un sobre-optimismo en las métricas de rendimiento predictivo y obtener una mayor generalización de los resultados. Los grupos se formaron tomando los pacientes de forma consecutiva para evitar cualquier sesgo asociado a la selección.

Se empleó el índice de correlación intraclase (CCI) para evaluar cuantitativamente el grado de concordancia entre el IAH estimado por cada modelo automático (MLR, MLP y

SVM) y el IAH real derivado del método estándar de diagnóstico (PSG). Simultáneamente, también se evaluó la concordancia en términos de la kappa de Cohen, calculada a partir de las matrices de confusión obtenidas al aplicar los umbrales convencionales de gravedad basados en el IAH (clase estimada vs. clase real): No AOS (IAH <5 eventos/h), AOS leve  $5 \leq \text{IAH} < 15$  eventos/h, AOS moderado  $15 \leq \text{IAH} < 30$  eventos/h, AOS grave  $\text{IAH} \geq 30$  eventos/h. De forma complementaria, se estudió la concordancia cualitativamente mediante diagramas de *Bland-Altman*. Como medida de rendimiento predictivo general, se calculó la precisión global (Acc 4-clases) como la suma de los elementos de la diagonal principal de la matriz de confusión de 4 clases.

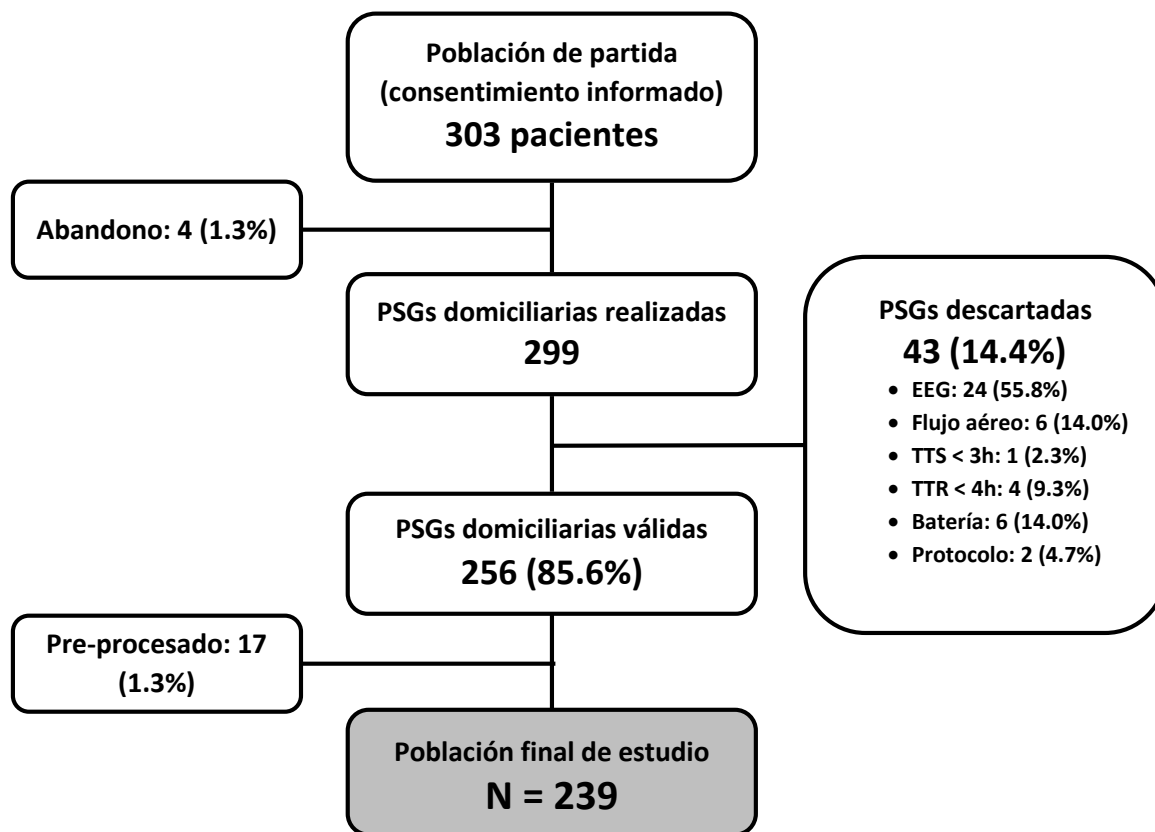
Finalmente, se evaluó el rendimiento diagnóstico de la metodología desde un enfoque binario, aplicando sobre el IAH estimado cada uno de los umbrales de diagnóstico comúnmente empleados en la práctica clínica: 5, 15 y 30 eventos/h. Como medidas de rendimiento diagnóstico, se emplearon los ampliamente conocidos pares de métricas derivados de la matriz de confusión de 2 clases: sensibilidad (Se) vs. especificidad (Sp), que representan la tasa de verdaderos positivos (pacientes de AOS correctamente clasificados) y de verdaderos negativos (sujetos sin AOS correctamente detectados); valor predictivo positivo (PPV) vs. valor predictivo negativo (NPV), que miden cuántos de los pacientes clasificados en la clase positiva (con AOS) o negativa (sin AOS) tienen o no tienen realmente la enfermedad, respectivamente; razón de verosimilitud positiva (LR+) vs. razón de verosimilitud negativa (LR-), que muestran la relación entre las tasas de verdaderos positivos (Se) y de falsos positivos (1-Sp) y entre las tasas de falsos negativos (1-Se) y de verdaderos negativos (Sp), respectivamente. Por último, también se calculó la precisión binaria (Acc), que nos informa de la proporción global de sujetos correctamente clasificados, y se construyeron curvas *receiver operating characteristics* (ROC), de las que se obtuvo el área bajo la curva (AUC) como métrica de rendimiento predictivo global. Para

cada una de estas métricas se obtuvo el intervalo de confianza del 95% mediante un procedimiento de *bootstrapping*. Se siguieron las recomendaciones del grupo STARD en lo referente al cálculo y presentación de métricas de rendimiento en estudios diagnósticos [374].

# 5. RESULTADOS

## 5.1. Población bajo estudio

Un total de 303 pacientes que acudieron de forma consecutiva a la Unidad de Sueño del Hospital Universitario Río Hortega entre julio de 2016 y septiembre de 2017 cumplieron los criterios de inclusión y dieron su consentimiento para participar en el estudio. De ellos, 4 pacientes (1.3%) abandonaron el estudio antes de realizar la PSG domiciliaria. Se realizaron un total de 299 estudios de sueño en el domicilio de los pacientes, de los cuales 256 fueron válidos (85.6%) de acuerdo con los criterios de calidad detallados en la Metodología. En la Figura 7 se muestra el diagrama de flujo de pacientes durante la composición de la población de estudio y los motivos de exclusión del estudio. Tras la descarga y almacenamiento de las señales de SpO<sub>2</sub> y flujo aéreo, 17 registros fueron descartados en la fase de preprocesado automático por presentar artefactos y/o tiempo total de registro inferior a 4 horas. Finalmente, se analizaron 239 PSGs correspondientes a pacientes (68.6% varones) con edad mediana de 56 años e IMC promedio de 28.4 kg/m<sup>2</sup>. La Tabla 3 muestra las principales características socio-demográficas y clínicas de la población final bajo estudio.



**Figura 7.** Diagrama de flujo de pacientes involucrados en el estudio. EEG: electroencefalograma; PSG: polisomnografía; TTR: tiempo total de registro; TTS: tiempo total de sueño.

De acuerdo con los criterios de calidad especificados en la Metodología, de los 239 estudios polisomnográficos domiciliarios finalmente válidos, el 43.1% mostraron una calidad excepcional o excelente, el 30.5% buena y el 23.0% válida, mientras que solo un 3.4% mostraron una calidad mala o insatisfactoria.

Solamente en 15 pacientes (6.3%) se descartó el padecimiento de AOS por presentar un IAH inferior a 5 eventos/h en base al *gold standard* (PSG domiciliaria). El 22.6% de pacientes presentaron AOS leve ( $5 < \text{IAH} \leq 15$  eventos/h), el 23.4% AOS moderado-a-severo ( $15 < \text{IAH} \leq 30$  eventos/h) y el 47.7% AOS severo ( $\text{IAH} \geq 30$  eventos/h). Estos datos concuerdan con estudios similares previos: la alta prevalencia de la enfermedad es debida a que la población que acude a la unidad de sueño está compuesta por pacientes con

probabilidad moderada-alta de padecer la enfermedad. La Tabla 4 caracteriza a la población final en términos de hábitos no saludables (consumo de tabaco y alcohol) y la incidencia particular de algunas de las comorbilidades de mayor prevalencia entre los pacientes de AOS.

**Tabla 3.** Características demográficas, antropométricas y clínicas de la población bajo estudio.

Población de estudio	
Nº sujetos (n)	239
Edad (años)	56.0 [46.0, 65.0]
Nº varones (n, %)	164 (68.6%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 [25.8, 32.4]
IAH (eventos/h)	27.2 [12.5, 45.6]
N.º sujetos IAH <5 eventos/h (n, %)	15 (6.3%)
N.º sujetos 5 <IAH ≤15 eventos/h (n, %)	54 (22.6%)
N.º sujetos 15 <IAH ≤30 eventos/h (n, %)	56 (23.4%)
N.º sujetos IAH ≥30 eventos/h (n, %)	114 (47.7%)

IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 4.** Hábitos no saludables y principales comorbilidades respiratorias, cardiovasculares y metabólicas de la población bajo estudio.

Hábitos no saludables	
Tabaco	No fumador: 124 (51.9%); Exfumador: 86 (36.0%); Fumador: 29 (12.1%)
Consumo diario de alcohol	No: 231 (96.7%); Sí: 8 (3.3%)
Principales comorbilidades	
EPOC	14 (5.9%)
HTA	82 (34.3%)
DM	28 (11.7%)

DM: *diabetes mellitus*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial

La Tabla 5 muestra las principales características derivadas del análisis polisomnográfico domiciliario. El tiempo total de registro mediano fue de 450 minutos (7.5 horas), con una variabilidad prácticamente nula debido a que el personal de enfermería que acudía al domicilio del paciente configuraba el dispositivo portátil para iniciar y finalizar el registro de forma programada, desde las 23:00 hasta las 07:30 del día posterior. El tiempo total de sueño mediano fue de 392 minutos (6.53 horas), con una eficiencia mediana de sueño del 89.1% y latencia de sueño de 7.5 minutos.

**Tabla 5-I.** Características polisomnográficas derivadas de la PSG portátil domiciliaria para la población final bajo estudio.

<b>Caracterización general del estudio de sueño</b>	
Tiempo total de registro (h)	450 [449.9, 450]
Tiempo total de sueño (h)	392 [348.8, 417.8]
Eficacia (%)	89.1 [82.8, 93.9]
Latencia de sueño (min)	7.5 [0.0, 24.8]
Número de ciclos (n)	4 [3, 4]
<b>Estadificación (fases de sueño)</b>	
Porcentaje de tiempo en N1 (%)	11.6 [7.4, 18.0]
Porcentaje de tiempo en N2 (%)	35.6 [29.9, 43.7]
Porcentaje de tiempo en N3 (%)	27.7 [20.9, 34.2]
Porcentaje de tiempo en REM (%)	22.6 [18.0, 26.1]
Latencia REM (min)	69.0 [47.3, 105.0]
Índice de <i>arousal</i> total (eventos/h)	20.2 [13.1, 31.6]
Índice de <i>arousal</i> respiratorio (eventos/h)	11.8 [5.9, 21.3]
<b>Caracterización de los eventos apneicos</b>	
IAH (eventos/h)	27.2 [12.6, 45.6]
IH (eventos/h)	18.9 [9.2, 28.2]
IA (eventos/h)	5.0 [1.1, 15.7]
Tiempo en supino (%)	39.9 [22.6, 59.5]
Tiempo de eventos medio (seg)	22.4 [20.2, 25.5]
Tiempo de eventos máximo (seg)	54.9 [44.0, 71.1]



**Tabla 5-II (continuación).** Características polisomnográficas derivadas de la PSG portátil domiciliar para la población final bajo estudio.

<b>Variables pulsi-oximétricas</b>	
Saturación inicial (%)	94.0 [92.9, 95.1]
Saturación media (%)	92.5 [91.1, 94.0]
Saturación mínima (%)	83.0 [77.0, 87.0]
CT90 (%)	4.4 [0.4, 17.9]
ID3 (eventos/h)	22.4 [11.1, 45.8]
Frecuencia cardíaca media (lpm)	63.4 [57.0, 69.4]
Frecuencia cardíaca mínima (lpm)	49.0 [44.0, 54.5]
Frecuencia cardíaca máxima (lpm)	90.0 [81.0, 100.0]
<b>Movimientos de piernas</b>	
ILM	3.2 [0.6, 9.2]
ILM en PLM	0.0 [0.0, 1.3]

CT90: porcentaje de tiempo con saturación por debajo del 90%; IA: índice de apnea; IAH: índice de apnea-hipopnea; ID3: índice de desaturación del 3%; IH: índice de hipopnea; ILM: Índice de movimientos de piernas; N1: fase N1 de sueño no REM; N2: fase N2 de sueño no REM; N3: fase N3 de sueño no REM; PLM: movimiento periódico de piernas; REM: *rapid eye movement*.

## 5.2. Procesado automático de las señales de oximetría y flujo aéreo domiciliarias

De acuerdo con la metodología propuesta, para diseñar y entrenar el sistema experto de ayuda al diagnóstico, la población de estudio se dividió en dos conjuntos independientes, de entrenamiento y de test. Concretamente, un total de 143 sujetos correspondientes al 60% de los primeros pacientes consecutivos (del total de los 239 estudios válidos) formaron la **población de entrenamiento**, siendo sus registros empleados para el aprendizaje y optimización de los modelos de regresión. De forma similar, los siguientes 96 pacientes consecutivos finales correspondientes al 40% restante formaron la **población de test**, que se empleó en la validación independiente de los modelos desarrollados.

La Tabla 6 muestra las características de la población de estudio en ambos subconjuntos. Se observó una mayor representación del grupo de pacientes con AOS leve en el conjunto de entrenamiento con respecto al conjunto de test (26.6% vs. 16.7%), así como una proporción ligeramente mayor de pacientes diabéticos (14.7% vs. 7.3%). En cualquier caso, no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0.01$ ) entre las poblaciones de entrenamiento y test en términos de edad, sexo, IMC o gravedad de la AOS.

**Tabla 6.** Características demográficas, antropométricas y clínicas de la población total y de los subconjuntos de entrenamiento y test.

	Total	Entrenamiento	Test	<i>p</i> -valor
<b>Nº sujetos (%)</b>	239	143	96	-
<b>Edad (años)</b>	56.0 [46.0, 65.0]	55 [45.3, 64.0]	58.5 [48.5, 67.0]	0.157
<b>N.º varones (%)</b>	164 (68.6%)	97 (67.8%)	67 (69.8%)	0.778
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.4 [25.8, 32.4]	28.1 [25.5, 32.6]	28.8 [26.6, 32.1]	0.322
<b>IAH (e/h)</b>	27.2 [12.5, 45.6]	27.2 [11.4, 47.6]	26.2 [15.3, 44.4]	0.915
<b>Tabaquismo</b>				0.782
No fumador (nunca)	124 (51.9%)	72 (50.4%)	52 (54.2%)	
Exfumador	86 (36.0%)	54 (37.8%)	32 (33.3%)	
Fumador activo	29 (12.1%)	17 (11.9%)	12 (12.5%)	
<b>Consumo de alcohol</b>	8 (3.3%)	7 (4.9%)	1 (1.0%)	0.104
<b>Somnolencia diurna (ESS)</b>	21 (8.8%)	11 [7, 15]	10 [7, 14]	0.400
<b>Comorbilidades</b>				
EPOC	13 (5.4%)	6 (4.2%)	7 (7.3%)	0.301
HTA	81 (33.9%)	43 (30.1%)	38 (39.6%)	0.128
DM	28 (11.7%)	21 (14.7%)	7 (7.3%)	0.081
<b>Gravedad AOS</b>				
N.º sujetos IAH <5 e/h	15 (6.3%)	9 (6.3%)	6 (6.3%)	0.999
N.º sujetos 5 <IAH ≤15 e/h	54 (22.6%)	38 (26.6%)	16 (16.7%)	0.084
N.º sujetos 15 <IAH ≤30 e/h	56 (23.4%)	29 (20.3%)	27 (28.1%)	0.165
N.º sujetos IAH ≥30 e/h	114 (47.7%)	67 (46.9%)	47 (49.0%)	0.792

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartil) o número (porcentaje).

IMC: índice de masa corporal; ESS: Escala de Somnolencia de Epworth; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; DM: *diabetes mellitus*; IAH: índice de apnea-hipopnea. AOS: apnea obstructiva del sueño.

Con respecto a los parámetros polisomnográficos, resumidos en la Tabla 7, el IAH medio de los pacientes fue de 27.2 eventos/h (rango intercuartil 12.6-45.6). El grupo de test presentó de forma significativa ( $p < 0.01$ ) un menor tiempo total de sueño, así como un mayor tiempo de sueño profundo (N3). No hubo diferencias con respecto al tiempo de sueño en decúbito supino entre ambos grupos, que en promedio fue del 39.9% (rango intercuartil 22.6-59.5). Se observó una tendencia hacia un menor índice de *arousal* total en los pacientes que componían el conjunto de test ( $p = 0.032$ ), sin alcanzar diferencias significativas.

En lo referente a las señales biomédicas adquiridas en el domicilio de cada paciente, se aplicó una metodología de procesamiento automático de cada registro (SpO<sub>2</sub> y FA) con el objetivo de caracterizar, sintetizar y utilizar convenientemente la información diagnóstica presente en los mismos. Además del pre-procesado ya descrito, este procedimiento se compuso de 3 etapas: (i) extracción de características, (ii) selección de características y (iii) reconocimiento de patrones. A continuación, se muestran los resultados de cada etapa.

### **5.2.1. Extracción de características**

La señal de SpO<sub>2</sub> contribuyó al estudio con 16 características procedentes de métodos de procesamiento de señal en los dominios del tiempo y de la frecuencia. La Tabla 8 muestra el valor mediano y rango intercuartil para cada una de ellas en la población de entrenamiento. Un total de 13 características (81.3%) alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) entre los 4 grupos de gravedad de la AOS, lo que demuestra la utilidad y conveniencia de las variables seleccionadas.

Además, la señal de SpO<sub>2</sub> contribuyó con otros 5 índices clásicos comúnmente empleados por los especialistas. La Tabla 9 muestra los valores de estos índices en el conjunto de entrenamiento.

**Tabla 7.** Variables polisomnográficas derivadas de PSG no vigilada en el domicilio del paciente.

	<b>Todos (N = 239)</b>	<b>Entrenamiento (N = 143)</b>	<b>Test (N = 96)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Análisis global del registro</b>				
TTR (h)	450.0 [449.9, 450]	450.0 [450.0, 450]	450.0 [419.3, 450]	-
TTS (h)	392 [348.8, 417.8]	395.5 [369.6, 423.2]	380.8 [326.5, 411.8]	<0.01
Eficiencia del sueño eff. (%)	89.1 [82.8, 93.9]	89.1 [82.8, 94.2]	89.5 [82.8, 92.7]	0.453
Latencia de sueño (min)	7.5 [0.0, 24.8]	8.5 [0.0, 25.4]	5.5 [0.0, 23.7]	0.370
<b>Estadio de Sueño</b>				
N1 (%)	11.6 [7.4, 18.0]	11.8 [6.8, 19.6]	11.6 [8.0, 16.3]	0.689
N2 (%)	35.6 [29.9, 43.7]	36.7 [30.9, 44.9]	34.1 [28.5, 40.6]	0.018
N3 (%)	27.7 [20.9, 34.2]	26.3 [19.7, 32.9]	30.0 [24.3, 36.2]	<0.01
REM (%)	22.6 [18.0, 26.1]	22.7 [18.1, 26.4]	22.5 [17.8, 25.8]	0.633
REM lat. (min)	69.0 [47.3, 105.0]	67.5 [46.1, 107.6]	71.8 [49.5, 101.0]	0.688
<i>Arousal</i> Total (eventos/h)	20.2 [13.1, 31.6]	21.9 [13.6, 33.7]	18.0 [11.7, 28.1]	0.032
<i>Arousal</i> Resp. (eventos/h)	11.8 [5.9, 21.3]	12.8 [6.1, 25.1]	10.7 [5.5, 16.7]	0.165
<b>Eventos Respiratorios</b>				
IAH (eventos/h)	27.2 [12.6, 45.6]	27.2 [11.4, 47.6]	26.2 [15.3, 44.4]	0.915
IH (eventos/h)	18.9 [9.2, 28.2]	17.1 [8.9, 26.3]	20.3 [11.9, 30.3]	0.093
IA (eventos/h)	5.0 [1.1, 15.7]	5.7 [1.4, 16.8]	4.1 [0.9, 12.6]	0.128
Posición supina (%)	39.9 [22.6, 59.5]	41.4 [27.6, 60.7]	33.4 [18.1, 58.3]	0.063
Eventos Avg time (s)	22.4 [20.2, 25.5]	22.2 [20.6, 25.1]	23.0 [19.9, 26.8]	0.279
Eventos Max time (s)	54.9 [44.0, 71.1]	55.0 [45.2, 67.3]	54.0 [43.2, 72.6]	0.627
<b>Oximetría</b>				
Sat Ini (%)	94.0 [92.9, 95.1]	93.7 [92.8, 95.0]	94.0 [92.8, 96.0]	0.410
Sat Med (%)	92.5 [91.1, 94.0]	92.5 [91.1, 94.1]	92.6 [91.1, 93.9]	0.763
Sat Mín (%)	83.0 [77.0, 87.0]	83.0 [76.3, 87.0]	83.0 [77.0, 86.0]	0.775
CT90 (%)	4.4 [0.4, 17.9]	4.2 [0.3, 17.6]	4.7 [0.6, 20.9]	0.791
ODI3 (eventos/h)	22.4 [11.1, 45.8]	25.1 [10.7, 46.2]	21.9 [12.1, 42.9]	0.937

Los datos se presentan como mediana [rango intercuartil]. AH: índice de apnea; IAH: índice de apnea-hipopnea; CT90: tiempo acumulado pasado con una saturación por debajo del 90%; Tiempo promedio de eventos: duración promedio de los eventos; Eventos Max time: duración máxima de los eventos; HI: índice de hipopnea; N1: porcentaje de tiempo de sueño en la etapa N1; N2: porcentaje de tiempo de sueño en la etapa N2; N3: porcentaje de tiempo de sueño en la etapa N3; ODI3: número de desaturaciones  $\geq 3\%$  por hora de sueño; REM: porcentaje de tiempo de sueño en el sueño de movimientos oculares rápidos; REM lat: latencia de la etapa REM; Resp Ar: índice de *arousal* respiratoria; Sat Med: saturación media; Sat Ini: saturación inicial; Sat Mín: saturación mínima; Efecto del sueño: eficiencia del sueño; Sleep lat: latencia del sueño; Ar total: índice de *arousal* total; TTR: tiempo total de grabación; TTS: tiempo total de sueño.

**Tabla 8.** Características de la señal de SpO<sub>2</sub> obtenidas mediante técnicas automáticas de procesamiento de la señal en el conjunto de entrenamiento.

ENT	Todos (143)	No AOS (9)	AOS leve (38)	AOS moderado (29)	AOS severo (67)	<i>p</i> -valor
<i>M1t</i>	92.70 [91.30, 94.20]	94.79 [94.13, 95.42]	93.56 [92.92, 94.30]	92.54 [91.39, 94.50]	92.11 [90.80, 92.93]	<0.01
<i>M2t</i>	1.98 [0.86, 3.73]	0.50 [0.46, 0.51]	0.76 [0.56, 0.96]	1.56 [0.98, 2.66]	3.69 [2.62, 7.83]	<<0.01
<i>M3t</i>	-0.01 [-0.19, 0.21]	0.28 [-0.54, 0.48]	0.04 [-0.21, 0.24]	0.06 [-0.12, 0.25]	-0.07 [-0.21, 0.07]	0.109
<i>M4t</i>	0.65 [0.09, 2.24]	3.76 [2.01, 6.96]	2.77 [0.93, 6.13]	1.15 [0.29, 2.19]	0.10 [-0.24, 0.59]	<<0.01
<i>M1fb</i>	35.58 [12.87, 83.35]	5.77 [5.65, 6.54]	10.39 [8.07, 14.57]	34.03 [18.36, 39.25]	86.14 [54.17, 203.55]	<<0.01
<i>M2fb</i> (x10 <sup>2</sup> )	1.68 [0.23, 17.34]	0.09 [0.04, 0.09]	0.19 [0.07, 0.33]	1.15 [0.42, 5.79]	17.90 [3.19, 158.33]	<<0.01
<i>M3fb</i>	0.38 [-0.06, 0.70]	0.62 [0.30, 0.77]	0.38 [0.01, 0.66]	0.59 [0.12, 0.85]	0.12 [-0.22, 0.59]	0.070
<i>M4fb</i>	-1.05 [-1.43, -0.53]	-0.90 [-1.25, -0.27]	-1.11 [-1.56, -0.50]	-0.86 [-1.25, -0.32]	-1.11 [-1.45, -0.63]	0.445
<i>MF</i> (x10 <sup>-3</sup> )	4.40 [2.93, 10.25]	2.93 [1.47, 2.93]	2.93 [2.93, 5.86]	4.40 [2.93, 7.69]	8.79 [4.40, 14.65]	<0.01
<i>SE</i>	0.45 [0.40, 0.48]	0.41 [0.34, 0.43]	0.44 [0.39, 0.48]	0.44 [0.40, 0.47]	0.46 [0.43, 0.48]	<0.01
<i>PAb</i>	58.01 [20.76, 149.42]	11.38 [9.26, 11.93]	17.91 [13.06, 23.62]	47.12 [27.39, 87.45]	151.72 [85.32, 375.11]	<<0.01
<i>Minb</i>	12.73 [6.11, 31.09]	2.89 [2.49, 3.17]	5.39 [3.88, 7.07]	11.34 [8.79, 18.67]	32.96 [19.72, 86.77]	<<0.01
<i>RPb</i>	0.23 [0.14, 0.31]	0.11 [0.07, 0.14]	0.14 [0.11, 0.21]	0.21 [0.16, 0.29]	0.30 [0.24, 0.41]	<<0.01
<i>SampEn</i>	0.07 [0.05, 0.10]	0.03 [0.03, 0.04]	0.05 [0.04, 0.05]	0.06 [0.06, 0.08]	0.11 [0.09, 0.13]	<<0.01
<i>CTM</i>	0.92 [0.88, 0.94]	0.96 [0.94, 0.96]	0.94 [0.94, 0.95]	0.92 [0.91, 0.93]	0.88 [0.83, 0.90]	<<0.01
<i>LZC</i>	0.10 [0.09, 0.11]	0.07 [0.07, 0.09]	0.08 [0.08, 0.09]	0.09 [0.09, 0.10]	0.11 [0.10, 0.11]	<<0.01

M1t-M4t: momentos de orden 1 a 4 en dominio temporal; M1fb-M4f: momentos de orden 1 a 4 en dominio espectral; MF: frecuencia mediana; SE: entropía espectral; PAb: máximo de la PSD en banda de interés; Minb: mínimo de la PSD en banda de interés; RPb: potencia relativa en banda de interés; SampEn: entropía muestral; CTM: medida de la tendencia central; LZC: complejidad de Lempel-Ziv.

**Tabla 9.** Índices clásicos de la señal de SpO<sub>2</sub> en el grupo de entrenamiento.

ENT	Todos (143)	No AOS (9)	AOS leve (38)	AOS moderado (29)	AOS severo (67)	p-valor
<i>Sat<sub>MED</sub></i>	92.71 [91.31, 94.21]	94.80 [94.13,95.43]	93.57 [92.91,94.31]	92.55 [91.40, 94.45]	92.10 [90.81, 92.93]	<0.01
<i>Sat<sub>MIN</sub></i>	82 [75.00, 86.75]	89 [88.00,90.25]	86 [82.00,88.00]	83 [77.50, 87.00]	76 [70.25, 82.00]	<<0.01
<i>CT90</i>	4.14 [0.35, 16.60]	0.02 [0.00, 0.07]	0.34 [0.08, 2.07]	2.74 [0.45, 10.29]	10.78 [4.80, 23.55]	<<0.01
<i>ODI3</i>	9.22 [2.63, 22.42]	0.82 [0.65, 1.17]	2.38 [1.50, 3.42]	7.58 [3.48, 10.14]	24.36 [14.83, 36.92]	<<0.01
<i>ODI4</i>	4.26 [1.07, 14.06]	0.14 [0.00, 0.48]	0.97 [0.41, 1.48]	3.54 [1.41, 6.01]	14.23 [6.27, 28.68]	<<0.01

CT90: porcentaje de tiempo con saturación inferior al 90%; ODI3: índice de desaturación del 3%; ODI4: índice de desaturación del 4%; *Sat<sub>MED</sub>*: saturación media; *Sat<sub>MIN</sub>*: saturación mínima.

Todos los índices convencionales mostraron diferencias significativas entre los grupos de gravedad típicos de la AOS en el grupo de entrenamiento, lo que demuestra su utilidad y la conveniencia de incluirlos dentro del conjunto de características de partida de la señal de oximetría. Finalmente, esta señal se caracterizó a través de un total de 21 parámetros, que pasarían a formar parte del conjunto de variables independientes de cada modelo.

De forma similar, la señal de FA contribuyó al conjunto inicial de variables con otras 16 características procedentes de enfoques de procesamiento complementarios. La Tabla 10 muestra el valor mediano y rango intercuartil para cada una de ellas en la población de entrenamiento. Un total de 8 características (50.0%) arrojaron diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor <0.01) entre los 4 grupos de gravedad de la AOS. Es destacable que estas características procedían tanto del dominio del tiempo como de la frecuencia, así como de técnicas no lineales. A estas 16 características se añadió la contabilización clásica de eventos mediante la detección automática del descenso de la amplitud en el registro de flujo (índice de eventos de flujo, IEF), basado en la primera derivada de la señal de FA. Su valor promediano para cada grupo de pacientes se muestra en la Tabla 11.

**Tabla 10.** Características de la señal de FA obtenidas mediante técnicas automáticas de procesamiento de la señal en el conjunto de entrenamiento.

ENT	Todos (143)	No AOS (9)	AOS leve (38)	AOS moderado (29)	AOS severo (67)	<i>p</i> -valor
<i>M1t</i>	0.020 [-0.023, 0.093]	0.004 [-0.028, 0.077]	0.020 [-0.033, 0.113]	0.019 [-0.006, 0.073]	0.022 [-0.023, 0.102]	0.956
<i>M2t</i>	0.160 [0.147, 0.173]	0.166 [0.153, 0.176]	0.162 [0.149, 0.168]	0.159 [0.146, 0.180]	0.160 [0.141, 0.174]	0.765
<i>M3t</i>	-0.199 [-0.600, 0.082]	-0.013 [-0.201, 0.198]	-0.278 [-0.510, 0.075]	-0.189 [-0.476, 0.048]	-0.217 [-0.732, 0.161]	0.508
<i>M4t</i>	5.137 [4.162, 6.176]	4.572 [3.704, 5.264]	4.842 [4.260, 5.791]	4.604 [4.061, 5.588]	5.716 [4.436, 7.201]	0.012
<i>PAb</i> ( $\times 10^{-4}$ )	5.408 [2.930, 11.078]	1.994 [1.066, 4.023]	2.656 [1.882, 4.818]	4.278 [3.431, 6.480]	10.116 [5.766, 15.834]	$\ll 0.01$
<i>Minb</i> ( $\times 10^{-4}$ )	2.5766 [1.540, 4.268]	0.950 [0.731, 2.445]	1.515 [1.061, 2.453]	2.0834 [1.521, 2.519]	3.960 [2.814, 6.269]	$\ll 0.01$
<i>M1fb</i> ( $\times 10^{-4}$ )	3.909 [2.187, 6.921]	1.489 [0.864, 3.285]	1.971 [1.445, 3.540]	3.085 [2.404, 4.212]	6.500 [4.219, 10.266]	$\ll 0.01$
<i>M2fb</i> ( $\times 10^{-5}$ )	6.650 [3.640, 17.370]	1.927 [1.079, 5.337]	3.247 [2.238, 5.877]	6.069 [3.955, 12.225]	14.255 [7.302, 28.964]	$\ll 0.01$
<i>M3fb</i>	0.261 [-0.012, 0.613]	0.417 [0.092, 0.884]	0.111 [-0.163, 0.481]	0.388 [0.118, 0.629]	0.268 [0.001, 0.671]	0.097
<i>M4fb</i>	2.322 [1.966, 2.854]	2.923 [1.988, 3.213]	2.273 [2.010, 2.674]	2.146 [1.920, 2.687]	2.444 [1.979, 2.862]	0.505
<i>MFb</i>	0.037 [0.036, 0.038]	0.037 [0.036, 0.037]	0.037 [0.036, 0.038]	0.036 [0.035, 0.037]	0.037 [0.036, 0.039]	0.028
<i>SEb</i>	0.994 [0.990, 0.996]	0.995 [0.992, 0.997]	0.996 [0.994, 0.998]	0.994 [0.989, 0.996]	0.993 [0.986, 0.996]	$< 0.01$
<i>WDb</i>	0.068 [0.053, 0.090]	0.062 [0.049, 0.081]	0.059 [0.047, 0.073]	0.075 [0.060, 0.100]	0.080 [0.057, 0.112]	$< 0.01$
<i>CTM</i>	0.034 [0.023, 0.048]	0.016 [0.012, 0.024]	0.026 [0.020, 0.034]	0.031 [0.022, 0.041]	0.046 [0.035, 0.063]	$\ll 0.01$
<i>LZC</i>	0.029 [0.026, 0.033]	0.029 [0.027, 0.030]	0.029 [0.026, 0.031]	0.029 [0.027, 0.032]	0.029 [0.027, 0.034]	0.256
<i>SampEn</i>	0.022 [0.018, 0.026]	0.032 [0.025, 0.038]	0.025 [0.021, 0.027]	0.023 [0.018, 0.030]	0.020 [0.016, 0.023]	$< 0.01$

*M1t-M4t*: momentos de orden 1 a 4 en dominio temporal; *M1fb-M4f*: momentos de orden 1 a 4 en dominio espectral; *MFb*: frecuencia mediana en la banda de interés; *SEb*: entropía espectral en la banda de interés; *PAb*: máximo de la PSD en banda de interés; *Minb*: mínimo de la PSD en banda de interés; *WDb*: distancia de Wooters; *SampEn*: entropía muestral; *CTM*: medida de la tendencia central; *LZC*: complejidad Lempel-Ziv.

**Tabla 11.** Índice clásico de eventos respiratorios de la señal de FA (IEF) en el grupo de entrenamiento.

ENT	Todos (143)	No AOS (9)	AOS leve (38)	AOS moderado (29)	AOS severo (67)	<i>p</i> -valor
<i>IEF</i>	0.15 [0.0, 0.32]	0.15 [0.0, 0.16]	0.0 [0.0, 0.32]	0.0 [0.0, 0.19]	0.18 [0.0, 0.38]	0.910

IEF: índice de eventos de flujo aéreo; AOS apnea obstructiva del sueño.

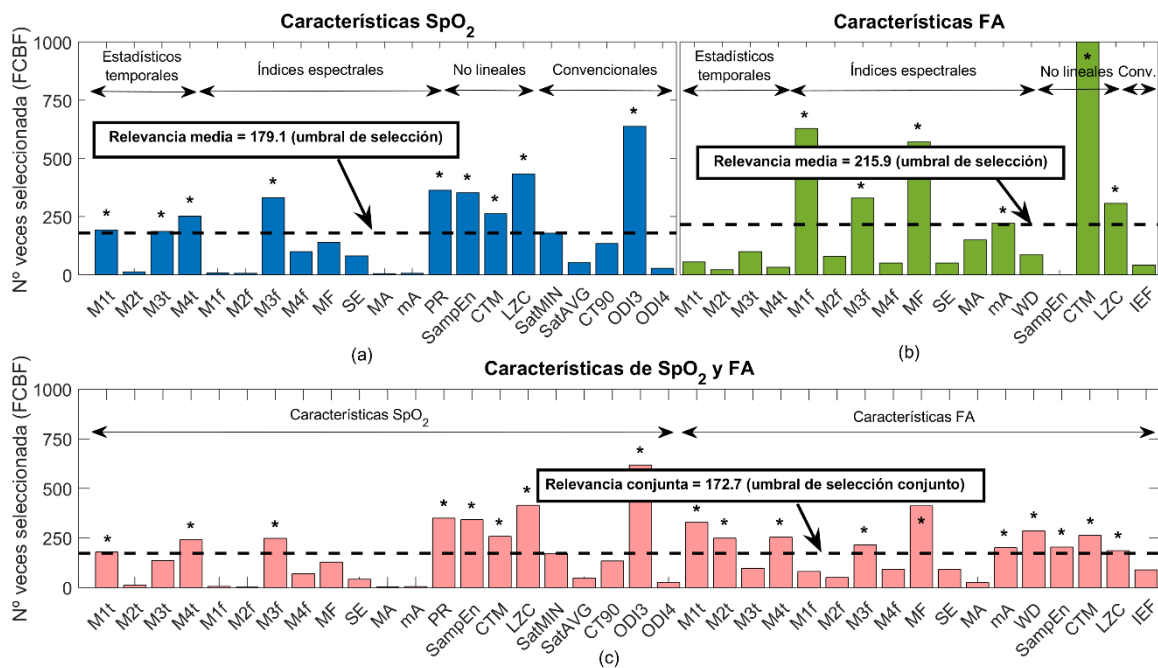
### 5.2.2. Selección de características

Se empleó el algoritmo de selección de variables *fast correlation-based filter* (FCBF) para determinar de forma automática el subconjunto óptimo de variables más relevantes y a la vez con menor redundancia conjunta. De acuerdo con la metodología propuesta, para aumentar aún más la generalización del subconjunto obtenido, la selección se implementó bajo un enfoque de *bootstrapping*, con el objetivo de que el subconjunto óptimo de variables no estuviese asociado a un único conjunto particular de entrenamiento. Mediante este procedimiento, el algoritmo FCBF se aplicó sobre 1000 réplicas de *bootstrap* del conjunto de entrenamiento.

El procedimiento de selección de características se aplicó a cada uno de los conjuntos de características creado para las señales bajo estudio: (i) oximetría monocanal, compuesto inicialmente por un total de 21 características; flujo aéreo monocanal, con un total de 17 características de partida; y enfoque bi-canal de oximetría y flujo aéreo, con un total de 38 índices automáticos. La Figura 8 resume de forma gráfica el procedimiento de selección de características. En los paneles superiores (a) y (b), las variables se agrupan según la metodología de procesamiento de señal aplicada: estadísticos en el dominio del tiempo, características espectrales, medidas no lineales e índices convencionales. En el panel inferior (c), las variables se presentan en el mismo orden, agrupadas en este caso en función



de la fuente de datos (oximetría vs. flujo aéreo). Para cada característica y fuente de datos (SpO<sub>2</sub> en azul, FA en verde, SpO<sub>2</sub>+FA en rojo), cada una de las barras verticales representa el número de veces que esa variable en particular fue seleccionada dentro de las 1000 repeticiones de *bootstrap*. La línea discontinua horizontal representa el umbral de relevancia, de forma que las características que superan dicho umbral son las finalmente seleccionadas.



**Figura 8.** Procedimiento de selección de características automatizado utilizando un enfoque *bootstrap* (1000 iteraciones) basado en FCBF para las fuentes de datos propuestas: (a) oximetría de un solo canal; (b) flujo aéreo de un solo canal; y (c) doble canal de flujo aéreo y SpO<sub>2</sub>.

M1t-M4t: momentos estadísticos de 1º a 4º orden en el dominio del tiempo; M1f-M4f: momentos estadísticos de 1º a 4º orden en la banda de frecuencia relacionada con la apnea; SE: entropía espectral de Shannon; MF: frecuencia media; WD: distancia de Wootters; MA: amplitud máxima en la banda espectral; mA: amplitud mínima en la banda espectral; PR: potencia relativa (PR); SampEn: entropía de muestra; CTM: medida de tendencia central; LZC: complejidad de Lempel-Ziv; ODI3: índice de desaturación de oxígeno del 3%; ODI4: índice de desaturación de oxígeno del 4%; Sat<sub>MIN</sub>: saturación mínima; Sat<sub>AVG</sub>: saturación media; CT90: tiempo acumulado pasado con una saturación por debajo del 90%; IEF: índice de eventos de flujo aéreo.

5.2.2.1. *Subconjunto óptimo derivado de la señal de oximetría*

Con un conjunto inicial compuesto por un total de 21 variables oximétricas, tras aplicar FCBF se creó un subconjunto óptimo de 9 características (42.9% del total): *ODI3*, *LZC*, *PR<sub>BW</sub>*, *SampEn*, *M3f<sub>BW</sub>*, *CTM*, *M4t*, *M1t*, *M3t*. La Tabla 12 muestra las características derivadas de la señal de oximetría ordenadas según su importancia. La relevancia media, que determinó qué características conformaban el subconjunto óptimo final, fue de  $Imp_{MED} = 179.1$  (Figura 8(a), línea discontinua horizontal). Es destacable que los diferentes enfoques de caracterización han contribuido al subconjunto óptimo final.

**Tabla 12.** Variables oximétricas ordenadas según importancia media tras el proceso de FCBF y *bootstrapping*.

Característica	Relevancia	Característica	Relevancia
<i>ODI3</i>	638	<i>CT90</i>	135
<i>LZC</i>	434	<i>M4f</i>	100
<i>PR</i>	363	<i>SE</i>	81
<i>SampEn</i>	353	<i>Sat<sub>AVG</sub></i>	52
<i>M3f</i>	331	<i>ODI4</i>	27
<i>CTM</i>	263	<i>M2t</i>	12
<i>M4t</i>	252	<i>M1f</i>	8
<i>M1t</i>	192	<i>M2f</i>	6
<i>M3t</i>	186	<i>mA</i>	6
<i>Sat<sub>MIN</sub></i>	178	<i>MA</i>	5
<i>MF</i>	139		

M1t-M4t: momentos estadísticos de 1° a 4° orden en el dominio del tiempo; M1f-M4f: momentos estadísticos de 1° a 4° orden en la banda de frecuencia relacionada con la apnea; SE: entropía espectral de Shannon; MF: frecuencia media; MA: amplitud máxima en la banda espectral; mA: amplitud mínima en la banda espectral; PR: potencia relativa (PR); SampEn: entropía de muestra; CTM: medida de tendencia central; LZC: complejidad de Lempel-Ziv; ODI3: índice de desaturación de oxígeno del 3%; ODI4: índice de desaturación de oxígeno del 4%; Sat<sub>MIN</sub>: saturación mínima; Sat<sub>AVG</sub>: saturación media; CT90: tiempo acumulado pasado con una saturación por debajo del 90%.

5.2.2.2. *Subconjunto óptimo derivado de la señal de flujo aéreo*

Con un conjunto inicial compuesto por un total de 17 variables, tras aplicar FCBF se creó un subconjunto óptimo de 6 características (35.3% del total): *CTM*, *M1f*, *MF*, *M3f*, *LZC* y *mA*. La Tabla 13 muestra las características derivadas de la señal de FA ordenadas según su importancia. La relevancia media, que determinó qué características formaban el subconjunto óptimo final, fue de  $Imp_{MED} = 215.9$ , como se indica en la Figura 8(b) mediante la línea discontinua horizontal. Es interesante destacar que índices de los diferentes enfoques de caracterización (tiempo, frecuencia, no lineal) han sido seleccionados para formar parte del subconjunto óptimo final.

5.2.2.3. *Subconjunto óptimo derivado de las señales de oximetría y flujo aéreo*

Con el objetivo de estudiar la potencial complementariedad diagnóstica de la información presente en las señales de SpO<sub>2</sub> y FA, se creó un conjunto único compuesto por la totalidad de los 38 índices calculados (21 de la oximetría + 17 del flujo).

**Tabla 13.** Ranking de variables FA según su importancia media tras el proceso FCBF + *bootstrap*.

Característica	Importancia	Característica	Importancia
<i>CTM</i>	1000	<i>M2f</i>	80
<i>M1f</i>	628	<i>M1t</i>	55
<i>MF</i>	571	<i>M4f</i>	50
<i>M3f</i>	330	<i>SE</i>	50
<i>LZC</i>	307	<i>IEF</i>	41
<i>mA</i>	222	<i>M4t</i>	32
<i>MA</i>	150	<i>M2t</i>	21
<i>M3t</i>	99	<i>SampEn</i>	0
<i>WD</i>	85		

M1t-M4t: momentos estadísticos de 1° a 4° orden en el dominio del tiempo; M1f-M4f: momentos estadísticos de 1° a 4° orden en la banda de frecuencia relacionada con la apnea; SE: entropía espectral de Shannon; MF: frecuencia media; WD: distancia de Wootters; MA: amplitud máxima en la banda espectral; mA: amplitud mínima en la banda espectral; SampEn: entropía de muestra; CTM: medida de tendencia central; LZC: complejidad de Lempel-Ziv; IEF: índice de eventos de flujo aéreo.

Sobre este conjunto de partida, tras aplicar FCBF se obtuvo el subconjunto óptimo correspondiente al enfoque bi-canal, compuesto por 18 características (47.4% del total):

- Derivadas de SpO<sub>2</sub> (8/21): *ODI3, LZC, PR, SampEn, CTM, M3f, M4t, M1t*.
- Derivadas de FA (10/17): *FM, M1t, WD, CTM, M4t, M2t, M3f, SampEn, mA, LZC*.

La Tabla 14 muestra el ranking de todas las características bajo estudio. El umbral de relevancia que determinó el subconjunto óptimo global fue de  $Imp_{MED} = 172.7$ .

**Tabla 14.** Ranking de variables de SpO<sub>2</sub> y FA según su importancia media (FCBF + *bootstrap*).

Característica	Importancia	Característica	Importancia
<i>ODI3(SpO<sub>2</sub>)</i>	618	<i>M3t(SpO<sub>2</sub>)</i>	136
<i>LZC(SpO<sub>2</sub>)</i>	415	<i>CT90(SpO<sub>2</sub>)</i>	134
<i>MF(FA)</i>	412	<i>MF(SpO<sub>2</sub>)</i>	128
<i>RP(SpO<sub>2</sub>)</i>	350	<i>M3t(FA)</i>	97
<i>SampEn(SpO<sub>2</sub>)</i>	342	<i>M4f(FA)</i>	92
<i>M1t(FA)</i>	329	<i>SE(FA)</i>	92
<i>WD(FA)</i>	286	<i>IEF(FA)</i>	89
<i>CTM(FA)</i>	263	<i>M1f(FA)</i>	81
<i>CTM(SpO<sub>2</sub>)</i>	258	<i>M4f(SpO<sub>2</sub>)</i>	70
<i>M4t(FA)</i>	254	<i>M2f(FA)</i>	51
<i>M2t(FA)</i>	249	<i>Sat<sub>AVG</sub>(SpO<sub>2</sub>)</i>	48
<i>M3f(SpO<sub>2</sub>)</i>	248	<i>SE(SpO<sub>2</sub>)</i>	42
<i>M4t(SpO<sub>2</sub>)</i>	241	<i>ODI4(SpO<sub>2</sub>)</i>	26
<i>M3f(FA)</i>	215	<i>MA(FA)</i>	25
<i>SampEn(FA)</i>	204	<i>M2t(SpO<sub>2</sub>)</i>	12
<i>Minf(FA)</i>	201	<i>M1f(SpO<sub>2</sub>)</i>	6
<i>LZC(FA)</i>	186	<i>mA(SpO<sub>2</sub>)</i>	5
<i>M1t(SpO<sub>2</sub>)</i>	179	<i>MA(SpO<sub>2</sub>)</i>	3
<i>mA(SpO<sub>2</sub>)</i>	172	<i>M2f(SpO<sub>2</sub>)</i>	2

M1t-M4t: momentos estadísticos de 1° a 4° orden en el dominio del tiempo; M1f-M4f: momentos estadísticos de 1° a 4° orden en la banda de frecuencia relacionada con la apnea; SE: entropía espectral de Shannon; MF: frecuencia media; WD: distancia de Wootters; MA: amplitud máxima en la banda espectral; mA: amplitud mínima en la banda espectral; PR: potencia relativa (PR); SampEn: entropía de muestra; CTM: medida de tendencia central; LZC: complejidad de Lempel-Ziv; ODI3: índice de desaturación de oxígeno del 3%; ODI4: índice de desaturación de oxígeno del 4%; Sat<sub>MIN</sub>: saturación mínima; Sat<sub>AVG</sub>: saturación media; CT90: tiempo acumulado pasado con una saturación por debajo del 90%; IEF: índice de eventos de flujo aéreo.

### 5.2.3. Reconocimiento de patrones. Regresión del IAH

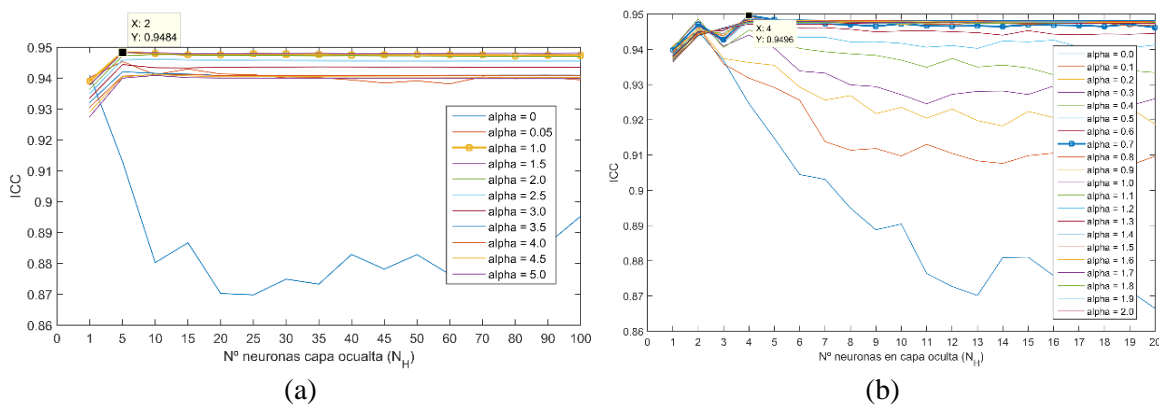
De acuerdo con el diseño metodológico (Figura 4), cada uno de los 3 subconjuntos de variables óptimas según su señal biomédica de procedencia ( $SpO_2$ , FA,  $SpO_2+FA$ ) se utilizó para entrenar 3 modelos automáticos diferentes de regresión del IAH: regresión lineal múltiple ( $MLR_{SpO_2}$ ,  $MLR_{FA}$ ,  $MLR_{SpO_2+FA}$ ), red neuronal perceptrón multicapa ( $MLP_{SpO_2}$ ,  $MLP_{FA}$ ,  $MLP_{SpO_2+FA}$ ) y máquina vector soporte ( $SVM_{SpO_2}$ ,  $SVM_{FA}$ ,  $SVM_{SpO_2+FA}$ ). Los parámetros libres configurables de estos modelos fueron optimizados en el conjunto de entrenamiento aplicando validación cruzada dejando uno fuera. Este proceso empleó la concordancia entre el IAH estimado y el real, medida en términos del CCI, como métrica de rendimiento predictivo para guiar la optimización de cada hiper-parámetro. Posteriormente, se empleó el conjunto de entrenamiento al completo para entrenar/configurar cada uno de los modelos, mientras que el conjunto de test se utilizó para calcular las métricas independientes de concordancia y rendimiento.

#### 5.2.3.1. Concordancia y capacidad diagnóstica de la señal de oximetría. Enfoque mono-canal $SpO_2$ .

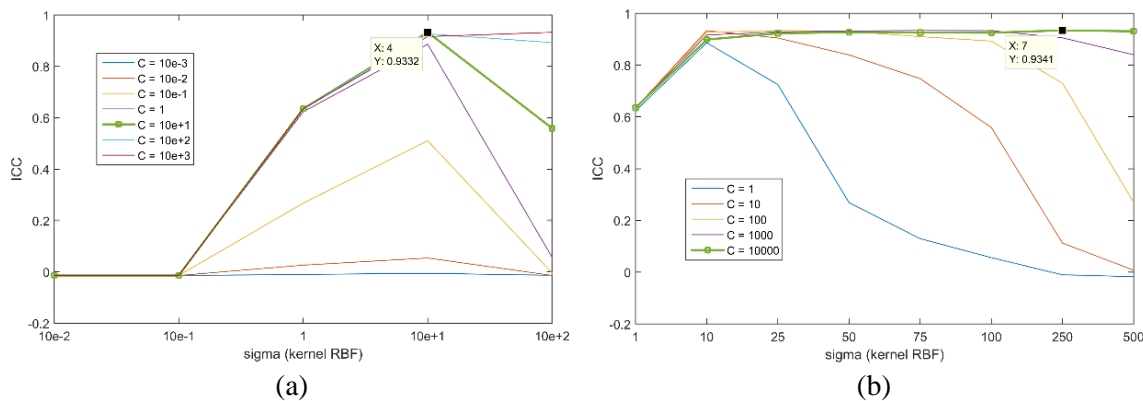
Empleando las 9 variables óptimas seleccionadas automáticamente procedentes de la señal de  $SpO_2$  (primero de los enfoques mono-canal), la red neuronal MLP alcanzó el valor máximo de CCI en entrenamiento (CCI = 0.95) para un valor del parámetro de regularización ( $\alpha$ ) igual a 0.7 y un número óptimo de neuronas en la capa oculta ( $N_H$ ) de 4 neuronas. De forma similar, el modelo SVM con *kernel gaussiano* optimizó la métrica de concordancia (CCI = 0.93) para un parámetro de regularización ( $C$ ) igual a  $10^4$  y una anchura de la gaussiana ( $\sigma$ ) igual a 250. Por su naturaleza, el modelo MLR no requiere la optimización de ningún parámetro dependiente del usuario. Las Figuras 9 (a) - (b) y 10 (a) - (b) muestran el procedimiento de diseño y optimización de los hiper-parámetros de la

red neuronal MLP y del modelo SVM, respectivamente, en el conjunto de entrenamiento.

La Tabla 15 muestra las métricas de concordancia entre el IAH estimado y el IAH de la PSG domiciliaria para cada uno de los algoritmos de regresión implementados (MLR, MLP y SVM), así como la precisión global calculada como la suma de los elementos de la diagonal principal de las matrices de confusión de 4 clases, que se muestran en la Tabla 16.



**Figura 9.** Proceso iterativo de optimización de los hiper-parámetros regularización ( $\alpha$ ) y número de neuronas en la capa oculta ( $N_H$ ) de la red neuronal MLP en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres; (b) inspección “fina” de los hiper-parámetros en la región de máxima concordancia.



**Figura 10.** Proceso iterativo de optimización de los hiper-parámetros regularización ( $C$ ) y anchura de la gaussiana ( $\sigma$ ) del modelo SVM en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres en escala logarítmica (potencias de 10); (b) inspección “fina” de los hiper-parámetros en la región de máxima concordancia.

A efectos comparativos, se muestra el rendimiento predictivo (concordancia y precisión) de los índices clásicos ODI3 y ODI4. Es importante destacar que los modelos automáticos basados en aprendizaje computacional superaron notablemente el rendimiento predictivo alcanzado por los índices convencionales. La red neuronal MLP alcanzó la concordancia con el IAH real más elevada (CCI = 0.93), mientras que el modelo SVM arrojó la mayor precisión global y kappa de 4 clases ( $Acc_{4-class} = 75.00\%$ ;  $kappa_{4-class} = 0.61$ ).

**Tabla 15.** Concordancia (CCI e índice kappa de 4 clases) para los índices clásicos y para los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de SpO<sub>2</sub>.

Método estimación IAH	CCI	Kappa 4-clases	Acc 4-clases
<b>ODI3</b>	0.52 (0.39, 0.63)	0.05 (-0.07, 0.16)	23.96% (13.5, 34.4)
<b>ODI4</b>	0.35 (0.22, 0.47)	-0.03 (-0.09, 0.04)	11.46% (3.9, 19.5)
<b>MLR</b>	0.92 (0.87, 0.95)	0.60 (0.44, 0.75)	73.96% (62.8, 84.7)
<b>MLP</b>	0.93 (0.88, 0.96)	0.60 (0.45, 0.76)	73.96% (64.3, 84.6)
<b>SVM</b>	0.92 (0.87, 0.95)	0.61 (0.46, 0.75)	75.00% (64.3, 84.6)

Los valores de cada métrica de concordancia y rendimiento diagnóstico se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: regresión lineal múltiple; ODI3: índice de desaturación del 4%; ODI4: índice de desaturación del 3%; SVM: máquina vector soporte con *kernel* gaussiano.

**Tabla 16.** Matrices de confusión para el diagnóstico de 4 clases a partir del IAH estimado.

		MLR <sub>SpO2</sub>				MLP <sub>SpO2</sub>				SVM <sub>SpO2</sub>			
		NO AOS	AOS LEVE	AOS MOD.	AOS SEV.	NO AOS	AOS LEVE	AOS MOD.	AOS SEV.	NO AOS	AOS LEVE	AOS MOD.	AOS SEV.
PSG	NO AOS	<b>1</b>	5	0	0	<b>1</b>	5	0	0	<b>1</b>	4	1	0
	AOS LEVE	2	<b>7</b>	6	1	1	<b>9</b>	5	1	2	<b>5</b>	8	1
	AOS MOD.	0	3	<b>23</b>	1	0	5	<b>21</b>	1	0	2	<b>24</b>	1
	AOS SEV.	0	0	7	<b>40</b>	0	0	7	<b>40</b>	0	0	5	<b>42</b>

AOS: apnea obstructiva del sueño; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: regresión lineal múltiple; MOD.: moderado; PSG: polisomnografía; SEV.: grave; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre por oximetría; SVM: máquina vector soporte.

El rendimiento diagnóstico en la población independiente de test para los umbrales típicos de diagnóstico clínico de AOS se muestran en la Tabla 17 para cada uno de los 3 modelos automáticos entrenados con las variables procedentes exclusivamente de la señal de SpO<sub>2</sub>. La ganancia en términos de rendimiento predictivo en clasificación binaria (no AOS vs. AOS) de los métodos automáticos (MLR, MLP y SVM) sobre los índices clásicos (ODI3 y ODI4) se incrementó a la vez que aumentaba el umbral de confirmación de presencia de AOS, desde 5 (leve) hasta 30 (grave) eventos/h.

Para la detección/descarte de los casos más graves de la enfermedad, estos modelos alcanzaron los pares sensibilidad-especificidad más balanceados, destacando el modelo SVM, que reportó valores predictivos, tanto positivo como negativo, superiores al 90% (PPV: 95.45%; NPN: 90.38%).

**Tabla 17-I.** Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de SpO<sub>2</sub> para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH ≥5 eventos/h.

Punto de corte AOS positivo: IAH ≥5 eventos/h								
Método	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>ODI3</b>	76.67 (65.8, 86.8)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	22.22 (8.3, 41.7)	N.D. (-, -)	0.23 (0.13, 0.34)	78.13 (68.4, 87.4)	0.99 (0.97, 1)
<b>ODI4</b>	47.78 (35.7, 60.2)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	11.32 (4.2, 22.3)	N.D. (-, -)	0.52 (0.40, 0.64)	51.04 (39.5, 63.5)	0.99 (0.95, 1)
<b>MLR</b>	97.78 (93.9, 1)	16.67 (0, 84.4)	94.62 (88.5, 99.6)	33.33 (0.00, 1)	1.17 (0.94, 2.00)	0.13 (0, 0.26)	92.71 (85.8, 97.6)	0.96 (0.90, 1)
<b>MLP</b>	98.89 (96.6, 1)	16.67 (0, 85.6)	94.68 (88.8, 99.6)	50.00 (0.00, 1)	1.19 (0.97, 2.17)	0.07 (0, 0.15)	93.75 (87.7, 98.0)	0.99 (0.96, 1)
<b>SVM</b>	97.78 (93.9, 100)	16.67 (0, 84.4)	94.62 (88.7, 99.6)	33.33 (0.00, 1)	1.17 (0.94, 1.99)	0.13 (0, 0.26)	92.71 (86.1, 97.6)	0.95 (0.89, 1)

Los valores de cada métrica de rendimiento diagnóstico se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: regresión lineal múltiple; ODI3: índice de desaturación del 4%; ODI4: índice de desaturación del 3%; SVM: máquina vector soporte con *kernel gaussiano*.



**Tabla 17-II.** Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de SpO<sub>2</sub> para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH  $\geq 15$  eventos/h.

<b>Punto de corte AOS positivo: IAH <math>\geq 15</math> eventos/h</b>								
<b>Método</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Sp (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>	<b>Acc (%)</b>	<b>AUC</b>
<b>ODI3</b>	45.95 (32.4, 59.1)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	35.48 (21.3, 50.8)	N.D. (-, -)	0.54 (0.41, 0.68)	58.33 (46.3, 69.9)	0.90 (0.81, 0.96)
<b>ODI4</b>	24.32 (12.8, 37.1)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	28.21 (16.3, 41.0)	N.D. (-, -)	0.76 (0.63, 0.87)	41.67 (29.9, 53.6)	0.87 (0.76, 0.95)
<b>MLR</b>	95.95 (89.7, 100)	68.18 (42.5, 95.8)	91.03 (83.1, 99.0)	83.33 (59.3, 100)	3.02 (1.64, 8.26)	0.06 (0, 0.17)	89.58 (82.0, 96.3)	0.91 (0.83, 0.99)
<b>MLP</b>	93.24 (86.2, 99.5)	72.73 (46.3, 96.9)	92.00 (84.2, 99.0)	76.19 (52.4, 97.8)	3.42 (1.74, 9.42)	0.09 (0.01, 0.22)	88.54 (80.8, 96.2)	0.91 (0.82, 0.98)
<b>SVM</b>	97.30 (92.4, 100)	54.55 (28.1, 80.3)	87.80 (78.9, 95.7)	85.71 (55.3, 100)	2.14 (1.36, 5.11)	0.05 (0, 0.17)	87.50 (79.4, 94.3)	0.92 (0.84, 0.99)

Los valores de cada métrica de rendimiento diagnóstico se han obtenido sobre el conjunto completo de test.

Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: regresión lineal múltiple; ODI3: índice de desaturación del 4%; ODI4: índice de desaturación del 3%; SVM: máquina vector soporte con *kernel gaussiano*.

**Tabla 17-III.** Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de SpO<sub>2</sub> para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH  $\geq 30$  eventos/h.

<b>Punto de corte AOS positivo: IAH <math>\geq 30</math> eventos/h</b>								
<b>Método</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Sp (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>	<b>Acc (%)</b>	<b>AUC</b>
<b>ODI3</b>	23.40 (8.5, 38.4)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	57.65 (45.6, 69.9)	N.D. (-, -)	0.77 (0.62, 0.92)	62.50 (51.2, 74.1)	0.96 (0.91, 1)
<b>ODI4</b>	8.51 (0.70, 19.0)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	53.26 (41.5, 65.2)	N.D. (-, -)	0.92 (0.81, 0.99)	55.21 (43.7, 67.1)	0.94 (0.88, 0.99)
<b>MLR</b>	85.11 (72.3, 98.1)	95.92 (88.7, 1)	95.24 (86.7, 1)	87.04 (75.9, 98.4)	20.85 (7.26, 30.46)	0.16 (0.02, 0.29)	90.63 (83.7, 96.8)	0.97 (0.93, 1)
<b>MLP</b>	85.11 (71.6, 98.0)	95.92 (88.7, 1)	95.24 (86.7, 1)	87.04 (75.7, 98.3)	20.85 (7.15, 30.77)	0.16 (0.02, 0.30)	90.63 (83.4, 96.9)	0.98 (0.95, 1)
<b>SVM</b>	89.36 (78.3, 99.1)	95.92 (88.7, 1)	95.45 (87.4, 100)	90.38 (79.8, 99.2)	21.89 (7.52, 31.9)	0.11 (0.01, 0.23)	92.71 (86.2, 98.9)	0.98 (0.94, 1)

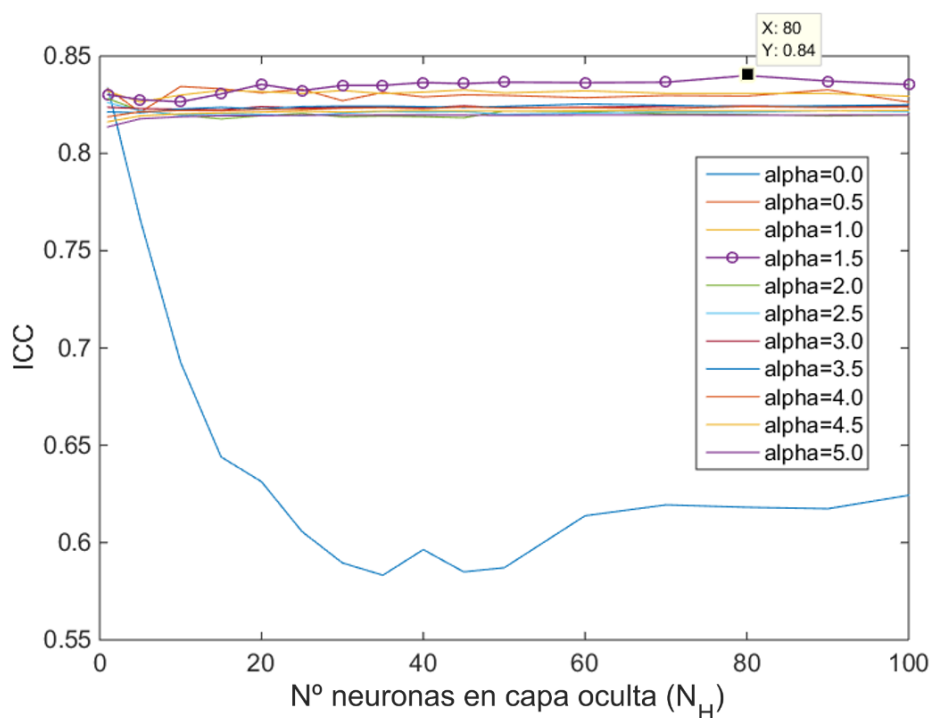
Los valores de cada métrica de rendimiento diagnóstico se han obtenido sobre el conjunto completo de test.

Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

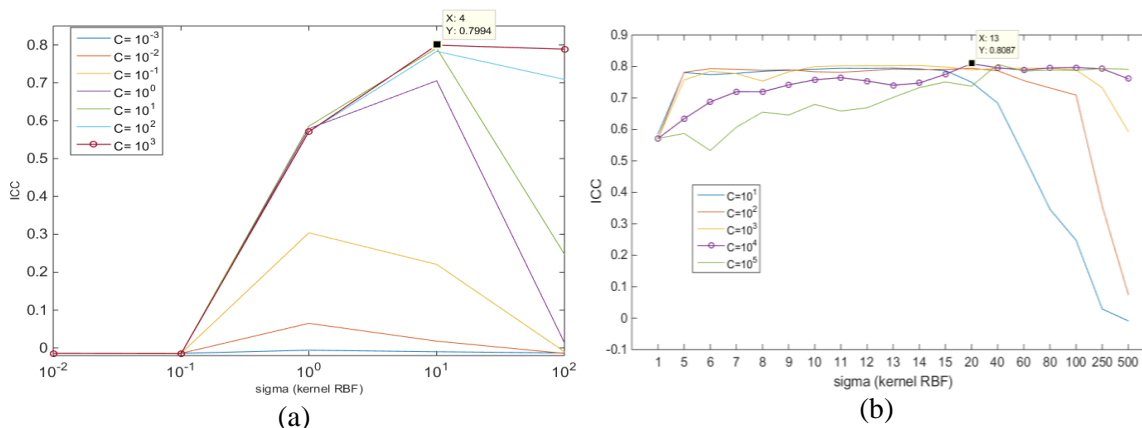
MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: regresión lineal múltiple; ODI3: índice de desaturación del 4%; ODI4: índice de desaturación del 3%; SVM: máquina vector soporte con *kernel gaussiano*.

5.2.3.2. *Concordancia y capacidad diagnóstica de la señal de flujo aéreo. Enfoque mono-canal FA.*

Utilizando exclusivamente las 6 variables seleccionadas automáticamente del conjunto de índices derivados de la señal de FA, la red neuronal MLP alcanzó el valor máximo de CCI en entrenamiento (CCI = 0.84) para un valor del parámetro de regularización  $\alpha$  igual a 1.5 y un número óptimo de neuronas en la capa oculta  $N_H = 80$  neuronas. De forma similar, el modelo SVM con *kernel* gaussiano optimizó la métrica de concordancia (CCI = 0.81) para un parámetro de regularización  $C = 10^4$  y una anchura  $\sigma = 20$ . De nuevo, por su naturaleza, el modelo MLR no requiere la optimización de ningún parámetro dependiente del usuario. Las Figuras 11 y 12 (a) - (b) muestran el procedimiento de diseño y optimización de los hiper-parámetros de la red neuronal MLP y del modelo SVM, respectivamente, en el conjunto de entrenamiento.



**Figura 11.** Proceso iterativo de optimización de los hiper-parámetros de regularización ( $\alpha$ ) y de número de neuronas en la capa oculta ( $N_H$ ) de la red neuronal MLP en el conjunto de entrenamiento.



**Figura 12.** Proceso iterativo de optimización de los hiper-parámetros de regularización ( $C$ ) y anchura de la gaussiana ( $\sigma$ ) del modelo SVM en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres en escala logarítmica (potencias de 10); (b) inspección “fina” de los hiper-parámetros en la región de máxima concordancia.

La Tabla 18 muestra los valores de las métricas de concordancia entre el IAH estimado por los modelos automáticos y el IAH real de la PSG domiciliaria en el conjunto independiente de test. Se muestra también la precisión global obtenida de las matrices de confusión de 4 clases (Tabla 19) construidas al aplicar los umbrales diagnósticos de AOS habituales (5, 15 y 30 eventos/h) sobre el IAH estimado por los 3 modelos de regresión entrenados con las variables procedentes exclusivamente de la señal de FA. Además, se muestra el rendimiento predictivo del índice clásico de contabilización automática de eventos respiratorios mediante la derivada de la señal de flujo aéreo (IEF, índice de eventos de flujo aéreo), que se calculó en este estudio a efectos comparativos.

Es importante destacar que los modelos automáticos basados en aprendizaje computacional mejoraron notablemente el rendimiento predictivo alcanzado por el índice convencional. Por el contrario, el rendimiento predictivo de los modelos entrenados con las características de la señal de FA demostró ser inferior al alcanzado por los modelos procedentes de la oximetría. La red neuronal MLP alcanzó la concordancia con el IAH real más elevada ( $CCI = 0.79$ ), mientras que el modelo SVM arrojó la mayor precisión y kappa de 4 clases ( $Acc_{4-class} = 61.46\%$ ;  $kappa_{4-class} = 0.42$ ).

**Tabla 18.** Concordancia (CCI e índice *kappa* de 4 clases) para el índice clásico IEF y para los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de FA.

Método estimación IAH	CCI	Kappa 4-clases	Acc 4-clases
<b>IEF</b>	0.00 (-0.001, 0.002)	0.00 (0, 0)	6.25% (0.8, 12.8)
<b>MLR</b>	0.73 (0.60, 0.82)	0.39 (0.22, 0.54)	60.42% (0.49, 0.72)
<b>MLP</b>	0.79 (0.67, 0.87)	0.38 (0.21, 0.54)	58.33% (46.8, 69.8)
<b>SVM</b>	0.75 (0.62, 0.85)	0.42 (0.25, 0.58)	61.46% (0.50, 0.72)

Los valores de cada métrica de rendimiento diagnóstico se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

IEF: índice de eventos de flujo aéreo; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: modelo de regresión lineal múltiple; SVM: máquina vector soporte con *kernel* gaussiano.

**Tabla 19.** Matrices de confusión para el diagnóstico de 4 clases a partir del IAH estimado.

		MLR <sub>FA</sub>				MLP <sub>FA</sub>				SVM <sub>FA</sub>			
		NO AOS	AOS LEVE	AOS MOD.	AOS SEV.	NO AOS	AOS LEVE	AOS MOD.	AOS SEV.	NO AOS	AOS LEVE	AOS MOD.	AOS SEV.
PSG	NO AOS	<b>0</b>	5	1	0	<b>1</b>	5	0	0	<b>4</b>	1	1	0
	AOS LEVE	0	<b>6</b>	10	0	0	<b>10</b>	6	0	1	<b>9</b>	6	0
	AOS MOD.	0	4	<b>17</b>	6	0	9	<b>13</b>	5	1	6	<b>14</b>	6
	AOS SEV.	0	0	12	<b>35</b>	0	1	14	<b>32</b>	0	0	15	<b>32</b>

AOS: apnea obstructiva del sueño; FA: flujo aéreo; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: regresión lineal múltiple; MOD.: moderado; PSG: polisomnografía; SEV.: grave; SVM: máquina vector soporte.

El rendimiento diagnóstico en la población independiente de test de los modelos automáticos entrenados con las variables procedentes de la señal de FA para los umbrales típicos de diagnóstico de AOS se muestran en la Tabla 20. La ganancia en términos de rendimiento predictivo en clasificación binaria (no AOS vs. AOS) fue significativamente superior a la alcanzada por el IEF clásico.

**Tabla 20-I.** Rendimiento diagnóstico del índice clásico IEF y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a  $IAH \geq 5$  eventos/h.

<b>Punto de corte AOS positivo: <math>IAH \geq 5</math> eventos/h</b>								
<b>Método</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Sp (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>	<b>Acc (%)</b>	<b>AUC</b>
<b>IEF</b>	23.33 (0, 100)	83.33 (0, 100)	95.45 (86.9, 97.9)	6.76 (2.4, 12.1)	1.40 (N.D.)	0.92 (N.D.)	27.08 (2.4, 96.0)	0.59 (0.51, 0.80)
<b>MLR</b>	100.00 (100, 100)	0.00 (0, 0)	93.75 (87.2, 97.6)	N.D. (-, -)	1.00 (1.00, 1.00)	N.D. (-, -)	93.75 (87.2, 97.6)	0.95 (0.83, 1)
<b>MLP</b>	100.00 (100, 100)	16.67 (0, 85.6)	94.74 (89.0, 99.6)	100.00 (100, 100)	1.20 (1.00, 2.18)	0.00 (0, 0)	94.79 (89.1, 99.6)	0.90 (0.75, 1)
<b>SVM</b>	97.78 (93.8, 100)	66.67 (0, 100)	97.78 (93.6, 100)	66.67 (5.3, 100)	2.93 (0.98, 5.41)	0.03 (0, 0.12)	95.83 (90.6, 99.6)	0.93 (0.73, 1)

Los valores de cada métrica de rendimiento diagnóstico se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

IEF: índice de eventos de flujo aéreo; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: modelo de regresión lineal múltiple; SVM: máquina vector soporte con *kernel* gaussiano.

**Tabla 20-II.** Rendimiento diagnóstico del índice clásico IEF y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a  $IAH \geq 15$  eventos/h.

<b>Punto de corte AOS positivo: <math>IAH \geq 15</math> eventos/h</b>								
<b>Método</b>	<b>Se (%)</b>	<b>Sp (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>	<b>Acc (%)</b>	<b>AUC</b>
<b>IEF</b>	32.43 (0, 100)	72.73 (0, 100)	80.00 (65.1, 87.9)	24.24 (13.4, 32.6)	1.19 (1.00, -)	0.93 (0.00, -)	41.67 (14.2, 84.3)	0.53 (0.50, 0.70)
<b>MLR</b>	94.59 (88.0, 99.5)	50.00 (23.2, 76.3)	86.42 (77.2, 95.3)	73.33 (39.5, 97.7)	1.89 (1.22, 4.07)	0.11 (0.01, 0.31)	84.38 (75.8, 93.0)	0.90 (0.81, 0.97)
<b>MLP</b>	86.49 (76.7, 95.6)	72.73 (49.2, 96.2)	91.43 (83.1, 99.0)	61.54 (36.5, 85.0)	3.17 (1.63, 8.20)	0.19 (0.06, 0.38)	83.33 (74.2, 92.6)	0.90 (0.81, 0.97)
<b>SVM</b>	90.54 (82.3, 98.8)	68.18 (42.7, 95.2)	90.54 (81.8, 98.7)	68.18 (41.3, 95.6)	2.85 (1.57, 7.54)	0.14 (0.02, 0.31)	85.42 (76.5, 93.3)	0.91 (0.83, 0.98)

Los valores de cada métrica de rendimiento diagnóstico se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

IEF: índice de eventos de flujo aéreo; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: modelo de regresión lineal múltiple; SVM: máquina vector soporte con *kernel* gaussiano.

**Tabla 20-III.** Rendimiento diagnóstico del índice clásico IEF y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de la señal de FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a  $IAH \geq 30$  eventos/h.

Método	Punto de corte AOS positivo: $IAH \geq 30$ eventos/h							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>IEF</b>	46.81 (0, 100)	77.55 (0, 100)	66.67 (37.6, 61.3)	60.32 (39.1, 63.0)	2.09 (1.00, -)	0.69 (0.00, -)	62.50 (39.1, 62.9)	0.58 (0.51, 0.71)
<b>MLR</b>	74.47 (58.7, 90.0)	87.76 (76.4, 98.5)	85.37 (71.1, 98.3)	78.18 (64.5, 91.8)	6.08 (3.03, 16.8)	0.29 (0.12, 0.48)	81.25 (71.5, 90.4)	0.91 (0.83, 0.97)
<b>MLP</b>	68.09 (51.3, 83.9)	89.80 (78.8, 99.2)	86.49 (72.0, 99.0)	74.58 (61.2, 87.6)	6.68 (3.06, 20.6)	0.36 (0.18, 0.55)	79.17 (69.6, 88.6)	0.92 (0.85, 0.97)
<b>SVM</b>	68.10 (51.5, 84.3)	87.76 (75.9, 98.6)	84.21 (69.2, 98.2)	74.14 (60.5, 87.5)	5.56 (2.71, 15.9)	0.36 (0.18, 0.57)	78.13 (67.8, 88.0)	0.90 (0.83, 0.96)

Los valores de cada métrica de rendimiento diagnóstico se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

IEF: índice de eventos de flujo aéreo; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: modelo de regresión lineal múltiple; SVM: máquina vector soporte con *kernel* gaussiano.

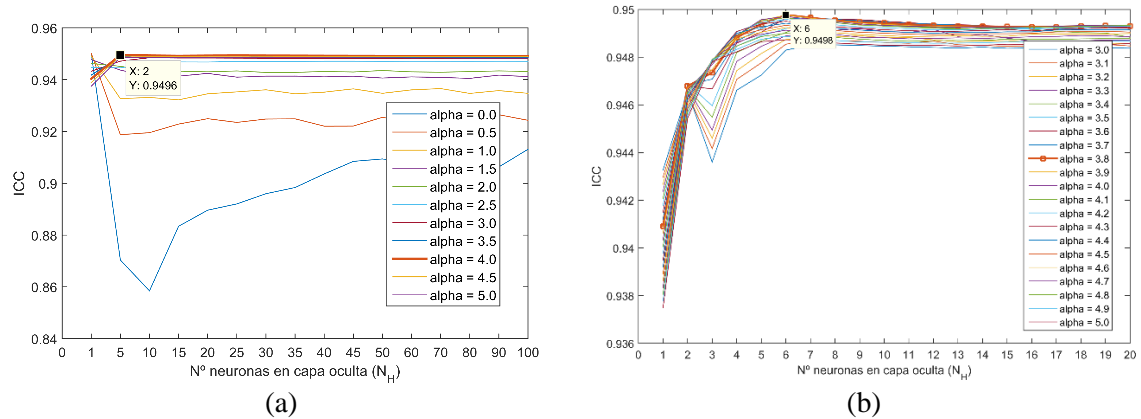
Es destacable que los 3 modelos alcanzaron valores de AUC superiores a 0.90 para todos los umbrales, aunque los pares sensibilidad-especificidad fueron desbalanceados. También es relevante que el modelo SVM arrojó los valores de PPV y LR+ más elevados para confirmar presencia de AOS bajo el enfoque más conservador ( $\geq 5$  eventos/h).

### 5.2.3.3. Concordancia y capacidad diagnóstica conjunta de las señales de oximetría y flujo aéreo. Enfoque bi-canal

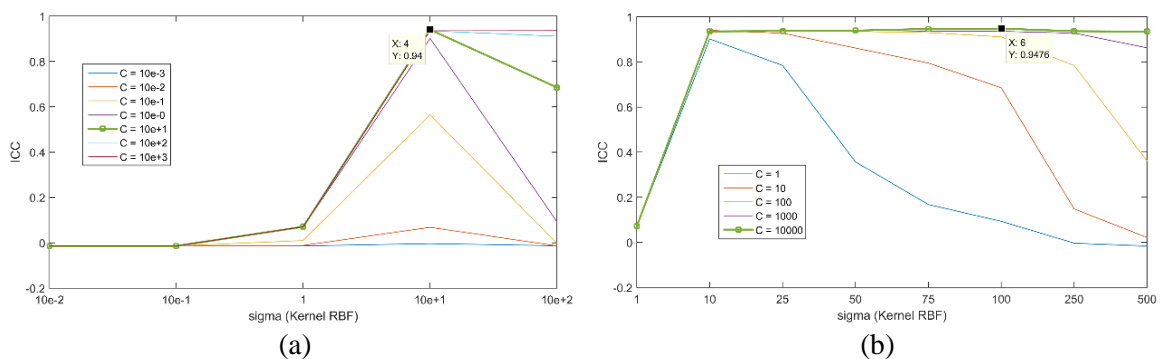
Utilizando el subconjunto óptimo de características compuesto por las 18 variables seleccionadas automáticamente procedentes de la combinación de índices derivados de las señales de  $SpO_2$  y FA (enfoque bi-canal), la red neuronal MLP maximizó el valor de la métrica CCI en entrenamiento (CCI = 0.95) para un valor del parámetro de regularización  $\alpha$  igual a 3.8 y un número óptimo de neuronas en la capa oculta  $N_H = 6$  neuronas. De forma similar, el modelo SVM con *kernel* gaussiano optimizó la métrica de concordancia (CCI = 0.96) para un parámetro de regularización  $C = 10^4$  y una anchura  $\sigma = 100$ . De

nuevo, el modelo MLR no requiere la optimización de ningún hiper-parámetro. Las Figuras 13 (a) - (b) y 14 (a) - (b) muestran el procedimiento de diseño y optimización de la red neuronal MLP y del modelo SVM, respectivamente, en el conjunto de entrenamiento.

La Tabla 21 muestra las métricas de concordancia con el IAH de la PSG domiciliaria y la precisión diagnóstica global calculadas sobre la población independiente de test para los tres modelos de regresión (MLR, MLP y SVM), entrenados con los subconjuntos óptimos de variables procedentes de la combinación de las señales de SpO<sub>2</sub> y FA.



**Figura 13.** Proceso iterativo de optimización de los hiper-parámetros de regularización ( $\alpha$ ) y de número de neuronas en la capa oculta ( $N_H$ ) de la red neuronal MLP en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres; (b) inspección “fina” de los hiper-parámetros en la región de máxima concordancia.



**Figura 14.** Proceso iterativo de optimización de los hiper-parámetros de regularización ( $C$ ) y de anchura de la gaussiana ( $\sigma$ ) del modelo SVM en el conjunto de entrenamiento: (a) inspección “gruesa” de los parámetros libres en escala logarítmica (potencias de 10); (b) inspección “fina” de los hiper-parámetros en la región de máxima concordancia.

**Tabla 21.** Concordancia (CCI e índice *kappa* de 4 clases) y rendimiento predictivo global (Acc de 4 clases) en el conjunto independiente de test para los índices clásicos y para los modelos de regresión automática del IAH entrenos bajo el enfoque bi-canal (SpO<sub>2</sub> + FA).

Método estimación IAH	CCI	Kappa 4-clases	Acc 4-clases
<b>ODI3</b>	0.52 (0.39, 0.63)	0.05 (-0.07, 0.16)	23.96% (13.5, 34.4)
<b>ODI4</b>	0.35 (0.22, 0.47)	-0.03 (-0.09, 0.04)	11.46% (3.9, 19.5)
<b>IEF</b>	0.00 (-0.001, 0.002)	0.00 (0, 0)	6.25% (0.8, 12.8)
<b>MLR</b>	0.94 (0.91, 0.96)	0.69 (0.54, 0.83)	79.17 % (69.5, 89.2)
<b>MLP</b>	0.95 (0.91, 0.97)	0.62 (0.47, 0.77)	75.00 % (64.3, 85.3)
<b>SVM</b>	0.93 (0.90, 0.95)	0.71 (0.58, 0.84)	81.25 % (72, 90)

Los valores de cada métrica de rendimiento predictivo se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

IEF: índice de eventos de flujo aéreo; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: modelo de regresión lineal múltiple; ODI3: índice de desaturación del 4%; ODI4: índice de desaturación del 3%; SVM: máquina vector soporte con *kernel* gaussiano.

Es importante destacar que los modelos automáticos entrenados con las características óptimas conjuntas de oximetría y FA mejoraron notablemente el rendimiento predictivo alcanzado por los enfoques mono-canal, así como a los índices convencionales. La red neuronal MLP alcanzó la concordancia con el IAH real más elevada en el conjunto de test (CCI = 0.95), mientras que el modelo SVM arrojó la mayor precisión y kappa de 4 clases (Acc<sub>4-class</sub> = 81.25%; kappa<sub>4-class</sub> = 0.71).

La Tabla 22 recoge las matrices de confusión de 4 clases construidas al aplicar los puntos de corte convencionales sobre el IAH estimado por cada modelo automático. Es destacable la presencia de 0 (ningún paciente erróneamente clasificado) en las esquinas de las matrices para los tres modelos predictivos, característica que no se había producido al aplicar los enfoques mono-canal (SpO<sub>2</sub> o FA individualmente).



Con respecto al rendimiento diagnóstico de los modelos bajo una perspectiva de clasificación binaria (Tabla 23), se mantiene la tendencia observada en los enfoques mono-canal, con los modelos automáticos arrojando métricas más balanceadas que los índices clásicos (ODIs e IEF).

**Tabla 22.** Matrices de confusión para el diagnóstico de 4 clases a partir del IAH estimado.

		MLR <sub>SpO2+FA</sub>				MLP <sub>SpO2+FA</sub>				SVM <sub>SpO2+FA</sub>			
		NO AOS	AOS LEVE	AOS MOD.	AOS SEV.	NO AOS	AOS LEVE	AOS MOD.	AOS SEV.	NO AOS	AOS LEVE	AOS MOD.	AOS SEV.
PSG	NO AOS	5	1	0	0	2	4	0	0	5	1	0	0
	AOS LEVE	3	8	5	0	2	10	4	0	4	6	6	0
	AOS MOD.	0	3	23	1	0	6	20	1	0	3	23	1
	AOS SEV.	0	0	7	40	0	0	7	40	0	0	3	44

AOS: apnea obstructiva del sueño; FA: flujo aéreo; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: regresión lineal múltiple; MOD.: moderado; PSG: polisomnografía; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre; SEV.: grave; SVM: máquina vector soporte.

**Tabla 23-I.** Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de las señales de oximetría y FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH  $\geq 5$  eventos/h.

Punto de corte AOS positivo: IAH $\geq 5$ eventos/h								
Método	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>ODI3</b>	76.67 (65.8, 86.8)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	22.22 (8.3, 41.7)	N.D. (-, -)	0.23 (0.13, 0.34)	78.13 (68.4, 87.4)	0.99 (0.97, 1)
<b>ODI4</b>	47.78 (35.7, 60.2)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	11.32 (4.2, 22.3)	N.D. (-, -)	0.52 (0.40, 0.64)	51.04 (39.5, 63.5)	0.99 (0.95, 1)
<b>IEF</b>	23.33 (0, 100)	83.33 (0, 100)	95.45 (86.9, 97.9)	6.76 (2.4, 12.1)	1.40 (N.D.)	0.92 (N.D.)	27.08 (2.4, 96.0)	0.59 (0.51, 0.80)
<b>MLR</b>	96.67 (91.7, 100)	83.33 (18.4, 100)	98.86 (96.5, 100)	62.50 (25.0, 100)	5.80 (1.21, 6.30)	0.04 (0, 0.12)	95.83 (90.8, 99.6)	0.98 (0.94, 1)
<b>MLP</b>	97.78 (93.9, 100)	33.33 (0, 92.6)	95.65 (90.4, 99.6)	50.00 (0, 100)	1.47 (0.95, 3.18)	0.07 (0, 0.20)	93.75 (88.0, 99.2)	0.97 (0.91, 1)
<b>SVM</b>	95.56 (90.1, 99.6)	83.33 (18.4, 100)	98.85 (96.4, 100)	55.56 (7.4, 95.4)	5.73 (1.18, 6.29)	0.05 (0.00, 0.15)	94.79 (89.1, 99.6)	0.97 (0.92, 1)

Los valores de cada métrica de rendimiento predictivo se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

IEF: índice de eventos de flujo aéreo; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: modelo de regresión lineal múltiple; ODI3: índice de desaturación del 4%; ODI4: índice de desaturación del 3%; SVM: máquina vector soporte *kernel* gaussiano.

**Tabla 23-II.** Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de las señales de oximetría y FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH  $\geq 15$  eventos/h.

Punto de corte AOS positivo: IAH $\geq 15$ eventos/h								
Método	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>ODI3</b>	45.95 (32.4, 59.1)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	35.48 (21.3, 50.8)	N.D. (-, -)	0.54 (0.41, 0.68)	58.33 (46.3, 69.9)	0.90 (0.81, 0.96)
<b>ODI4</b>	24.32 (12.8, 37.1)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	28.21 (16.3, 41.0)	N.D. (-, -)	0.76 (0.63, 0.87)	41.67 (29.9, 53.6)	0.87 (0.76, 0.95)
<b>IEF</b>	32.43 (0, 100)	72.73 (0, 100)	80.00 (65.1, 87.9)	24.24 (13.4, 32.6)	1.19 (1.00, -)	0.93 (0.00, -)	41.67 (14.2, 84.3)	0.53 (0.50, 0.70)
<b>MLR</b>	95.95 (90.1, 100)	77.27 (52.5, 98.3)	93.42 (86.2, 99.5)	85.00 (64.0, 100)	4.22 (2.00, 11.5)	0.05 (0, 0.14)	91.67 (84.7, 97.2)	0.96 (0.90, 1)
<b>MLP</b>	91.89 (84.8, 99.0)	81.82 (59.4, 100)	94.44 (87.4, 100)	75.00 (52.4, 96.6)	5.05 (2.28, 13.68)	0.10 (0.01, 0.20)	89.58 (82.3, 96.2)	0.95 (0.87, 1)
<b>SVM</b>	95.95 (90.0, 100)	72.73 (46.8, 96.7)	92.21 (84.2, 99.1)	84.21 (62.5, 100)	3.52 (1.84, 9.36)	0.06 (0, 0.15)	90.63 (83.1, 96.8)	0.96 (0.91, 1)

Los valores de cada métrica de rendimiento predictivo se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

**Tabla 23-III.** Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos y de los modelos de regresión automática del IAH basados en las características óptimas de las señales de oximetría y FA para un umbral diagnóstico de confirmación de AOS igual a IAH  $\geq 30$  eventos/h.

Punto de corte AOS positivo: IAH $\geq 30$ eventos/h								
Método	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>ODI3</b>	23.40 (8.5, 38.4)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	57.65 (45.6, 69.9)	N.D. (-, -)	0.77 (0.62, 0.92)	62.50 (51.2, 74.1)	0.96 (0.91, 1)
<b>ODI4</b>	8.51 (0.70, 19.0)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	53.26 (41.5, 65.2)	N.D. (-, -)	0.92 (0.81, 0.99)	55.21 (43.7, 67.1)	0.94 (0.88, 0.99)
<b>IEF</b>	46.81 (0, 100)	77.55 (0, 100)	66.67 (37.6, 61.3)	60.32 (39.1, 63.0)	2.09 (1.00, -)	0.69 (0.00, -)	62.50 (39.1, 62.9)	0.58 (0.51, 0.71)
<b>MLR</b>	85.11 (72.1, 98.2)	97.96 (93.0, 100)	97.56 (91.8, 100)	87.27 (76.3, 98.5)	41.70 (11.2, 32.1)	0.15 (0.02, 0.29)	91.67 (84.4, 98.9)	0.98 (0.94, 1)
<b>MLP</b>	85.11 (72.1, 98.2)	97.96 (93.0, 100)	97.56 (91.8, 100)	87.27 (76.3, 98.5)	41.70 (11.2, 32.1)	0.15 (0.02, 0.29)	91.67 (84.4, 98.9)	0.97 (0.93, 1)
<b>SVM</b>	93.62 (85.2, 100)	97.96 (93.0, 100)	97.78 (92.5, 100)	94.12 (85.3, 100)	45.87 (12.5, 34.8)	0.07 (0, 0.15)	95.83 (90.7, 99.6)	0.98 (0.95, 1)

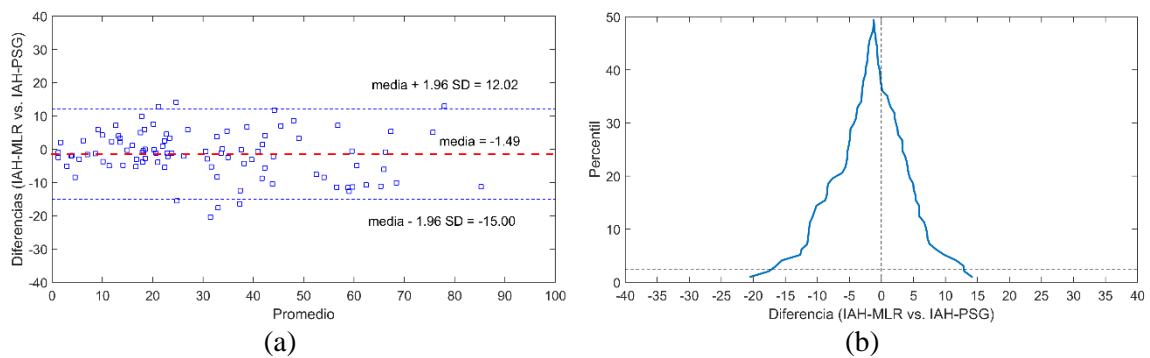
Los valores de cada métrica de rendimiento predictivo se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

IEF: índice de eventos de flujo aéreo; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: modelo de regresión lineal múltiple; ODI3: índice de desaturación del 4%; ODI4: índice de desaturación del 3%; SVM: máquina vector soporte *kernel* gaussiano.

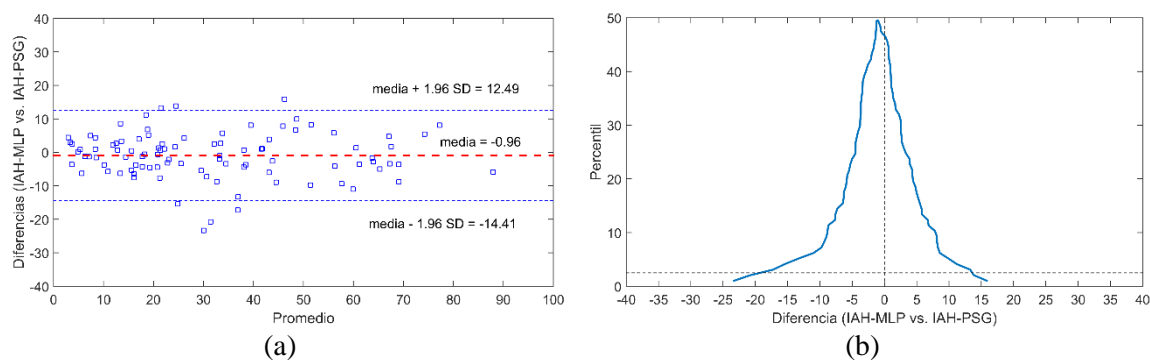
Destaca también el elevado rendimiento alcanzado por el algoritmo MLR, el cual, siendo más sencillo, es capaz de superar a enfoques más complejos como SVM y MLP en algunas de las métricas. De nuevo, es relevante el desempeño del modelo SVM, que reportó valores predictivos, tanto positivo como negativo, superiores al 90% (PPV: 95.45%; NPN: 90.38%) para el umbral diagnóstico de 30 eventos/h.

5.2.3.4. *Análisis gráfico de la concordancia y del rendimiento diagnóstico en los modelos bajo el enfoque bi-canal.*

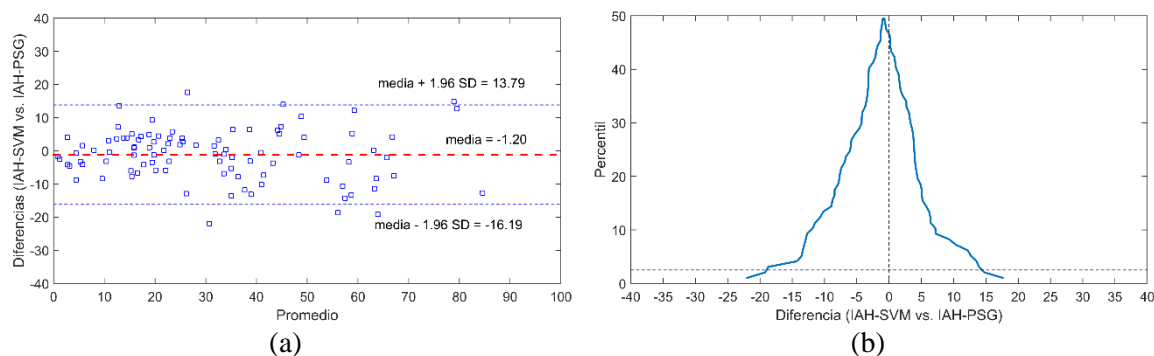
Los modelos entrenados con las características conjuntas de las señales de SpO<sub>2</sub> y FA demostraron un mejor comportamiento diagnóstico que los que empleaban estas señales individualmente. Las Figuras 15 – 17 muestran los gráficos *Bland-Altman* y *mountain plot*.



**Figura 15.** Análisis gráfico de la concordancia entre el IAH estimado por el modelo MLR y el IAH de la PSG domiciliaria. (a) Bland-Altman y (b) *mountain plot*.



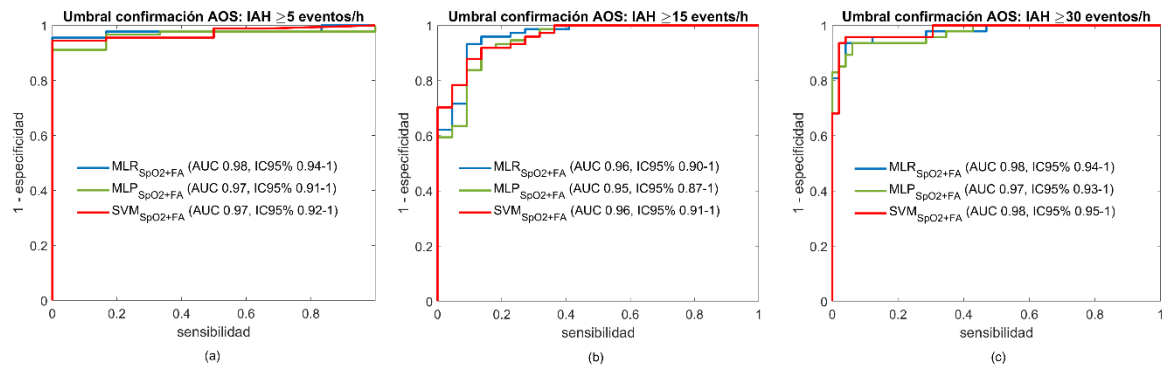
**Figura 16.** Análisis gráfico de la concordancia entre el IAH estimado por la red neuronal MLP y el IAH de la PSG domiciliaria. (a) Bland-Altman y (b) *mountain plot*.



**Figura 17.** Análisis descriptivo de la concordancia entre el IAH estimado por el modelo SVM y el IAH de la PSG. (a) Bland-Altman y (b) *Mountain plot*.

Todos los modelos automáticos de regresión presentaron un sesgo (diferencia media con el IAH real) muy pequeño, siendo la red neuronal MLP la que mejor comportamiento mostró, con una diferencia media de  $-0.96$  eventos/h, es decir una ligera infraestimación, inferior a 1 evento por hora. Además, los límites de acuerdo (media  $\pm 1.96$  veces SD) de este modelo también fueron los menores de todos los algoritmos automáticos, variando entre  $-14.41$  y  $12.49$ . Es importante destacar que los modelos de regresión MLR y SVM mostraron un comportamiento muy similar a la red neuronal MLP en cuanto a sesgo y varianza. Además, todos los modelos analizados mostraron un comportamiento muy simétrico, como se observa tanto en los gráficos *Bland-Altman* como en los *mountain plot*.

Continuando con el análisis gráfico del rendimiento global de los modelos propuestos bajo el enfoque bi-canal, la Figura 18 muestra las curvas ROC en el conjunto de test de los modelos automáticos entrenados con la combinación de características procedentes de la oximetría y el FA. Es relevante que los 3 algoritmos empleados (MLR, MLP y SVM) alcanzaron un rendimiento diagnóstico muy similar, a la vez que elevado ( $AUC \geq 0.95$ ), para todos los umbrales diagnósticos de la enfermedad. Destaca el modelo MLR para un punto de corte de 5 eventos/h, con un valor de AUC igual a 0.98 (IC95% 0.94-1), así como el propio MLR y el modelo SVM para el punto de corte de 30 eventos/h, ambos con AUC también igual a 0.98 (IC95% 0.94-1, para MLR; IC95% 0.95-1 para SVM).



**Figura 18.** Curvas ROC para los modelos automáticos bajo estudio entrenados con las características conjuntas óptimas de oximetría y flujo para los umbrales diagnósticos de AOS típicos: (a) detección de AOS leve (IAH  $\geq 5$  eventos/h); (b) detección de AOS moderado-grave (IAH  $\geq 15$  eventos/h); (c) detección de AOS grave (IAH  $\geq 30$  eventos/h).



## 6. DISCUSIÓN

En la presente Tesis Doctoral se ha evaluado la utilidad y el potencial diagnóstico del procesado automático de señales biomédicas mediante diversas herramientas de aprendizaje computacional y reconocimiento de patrones en el contexto de la ayuda al diagnóstico de pacientes con sospecha moderada-alta de presentar AOS. Para diseñar, implementar y validar esta metodología, se ha creado y analizado una extensa base de datos compuesta por 303 pacientes derivados de forma consecutiva a la Unidad de Sueño del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, a quienes se realizó un estudio polisomnográfico nocturno en su domicilio.

### 6.1. Análisis general de la propuesta

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que analiza exhaustivamente los registros no supervisados de oximetría y flujo aéreo de forma conjunta utilizando técnicas de aprendizaje automático.

Trabajos previos ya alcanzaron una notable concordancia entre el IAH estimado y la

PSG utilizando tanto la oximetría [172, 179, 180] como el flujo aéreo [315, 347], aunque de forma individual.

Es importante destacar dos novedades principales en esta Tesis Doctoral. En primer lugar, en cuanto a los recursos sanitarios, todos los registros se obtuvieron en el domicilio del paciente, sentando las bases para un protocolo de cribado simplificado y eficaz, capaz de disminuir la sobrecarga actual de los laboratorios de sueño. Estudios previos destacan la no inferioridad de la PSG domiciliaria en el manejo de pacientes con AOS en cuanto a viabilidad y repetibilidad, lo que lleva a tiempos de espera más cortos y ahorros de costes sustanciales [375, 376]. Sin embargo, se necesitan alternativas más simplificadas a la PSG completa para disminuir todavía más la complejidad y la intrusividad [377]. Una segunda novedad de la Tesis Doctoral, desde el punto de vista del aprendizaje automático, es que se ha constatado que las SVM de regresión son herramientas de alto rendimiento capaces de estimar con precisión el IAH utilizando un conjunto reducido de señales.

La PSG nocturna es la prueba diagnóstica de referencia en la AOS. Sin embargo, su complejidad y la escasez de recursos ha promovido la búsqueda de métodos alternativos, así como una aproximación del diagnóstico al propio domicilio del paciente. Por otro lado, la demanda de estudios polisomnográficos se ha incrementado progresivamente en los últimos años debido al creciente interés de pacientes y profesionales de la salud hacia esta patología. Sin embargo, la infraestructura disponible es insuficiente y los medios se han visto desbordados [37], especialmente tras la reciente pandemia. Además, identificar de forma generalizada a estos pacientes plantea problemas en términos logísticos y de recursos diagnósticos a nivel de atención primaria. Por tanto, sería deseable disponer de métodos de detección 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 nocturna realizada en el hospital.



Dentro del ámbito de las técnicas de despistaje o screening de la AOS, el registro de la pulsioximetría nocturna ha sido una de las señales biológicas más exhaustivamente estudiadas como herramienta diagnóstica, fundamentalmente por su accesibilidad, bajo coste y portabilidad. El análisis visual del trazado y la utilización de diversos índices oximétricos han sido los métodos más empleados. Sin embargo, estos procedimientos no proporcionan la fiabilidad necesaria para sustituir completamente a la PSG en el diagnóstico de la AOS [284, 325]. En las dos últimas décadas, las técnicas de procesado de señales biomédicas y las herramientas basadas en el aprendizaje computacional se han convertido en instrumentos de gran ayuda al clínico en la toma de decisiones, especialmente en el campo del diagnóstico. Reflejo de esta situación es el importante incremento de publicaciones que se han realizado al respecto en los últimos años y el gran avance tecnológico acaecido [169, 173].

La mayoría de los modelos matemáticos publicados en la literatura están basados en la implementación de modelos de clasificación binaria: presencia vs. ausencia de AOS [10, 12, 13, 277, 304, 314]. Este tipo de aproximación tiene el inconveniente de que no proporciona información sobre el grado de gravedad de la AOS. Uno de los primeros estudios en los que se estimó el IAH utilizó una red neuronal bajo un enfoque de regresión tomando como datos de entrada la señal nocturna de SpO<sub>2</sub> [180]. En dicho estudio, la señal de oximetría se parametrizó mediante variables espectrales clásicas (amplitudes y potencias relativas del espectro de potencia), estadísticos en el dominio del tiempo y de la frecuencia (momentos de orden 1 a 4) y parámetros no lineales que tenían en cuenta la regularidad, variabilidad y complejidad de la señal. Este enfoque ha sido ampliamente utilizado desde entonces en la literatura. El IAH estimado por la red neuronal implementada por Marcos *et al.* [180] alcanzó una elevada concordancia con el IAH derivado de la PSG estándar, así como una buena precisión diagnóstica de la enfermedad al establecer los puntos de corte

típicos de la AOS. Otros estudios han aplicado la misma estrategia metodológica (extracción, selección y clasificación automática de características) sobre la señal de flujo aéreo para estimar la gravedad de la AOS [315, 347], alcanzando resultados similares.

Sin embargo, en estos primeros estudios la polisomnografía se realizó a nivel hospitalario de forma supervisada, no en el domicilio del paciente, lo que limita la generalización de sus resultados en cuanto a capacidad de *screening* fuera del hospital. Por otra parte, los registros biomédicos empleados (tanto de oximetría como de flujo) se obtuvieron del propio registro polisomnográfico y no se utilizaron dispositivos portátiles independientes a la PSG.

Recientemente, sendos estudios realizados por Gutiérrez-Tobal *et al.* [348, 349] han utilizado la señal de oximetría portátil para estimar la gravedad de la AOS mediante enfoques de *ensemble learning* (combinación de modelos), discutidos más adelante.

La presente Tesis Doctoral tiene como finalidad evaluar la utilidad como ayuda al diagnóstico de la AOS de diversos métodos automáticos basados en algoritmos de regresión para estimar el IAH a partir de la señal de SpO<sub>2</sub> y flujo aéreo registrada a nivel domiciliario. Como resultado, se ha obtenido un sistema experto que podría ser manejado por médicos no especialistas en medicina del sueño. La integración de estos modelos en la práctica clínica permitiría realizar una gestión más eficiente de los recursos sanitarios, adecuándolos a la demanda existente.

## 6.2. Población bajo estudio y protocolo

Se incluyeron inicialmente 303 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, si bien finalmente fueron analizados 239 pacientes. Con objeto de evitar que los resultados obtenidos se vieran afectados por otras patologías potencialmente confusoras, se excluyeron

del estudio a los pacientes con enfermedades neuromusculares, insuficiencia respiratoria crónica y enfermedad renal. Igualmente, se excluyeron los sujetos con sospecha o diagnóstico previo de otros trastornos del sueño, como insomnio, parasomnia, hipersomnia de causa no respiratoria o trastornos del ritmo del sueño. De forma similar, también fueron excluidos los pacientes previamente diagnosticados de AOS, aquellos en tratamiento con CPAP o los que presentaron AOS de predominio central, por no ser objetivo del presente estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos grupos: un conjunto de entrenamiento, compuesto por 143 pacientes (60%), y un grupo de test, formado por 96 sujetos (40%). La composición del tamaño muestral es un aspecto fundamental para el diseño de este tipo de algoritmos matemáticos. El entrenamiento representa la fase más importante en el desarrollo del algoritmo, puesto que el conjunto de datos de entrenamiento debe ser lo más representativo posible del problema bajo estudio, para que el algoritmo automático sea capaz de “aprender” e identificar estas características en registros/pacientes independientes posteriores. Además, es necesario que haya un buen balance en cuanto a la representatividad de las diferentes clases de pacientes en la población de estudio, en este caso el porcentaje de pacientes en las diferentes categorías de severidad de la AOS, para que la distribución del IAH (que es el *target* o variable dependiente real de los modelos automáticos) sea relativamente uniforme.

Otro aspecto relevante en cuanto al diseño es la necesidad de validación del algoritmo desarrollado. Una de las principales críticas a los estudios existentes en la literatura al respecto, es no disponer de un grupo independiente de validación. Muchas veces como consecuencia de que la muestra disponible es pequeña, se recurre a utilizar el mismo conjunto tanto para el entrenamiento como para la validación, empleando algún método de validación cruzada (*leave-one-out*, *k-fold*, *bootstrap*), lo que limita la generalización de los

resultados. En el presente estudio se utilizó el 40% de la muestra para la validación de los modelos obtenidos en la fase de entrenamiento, evitando así una sobreestimación demasiado optimista de las métricas de concordancia y rendimiento diagnóstico.

Con respecto a la homogeneidad de la muestra y potencial afectación a la generalización de los resultados, es importante destacar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de entrenamiento y test para la mayoría de las variables analizadas, si bien en el caso del grupo de entrenamiento hubo de forma significativa un mayor tiempo total de sueño, un menor porcentaje de sueño profundo y un mayor número de *arousals*.

### 6.3. Características clínicas y otras enfermedades asociadas

La mediana de edad de los pacientes bajo estudio fue de 56 años, siendo la mayoría varones (68.6% de los casos) y presentando un IMC cercano a la obesidad (28.4 kg/m<sup>2</sup>), lo que también es coherente con la mayor prevalencia de la AOS en pacientes varones con sobrepeso descrita en la literatura.

Las características sociodemográficas y clínicas de la población bajo estudio concuerdan con las observadas en estudios similares previamente descritos en la literatura [39]. Así, el ronquido fue muy prevalente y un 94.7% de los sujetos referían roncar. Más de la mitad de los pacientes (63.4%) que acudieron a la unidad presentaban apneas objetivadas por los acompañantes, sintomatología principal por la que generalmente se acude al médico y hasta un 62.4% tenían hipersomnolencia diurna. De estos últimos, casi un 30% de los pacientes refirió que la hipersomnolencia diurna afectaba a su calidad de vida, si bien el valor medio alcanzado en el test de Epworth fue de  $10.14 \pm 4.9$ .

Como se ha mencionado previamente, la AOS está relacionada con una alta

morbimortalidad. Diferentes estudios de la literatura han descrito que padecer AOS se relaciona con enfermedades metabólicas (como son la diabetes o la alteración del perfil lipídico), cardiovasculares, cerebrovasculares y neoplasias [8, 36, 378]. De acuerdo con ello, en la población analizada en esta Tesis Doctoral, casi la mitad de los pacientes presentaron dislipemia (42.5%) o HTA (39.7%), y hasta un 30.6% asociaban trastornos ansioso-depresivos. En este contexto, en un meta-análisis recientemente publicado por Stubbs *et al.*, se concluye que pacientes con síndrome depresivo mayor tienen una alta prevalencia de AOS [379]. De igual forma, hay numerosos artículos publicados sobre la relación entre la AOS y la cardiopatía [47, 70, 71], lo cual se observa también en este estudio, en el que el 20% de los pacientes padecían trastornos cardiovasculares. Es importante destacar que un 10.6% asociaban *diabetes mellitus* tipo 2, ya estudiado también por numerosos autores [69, 380]. Además, el 8.1% habían presentado cáncer previamente, asociación que ha despertado mucho interés en los últimos años [30, 381]. Los pacientes con AOS también habían sido diagnosticados de EPOC en un porcentaje más pequeño (11.6%) y, menos frecuentemente, de alguna patología cerebrovascular (3.1%).

#### **6.4. Características polisomnográficas y oximétricas**

Con respecto a la polisomnografía domiciliaria, es importante destacar que fueron consideradas como válidas al 85.6% de las mismas, siendo la causa más frecuente de no validez de la prueba la mala calidad del registro electroencefalográfico (55.8%), mientras que la falta de calidad de las señales respiratorias tan solo se produjo en el registro del flujo aéreo (14%). De forma global, la calidad del registro obtenido en el domicilio del paciente fue elevada, ya que en un 73.6% fue considerada como buena.

La prevalencia de AOS alcanzada en la muestra fue muy elevada (93.7%), con predominio del grupo de pacientes con AOS de carácter grave (47.7%). El motivo,

habitualmente descrito en la literatura, que justifica estos datos es que se trata de pacientes que son remitidos a las unidades de sueño especializadas con sospecha clínica moderada-alta de padecer la enfermedad.

De forma general (población total, Tabla 5), la mayoría de los pacientes presentaron un incremento de la fase de sueño profundo N3 y una disminución de la fase de sueño N2, según el manual de puntuación de la AASM [112], lo que sugiere que a pesar de que los pacientes presenten apneas e hipopneas, no tienen incrementada la fase de sueño superficial, como cabría esperar. La fase REM se observa ligeramente aumentada. Se visualiza también que, no obstante, tienen una estructura del sueño fragmentada, con un índice de *arousal* total medio de 20.2 eventos/h y un índice de *arousal* respiratorio de 11.8 eventos/h. La eficacia del sueño de los estudios polisomnográficos analizados fue adecuada, con un valor mediano del 89.1%.

El ODI3 polisomnográfico (22.4 eventos/h) fue ligeramente inferior al IAH (27.2 eventos/h), siendo el CT90 bajo (4.4%). La SpO<sub>2</sub> media de los pacientes fue del 92.5%, algo inferior a la SpO<sub>2</sub> inicial (94%). Es necesario recordar que el 5.9% de los pacientes tenían EPOC, por lo que, probablemente, la SpO<sub>2</sub> media (en el límite de la normalidad) sea debido a la presencia de esta comorbilidad en los pacientes bajo estudio.

## **6.5. Análisis de la tendencia a la simplificación en el diagnóstico de AOS**

En las últimas décadas se ha asistido en el campo del diagnóstico de la AOS a una doble tendencia:

- (i) simplificación de los procedimientos diagnósticos, por un lado, y
- (ii) utilización en el domicilio del paciente, por otro.

La oximetría cumple adecuadamente con ambos requisitos. De hecho, la SpO<sub>2</sub>

nocturna sigue constituyendo una de las señales más empleadas como método de ayuda al diagnóstico en pacientes con AOS, aunque no está exenta de debate [59, 105, 107]. Tradicionalmente, los argumentos en contra de su utilización están relacionados con una baja sensibilidad (elevado número de falsos negativos) a causa de la infraestimación sistemática; presencia de falsos positivos en pacientes con comorbilidad, como es el caso de la EPOC; falta de estandarización en la definición de desaturación [284, 285], así como no poder distinguir entre apneas obstructivas y centrales.

Han sido muchos los autores que han estudiado este tipo de técnicas, inicialmente en el hospital [284, 285] y, posteriormente, en el propio domicilio del paciente [92, 185, 336, 382]. Los primeros estudios en este campo se centraron en analizar la utilidad de los índices de oximetría clásicos (ODI3, ODI4 y CT90), comparándolos con el IAH obtenido de la PSG [287, 335]. Si la oximetría se realizaba en el hospital, los valores del par sensibilidad-especificidad y de la precisión, eran altos (45-98%, 47-100% y 88-96%) [284, 287], siendo inferiores cuando la técnica se realizaba en el domicilio (40-98.2%, 47-98% y 86-94%) [115, 185, 331].

También hay trabajos en los que se ha analizado la oximetría en ambos contextos, hospital y domicilio, como es el caso de un estudio ciego prospectivo realizado en 2005 por Series *et al.*, en el que se analizó una muestra de 50 pacientes con insuficiencia cardiaca y sospecha de AOS, siendo la PSG hospitalaria el *gold standard* de diagnóstico [383]. Se consideró AOS presentar un IAH  $\geq 15$  eventos/h en la PSG o un ODI2  $\geq 10$  eventos/h en la oximetría, obteniendo la oximetría domiciliar una sensibilidad del 85% y una especificidad del 93%. con la limitación de no poder diferenciar entre apneas obstructivas y centrales. Además, la interpretación de la oximetría fue similar entre los responsables de analizar los registros (*i.e.*, poca variabilidad inter-observador) [383]. En este sentido, el carácter automático del algoritmo propuesto en la presente Tesis Doctoral evitaría la

variabilidad inter-observador comúnmente asociada a la subjetividad a la hora de aplicar las numerosas reglas de *scoring* de eventos electroencefalográficos y cardiorrespiratorios. Los autores concluyeron que la oximetría domiciliaria podría ser una herramienta sensible y específica en el diagnóstico de la AOS en pacientes con insuficiencia cardiaca, sin diferenciar las apneas obstructivas de las centrales [383].

Los resultados obtenidos al validar técnicas basadas en el registro nocturno de SpO<sub>2</sub> domiciliario tomando como referencia la PSG hospitalaria han sido variables. En general, la rentabilidad diagnóstica descrita ha sido menor en los estudios realizados en el domicilio [185]. Las causas con las que se ha relacionado este descenso de rendimiento son múltiples: empleo de diferentes sensores, pérdida de la señal (al ser estudios no supervisados), menor relación tiempo de sueño vs. tiempo de registro, menor tiempo en decúbito supino con respecto al hospital [161], no poder evaluar la presencia de *arousals* (por lo que al marcar una hipopnea sólo contribuyen aquellas acompañadas por una desaturación), variabilidad noche-a-noche o a la variabilidad del propio evaluador [124, 153, 160].

Al igual que en la poligrafía respiratoria (PR), que es una de las principales alternativas a la PSG en la práctica clínica real en pacientes con alta sospecha, el método propuesto, basado únicamente en la oximetría y el flujo aéreo nocturnos, no registra la actividad electroencefalográfica. Por tanto, no es posible conocer con exactitud ni el TTS ni los *arousals* del paciente, lo que conduce a una potencial infraestimación del IAH. Esta limitación es evidente al derivar los ODIs convencionales del registro de SpO<sub>2</sub> o al calcular el IEF de la señal de flujo aéreo tomando como denominador el tiempo total de registro. Sin embargo, los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral demuestran que el algoritmo propuesto es capaz de eliminar esta infraestimación sistemática, introduciendo un sesgo prácticamente nulo (Figuras 15 – 17), inferior incluso a 1 evento/h en el caso de la red neuronal MLP.



Una de las principales limitaciones atribuidas a los procedimientos simplificados de ayuda al diagnóstico de la AOS es la infraestimación de la gravedad de la patología [351]. La mayoría de estos estudios se realizan a nivel domiciliario. La realización de este tipo de pruebas a priori tiene la ventaja de proporcionar un entorno de sueño habitual y hábitos menos alterados, sin embargo, algunos estudios de la literatura sugieren que los registros realizados en el domicilio podrían infraestimar la gravedad de la AOS con respecto a los obtenidos en el ámbito hospitalario [334]. Así, según Campbell *et al.*, la polisomnografía domiciliaria tiende a subestimar la AOS grave [123].

Profundizando en las limitaciones de este tipo de comparativas, uno de los principales inconvenientes es que, aunque se utilicen los mismos sensores y de forma simultánea, el tiempo de registro con el monitor portátil va a ser siempre mayor que el tiempo de sueño real (aportado por la PSG). En general, este problema se minimiza al aumentar la gravedad de la patología, con una concordancia mayor en pacientes graves [185]. En pacientes con AOS leve, el tiempo en decúbito supino y en REM son los principales determinantes del IAH [160]. También se ha reportado que la variabilidad noche-a-noche en el domicilio del paciente parece menor que la relacionada con el estudio hospitalario [162, 384].

Existen varios estudios que intentan minimizar las limitaciones de la oximetría domiciliaria no vigilada en relación a la ausencia de datos de estadificación del sueño (EEG) en el contexto del diagnóstico de la AOS [176, 382].

Recientemente, Behar *et al.* han analizado una base de datos clínica de PSG de 887 individuos mediante un modelo de aprendizaje automático para distinguir AOS y no AOS usando el ODI calculado (*OxyDOSA*), mientras se incluyen y excluyen las desaturaciones nocturnas que se superponen con un periodo de vigilia, imitando así un análisis de oximetría portátil (AUROC =  $94.4 \pm 1.6$ ; Se =  $88.0 \pm 2.0$ ; Sp =  $87.7 \pm 2.9$ ; F1 =  $86.2 \pm 2.4$ ) y de oximetría procedente de la PSG (AUROC =  $94.9 \pm 1.6$ ; Se =  $85.9 \pm 2.8$ ; Sp =  $90.1 \pm 2.6$ ;

$F1 = 86.4 \pm 2.7$ ), respectivamente [382]. Se demostró no inferioridad ( $p = 0.049$ ) a un nivel de tolerancia del 3%, y, además, el análisis de las desaturaciones excluidas para la simulación del registro de oximetría procedente de PSG sugirió que hasta el 21% del número total de desaturaciones podría estar relacionado con apneas o hipopneas. Los autores concluyen que el poder predictivo de la oximetría domiciliar no vigilada analizada mediante el modelo *OxyDOSA* no se ve afectado cuando no se dispone de información sobre las etapas del sueño, lo que sustenta el uso de oximetría portátil para la detección de AOS [382].

## 6.6. Procesado automático de las señales de oximetría y flujo aéreo

El empleo de técnicas de procesado automático de series temporales ha revolucionado la caracterización de las señales biomédicas. Frente a la metodología clásica de análisis basada principalmente en la contabilización de eventos en el dominio del tiempo (de forma visual, semi-automática o completamente automática), tanto los momentos estadísticos (media, mediana, varianza, *skewness* y *kurtosis*) como los parámetros espectrales (estadísticos, entropías, potencias y amplitudes) derivados de la densidad espectral de potencia de la señal en las correspondientes bandas de frecuencias de interés (0.014-0.033 Hz en oximetría [294]; 0.025-0.050 Hz en flujo aéreo [347]) también han sido empleados dentro del contexto de la AOS para caracterizar de forma global la naturaleza repetitiva de los eventos apneicos (desaturaciones y descenso de flujo) [171, 346].

Otros estudios han demostrado la utilidad de los métodos no lineales para extraer información adicional de estas señales [290, 297, 298, 310, 314, 347] basados fundamentalmente en el empleo de entropía, medidas de tendencia central y complejidad de la señal. Además, en diferentes trabajos también se señala la utilidad de las medidas de correlación y acoplamiento entre diferentes señales biomédicas durante los eventos de

apnea, tanto en el dominio del tiempo (entropía cruzada y acoplamiento cardiopulmonar) [385, 386] como en el de la frecuencia (coherencia espectral) [386].

Actualmente, conviven en el contexto del diseño de sistemas de ayuda al diagnóstico de la AOS múltiples enfoques (diferentes objetivos, fuentes de información y técnicas de procesado) que dificultan el análisis del estado del arte y la realización de comparaciones.

En la mayoría de los trabajos publicados en relación con las técnicas clásicas de reconocimiento automático de patrones, se ha empleado como fuente única de información una sola señal biomédica, comúnmente SpO<sub>2</sub>, ECG, EOG o EEG. Entre ellos, la mayoría de los estudios se centran en el uso de señales de pulsioximetría y ECG, debido a su correlación directa con los efectos de los eventos apneicos (desaturaciones y bradicardia-taquicardia). Se ha demostrado que la frecuencia cardíaca y la TA sistólica aumentan en respuesta a eventos apneicos [387].

En relación con el diseño del estudio, en la presente Tesis Doctoral se han implementado las etapas tradicionalmente aceptadas en el contexto del diseño y validación de técnicas automáticas de reconocimiento de patrones.

En primer lugar, se han empleado variables que caracterizan la información presente tanto en las señales de SpO<sub>2</sub> como del flujo aéreo. En este sentido, se han utilizado variables en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia, espectrales y no lineales. Estudios previos han demostrado que este tipo de análisis proporciona mejores resultados que los índices clásicos de desaturación de oxihemoglobina [180, 297-299], y que el IEF automático derivado del flujo [315, 347].

El procesado de señales biomédicas se ha convertido en un área interdisciplinar cuyo objetivo es desarrollar algoritmos adecuados a cada una de las señales, facilitando la obtención de información útil.

### **6.6.1. Extracción de características de las señales de oximetría y flujo**

#### ***aéreo***

Los métodos de extracción de características que pueden aplicarse a una señal biomédica son muy numerosos y provienen de diferentes enfoques, con el objetivo de reunir información *a priori* complementaria. En el contexto del procesado de señales respiratorias (tanto oximetría como flujo aéreo) se han empleado frecuentemente características espectrales clásicas (amplitudes y potencias absolutas y relativas en una región de frecuencias de interés), estadísticos (momentos de primer a cuarto orden) en el dominio del tiempo y de la frecuencia (frecuencias características y entropías espectrales) y métodos no lineales (medidas de regularidad, variabilidad y complejidad) [171, 180, 346]. Su utilización conjunta como fuente de información de entrada a diversos clasificadores, típicamente análisis discriminante lineal, regresión logística y redes neuronales, ha resultado muy útil [304].

La presencia de un número elevado de variables hace más complejo interpretar los modelos obtenidos (*i.e.*, determinar la relevancia de las variables independientes en la decisión final) y no siempre redundan en un incremento de la precisión diagnóstica [273]. En este sentido, en 2013, en el estudio de Álvarez *et al.* [277] se demuestra que la utilización inicial de muchas características hace que en el grupo de entrenamiento se alcance un rendimiento diagnóstico elevado, pero una menor generalización de los resultados en poblaciones independientes a causa del sobre-entrenamiento. De ahí, la necesidad de seleccionar un subconjunto óptimo de variables que deben entrar en el modelo para reducir la dimensionalidad del problema a abordar en la etapa de reconocimiento de patrones, reducir la complejidad del clasificador y, en definitiva, maximizar el rendimiento/generalización del modelo propuesto para el problema bajo estudio.

### 6.6.2. Selección de características de las señales de oximetría y flujo aéreo

En la presente Tesis la selección de variables realizada ha sido independiente de la posterior etapa de reconocimiento de patrones, lo que aporta una mayor generalización a los resultados alcanzados, aspecto escasamente contemplado en estudios previos en el contexto de la ayuda al diagnóstico de la AOS [171, 180, 277, 346]. A pesar de ello, la incorporación de las nuevas medidas de hipoxia que tanto se han popularizado en los últimos años por su mayor correlación con la mortalidad total y cardiovascular [388], como el *hypoxic burden* [388], el *hypoxic load* [389] o la *desaturation severity* [390], podrían contribuir con información útil al modelo implementado.

Para ello, en el presente estudio, se ha empleado una técnica que permite la selección adecuada de las variables más influyentes y a la vez más complementarias, evitando la redundancia y consiguiendo modelos más generalizables. Concretamente, en esta Tesis Doctoral se ha empleado el algoritmo de selección FCBF y *bootstrapping*, dado que (i) tiene en cuenta tanto la relevancia como la redundancia entre las variables, lo que permite una selección eficiente de las mismas, y (ii) es completamente independiente del algoritmo de *machine learning* empleado en la etapa final de predicción, con lo que el subconjunto óptimo obtenido es más generalizable. Estas son ventajas muy importantes con respecto a otros métodos de selección de características convencionales (*e.g.*, selección paso-a-paso o componentes principales), que únicamente buscan las variantes más relevantes sin tener en cuenta la complementariedad y su selección suele estar basada en métodos de clasificación particulares (típicamente regresión logística) [356].

Con respecto a los subconjuntos óptimos de características, es importante destacar que, independientemente de la fuente de información empleada (mono-canal SpO<sub>2</sub> o FA vs. doble-canal SpO<sub>2</sub>+FA), en todos ellos estaban representadas características de los 4 enfoques de procesamiento de señal (tiempo, frecuencia, no lineal e índices clásicos), lo que

confirma la importancia de combinar estos índices para maximizar el potencial diagnóstico de ambas señales biomédicas en el contexto de la AOS. Además, es relevante que varios de estos índices fueron seleccionados dentro de los conjuntos óptimos tanto en el enfoque individual mono-canal como en el de doble canal: *M1t*, *M4t*, *M3f*, *PR*, *SampEn*, *CTM*, *LZC* y *ODI3* destacaron entre los índices oximétricos, mientras que *M3f*, *MF*, *mA*, *CTM* y *LZC* destacaron entre las medidas derivadas de la señal de FA.

A pesar de que estas características se mantenían bajo ambos enfoques (mono-canal y dual) confirmando su relevancia global, es importante destacar algunas diferencias. Mientras que los histogramas de relevancia (Figura 8) de las características derivadas de la SpO<sub>2</sub> fueron muy similares tanto al tomarse individualmente como de forma conjunta, el perfil del histograma de las características derivadas de la señal de FA fue completamente diferente en ambos enfoques. Esto sugiere que los registros de FA contienen información esencial para la detección de la AOS que queda enmascarada cuando se analiza la señal de forma individual, mientras que esa complementariedad surge al combinarse con los registros de oximetría.

Respecto a la composición del conjunto óptimo bajo el enfoque de doble-canal, es importante destacar el balanceo entre las contribuciones de ambas señales. De las 18 características que compusieron el subconjunto final, la oximetría contribuyó con 8 variables (44.4% del total: *ODI3*, *LZC*, *PR*, *SampEn*, *CTM*, *M3f*, *M4t* y *M1t*), mientras que el flujo aéreo contribuyó con 10 índices (55.6% del total: *MF*, *M1t*, *WD*, *CTM*, *M4t*, *M2t*, *M3f*, *SampEn*, *mA*, *LZC*). En esta combinación, mientras que la oximetría parece estar representada de forma relevante a través de la combinación del ODI3 y los índices no lineales (*SampEn*, *CTM* y *LZC*), en la contribución del flujo aéreo no está presente el índice clásico y las métricas no lineales parecen tener mucha menos relevancia (solo el *CTM* entre las 5 primeras).

En términos generales, ODI3 ha demostrado poseer una gran importancia en la clasificación de pacientes con AOS, complementándose de forma óptima con otros índices oximétricos automáticos y medidas extraídas de la señal de FA, lo que concuerda con resultados descritos previamente en la literatura [391-395].

Otro aspecto de interés en relación con las variables seleccionadas es su relación con la gravedad de la AOS. Con respecto a la oximetría, todas las variables analizadas mostraron diferencias significativas en función del grado de gravedad de la AOS, mientras que en el caso del flujo aéreo solamente un 50% de ellas mostraron diferencias significativas y entre las que se incluyen las correspondiente al análisis no lineal.

## **6.7. Reconocimiento automático de patrones. Estimación del IAH**

Inicialmente, el análisis visual, que da pie a la existencia de variabilidad inter-observador, fue el método más utilizado, pero el gran desarrollo computacional que se ha producido en los últimos años ha favorecido la existencia de nuevas aproximaciones [396], habiéndose alcanzado valores elevados tanto de sensibilidad como de especificidad. Su incorporación a las guías de práctica clínica es muy variable. Tiene una gran aceptación en países como Australia, Inglaterra y Alemania, donde es utilizada como método de ayuda al diagnóstico.

En los últimos años, los investigadores del área de la Ingeniería Biomédica han aplicado diferentes enfoques de aprendizaje automático para diseñar sistemas expertos de ayuda a la toma de decisiones clínicas en el ámbito del diagnóstico de la AOS. Entre estas técnicas, se incluyen desde los algoritmos clásicos de *machine learning* y los métodos de combinación masiva de modelos (*ensemble learning*), hasta los enfoques más recientes basados en el aprendizaje profundo (*deep learning*).

Las técnicas de aprendizaje profundo, principalmente las *deep neural networks* (DNNs) en general y las *convolutional neural networks* (CNNs), las *recurrent neural networks* (RNNs) y las *long-short term memory* (LSTM) en particular, se utilizan cada vez más en el contexto del diagnóstico de la AOS [397, 398]. Este nuevo enfoque de *deep learning* se está aplicando tanto para detectar eventos [399, 400, 401] como para estimar el IAH de forma global [402, 403, 404], empleando diferentes tipos de señales biomédicas.

Los nuevos métodos automáticos procedentes de la ingeniería (*deep learning*) y la ciencia de datos (*big data*) son esenciales para poder desarrollar soluciones inteligentes efectivas, especialmente en el dominio biomédico [405], ya que tienen la capacidad de identificar y aprender nuevas características relevantes directamente de los datos brutos, más allá de los consabidos índices convencionales. En este sentido, en 2018, Li *et al.* utilizaron algoritmos de aprendizaje no supervisado con codificadores automáticos dispersos para aprender las características de la señal de ECG, independientemente de la interpretación subjetiva de los expertos humanos, obteniendo una precisión del 85% y una sensibilidad del 88.9% en la detección de la AOS [406].

En 2020, Haidar *et al.* utilizaron señales respiratorias (flujo nasal, esfuerzo abdominal y torácico) para predecir eventos de apnea (apnea *vs.* no-apnea) en épocas de 30 segundos utilizando los datos de la época actual y de los 60 segundos previos. Los autores reportaron los mejores resultados empleando arquitecturas CNN y cadenas de Markov, con una precisión del 80.78% [407].

Mediante el uso de redes neuronales de recurrencia (*recurrent neural networks*, RNN) del tipo LSTM (*long short-term memory*), Pathinarupothi *et al.* muestran que la estimación de la gravedad de la AOS puede basarse en los registros mono-canal de IHR o SpO<sub>2</sub>, alcanzando una precisión del 85% utilizando únicamente la señal de IHR [408]. De forma similar, Erdenebayar *et al.* utilizan señales de ECG y comparan diferentes arquitecturas de



aprendizaje profundo, concluyendo que los modelos CNN y GRU (*Gated-recurrent Unit Model*) proporcionan el rendimiento más elevado, con una precisión del 99% [387]. En un estudio posterior, Sharan *et al.* utilizan la señal de HRV derivada del ECG y procesada mediante un modelo de CNN unidimensional, logrando una precisión del 88.23% (AUC de 0.9453) en la detección de la apnea del sueño [409].

Una de las ventajas que tienen el empleo de diversos clasificadores multivariantes es que permite la utilización simultánea de un amplio conjunto de características. En este sentido en el presente trabajo se ha realizado un estudio comparativo entre tres clasificadores: regresión lineal múltiple, red neuronal MLP y el algoritmo de máquina de vector soporte con la finalidad de estimar el IAH. A modo de referencia también se han utilizado los índices clásicos de oximetría (ODIs) y de eventos de flujo aéreo (IEF) con el propósito de valorar la potencial ganancia diagnóstica al emplear estos enfoques automáticos.

### ***6.7.1. Concordancia y capacidad diagnóstica de la señal de oximetría.***

#### ***Enfoque mono-canal SpO<sub>2</sub>.***

Con respecto a la señal obtenida de la pulsioximetría las diferencias entre las diversas técnicas automáticas bajo estudio (MLR, MLP y SVM) no han sido significativas para las métricas de concordancia y rendimiento empleadas, si bien la red neuronal MLP alcanzó la concordancia con el IAH real más elevada (CCI = 0.93), mientras que el modelo SVM presentó la mayor precisión global y kappa de 4 clases ( $\text{Acc}_{4\text{-class}} = 75.00\%$ ;  $\text{kappa}_{4\text{-class}} = 0.61$ ). Todo ello confirma la precisión y capacidad de generalización de las técnicas de aprendizaje computacional en el contexto de la ayuda al diagnóstico de la AOS.

Es importante destacar que la concordancia en términos de CCI y kappa de 4 clases

entre el IAH estimado por los modelos automáticos y el IAH de la PSG fue significativamente mayor que el alcanzado por los índices convencionales (ODI3, OD4).

En cualquier caso, es importante destacar que los resultados obtenidos demuestran que la técnica de oximetría por si sola es capaz de alcanzar un rendimiento diagnóstico muy elevado, con valores de CCI  $>0.90$ , kappa  $\geq 0.60$  y Acc  $\geq 73\%$  con todos los modelos, así como AUC  $\geq 0.90$  para todos los tres umbrales diagnósticos de AOS típicos (5, 15 y 30 eventos/h).

En esta línea, Álvarez *et al.* [277] en un estudio internacional multicéntrico previo evalúan la aplicación de diferentes métodos de extracción, selección y clasificación de características a la señal de SpO<sub>2</sub> (procedente de PSG hospitalaria), con el objetivo de encontrar el método simplificado de diagnóstico de la enfermedad más eficaz. Con respecto a las características, se analizaron variables estadísticas, espectrales y no lineales. Como métodos de selección, se compararon el análisis de componentes principales, selección paso-a-paso y algoritmos genéticos. Como procedimientos clasificatorios se evaluaron el análisis discriminante lineal, la regresión logística y modelos SVM, todos ellos bajo un enfoque de clasificación binaria (AOS *vs* no-AOS). Los algoritmos construidos fueron evaluados en dos unidades clínicas y poblaciones de estudio distintas (España y Alemania), comprobando que la precisión diagnóstica se mantuvo cuando las variables eran combinadas en un modelo de regresión logística o seleccionadas mediante algoritmos genéticos como entrada a un modelo SVM.

En la Tabla 24 se muestran las principales características de los estudios más relevantes cuya metodología se asemeja a la empleada en la presente Tesis Doctoral, ya sea por utilizar la señal de SpO<sub>2</sub> a nivel domiciliario o por implementar un algoritmo de regresión para estimar la gravedad de la AOS a partir de esta señal, tanto a nivel domiciliario como hospitalario.

**Tabla 24.** Principales características de los estudios que emplean la señal de SpO<sub>2</sub> portátil domiciliaria o que implementan métodos de estimación de la gravedad de la AOS (regresión del IAH o multiclase) a partir de la oximetría, dos de los rasgos distintivos del método propuesto en la Tesis Doctoral.

Autor (año)	Señales y características	Enfoque analítico	Rendimiento predictivo
Marcos <i>et al.</i> (2012) [180]	Oximetría (hospital) - Momentos estadísticos - Análisis espectral - Análisis no lineal	Estimación IAH (multivar.) - Red neuronal MLP (regresión)	0.91 CCI 84.03% Acc (IAH ≥ 5) 93.06% Acc (IAH ≥ 15)
Chung <i>et al.</i> (2012) [185]	Oximetría domiciliaria - ODI4	Validación ODI4 (univar.) adquirido en el domicilio	87% Acc (IAH ≥ 5) 84% Acc (IAH ≥ 15) 93.7% Acc (IAH ≥ 30)
Schlotthauer <i>et al.</i> (2014) [337]	Oximetría domiciliaria - ODI3	Validación ODI3 (univar.) estimado mediante EMD	83.8% Se (IAH ≥ 15) 85.5% Sp (IAH ≥ 15)
Hang <i>et al.</i> (2015) [309]	Oximetría (hospital) - ODI2 - ODI4	Clasificación multiclase (multivar.) - SVM	71.27% Acc <sub>4CLASES</sub> 90.42% Acc (IAH ≥ 15) 87.33% Acc (IAH ≥ 30)
Ebben & Krieger (2016) [179]	Oximetría (hospital) - ODI4	Estimación IAH (univar.) - QR	0.88 CCI 91% Acc (IAH ≥ 5) 91% Acc (IAH ≥ 15) 95% Acc (IAH ≥ 30)
Jung <i>et al.</i> (2017) [172]	Oximetría (hospital) - ODI3 (reglas heurísticas morfológicas)	Estimación IAH (univar.) - Regresión de Hill	0.99 CCI 97.8% Acc (IAH ≥ 5) 95.7% Acc (IAH ≥ 15) 96.7% Acc (IAH ≥ 30)
Gutiérrez-Tobal <i>et al.</i> (2019) [348]	Oximetría domiciliaria - Momentos estadísticos - Análisis espectral - Análisis no lineal - ODI3	Clasificación multiclase (multivar.) - AB	0.479 kappa <sub>4CLASES</sub> 70.1% Acc <sub>4CLASES</sub> 92.9% Acc (IAH ≥ 5) 87.4% Acc (IAH ≥ 15) 78.7% Acc (IAH ≥ 30)
Gutiérrez-Tobal <i>et al.</i> (2021) [349]	Oximetría domiciliaria - Momentos estadísticos - Análisis espectral - Análisis no lineal - ODI3, CT90	Estimación IAH (multivar.) - LSBoost	0.889-0.924 CCI 0.478-0.663 kappa <sub>4CLASES</sub> 87.2-96.6% Acc (IAH ≥ 5) 81.1-87.6% Acc (IAH ≥ 15) 91.6-94.6% Acc (IAH ≥ 30)

AB: *AdaBoost ensemble learning*; Acc: precisión; AOS: Apnea obstructiva del sueño; CCI: coeficiente de correlación intraclase; EMD: *empirical mode decomposition*; IAH: índice de apnea-hipopnea; LSBoost: *least squares boosting*; MLP: perceptrón multicapa; ODI2: índice de desaturación de oximetría del 2%; ODI3: índice de desaturación de oximetría del 3%; ODI4: índice de desaturación de oximetría del 4%; QR: regresión cuadrática; SVM: máquina vector soporte.

Usando múltiples características de la señal de SpO<sub>2</sub>, ya en 2012, Marcos *et al.*, fue el primero en estimar el IAH a partir de registros de oximetría hospitalarios, mediante una red neuronal artificial MLP (regresión) alcanzando un CCI de 0.91, con una precisión del 84% y del 93% para un punto de corte IAH  $\geq 5$  e IAH  $\geq 15$  eventos/h, respectivamente [180].

En 2015, Hang *et al.* realizaron un estudio sobre la validación de la pulsioximetría nocturna hospitalaria en el diagnóstico de AOS moderado-grave utilizando un clasificador SVM. Analizaron un total de 699 pacientes con sospecha de AOS, a los que se realizó de forma simultánea una polisomnografía nocturna y un registro oximétrico. Estos autores obtienen una precisión diagnóstica del 90.42%, una sensibilidad del 89.36%, una especificidad del 91.08% y un AUC de 0.953 para diagnosticar pacientes con AOS grave. Para un diagnóstico de AOS moderado presentaba una precisión diagnóstica del 87.33%, una sensibilidad del 87.71%, una especificidad del 86.38% y un AUC de 0.921. Los autores concluyeron que la pulsioximetría nocturna es eficaz en el diagnóstico de pacientes con AOS grave y afirmaban que si se hiciera en el domicilio podría ser una herramienta útil para detectar pacientes con AOS grave [309].

En 2016, también en el ámbito hospitalario, Ebben & Krieger reportaron un CCI de 0.88 y una precisión entre el 91-95% para los tres puntos de corte habituales (IAH 5, 15 y 30 eventos/h), transformando el ODI4 convencional mediante un modelo de regresión cuadrática [179]. De forma similar, en 2017, Jung *et al.* alcanzó un CCI de 0.99 y una precisión entre el 96.7 y el 97.8% para los tres puntos de corte habituales (IAH 5, 15 y 30 eventos/h), aplicando la regresión de *Hill* al ODI3 [172]. Sin embargo, estos estudios se realizaron en un hospital sin validación prospectiva en entornos no supervisados.

En este sentido, han aparecido estudios recientes dirigidos a evaluar los protocolos abreviados en el domicilio frente a la PSG completa domiciliaria, que se han centrado en los abordajes mono-canal, principalmente la oximetría [185, 337, 348].

Así, en el ámbito domiciliario, en 2012, Chung *et al.* [185] investigaron el papel de la oximetría nocturna en dicho contexto. Para ello, estudiaron a 475 pacientes pendientes de cirugía, a quienes se les realizó una PSG domiciliaria y una oximetría domiciliaria. Hubo una correlación significativa entre el ODI4 y el CT90 obtenidos de la oximetría domiciliaria con respecto a los parámetros polisomnográficos. En comparación con el CT90, el ODI4 tuvo una fuerte correlación y fue mejor predictor para el IAH. El ODI4 alcanzó un AUC de 0.908 (IC95%: 0.880-0.936), 0.931 (IC95%: 0.090-0.952) y 0.958 (IC95%: 0.937-0.979) para umbrales de IAH  $\geq 5$ ,  $\geq 15$ ,  $\geq 30$  eventos/h, respectivamente, con una precisión diagnóstica del 86% (IC95%: 83%-88%), 86% (IC95%: 83%-89%) y 94% (IC95%: 92%-96%), respectivamente. El ODI4  $>10$  eventos/h alcanzó una sensibilidad del 93% y una especificidad del 75% para detectar AOS moderado y grave. Los autores concluyeron que el ODI4 recogido en la oximetría nocturna tiene una sensibilidad y especificidad alta en el diagnóstico de AOS de pacientes quirúrgicos [185].

De igual forma, en 2014, Schlotthauer *et al.* logró una sensibilidad del 83.8% y una especificidad del 85.5% utilizando un punto de corte de 15 eventos/h, empleando como técnica de procesamiento automático de la señal de SpO<sub>2</sub>, la descomposición de modo empírica “*Empirical mode decomposition*” (EMD), tomando como base de datos una muestra de 1000 sujetos obtenidos del estudio epidemiológico SHHS. En este estudio, el 70% de la muestra se empleó para optimizar el modelo (entrenamiento) y un 30% para su validación. La señal de oximetría fue obtenida de registros polisomnográficos domiciliarios [337].

En 2019, introduciendo procedimientos multivariantes, Gutiérrez-Tobal *et al.* [348] implementaron recientemente un modelo de *ensemble learning* multiclase (cuatro modelos de aprendizaje automático), para predecir la categoría de gravedad de la AOS utilizando la oximetría domiciliaria y la polisomnografía convencional. Los autores describen una concordancia con la PSG estándar notablemente elevada en términos del índice *kappa*,

superando a otros enfoques más tradicionales (LDA, regresión logística o redes neuronales). Alcanzaron precisiones del 92.9%, 87.4% y 78.7% para puntos de corte de 5, 15 y 30 eventos/h, respectivamente [348]. De los modelos utilizados, el algoritmo *AdaBoost* de *ensemble learning* alcanzó la mayor precisión en la predicción de la gravedad de la apnea.

El mismo autor, en 2021 [349], implementó un modelo de regresión basado en *ensemble learning* para estimar el IAH, que fue validado en una población de test compuesta por registros portátiles de oximetría en el domicilio. En ese trabajo se alcanzó una elevada concordancia en la base de datos domiciliaria en términos de CCI (0.889-0.924), con precisiones del 87.2-96.6%, 81.1-87.6% y 91.6-94.6% para los puntos de corte de 5, 15 y 30 eventos/h, respectivamente, mejorando significativamente los resultados de la literatura en este tipo de entornos no controlados.

### **6.7.2. Concordancia y capacidad diagnóstica de la señal de flujo aéreo.**

#### ***Enfoque mono-canal FA.***

Varios estudios se han centrado en la validación de la monitorización del flujo de aire mono-canal frente a la PSG hospitalaria [150, 316-320].

En la Tabla 25 se resumen las principales características de los estudios basados en flujo aéreo mono-canal.

En el ámbito domiciliario, se han realizado cuatro estudios importantes. En 2006, Pang *et al.* reportaron un rendimiento deficiente (0.139  $\kappa_{4CLASES}$ ) y pares de sensibilidad-especificidad desequilibrados (sensibilidad del 54.6% y especificidad del 70% para un punto de corte IAH  $\geq 15$ ), tras un análisis multiclase de señales de flujo aéreo procedentes de 3 canales (*SleepStrip*) [316].

**Tabla 25.** Principales características de los estudios más relevantes que utilizan la señal de flujo aéreo como única señal biomédica para la detección automática de AOS.

Autor (años)	Señales y características	Enfoque analítico	Rendimiento predictivo
Pang <i>et al.</i> (2006) [316]	Flujo aéreo 3-canales (SleepStrip, domicilio) - Estadísticos de la FA	Multiclase (4 clases)	0.139 $\kappa_{4CLASES}$ 54.6% Se (IAH $\geq 15$ ) 70.0% Sp (IAH $\geq 15$ )
Nakano <i>et al.</i> (2008) [317]	Flujo aéreo monocal (SOMNIE, hospital) - RDI automático (basado en STFT)	Basado en eventos y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS)	0.94 $r$ de Pearson 0.94 AUC (IAH $\geq 5$ ) 0.97 AUC (IAH $\geq 15$ ) 0.96 AUC (IAH $\geq 30$ )
Wong <i>et al.</i> (2008) [410]	Flujo aéreo monocal (Flow Wizard, hospital) - RDI automático	Basado en eventos y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS)	90.9% Acc (IAH $\geq 10$ ) 81.5% Acc (IAH $\geq 30$ )
Rofail <i>et al.</i> (2010) [319]	Flujo aéreo monocal y cuestionarios de sueño (Flow Wizard, domicilio) - RDI automático	Basado en eventos y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS)	85% Se, 92% Sp (IAH $\geq 5$ ) (0.87 AUC usando RDI promedio de 3 noches)
BaHammam <i>et al.</i> (2011) [411]	Flujo aéreo monocal ( <i>ApneaLink</i> , hospital) - RDI automático	Basado en eventos y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS)	76.8% Acc (IAH $\geq 5$ ) 81.8% Acc (IAH $\geq 15$ ) 83.2% Acc (IAH $\geq 30$ )
Nigro <i>et al.</i> (2011) [328]	Flujo aéreo monocal ( <i>ApneaLink</i> , hospital) - RDI automático	Basado en eventos y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS)	84.4% Acc (IAH $\geq 5$ ) 80.0% Acc (IAH $\geq 15$ ) 93.3% Acc (IAH $\geq 30$ )
Oktay <i>et al.</i> (2011) [150]	Flujo aéreo monocal ( <i>ApneaLink</i> , domicilio) - RDI automático	Basado en eventos y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS)	67.5% Se, 76.9% Sp (IAH $\geq 5$ ) 73.7% Se, 85.3% Sp (IAH $\geq 15$ ) 55.6% Se, 95.5% Sp (IAH $\geq 30$ )
Crowley <i>et al.</i> (2013) [320]	Flujo aéreo monocal ( <i>ApneaLink</i> , domicilio) - RDI automático	Basado en eventos y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS)	1 noche (AUC 0.921 y 0.953): 81.3% Se, 77.3% Sp (IAH $\geq 5$ ) 66.7% Se, 90.6% Sp (IAH $\geq 15$ ) 2 noches (AUC 0.944 y 0.958): 87.5% Se, 85.0% Sp (IAH $\geq 5$ ) 66.7% Se, 93.3% Sp (IAH $\geq 15$ )
Gutiérrez-Tobal <i>et al.</i> (2013) [315]	Flujo aéreo monocal ( <i>thermistor</i> hospital) - Estadísticos - Análisis espectral - Análisis no lineal	Estimación IAH (multivar.) - Red neuronal MLP (regresión)	0.849 CCI 91.5% Acc (IAH $\geq 10$ )
Gutiérrez-Tobal <i>et al.</i> (2016) [347]	Flujo aéreo monocal (Sonda presión hospital) - Análisis espectral - Análisis no lineal	Multiclase (4 clases) - AB	0.432 $\kappa_{4CLASES}$ 86.5% Acc (IAH $\geq 5$ ) 81.0% Acc (IAH $\geq 15$ ) 82.5% Acc (IAH $\geq 30$ )

AB: *AdaBoost ensemble learning*; Acc: precisión; AOS: apnea obstructiva del sueño; AUC: área bajo la curva ROC; CCI: coeficiente de correlación intraclase; FA: flujo aéreo; MLP: perceptrón multicapa; RDI: índice de disturbio respiratorio; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; STFT: transformada corta de Fourier.

Unos años más tarde, mediante un enfoque analítico basado en eventos y posterior clasificación binaria (No AOS vs AOS), varios autores analizaron la señal de flujo aéreo domiciliaria. En 2010, Rofail *et al.*, teniendo en cuenta además cuestionarios de sueño, alcanzó un valor de AUC igual a 0.89 usando RDI promedio de 3 noches (mediante *Flow Wizard*), y una sensibilidad y especificidad del 85% y 92%, respectivamente, para un punto de corte de 5 eventos/h [319]. Con un enfoque analítico similar y utilizando el dispositivo *ApneaLink*, en el estudio de Oktay *et al.* [150], en 2011, la sensibilidad osciló entre el 55.6% y el 76.9% y la especificidad entre el 76.9% y el 95.5% para los umbrales diagnósticos típicos, mientras que, en 2013, Crowley *et al.* reportaron valores de sensibilidad variando entre 66.7% y el 87.5% y especificidades entre el 85.0% y el 93.3% [320].

En el ámbito hospitalario, por el contrario, Nakano *et al.*, en 2008, comunicaron mejores resultados, con valores de AUC de 0.95, 0.96 y 0.98 para los puntos de corte de 5, 15 y 30 eventos/h utilizando solo un sensor térmico [317], aunque tanto la señal de flujo de aire como la PSG de referencia se realizaron en el hospital, con lo que no son estudios de análisis de flujo aéreo totalmente equiparables al que compete la presente Tesis Doctoral, en la que la señal procede de señales domiciliarias, con la limitación de la ausencia de supervisión que supone.

De forma similar, Wong *et al.* (2008) [410], BaHammam *et al.* (2011) [411] y Nigro *et al.* (2011) [328] también validaron diferentes dispositivos portátiles en un entorno hospitalario vigilado, lo que reduce la generalización de sus resultados. Las precisiones máximas reportadas por estos autores oscilaban entre el 81.5% y el 93.3% para la detección de los casos de AOS de mayor gravedad.

También en ámbito hospitalario, Gutiérrez-Tobal *et al.* lograron un CCI de 0.85 con una precisión del 91.5% para un IAH  $\geq 10$  e/h utilizando una red neuronal artificial alimentada con características derivadas del flujo aéreo registrado mediante *termistor* [315],



mientras que en un segundo trabajo estos autores describieron un valor de *kappa* de 4 clases igual a 0.43 con una precisión entre el 82.5% y el 86.5% para los puntos de corte típicos, aplicando un enfoque de *ensemble learning* sobre la señal de presión de cánula nasal [347].

Recientemente, se han publicado estudios en población pediátrica orientados al procesado de la señal de flujo aéreo. Así, en 2020, Barroso *et al.*, mediante análisis de gráficos de recurrencia y FCBF, en conjuntos de entrenamiento y de test, obtuvo diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $<0,01$ ) con una precisión del 83.2 %, 78.5 % y 91.0 % para los umbrales de IAH de 1, 5 y 10 e/h, respectivamente, concluyendo que señales de FA pueden utilizarse junto con ODI3 para ayudar en el diagnóstico de AOS pediátrico, en particular para confirmar la ausencia de AOS o la presencia de AOS grave [391].

En 2021, la misma autora, caracterizó 946 señales pediátricas de flujo aéreo mediante análisis biespectral, FCBF y MLP, añadiendo el ODI3 de la oximetría, para evaluar su complementariedad, y alcanzando precisiones del 82.16 %, 82.49 % y 90.15 % para los puntos de corte comunes del IAH de 1, 5 y 10 eventos/h, respectivamente [392]. Utilizando la transformada *Wavelet*, logró una alta precisión diagnóstica para los puntos de corte típicos: 77.97 %, 81.91 % y 90.99 % (AdaBoost.M2), y 81.96 %, 82.14 % y 90.69 % (perceptrón multicapa bayesiano) [393].

En casi todos estos estudios en población pediátrica orientados al análisis de la señal de flujo aéreo, finalmente, se acaba incluyendo el ODI3, con lo que realmente se están utilizando tanto la señal de flujo como la de oximetría. Como limitación de esos estudios en particular, es de reseñar que se añadió un índice de oximetría para incrementar el potencial diagnóstico. Por tanto, estos estudios demuestran la complementariedad entre oximetría y flujo, hecho que va en consonancia con el propósito de esta Tesis doctoral, en la que se ha ido aún un paso más allá, incluyendo no un único índice oximétrico (ODI3), sino un amplio conjunto de características extraídas de la señal de oximetría.

### 6.7.3. *Concordancia y capacidad diagnóstica conjunta de las señales de oximetría y flujo aéreo domiciliarias. Enfoque bi-canal.*

La propuesta presentada en esta Tesis ofrece un enfoque robusto sin aumentar significativamente ni la complejidad ni la intrusividad de la monitorización portátil. De hecho, ya existen dispositivos portátiles comerciales para la medición simultánea de oximetría y flujo de aire, como los ampliamente conocidos *ARES* y *ApneaLink*, y ya se han realizado algunos estudios que analizan de forma conjunta las señales de oximetría y flujo aéreo en el ámbito domiciliario.

La Tabla 26 resume los principales estudios que han validado dispositivos portátiles de doble-canal de oximetría y flujo en la búsqueda de métodos simplificados de ayuda a la detección de la AOS.

Ayappa *et al.* (2008) y Masdeu *et al.* (2010) utilizaron un dispositivo simplificado portátil que emplea la oximetría y el flujo para detectar eventos apnéicos y se ayuda de las señales de pulso, ronquido y movimientos para estimar *arousals* y el tiempo total de registro válido, obteniendo un CCI de 0.80 (con una sensibilidad y especificidad del 90% y 79%, respectivamente, para un punto de corte de  $IAH_{4\%} \geq 5$  e/h, y del 74% y 88% para el punto de corte de  $IAH_{4\%} \geq 15$  e/h) y 0.76 (con una sensibilidad del 86%, una especificidad del 84% y una precisión del 85%, para un punto de corte de  $IAH_{4\%} \geq 10$  e/h), respectivamente, entre la PSG hospitalaria (IAH, definido con desaturaciones del 4% como *gold standard*) y el IAH semiautomático proporcionado por *ARES* [412, 413].

Del mismo modo, Tonelli *et al.*, en 2009, alcanzó valores de AUC de 0.96, 0.91 y 0.92 para puntos de corte de 5, 15 y 30 eventos/h al comparar el IAH manual del dispositivo *Somnocheck* (Tipo 3; con pulso, posición y ronquido para determinar TTR válido) con el de la PSG en el laboratorio [414].

**Tabla 26.** Principales características de los estudios más relevantes que utilizan de forma conjunta las señales de oximetría y flujo aéreo para la detección automática de AOS.

Autor (años)	Señales y características	Enfoque analítico	Rendimiento predictivo
Ayappa <i>et al.</i> (2008) [412]	<i>ARES</i> (domicilio) - SpO <sub>2</sub> + FA - PR, ronquido y movimientos: <i>arousals</i> y TTR válido	Basado en eventos (RDI) y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS) - <i>gold standard</i> : IAH con desat. 4% de PSG lab.	0.80 CCI 90% Se, 79% Sp (IAH <sub>4%</sub> ≥5) 74% Se, 88% Sp (IAH <sub>4%</sub> ≥15)
Tonelli <i>et al.</i> (2009) [414]	<i>Somnocheck</i> (domicilio) - SpO <sub>2</sub> + FA - PR, ronquido y posición: TTR válido	Basado en eventos (RDI) y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS) - <i>gold standard</i> : PSG lab.	0.53 <i>kappa</i> <sub>4CLASES</sub> 0.96 AUC (IAH ≥5) 0.91 AUC (IAH ≥15) 0.92 AUC (IAH ≥30)
Masdeu <i>et al.</i> (2010) [413]	<i>ARES</i> (domicilio) - SpO <sub>2</sub> + FA - PR, ronquido y movimientos: <i>arousals</i> y TTR válido	Basado en eventos (RDI) y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS) - <i>gold standard</i> : IAH con desat. 4% de PSG lab.	0.76 CCI 86% Se, 84% Sp, 85% Acc (IAH <sub>4%</sub> ≥10)
Gantner <i>et al.</i> (2010) [415]	<i>ApneaLink</i> (domicilio) - SpO <sub>2</sub> + FA	Basado en eventos (RDI) y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS) - <i>gold standard</i> : PSG domicilio.	0.365 CCI 88% Se, 84% Sp, 0.926 AUC (IAH ≥15) 86% Se, 85% Sp, 0.933 AUC (IAH ≥30)
Chai-Coetzer <i>et al.</i> (2011) [45]	<i>ApneaLink</i> (domicilio) - SpO <sub>2</sub> + FA	Solo RDI de <i>ApneaLink</i> OSA50 + <i>ApneaLink</i> - <i>gold standard</i> : PSG domicilio (IAH ≥30)	Solo <i>ApneaLink</i> - 0.95 AUC OSA50 + ODI3 <i>ApneaLink</i> - 88% Se, 82% Sp, 83% Acc
Ward <i>et al.</i> (2015) [326]	<i>ApneaLink Ox</i> (domicilio) SpO <sub>2</sub> + FA	Basado en eventos (RDI) y posterior clasificación binaria (No AOS vs. AOS) - <i>gold standard</i> : PSG lab.	80% Se, 83% Sp (IAH ≥5) 66% Se, 100% Sp (IAH ≥15) 43% Se, 98% Sp (IAH ≥30)

Acc: precisión; AOS: apnea obstructiva del sueño; AUC: área bajo la curva ROC; CCI: coeficiente de correlación intraclase; desat.: desaturación; dom.: domicilio; FA: flujo aéreo; IAH: índice de apnea-hipopnea; lab.: laboratorio del sueño; MLP: perceptrón multicapa; PR: frecuencia de pulso; PSG: polisomnografía; RDI: índice de disturbio respiratorio; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre; STFT: transformada corta de Fourier; TTR: tiempo total de registro.

Mediante *ApneaLink*, Gantner *et al.* [415] y Chai-Coetzer *et al.* [45] obtuvieron pares sensibilidad-especificidad del 86-85% (población con alto riesgo cardiovascular) y del 88-82% (atención primaria), respectivamente, en la detección de AOS grave en comparación con la PSG simultánea en el domicilio.

Más recientemente, en 2015, Ward *et al.* reportaron sensibilidades entre el 43% y el 80% y especificidades entre el 83% y el 100% para los umbrales diagnósticos típicos de AOS, aunque la PSG de referencia se realizó en el hospital en una noche distinta [326].

## 6.8. Resumen y análisis final de la propuesta

En el presente estudio se ha evidenciado que el rendimiento diagnóstico podría aumentarse notablemente usando las señales de oximetría y flujo aéreo de forma conjunta (enfoque bi-canal). Es interesante destacar que tanto para el enfoque de referencia MLR como para el método SVM propuesto, los valores máximos para todas las métricas se alcanzan siempre al combinar las variables de ambas señales biomédicas ( $SpO_2+FA$ ). Igualmente, para la red neuronal MLP los valores más elevados de concordancia y rendimiento se obtienen combinando también ambas señales, salvo para el AUC con puntos de corte de 5 y 30 eventos/h.

De igual forma, la precisión global de 4 clases fue significativamente mayor en cualquiera de los modelos automáticos implementados, especialmente en el enfoque de doble-canal, lo que refuerza la efectividad de los modelos automáticos y su capacidad para maximizar la información diagnóstica cuando se maneja un número reducido de canales, especialmente en los test simplificados.

De forma general, se ha podido observar que la señal de oximetría se caracteriza por un mayor valor diagnóstico en comparación con la señal de FA. La ganancia obtenida al combinar ambas señales con respecto a emplear únicamente la oximetría parece pequeña si nos fijamos únicamente en los modelos MLR y MLP. Sin embargo, este incremento en el rendimiento predictivo se maximiza y es más significativo bajo el enfoque SVM, especialmente en términos de kappa de 4-clases (0.61 con  $SpO_2$  vs. 0.71 con  $SpO_2+FA$ ),

precisión de 4-clases (75.00% con SpO<sub>2</sub> vs. 81.25% con SpO<sub>2</sub>+FA) y AUC con umbral diagnóstico de 15 eventos/h (0.92 con SpO<sub>2</sub> vs. 0.96 con SpO<sub>2</sub>+FA). Este hallazgo confirma la hipótesis de partida de la Tesis Doctoral en cuanto a la propuesta de un modelo SVM y la combinación de ambas señales biomédicas en el contexto de la detección automática de la AOS. Es decir, que el incremento en la complejidad de la prueba al tener que registrar 2 señales biomédicas en lugar de una, con el consiguiente potencial aumento de la intrusividad para el paciente, se vería compensado por un incremento de la precisión diagnóstica.

Con respecto a los diferentes algoritmos, es destacable que el modelo SVM alcanzó los valores máximos de kappa y precisión de 4 clases para todas las fuentes de información analizadas (SpO<sub>2</sub>, FA y SpO<sub>2</sub>+FA), así como la máxima área bajo la curva ROC para todos los enfoques con un umbral diagnóstico de confirmación de AOS de 15 eventos/h. Además, ha sido el único modelo que ha proporcionado valores predictivos de confirmación (PPV) y ausencia (NPV) de enfermedad superiores al 90% simultáneamente: bajo el enfoque mono-canal de oximetría y un punto de corte de 30 eventos/h (PPV 95.45%; NPV 90.38) y bajo el enfoque de doble-canal y umbral diagnóstico de 30 eventos/h (PPV 97.78% y NPV 94.12%).

En la Tabla 27, a modo de resumen y comparación con el estado del arte, se muestran las métricas globales de concordancia y precisión diagnóstica para las diferentes combinaciones de algoritmos de *machine learning* y señales biomédicas implementadas en la presente Tesis Doctoral.

En comparación con los estudios existentes al respecto, los modelos implementados en la Tesis están entre los mejores de la literatura en términos de concordancia y rendimiento diagnóstico. Teniendo presentes las diferencias metodológicas (tamaño de la población, estrategias de validación), es importante destacar que el modelo SVM desarrollado bajo el enfoque de doble-canal (oximetría + flujo) ha alcanzado los valores más elevados de

concordancia (CCI y *kappa*) y precisión diagnóstica global (Acc de 4 clases) de todos los estudios de la literatura validados en un entorno domiciliario. Además, en términos de clasificación binaria empleando los umbrales diagnósticos típicos de AOS, la propuesta presentada alcanzó los valores de precisión y AUC más elevados para los puntos de corte de 15 y 30 eventos/h, mientras que para el umbral de 5 eventos/h las métricas de rendimiento fueron muy similares a las más altas encontradas en la literatura.

**Tabla 27.** Métricas globales de concordancia y rendimiento diagnóstico para cada uno de los modelos automáticos diseñados en función de las diferentes fuentes de información (señales biomédicas) empleadas: enfoques mono-canal de oximetría (SpO<sub>2</sub>) o flujo aéreo (FA) y enfoque de doble canal SpO<sub>2</sub>+FA.

Modelo	Señales	CCI	Kappa <sub>4-class</sub>	Acc <sub>4-class</sub>	AUC (IAH=5)	AUC (IAH=15)	AUC (IAH=30)
MLR	SpO <sub>2</sub>	0.92 (0.87, 0.95)	0.60 (0.44, 0.75)	73.96% (62.8, 84.7)	0.96 (0.90, 1)	0.91 (0.83, 0.99)	0.97 (0.93, 1)
	FA	0.73 (0.60, 0.82)	0.39 (0.22, 0.54)	60.42% (0.49, 0.72)	0.95 (0.83, 1)	0.90 (0.81, 0.97)	0.91 (0.83, 0.97)
	SpO <sub>2</sub> +FA	0.94 (0.91, 0.96)	0.69 (0.54, 0.83)	79.17 % (69.5, 89.2)	0.98 (0.94, 1)	0.96 (0.90, 1)	0.98 (0.94, 1)
MLP	SpO <sub>2</sub>	0.93 (0.88, 0.96)	0.60 (0.45, 0.76)	73.96% (0.64, 0.85)	0.99 (0.96, 1)	0.91 (0.82, 0.98)	0.98 (0.95, 1)
	FA	0.79 (0.67, 0.87)	0.38 (0.21, 0.54)	58.33% (46.8, 69.8)	0.90 (0.75, 1)	0.90 (0.81, 0.97)	0.92 (0.85, 0.97)
	SpO <sub>2</sub> +FA	0.95 (0.91, 0.97)	0.62 (0.47, 0.77)	75.00 % (64.3, 85.3)	0.97 (0.91, 1)	0.95 (0.87, 1)	0.97 (0.93, 1)
SVM	SpO <sub>2</sub>	0.92 (0.87, 0.95)	0.61 (0.46, 0.75)	75.00% (64.3, 84.6)	0.95 (0.89, 1)	0.92 (0.84, 0.99)	0.98 (0.94, 1)
	FA	0.75 (0.62, 0.85)	0.42 (0.25, 0.58)	61.46% (0.50, 0.72)	0.93 (0.73, 1)	0.91 (0.83, 0.98)	0.90 (0.83, 0.96)
	SpO <sub>2</sub> +FA	0.93 (0.90, 0.95)	0.71 (0.58, 0.84)	81.25 % (0.72, 0.90)	0.97 (0.92, 1)	0.96 (0.91, 1)	0.98 (0.95, 1)

Los valores de cada métrica de rendimiento diagnóstico se han obtenido sobre el conjunto completo de test. Se proporciona el intervalo de confianza del 95% obtenido mediante *bootstrap*.

AUC: área bajo la curva *receiver operating characteristics*; FA: flujo aéreo; IAH: índice de apnea-hipopnea; MLP: red neuronal perceptrón multicapa; MLR: modelo de regresión lineal múltiple; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre; SVM: máquina vector soporte con kernel gaussiano.

Con respecto a los estudios desarrollados bajo el enfoque de doble-canal, es muy destacable que los modelos automáticos propuestos en la Tesis mejoraron significativamente las métricas de rendimiento reportadas en estos trabajos, basándose en su totalidad en algoritmos patentados de contabilización de eventos e, incluso, en algunos casos, optimizando el tiempo total de registro mediante el uso de información adicional (pulso, movimientos/posición, ronquido). A este respecto, es necesario recordar que la metodología empleada en esta Tesis Doctoral consigue un sesgo prácticamente nulo ( $<1$  evento/h) en la estimación del IAH sin necesidad de estimar el TTS ni emplear información adicional. Por último, también es preciso destacar el elevado rendimiento diagnóstico alcanzado por algunos de los estudios de la literatura basados únicamente en la señal de oximetría, con métricas cercanas a las alcanzadas por la presente propuesta [348, 349]. Este comportamiento también ha sido detectado y destacado en esta Tesis, aunque también se explica por el contrastado potencial de las novedosas técnicas empleadas en dichos trabajos (*ensemble learning*).

### ***6.8.1. Estudio de los casos erróneamente clasificados (falsos positivos y falsos negativos)***

A continuación, se analizan los casos erróneamente clasificados por los modelos automáticos propuestos en la población independiente de test empleando las matrices de confusión (Tabla 22). Finalmente, se propone un potencial protocolo de utilización del modelo SVM<sub>SpO<sub>2</sub>+FA</sub>, que podría integrarse en la práctica clínica de las unidades de sueño. Se han considerado los modelos entrenados con las variables óptimas procedentes de la combinación de SpO<sub>2</sub> y FA, puesto que han demostrado alcanzar la mayor concordancia con el IAH obtenido de la PSG domiciliaria.

#### 6.8.1.1. Modelo de regresión del IAH basado en MLR

En total, 1 único paciente No AOS fue clasificado como AOS leve, siendo un caso *borderline* (IAH PSG 4.9 vs. IAH estimado 7.5 eventos/h). Un total de 3 pacientes con AOS leve fueron erróneamente clasificados como No AOS, uno de ellos *borderline* (IAH PSG 6.9 vs. IAH estimado 3.9 eventos/h) y otros 2 mostrando características oximétricas más próximas al grupo de sujetos sin la enfermedad, lo que podría sugerir que los eventos apneicos mayoritarios serían hipopneas no asociadas a una desaturación. De forma similar, 5 pacientes con AOS leve fueron erróneamente clasificados como AOS moderado, dos de ellos *borderline* (IAH PSG 11.2 vs. IAH estimado 15.2 eventos/h; IAH PSG 11.9 vs. IAH estimado 15.2 eventos/h). En el grupo de AOS moderado, en 3 pacientes se infraestimó la gravedad y fueron clasificados como AOS leve, pudiendo considerarse todos ellos *borderline* (IAH PSG 15.1, 16.5 y 19.3 eventos/h vs. IAH estimado 14.8, 11.7 y 14.0 eventos/h, respectivamente), mientras que en un caso se sobreestimó la enfermedad clasificando al paciente como AOS severo. Finalmente, 7 pacientes con AOS severo fueron clasificados como AOS moderado, 3 de ellos *borderline* (IAH PSG 32.3, 34.3 y 37.0 eventos/h vs. IAH estimado 29.4, 29.0 y 28.7 eventos/h, respectivamente).

#### 6.8.1.2. Modelo de regresión del IAH basado en MLP

En 4 sujetos No AOS se sobreestimó la gravedad de la condición, siendo diagnosticados de AOS leve por el modelo automático. Entre ellos, un caso fue *borderline* (IAH PSG 4.9 vs. IAH estimado 5.8 eventos/h), mientras que otros 2 pacientes mostraron frecuencias cardíacas media, mínima y máxima superiores a la media de los pacientes sin AOS, lo que podría sugerir algún tipo de influencia cardiovascular. En el grupo de gravedad de AOS leve, 2 pacientes fueron erróneamente clasificados como No AOS, mostrando características oximétricas más próximas al grupo de sujetos sin la enfermedad, lo que



podría sugerir que los eventos apneicos mayoritarios serían hipopneas no asociadas a una desaturación. De forma similar, 4 pacientes con AOS leve fueron erróneamente clasificados como AOS moderado, uno de ellos *borderline* (IAH PSG 11.9 vs. IAH estimado 15.2 eventos/h). En el grupo de AOS moderado, en 6 pacientes se infraestimó la gravedad y fueron clasificados como AOS leve, pudiendo considerarse 4 de ellos *borderline* (IAH PSG 15.1, 16.5, 18.3 y 18.4 eventos/h vs. IAH estimado 13.8, 10.2, 13.0 y 14.6 eventos/h, respectivamente), mientras que en un caso se sobreestimó la enfermedad clasificando al paciente como AOS severo. Finalmente, en 7 pacientes con AOS severo se infraestimó la gravedad, siendo clasificados como AOS moderado, 3 de ellos *borderline* (IAH PSG 32.3, 34.3 y 37.0 eventos/h vs. IAH estimado 26.8, 27.0 y 28.3 eventos/h, respectivamente).

#### 6.8.1.3. Modelo de regresión del IAH basado en SVM

Finalmente, empleado el modelo de regresión del IAH basado en SVM, solamente en 1 sujeto No AOS se sobreestimó la gravedad de la condición, siendo clasificado como AOS leve por el modelo automático, pudiendo considerar el caso como *borderline* (IAH PSG 4.9 vs. IAH estimado 6.5 eventos/h). En el grupo de gravedad de AOS leve, 4 pacientes fueron erróneamente clasificados como No AOS. De ellos, 2 mostraban características oximétricas más próximas al grupo de sujetos sin la enfermedad, lo que podría sugerir que los eventos apneicos mayoritarios serían hipopneas no asociadas a una desaturación, mientras que un tercero era un paciente obeso ( $IMC = 32.4 \text{ kg/m}^2$ ) con una clara componente posicional (IAH supino = 68.4 eventos/h). De forma similar, 6 pacientes con AOS leve fueron erróneamente clasificados como AOS moderado, 3 de ellos *borderline* (IAH PSG 11.9, 12.5 y 12.9 eventos/h vs. IAH estimado 15.8, 16.4 y 17.9 eventos/h, respectivamente), mientras que otro paciente era un sujeto joven (edad de 23 años) con poco tiempo de sueño (183 minutos y 1.6% en REM), otro mostraba características oximétricas (saturación media y

ODI3) más semejantes a los pacientes de mayor gravedad y un tercer paciente mostraba una gran variabilidad en las características cardíacas generales (frecuencia cardíaca mínima muy pequeña, 25.4 lpm, y frecuencia cardíaca máxima muy grande, 133 lpm) en comparación a los valores medios de su categoría de gravedad. En el grupo de AOS moderado, en 3 pacientes se infraestimó la gravedad y fueron clasificados como AOS leve, dos de ellos mostrando un IMC cercano a la obesidad (29.3 y 29.6 kg/m<sup>2</sup>), así como poco tiempo de sueño (220.5 minutos) o gran componente posicional (IAH supino = 79.5 eventos/h), respectivamente, mientras que en un caso se sobreestimó la enfermedad clasificando al paciente como AOS severo. Finalmente, solo en 3 pacientes con AOS severo se infraestimó la gravedad, mostrando todos ellos características oximétricas (saturación media, mínima y ODI3) más semejantes a la clase de inferior gravedad en comparación a los valores medios del grupo.

### **6.8.2. Propuesta de protocolo de screening**

De acuerdo con la matriz de confusión del modelo SVM bajo el enfoque de doble canal (SVM<sub>SpO2+FA</sub>) mostrado en la Tabla 22, se propone el siguiente protocolo de *screening* de AOS, que podría implementarse en la práctica clínica real de una unidad del sueño:

- 1) Si el modelo estima un IAH <5 eventos/h, entonces los especialistas podrían considerar realizar un seguimiento a los pacientes y derivar a PSG completa únicamente a aquellos pacientes en los que persistan los síntomas tras el *follow-up*, puesto que ningún paciente con AOS moderado-severo fue clasificado dentro de la categoría No AOS y los 4 pacientes con AOS leve categorizados como NO AOS por el modelo tenían realmente un IAH bajo (<9 eventos/h).

- 2) Si el modelo estima un IAH  $\geq 30$  eventos/h, entonces los especialistas podrían derivar a estos pacientes directamente a tratamiento, puesto que el 100% de los pacientes con IAH estimado  $\geq 30$  eventos/h tenían al menos AOS moderado y habían acudido con síntomas de la enfermedad.
- 3) Los pacientes con un IAH estimado por el modelo automático entre 5 y 30 eventos/h deberían realizar una PSG completa para confirmar o descartar la presencia de AOS.

De acuerdo con el conjunto independiente de test empleado para validar los modelos propuestos en la Tesis Doctoral, bajo este protocolo, que podría considerarse conservador, se podría evitar potencialmente el 56.3% de las PSGs (54 de 96). También sería posible diseñar un protocolo menos conservador, en el que los pacientes con IAH estimado  $\geq 15$  eventos/h serían referidos directamente a tratamiento, puesto que el 100% de los pacientes clasificados en el grupo de AOS moderado-severo tenían al menos AOS leve con síntomas (71 de 77 tenían realmente AOS moderado o severo y 7 de los 77 AOS leve, en el presente conjunto de test). Mediante esta segunda versión más ambiciosa del protocolo, el número de PSGs potencialmente evitables ascendería hasta el 89.6% del total.

## 6.9. Limitaciones del estudio

Aunque los resultados obtenidos en la validación de los test diseñados en esta Tesis Doctoral son prometedores, es importante destacar las limitaciones que podrían afectar a la generalización de estos hallazgos. Este tipo de estudios tienen entre otras, dos limitaciones fundamentales: (i) la imposibilidad de determinar el tiempo total de sueño y los *arousals* al no disponer de canales de EEG, lo que suele conducir a una infraestimación de la gravedad de la enfermedad (mayor número de falsos negativos) [59], y (ii) la imposibilidad de diferenciar el tipo de evento apneico (apnea vs. hipopnea) o su carácter obstructivo o central,

al no disponer de señales de esfuerzo respiratorio.

Es necesario enumerar también una serie de limitaciones relacionadas con la población bajo estudio. Aunque el tamaño de la muestra analizada ha sido elevado, sobre todo teniendo en cuenta que los estudios se realizaron en el domicilio de los pacientes, un mayor número de participantes incrementaría la generalización de los hallazgos obtenidos.

Se observó un desbalanceo en las categorías de gravedad de la AOS en la población bajo estudio, siendo el grupo No AOS minoritario y con una mayor presencia de AOS grave. Este desbalanceo podría afectar al proceso de aprendizaje de los métodos automáticos, que tenderían a asignar/clasificar a los pacientes en los grupos mayoritarios de gravedad. Sin embargo, esta es la proporción real observada en las unidades del sueño y, además, es consistente con las recomendaciones de la AASM en relación con el uso de técnicas portátiles simplificadas en el domicilio solo en pacientes con probabilidad pre-test moderada-alta.

En este estudio se ha utilizado un conjunto amplio de características de capacidad diagnóstica contrastada. Además, se ha aplicado una etapa de selección de características para identificar aquellas variables con mayor capacidad diagnóstica conjunta (complementariedad), lo que reduce la potencial ganancia asociada al incremento del número de variables de partida, sobre todo teniendo en cuenta que se extraerían de las mismas señales (*i.e.*, mayor probabilidad de redundancia).

Con respecto a la validación interna de los resultados, hay un amplio debate acerca de qué metodología es la más adecuada: partición de la muestra (*hold-out*), validación cruzada o *bootstrap*. Su utilidad puede variar en función del tamaño de la muestra y de la complejidad de los clasificadores utilizados [416].

La incorporación de pacientes al estudio solamente se realizó a nivel de un único

centro hospitalario, lo que supone una limitación en cuanto a la generalización de los resultados de esta Tesis Doctoral. La participación de pacientes de otros centros contribuiría a una mayor caracterización de la enorme variabilidad y complejidad asociada a la AOS, lo que aumentaría la validez de los hallazgos. Sin embargo, para tratar de minimizar este efecto, se dividió la población bajo estudio en dos grupos independientes (entrenamiento y test), buscando alcanzar una adecuada generalización de los resultados.

Como última limitación a destacar, mencionamos los potenciales efectos confusores que podrían influenciar los resultados de la Tesis Doctoral. La AASM demanda desde hace algunos años evidencias adicionales sobre la efectividad de las técnicas simplificadas de *screening* de AOS en pacientes que presenten comorbilidades, particularmente cardiovasculares y respiratorias [351]. Por ello, en la población bajo estudio se han incluido pacientes con HTA y EPOC que, por otro lado, podrían alterar los perfiles nocturnos de oximetría o flujo aéreo. Aunque en el análisis pormenorizado de los casos falsos positivos y falsos negativos de los modelos diseñados no se han asociado de forma relevante errores de clasificación con el padecimiento de estas enfermedades, sería necesario confirmar la validez del modelo SVM y del enfoque de doble canal de oximetría y flujo en poblaciones específicas con historia de enfermedad cardiovascular, EPOC o síndrome de hipoventilación obesidad, entre otros.

### **6.10. Aplicabilidad a la práctica clínico-asistencial**

La AOS es un problema de salud a nivel global y cada vez son más los estudios que demandan nuevas alternativas diagnósticas que reduzcan la actual saturación de las unidades de sueño. La metodología de diagnóstico estándar, la PSG completa supervisada en el hospital, presenta importantes limitaciones y diferentes estudios concluyen que los recursos disponibles son todavía limitados y claramente insuficientes [39, 50, 345]. Una de las

principales limitaciones es el tiempo que se requiere en la mayoría de los hospitales para proporcionar al paciente los resultados de la prueba polisomnográfica [345], que, en la unidad del sueño a la que fueron derivados los participantes en este estudio, es superior a los cinco meses. En 2010, se caracterizaron los tiempos de espera en Ontario (Canadá) mediante una encuesta transversal realizada por médicos que atienden la AOS (otorrinolaringología, neumología y atención primaria), encontrando que los pacientes esperaron una media de 11.6 meses para iniciar el tratamiento con CPAP y de 16.2 meses para iniciar terapia quirúrgica. Se observó que la disponibilidad de laboratorios del sueño parecía ser la principal restricción en el continuo de manejo del paciente. Los tamaños de comunidad más pequeños se asociaron paradójicamente con tiempos de espera más cortos para estudios del sueño ( $p < 0.01$ ) pero tiempos de espera más largos para cirugía ( $p < 0.05$ ). [417]. En 2021, Perry *et al.* realizaron una revisión sistemática para explorar las intervenciones realizadas para mejorar las listas de espera y sus efectos, destacando la escasez de estudios al respecto y el escaso seguimiento tras las intervenciones [418].

En este sentido, se está observando a nivel mundial una clara tendencia a la realización de estudios domiciliarios como test de *screening* previo antes de realizar una PSG completa, tanto en Europa como en América del Norte (EE.UU. y Canadá). Hasta el momento, la AASM recomienda el uso de las pruebas domiciliarias para el diagnóstico de AOS en poblaciones seleccionadas, pero desaconseja su uso como herramienta de cribado de población general [351].

Con la realización de esta Tesis Doctoral se pretende avanzar en la búsqueda de nuevas propuestas que puedan dar respuesta a esta demanda real de técnicas alternativas más sencillas. Los algoritmos implementados utilizan información exclusivamente de las señales de SpO<sub>2</sub> y FA, disponibles en dispositivos comerciales simplificados, con lo que se aportaría mayor disponibilidad y accesibilidad a los recursos diagnósticos a todos los

pacientes con sospecha de la enfermedad, lo que permitiría reducir las listas de espera. Además, el test de *screening* supondría un menor coste en comparación con la prueba estándar, con lo que también se traduciría en un ahorro de recursos (técnicos, humanos y económicos) para el sistema de salud.

En cuanto a la efectividad diagnóstica, los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral demuestran que los modelos automáticos basados en la combinación de las señales de SpO<sub>2</sub> y FA son capaces de eliminar la infraestimación sistemática de los enfoques abreviados convencionales (poligrafía, índices de desaturación), introduciendo un sesgo prácticamente nulo en el domicilio, haciendo de las técnicas de procesado avanzado de señal una herramienta muy útil en el contexto de la AOS.

Por estos motivos (disponibilidad, accesibilidad, simplicidad, efectividad y menor coste), la aplicabilidad práctica de los test de *screening* propuestos es muy elevada, pudiendo implantarse en la práctica clínica diaria de las unidades de sueño de forma sencilla y pudiendo ser utilizados también por personal no especializado en Sueño, como puede ser en Atención Primaria.

### **6.11. Líneas futuras**

De forma generalizada en la literatura, los estudios diagnósticos simplificados domiciliarios alcanzan una menor precisión que los realizados a nivel hospitalario, siendo en todos ellos la polisomnografía convencional hospitalaria el método de referencia. Para minimizar esta posible fuente de variabilidad, en la presente Tesis Doctoral la prueba *gold standard* de referencia se realizó también en el domicilio del paciente. Sin embargo, las señales biomédicas utilizadas como fuente de información única en el test simplificado (SpO<sub>2</sub> y FA) proceden del propio estudio polisomnográfico domiciliario, es decir, que no fueron adquiridas mediante equipamiento portátil independiente al polisomnógrafo. Dado

los resultados obtenidos, sería interesante validar el modelo automático propuesto utilizando las señales de oximetría y flujo aéreo adquiridas mediante un dispositivo autónomo, de forma simultánea a la PSG en el propio domicilio del paciente. Este tipo de estudio permitiría validar la propuesta en condiciones más cercanas a la realidad, puesto que el objetivo es que los pacientes utilicen únicamente un dispositivo simplificado portátil. Así, también se podría evaluar hasta qué punto es robusta esta propuesta ante la pérdida de señal. Al tratarse de registros no supervisados, clásicamente se cita como principal limitación la invalidez de los estudios por pérdida de señal, que se ha estimado alrededor del 10-15%. Éste sería un aspecto importante a evaluar, principalmente en lo referente al registro de la señal de flujo aéreo, que suele tener asociados más problemas que los sensores de oximetría. Igualmente, de esta forma sería posible realizar un estudio de coste-eficacia, valorando de forma objetiva la potencial ventaja de utilizar este equipamiento.

Por otra parte, los umbrales actuales de gravedad de la AOS basados únicamente en el valor del IAH también deben revisarse, especialmente porque estudios recientes de población general sugieren que hasta el 50% de la población tiene una AOS significativa según el IAH [419]. Además, la ampliamente conocida baja correlación entre el IAH y el nivel de síntomas suscita preocupaciones con respecto a una evaluación de la AOS aisladamente mediante una prueba alternativa que trata de estimar el IAH de la PSG. Por lo tanto, sería interesante orientar las nuevas propuestas hacia pruebas multimodales, incorporando como información de entrada a los modelos automáticos (adicionalmente a las señales biomédicas) mediciones clínicas, fenotípicas y analíticas, entre otras, y empleando marcadores de gravedad de la enfermedad adicionales al IAH como *target* durante el entrenamiento de los algoritmos de *machine learning*.

El creciente reconocimiento de que el IAH representa una métrica pobre para evaluar la presencia de un síndrome de AOS clínicamente relevante, junto con el movimiento hacia



la monitorización ambulatoria de los pacientes para el diagnóstico y el tratamiento, ha suscitado el interés de identificar variables biológicas que tipifiquen a estos pacientes. Es probable que las tecnologías de teléfonos inteligentes y dispositivos portátiles del futuro, utilizando combinaciones de señales que se puedan medir de forma no invasiva en el entorno ambulatorio, desempeñen un papel importante en este campo, y que, otras estrategias como los biomarcadores tomen parte especialmente en la identificación de comorbilidades relevantes. Una potencial línea futura de investigación a corto o medio plazo sería la integración de estos modelos en un *Smartphone*, para validar su eficacia, principalmente desde un punto de vista técnico.

No obstante, en los próximos años previsiblemente asistiremos a un cambio en la estrategia diagnóstica y terapéutica de los pacientes con AOS, en las que muy probablemente se tenga en cuenta el diagnóstico más apropiado a las condiciones de cada paciente. En este sentido, pacientes con alta probabilidad *pre-test*, sintomáticos y sin complicaciones podrían ser diagnosticados y tratados a nivel de Atención Primaria, mientras que serían referidos a un especialista de Sueño los pacientes complejos o con presentación atípica. De cara a una potencial implantación real de esta metodología, sería interesante diseñar y validar un protocolo integrado en Atención Primaria.



## 7. CONCLUSIONES

En esta Tesis Doctoral se han diseñado y evaluado diferentes propuestas de test de *screening* simplificado para la ayuda al diagnóstico de la AOS basados en la estimación automática del IAH mediante técnicas de *machine learning* aplicadas a señales de SpO<sub>2</sub> y FA adquiridas de forma no supervisada en el domicilio de pacientes con sospecha clínica moderada-alta de padecer la enfermedad, comparando su concordancia y rendimiento diagnóstico con la PSG completa domiciliaria. A continuación, se enumeran las principales conclusiones, que han permitido vislumbrar las ventajas y limitaciones de cada señal biomédica y de cada método de *machine learning* propuesto:

1. Todos los modelos de *machine learning* alcanzaron valores de concordancia y de precisión diagnóstica global notablemente superiores a los índices convencionales comúnmente empleados en la práctica clínica.
2. El subconjunto óptimo de variables resultantes de la combinación de las características obtenidas de las señales de oximetría y flujo aéreo está compuesto por índices procedentes de ambos registros, contribuyendo ambas señales de forma balanceada, lo que demuestra la complementariedad de ambas fuentes de

- información en la ayuda a la detección de la AOS.
3. Los modelos que utilizaron la señal de oximetría como única fuente de información alcanzaron un rendimiento predictivo muy relevante, lo que confirma la gran capacidad discriminativa de esta señal biomédica en el contexto de la AOS.
  4. El procesado automático de la señal de flujo aéreo tomada de forma aislada permitió crear modelos predictivos que superaron la capacidad diagnóstica del índice clásico de eventos de flujo, aunque el rendimiento predictivo fue sensiblemente inferior al de los modelos que utilizaron la señal de oximetría.
  5. Los modelos que emplearon las características óptimas derivadas de la combinación de las señales de oximetría y flujo aéreo alcanzaron valores de concordancia con el IAH de la PSG y de precisión diagnóstica global superiores a los obtenidos por los modelos entrenados con información procedente de cada una de las señales tomadas individualmente.
  6. El modelo automático basado en SVM entrenado con las características conjuntas de oximetría y flujo aéreo alcanzó la mayor concordancia con el IAH de la PSG, con valores del índice *kappa* y precisión global para las 4 clases de gravedad de AOS notablemente superiores al resto de modelos, así como un valor de CCI muy similar.
  7. Empleando conjuntamente las señales de oximetría y flujo aéreo, el modelo SVM alcanzó la mayor precisión diagnóstica en la detección de AOS grave, siendo el único modelo con valores predictivos positivo y negativo superiores al 90% simultáneamente, lo que lo convierte en un excelente test de *screening* para detectar los casos más graves de la enfermedad.

8. El modelo MLR entrenado con las características de oximetría y flujo aéreo alcanzó la mayor precisión diagnóstica en la detección de AOS leve y moderado, con precisiones del 95% y 91%, respectivamente, y con valores predictivos positivo y negativo elevados en el caso del AOS moderado, superiores al 90% y al 85% respectivamente, lo que lo convertiría en un buen método diagnóstico para su detección.
9. Todos los modelos automáticos de regresión entrenados con el conjunto óptimo de características bajo el enfoque de doble-canal, combinando oximetría y flujo aéreo, mostraron una infraestimación notablemente pequeña en comparación con la conocida infraestimación sistemática de los métodos simplificados.
10. El sobrepeso y la obesidad en presencia de un menor tiempo de sueño podría estar asociado a una infraestimación de la gravedad, mientras que una mayor variabilidad en la frecuencia cardíaca se asociaría a una sobrestimación de la gravedad de la enfermedad. Las características oximétricas presentaron más peso que las variables derivadas del flujo aéreo en los casos mal clasificados.
11. Los resultados alcanzados indican que el registro y procesado automático conjunto de las señales de SpO<sub>2</sub> y FA mediante algoritmos de *machine learning* se puede emplear como método simplificado de *screening* de la AOS de forma domiciliaria.



# ANEXO I – APORTACIÓN CIENTÍFICA

Álvarez D, Cerezo-Hernández A, Crespo A, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Moreno F, Arroyo CA, Ruiz T, Hornero R, Del Campo F. A machine learning-based test for adult sleep apnoea screening at home using oximetry and airflow. *Scientific Reports*. 2020 Mar 24;10(1):5332.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62223-4>

PMID: 32210294; PMCID: PMC7093547.

**Introduction and objective.** The most appropriate physiological signals to develop simplified as well as accurate screening tests for obstructive sleep apnoea (OSA) remain unknown. This study aimed at assessing whether joint analysis of at-home oximetry and airflow recordings by means of machine-learning algorithms leads to a significant diagnostic performance increase compared to single-channel approaches.

**Methods.** Consecutive patients showing moderate-to-high clinical suspicion of OSA were involved. The apnoea-hypopnoea index (AHI) from unsupervised polysomnography was the gold standard. Oximetry and airflow from at-home polysomnography were parameterised by means of 38 time, frequency, and non-linear variables. Complementarity between both signals was exhaustively inspected via automated feature selection. Regression support vector machines were used to estimate the AHI from single-channel and dual-channel approaches.

**Results.** A total of 239 patients successfully completed at-home polysomnography. The optimum joint model reached 0.93 (95%CI 0.90–0.95) intra-class correlation coefficient between estimated and actual AHI. Overall performance of the dual-channel approach (kappa: 0.71; 4-class accuracy: 81.3%) significantly outperformed individual oximetry (kappa: 0.61; 4-class accuracy: 75.0%) and airflow (kappa: 0.42; 4-class accuracy: 61.5%).

**Conclusion.** According to our findings, oximetry alone was able to reach notably high accuracy, particularly to confirm severe cases of the disease. Nevertheless, oximetry and airflow showed high complementarity leading to a remarkable performance increase compared to single-channel approaches. Consequently, their joint analysis via machine learning enables accurate abbreviated screening of OSA at home.

**Keywords:** Sleep apnoea, Screening at home, Oximetry, Airflow, Machine learning, Biomedical engineering.





## ANEXO II – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LA TESIS

### A.1. Artículos publicados en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports* (11)

- Tomás Ruiz Albi, Raúl López-Izquierdo, **Ana Cerezo-Hernández**, Fernando Moreno, Paloma Burgos Díez, Daniel Álvarez, Félix del Campo. Influencia del dióxido de nitrógeno ambiental en las consultas a urgencias por asma en un entorno con baja contaminación: análisis de series temporales y casos cruzados. *Emergencias* 2021; 33:421-426.
- Félix del Campo, Graciela López, C. Ainhoa Arroyo, Julio F. de frutos, Andrea crespo, **Ana Cerezo-Hernández**, Tania Álvaro, Tomás Ruiz Albi, *et al.* Estudio de la adherencia al tratamiento con presión continua positiva en la vía aérea en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño en el confinamiento impuesto durante la pandemia de COVID-19. *Archivos de Bronconeumología* 2020; 56(12): 818–819.
- Daniel Álvarez, Carmen A. Arroyo, Julio de Frutos, Andrea Crespo, **Ana Cerezo-Hernández**, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Fernando Moreno, Tomás Ruiz-Albi, Roberto Hornero, Félix del Campo. Assessment of nocturnal autonomic cardiac imbalance in positional obstructive sleep apnea. A multiscale nonlinear approach. *Entropy* 2020; 22(12):e22121404.
- Daniel Álvarez, **Ana Cerezo-Hernández**, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez Tobal, Fernando Vaquerizo Villar, Verónica Barroso García, Fernando Moreno, C. Ainhoa Arroyo, Tomás Ruiz Albi, Roberto Hornero, Félix del Campo. A machine

learning-based test for adult sleep apnoea screening at home using oximetry and airflow. *Scientific Reports* 2020; 10:5332.

- Del Campo F, López G, Arroyo CA, de Frutos JF, Crespo A, **Cerezo-Hernández A**, Álvaro TM, Ruiz T, Moreno F, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D. Study of the Adherence to continuous positive airway pressure Treatment in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Confinement During the COVID-19 Pandemic. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020 Dec;56(12):818-819. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.019. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32773300; PMCID: PMC7365100.
- Sarlabous L, Estrada L, **Cerezo-Hernández A**, V D Leest S, Torres A, Jané R, Duiverman M, Garde A. Electromyography-Based Respiratory Onset Detection in COPD Patients on Non-Invasive Mechanical Ventilation. *Entropy (Basel)*. 2019 Mar 7;21(3):258. doi: 10.3390/e21030258. PMID: 33266973; PMCID: PMC7514739.
- Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Fernando Vaquerizo-Villar, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Ana Cerezo-Hernández**, Verónica Barroso-García, J. Mark Ansermino, Guy A. Dumont, Roberto Hornero, Félix del Campo, Ainara Garde. Symbolic dynamics to enhance diagnostic ability of portable oximetry from the Phone Oximeter in the detection of paediatric sleep apnoea. *Physiological Measurement* 2018; 39:104002.
- Félix del Campo, Andrea Crespo, **Ana Cerezo-Hernández**, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Daniel Álvarez. Oximetry use in obstructive sleep apnea. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2018; 12(8):665-681.
- **Ana Cerezo-Hernández**, María Victoria García-Gallardo Sanz, Carmen Ainhoa Arroyo Domingo y Félix del Campo Matías. Linfoma pleural asociado a empiema

crónico (Pleural Lymphoma Associated With Chronic Empyema). Archivos de Bronconeumología 2018; 54(7):390-401.

- Crespo A, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, **Cerezo-Hernández A**, Gozal D, Hornero R, Del Campo F. Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2018 Dec;22(4):1063-1073. doi: 10.1007/s11325-018-1637-3. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29453636.
- 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.

## A.2. Capítulos de libro (13)

- **Tercer premio. Ana Cerezo-Hernández**, Milko Daniel Terranova Ríos, Carolina Andrea Urbina Carrera, Félix del Campo Matías. Fiebre de origen poco habitual: Micotoxicosis. VIII Convocatoria de premios a los mejores casos clínicos de médicos residentes del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid “Premio Dr. D. Miguel García Muñoz” Año 2019. ISBN: 978-84-09-02966.2.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Marta María Cobos Siles, Juan Carlos Sánchez Rodríguez, Félix del Campo Matías. Politraumatismo: prioridades y manejo en un servicio de Urgencias. VI Jornada de Casos Clínicos en Urgencias, Grand Rounds 2019. ISBN: 978-84-09-02966.2.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Claudia Sofía Urbano Vivanco, Ramiro Alonso del Busto, Carmen López Represa. Dolor torácico: la sencillez de un síntoma no ha de ser

subestimada. V Jornada de casos clínicos en Urgencias (Grand Rounds 2018). Valladolid, Julio 2018. Capítulo 42, ISBN: 978-84-09-02966.2.

- Claudia Sofía Urbano Vivanco, **Ana Cerezo-Hernández**, Juan Carlos Sánchez. La Triada asesina "Obesidad, Anticonceptivos y Cigarrillo". V Jornada de Casos Clínicos en Urgencias, Grand Rounds 2018. ISBN: 978-84-09-02966.2.
- Félix del Campo y **Ana Cerezo-Hernández**. Tratamiento del SAHS más allá de la CPAP. Medicina respiratoria 2018; 11(5):25-33.
- Daniel Álvarez, **Ana Cerezo-Hernández**, Graciela López-Muñiz, Tania Álvaro-De Castro, Tomás Ruiz-Albi, Roberto Hornero and Félix del Campo (2017). Usefulness of Artificial Neural Networks in the Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome, Sleep Apnea - Recent Updates, Dr. Mayank Vats (Ed.), InTech, InTech, 2017. pp. 33 - 68. ISBN 978-953-51-4965-1. DOI: 10.5772/66570.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Ana Gómez García, Milko Daniel Terranova Ríos, Laura Juez García. Derrame pleural como debut de linfoma pleural primario originado sin enfermedad pleural previa. VII Convocatoria de premios a los mejores casos clínicos de médicos residentes del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid "Premio Dr. D. Miguel García Muñoz" Año 2017. ISBN: 978-84-16761-30-2.
- Tania Álvaro de Castro, **Ana Cerezo-Hernández**, Ana Gómez García, Ana Sánchez Fernández. Masas pulmonares múltiples. VII Convocatoria de premios a los mejores casos clínicos de médicos residentes del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid "Premio Dr. D. Miguel García Muñoz" Año 2017. ISBN: 978-84-16761-30-2.
- Graciela López Muñiz, Tania Álvaro de Castro, **Ana Cerezo-Hernández**, Ana Esther Jiménez. Disnea brusca tras reposo prolongado, Doctor, ¿tengo un TEP? VII Convocatoria de premios a los mejores casos clínicos de médicos residentes del

- Colegio Oficial de Médicos de Valladolid “Premio Dr. D. Miguel García Muñoz” año 2017. ISBN: 978-84-16761-30-2.
- Graciela López Muñoz, Tania Álvaro de Castro, **Ana Cerezo-Hernández**, Carmen López Represa. Pulmón blanco y mediastino centrado. ¿Derrame con atelectasia? VII Convocatoria de premios a los mejores casos clínicos de médicos residentes del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid “Premio Dr. D. Miguel García Muñoz” año 2017. ISBN: 978-84-16761-30-2.
  - Finalista en los Grand Rounds 2017. **Ana Cerezo-Hernández**, Juan Carlos Sánchez Rodríguez, Félix del Campo Matías. Infrecuente caso de dolor torácico y epigástrico intenso: un reto diagnóstico en urgencias con gran relevancia pronóstica. VI Jornada de Casos Clínicos en Urgencias, Grand Rounds 2017. ISBN: 978-84-697-4004-0.
  - Finalista en los Grand Rounds 2017. Marta María Cobos Siles, **Ana Cerezo-Hernández**, Ramiro Alonso del Busto, Concepción Terroba Larumbe. La hipoglucemia no es siempre lo que parece. VI Jornada de Casos Clínicos en Urgencias, Grand Rounds 2017. ISBN: 978-84-697-4004-0.
  - **Ana Cerezo-Hernández**, Laura Juez García, Graciela López Muñoz, Andrea Crespo Sedano. Un raro caso de infecciones respiratorias de repetición, tos seca y obstrucción al flujo aéreo. VI Convocatoria de premios a los mejores casos clínicos de médicos residentes del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid “Premio Dr. D. Miguel García Muñoz” Año 2016. ISBN: 978-84-16761-07-4.

### A.3. Congresos internacionales (13)

- **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Raul López, Fernando Moreno, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Lucía Arroyo Olmedo, Tomás Ruiz-Albi, Andrea Crespo, Félix del Campo. Influence of air pollution on

hospital admissions in patients with COPD or asthma exacerbation, European Respiratory Society International Congress 2020, ISBN: 1399-3003, pp. European Respiratory Journal 2020, vol. 56 (Suppl. 64), pp. 1996, Virtual Congress (Suiza), 7 Septiembre - 9 Septiembre, 2020.

- Daniel Álvarez, Ainhoa Arroyo, Andrea Crespo, Julio de Frutos, **Ana Cerezo-Hernández**, Fernando Moreno, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo. Nocturnal pulse rate variability analysis in patients with positional obstructive sleep apnoea. 25th Congress of The European Sleep Research Society (ESRS 2020), ISBN: 1365-2869, pp. J Sleep Res. 2020;29(Suppl. S1):e13181, Virtual Congress (Alemania), 22 - 24 Septiembre, 2020.
- Ana Gómez, Tomás Ruiz-Albi, Raul López, **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Andrea Crespo, José Ignacio Santos Plaza, Félix del Campo, Association between air pollution levels and the number of Emergency Department visits for asthma exacerbations, European Respiratory Society International Congress 2020, ISBN: 1399-3003, pp. European Respiratory Journal 2020, vol. 56 (Suppl. 64), pp. 1305, Virtual Congress (Suiza), 7 Septiembre - 9 Septiembre, 2020.
- Ana Gómez, Tomás Ruiz-Albi, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Andrea Crespo, Tania Álvaro-De Castro, **Ana Cerezo-Hernández**, José Ignacio Santos Plaza, Félix del Campo, Severity of airway obstruction in COPD: comparison of z-score-based categorization approaches against FEV1%. European Respiratory Society International Congress 2020, ISBN: 1399-3003, pp. European Respiratory Journal 2020, vol. 56 (Suppl. 64), pp. 162, Virtual Congress (Suiza), 7 Septiembre - 9 Septiembre, 2020.

- Raúl López, **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Félix del Campo, Virginia Carbajosa, Jesús A. Moche, Jesús Álvarez, Susana Sánchez, Laura Fadrique, Inmaculada García, Henar Bergaz, Irene Cebrián, Isabel González, Samsara López, M<sup>a</sup> Antonia Udaondo, Francisco Martín. Assessment of the influence of air pollutants on the number of Emergency Department visits due to asthma exacerbation in a small city. The European Emergency Medicine Congress, Virtual EUSEM 2020, 19-22 Septiembre, 2020.
- Raul López, **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Félix del Campo, Virginia Carbajosa, Samsara López, Irene Cebrián, Henar Bergaz, Mario Henández, Jesús Álvarez, Jesús A. Moche, Isabel González, José R. Olivas, M<sup>a</sup> Antonia Udaondo, Francisco Martín. Influence of air pollution and climate variables on the number of hospital admissions due to exacerbation of COPD or asthma. The European Emergency Medicine Congress (EUSEM), Prague, 12-16 Octubre, 2019.
- Daniel Álvarez, **Ana Cerezo-Hernández**, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Tomás Ruiz-Albi, Félix del Campo. Design and assessment of an automated prediction model for 30-day rehospitalization after a COPD exacerbation using genetic algorithms, European Respiratory Society International Congress 2019, Madrid (España), 28 Septiembre - 2 Octubre, 2019.
- Daniel Álvarez, **Ana Cerezo-Hernández**, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Tomás Ruiz-Albi, Félix del Campo. Design and assessment of an automated prediction model for 30-day rehospitalization after a COPD exacerbation using genetic algorithms, Barcelona-Boston Lung Conference 2019, Barcelona (España), 25 Enero - 26 Enero, 2019.

- **Ana Cerezo-Hernández**, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Félix del Campo, Apolipoprotein E polymorphisms and incident arterial hypertension in obstructive sleep apnea patients. A prospective cohort study., European Respiratory Society International Congress 2018, ISBN: 1399-3003, pp. 52:PA2539, París (Francia), 15 Septiembre - 19 Septiembre, 2018.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Tomás Ruiz-Albi, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Raul López, Ana Gómez, N. Alonso, Carmen López-Represa, Félix del Campo. Influence of air pollution on the number of hospital admissions in a Pneumology service, European Respiratory Society International Congress 2018, ISBN: 1399-3003, pp. 52:PA5076, París (Francia), 15 Septiembre - 19 Septiembre, 2018.
- Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Ana Cerezo-Hernández**, Ana Andrés, Tomás Ruiz-Albi, Julio 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, ISBN: 195:A6978, Washington D.C. (Estados Unidos), 19 Mayo - 24 Mayo, 2017.
- Andrea Crespo, **Ana Cerezo-Hernández**, Tomás Ruiz-Albi, Laura Juez, Graciela López-Muñiz, Tania Álvaro-De Castro, Ana Gómez, Soledad Sañudo, Daniel Álvarez, Félix del Campo. Clinical Risk Groups and COPD in Patients Admitted in a Pneumology Service, American Thoracic Society 2017 International Conference, ISBN: 195:A6978, Washington D.C. (Estados Unidos), 19 Mayo - 24 Mayo, 2017.
- Andrea Crespo, Fernando Vaquerizo-Villar, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Verónica Barroso-García, **Ana Cerezo-Hernández**, Graciela López, Leila Kheirandish-Gozal, David Gozal, Roberto Hornero, Félix Del Campo. Automated



detection of childhood sleep apnea using discrete wavelet transform of nocturnal oximetry and anthropometric variables. European Respiratory Society International Congress, Milan (Italy), 9-13 Septiembre, 2017. European Respiratory Journal 2017; 50: PA1308.

#### A.4. Congresos nacionales (32)

- **Ana Cerezo-Hernández**, Ana Patricia Navarro Egea, Joaquín Carrillo Ortega, Consuelo Alcalde Rumayor, Damián Malia Alvarado, Pedro Méndez Martínez. Identificación de pacientes portadores de ventilación mecánica no invasiva en unidades hospitalarias de cuidados respiratorios intermedios (UCRI). 22º Congreso Nacional de Hospitales y Gestión Sanitaria. Málaga, del 15-17 de septiembre, 2021.
- Ana Gómez, Tomás Ruiz-Albi, Raul López, **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Lucía Arroyo Olmedo, Graciela López-Muñiz, Tania Álvaro-De Castro, Félix del Campo, Relación entre los niveles de contaminación y el número de visitas a urgencias por agudización asmática, en una ciudad con baja polución, 53º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISBN: 0300-2896, pp. 34-35, Virtual (España), 12 Noviembre - 14 Noviembre, 2020.
- Carolina A. Urbina, Tania Álvaro-De Castro, Daniel Álvarez, Raul López, F. Javier Pagán, Ana E. Jiménez, Julio de Frutos, Graciela López-Muñiz, Tomás Ruiz-Albi, Fernando Moreno, **Ana Cerezo-Hernández**, Milko D. Terranova Ríos, Ana Gómez, Félix del Campo. Eosinofilia en sangre y reingreso hospitalario por agudización de EPOC, 53º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISBN: 0300-2896, pp. 171, Virtual (España), 12 Noviembre - 14 Noviembre, 2020.

- Daniel Álvarez, Andrea Crespo, **Ana Cerezo-Hernández**, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Fernando Moreno, C. Ainhoa Arroyo, Roberto Hornero, Félix del Campo. Estudio de la asociación entre el índice de calidad del sueño de Pittsburgh y los índices polisomnográficos de gravedad del SAHS. Archivos de Bronconeumología, vol. 56, Suplemento del 53º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 390, Congreso Virtual SEPAR 2020, 12 - 14 Noviembre, 2020.
- Daniel Álvarez, **Ana Cerezo-Hernández**, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Carmen A. Arroyo, Tomás Ruiz-Albi, Roberto Hornero, Félix del Campo, Comparación de tests de screening automático de estimación del índice de apnea-hipopnea basados en oximetría y flujo aéreo no supervisados frente a la polisomnografía domiciliaria, XXVII Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño (SES), Vitoria (España), 11 Abril - 13 Abril, 2019.
- Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Fernando Vaquerizo-Villar, **Ana Cerezo-Hernández**, Verónica Barroso-García, Félix del Campo, Roberto Hornero. Screening automático de la apnea del sueño a partir de la pulsioximetría domiciliaria. Archivos de Bronconeumología, vol. 55, Suplemento del 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 456-457, Santiago de Compostela (España), 13-16 Junio, 2019.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Noanca Alonso, Raúl López, Ana Gómez, Milko D. Terranova, Carolina A. Urbina, Fernando Moreno, Tomás Ruiz, Félix Del Campo. Análisis de la influencia de variables meteorológicas y de calidad del aire en el número de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC y asma.

IV Jornadas Murcianas de Patología Respiratoria, Murcia (España), 28 Febrero - 1 Marzo, 2019.

- **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Ana Sánchez, Ana Andrés, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Roberto Hornero, Tomás Ruiz-Albi, Félix del Campo, Estudio del efecto combinado de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del síndrome de apnea obstructiva del sueño moderado-a-severo en la modulación nocturna de la función autonómica cardíaca, XXXVIII Congreso de La Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Zamora (España), 10 Mayo - 11 Mayo, 2019.
- Daniel Álvarez, **Ana Cerezo-Hernández**, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Fernando Moreno, Ainhoa Arroyo, Tomás Ruiz-Albi, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estimación automática del índice de apnea-hipopnea mediante los registros de oximetría y flujo aéreo realizados en el domicilio, 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 432, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.
- Milko D. Terranova Ríos, Ainhoa Arroyo, Daniel Álvarez, **Ana Cerezo-Hernández**, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Julio de Frutos, Tomás Ruiz-Albi, Ana Andrés, Ana Gómez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estudio comparativo entre la polisomnografía hospitalaria y domiciliaria en pacientes con sospecha moderada-alta de síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Resultados finales., 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 433, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.

- **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, N. Alonso, Raul López, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Fernando Moreno, Tomás Ruiz-Albi, Félix del Campo, Análisis de la influencia de variables meteorológicas y de calidad del aire en el número de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC y asma, IV Jornadas Murcianas de Patología Respiratoria, Murcia (España), 28 Febrero - 1 Marzo, 2019.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, N. Alonso, Raul López, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, Fernando Moreno, Tomás Ruiz-Albi, Félix del Campo, Influencia de la contaminación del aire y las variables climáticas en el número de ingresos hospitalarios por exacerbaciones de EPOC y asma, 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 24, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Tomás Ruiz-Albi, Félix del Campo, Diseño y evaluación de un modelo automático de predicción de reingreso a los 30 días del alta por exacerbación de EPOC empleando algoritmos genéticos, 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 174, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Victoria García, Carmen A. Arroyo, Ana Gómez, Milko D. Terranova, Carolina A. Urbina, Francisco J. Pagán, Ana M. Andrés-Blanco. Conocimientos sobre tabaquismo en pacientes incluidos en un programa de rehabilitación cardíaca. Archivos de Bronconeumología, vol. 54, Suplemento del 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 377, Santiago de Compostela (España), 13-16 Junio, 2019.

- Carolina Urbina, Daniel Álvarez, **Ana Cerezo-Hernández**, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Fernando Moreno, C. Ainhoa Arroyo, Julio F. de Frutos, Roberto Hornero, Félix del Campo. Diseño y evaluación de un test simplificado de detección de SAHS basado en el análisis automático de las señales de saturación de oxígeno y flujo aéreo adquiridas en el domicilio. XXXVIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Zamora (España), 10-11 Mayo, 2019.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Tomás Ruiz-Albi, Maria Jesús Alonso Ramos, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Carmen A. Arroyo, Félix del Campo, Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E y la hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, XXVI Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño (SES), pp. 1, Barcelona (España), 26 Abril - 28 Abril, 2018.
- Daniel Álvarez, Ainara Garde, Andrea Crespo, Fernando Vaquerizo-Villar, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Ana Cerezo-Hernández**, J. Mark Ansermino, Guy A. Dumont, Roberto Hornero, Félix del Campo. Utilidad de la dinámica simbólica para el análisis del registro portátil de oximetría mediante un smartphone en la ayuda al diagnóstico de la apnea del sueño infantil. XXVI Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño, pp. 1, Barcelona (España), 26 - 28 Abril, 2018.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Ana Andrés, 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-Hernández**, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Félix del Campo, Relación entre los polimorfismos de la apolipoproteína E y la hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, 51º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 412, Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
- Andrea Crespo, **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Ainhoa Arroyo, Julio de Frutos, Tania Álvaro-De Castro, Graciela López-Muñiz, Ana Gómez, Fernando Moreno, Félix del Campo. Adherencia al tratamiento con CPAP a largo plazo. Archivos de Bronconeumología, vol. 54, Suplemento del 51º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 377, Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Raul López, Samsara López, Andrea Crespo, Tania Álvaro-De Castro, Graciela López-Muñiz, Ana Gómez, Daniel Álvarez, Ana Andrés, 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, vol. 54, 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.
- Daniel Álvarez, Ainara Garde, Andrea Crespo, Fernando Vaquerizo-Villar, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Ana Cerezo-Hernández**, J. Mark Ansermino, Guy A. Dumont, Roberto Hornero, Félix del Campo. Caracterización del registro portátil de oximetría nocturna mediante técnicas de dinámica simbólica en niños con sospecha de apnea del sueño. Archivos de Bronconeumología, vol. 54, Suplemento del 51º Congreso

Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 386, Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.

- **Ana Cerezo-Hernández**, Tania Álvaro-De Castro, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Félix del Campo, Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E e hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, XXXVII Congreso de La Sociedad Castellano Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Valladolid (España), 11 Mayo - 12 Mayo, 2018.
- Tania Álvaro, **Ana Cerezo-Hernández**, Ana Gómez, Milko Daniel, Graciela López, Laura Juez, Ana Sánchez, Carmen López, Félix del campo. Derrame pleural maligno como debut de enfermedad neoplásica. XXXVII congreso de la sociedad castellano leonesa y cántabra de patología respiratoria (SOCALPAR). Valladolid, 11 y 12 de mayo de 2018.
- Tania Álvaro-De Castro, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Ana Mayoral, Silvia Arribas, Susana Poves, **Ana Cerezo-Hernández**, Tomás Ruiz-Albi, Julio de Frutos, Carmen A. Arroyo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo, Utilidad de la polisomnografía no supervisada en el domicilio en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño: un estudio comparativo, 50º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 373, Madrid (España), 2 Junio - 5 Junio, 2017.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Ana M. Andrés, 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 Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Soria 12-13 Mayo, 2017.

- Ana Gómez, Graciela López, Tania M. Álvaro, **Ana Cerezo-Hernández**, Tomás Ruiz, Pilar Revilla, María G. Martínez, María J. Villar, Félix del Campo. Impacto sobre los resultados obtenidos en la gasometría arterial de la demora entre su extracción y análisis correspondiente en la práctica clínica habitual. XXXVI Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Soria 12-13 Mayo, 2017.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Ana M. Andrés, 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 Cerezo-Hernández**, Ana Andrés, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Tomás Ruiz-Albi, Julio de Frutos, Roberto Hornero, Félix del Campo, Evaluación de un clasificador automático basado en máquinas vector soporte para la detección domiciliaria de la apnea del sueño en pacientes con EPOC, 50º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 354, Madrid (España), 2 Junio - 5 Junio, 2017.
- **Ana Cerezo-Hernández**, Andrea Crespo, Tomás Ruiz-Albi, Laura Juez, Graciela López-Muñiz, Tania Álvaro-De Castro, Ana Gómez, Soledad Sañudo, Daniel Álvarez, Félix del Campo, Grupos de riesgo clínico (GRC) y EPOC en pacientes hospitalizados en el servicio de neumología, 50º Congreso Nacional de La Sociedad



Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 154-155, Madrid (España), 2 Junio - 5 Junio, 2017.

- **Ana Cerezo-Hernández**, Andrea Crespo, Ainhoa Arroyo, Daniel Álvarez, Tomás Ruiz-Albi, Julio de Frutos, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Tania Álvaro-De Castro, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estudio comparativo de la utilidad de la polisomnografía domiciliaria frente a la hospitalaria como método diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño, XXV Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño (SES), Santander (España), 20 Abril - 22 Abril, 2017.
- Daniel Álvarez, Fernando Vaquerizo-Villar, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Verónica Barroso-García, **Ana Cerezo-Hernández**, Graciela López, Leila Kheirandish-Gozal, David Gozal, Roberto Hornero, Félix del Campo. Transformada wavelet de la señal de oximetría nocturna y variables antropométricas en la ayuda al diagnóstico automático de la apnea del sueño infantil. XXV Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño, Santander 20-22 Abril, 2017.

#### **A.5. Proyectos de investigación (7)**

- Título: Diseño y evaluación de un modelo automático basado en machine learning para predecir la mortalidad en pacientes con Covid-19. Tomás Ruiz Albi (IP), Tania Álvaro de Castro, **Ana Cerezo Hernández**, Ana Gómez García, Javier Pagan Buzo, Daniel Álvarez González. Código/referencia del Proyecto: GRS Covid 09/A/20 Entidad financiadora: Gerencia Regional de Salud Castilla y León. Duración: 2020. Cuantía: 110.000,00 €.
- Título: Aplicación de modelos de machine learning a la estimación automática de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en función de variables climatológicas y de contaminación ambiental. Daniel Álvarez González (IP), **Ana Cerezo Hernández**, Tania M. Álvaro de Castro, Tomás Ruiz Albi, Raúl López

Izquierdo, Andrea Crespo Sedano, Fernando Moreno Torrero, Gonzalo César Gutiérrez Tobal, Roberto Hornero Sánchez, Félix del Campo Matías. Entidad Financiadora: SEPAR (2019/876). Duración: 2020-2022. Cuantía total: 12.000 €.

- Título: Diseño y validación de nuevos modelos de oximetría basados en arquitecturas de *deep learning* para la clasificación automática de eventos respiratorios en pacientes con sospecha de síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Daniel Álvarez González (IP), Félix del Campo Matía, **Ana Cerezo Hernández**, Gonzalo C. Gutiérrez Tobal. Entidad financiadora: Sociedad Española de Sueño (SES-2018). Duración: 01/07/2019-30/06/2021. Financiación: 7.000,00€.
- Título: Diseño y evaluación de un modelo predictivo para la estimación de la incidencia de visitas a urgencias por exacerbación de EPOC basado en los niveles de contaminación ambiental y la utilización de técnicas de *machine learning*. Investigadores: **Ana Cerezo-Hernández (IP)**, Tomás Ruiz Albi, Daniel Álvarez, Raúl López, Fernando Moreno, Félix del Campo. Entidad financiadora: Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Entidades participantes: Hospital Universitario Río Hortega. Coordinador: SOCALPAR (IP: Ana Cerezo-Hernández). Cuantía: 2.500,00 €. Duración: 01/07/2019-30/06/2020.
- Título: Estimación automática de la capacidad cognitiva en niños con apnea del sueño. Diseño, desarrollo y validación de un test de deterioro cognitivo basado en el análisis del electroencefalograma nocturno adquirido en el domicilio (COGNITION). Ana Mayoral Aguilera (co-IP), Roberto Hornero Sánchez (co-IP) y Félix del Campo (co-IP), Silvia Arribas Santos, Eva Fuentes Blanco, C. Ainhoa Arroyo Domingo, **Ana Cerezo Hernández**, Jesús Poza Crespo. Entidad Financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (RTC-2017-6516-1). Duración: 2018-2022. Cuantía total: 97.473,82 €

- Título: Novel observational longitudinal study on patients with a diagnosis or suspected diagnosis of asthma and/or COPD to describe patient characteristics, treatment patterns and the burden of illness over time and to identify phenotypes and endotypes associated with differential outcomes that may support future development of personalised treatment. Ent. financiadora: AstraZeneca (D2287R00103). Félix del Campo Matía (IP), Daniel Álvarez González, Andrea Crespo Sedano, **Ana Cerezo Hernández**, Fernando Moreno Torrero. Duración: 01/06/2017-01/06/2021. Financiación recibida: 10.000,00 €.
- Título: Validación frente a la PSG domiciliar de test de screening automático de SAHS basados en la oximetría y el flujo aéreo registrados en el domicilio del paciente. Equipo investigador: Félix del Campo Matías (IP), C. Ainhoa Arroyo Domingo, Tomás Ruiz Albi, Ana Sánchez Fernández, **Ana Cerezo-Hernández**, Roberto Hornero Sánchez, Daniel Álvarez González, Gonzalo C. Gutiérrez Tobal. Entidad Financiadora: SEPAR (66/2016). Duración: 01/06/2017 - 31/05/2018. Cuantía total: 6.000 €.

#### A.6. Premios y reconocimientos (16)

- Programa de Reconocimiento e Incentivación de Profesionales, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Beneficiario: **Ana Cerezo Hernández**, especialista en Neumología. Contrato de 3 años en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (02/08/2019-01/08/2022).
- **Ana Cerezo-Hernández**, Milko Daniel Terranova Ríos, Carolina Andrea Urbina Carrera, Félix del Campo Matías. Fiebre de origen poco habitual: Micotoxicosis. TERCER PREMIO en la VblanIII Convocatoria de premios a los mejores casos

clínicos de médicos residentes del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid  
“Premio Dr. D. Miguel García Muñoz” Año 2019. ISBN: 978-84-09-02966.2.

- Premio SEPAR Pacientes 2019 en la categoría de “Asma” por el trabajo titulado “Influencia de la contaminación del aire y las variables climáticas en el número de ingresos hospitalarios por exacerbaciones de EPOC y asma”. Autores: **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Noanca Alonso, Raúl López, Ana Gómez, Milko D. Terranova, Fernando Moreno, Tomás Ruíz, Félix Del Campo. 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Santiago de Compostela (España), 13-16 Junio, 2019.
- Premio SEPAR-ASMA 2019 patrocinado por AstraZeneca, por el trabajo titulado “Influencia de la contaminación del aire y las variables climáticas en el número de ingresos hospitalarios por exacerbaciones de EPOC y asma”. Autores: **Ana Cerezo-Hernández**, Daniel Álvarez, Noanca Alonso, Raúl López, Ana Gómez, Milko D. Terranova, Fernando Moreno, Tomás Ruíz, Félix Del Campo. 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Santiago de Compostela (España), 13-16 Junio, 2019.
- Finalista de la Barcelona-Boston Lung Conference 2019, por el trabajo titulado “Design and assessment of an automated prediction model for 30-day re-hospitalization after a COPD exacerbation using genetic algorithms” realizado por Daniel Álvarez, **Ana Cerezo-Hernández**, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Tomás Ruiz, Félix del Campo. Barcelona-Boston Lung Conference, Barcelona (España), 25-26 Enero, 2019.
- Premio Oxigen Salud a la "Mejor Comunicación en Patologías Respiratorias" por el trabajo titulado “Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E y la hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del

- sueño”. Autores: **Ana Cerezo-Hernández**, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso Ramos, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Carmen A. Arroyo, Félix del Campo. XXVI Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño, Barcelona (España), 26-28 Abril, 2018.
- Comunicación “Selección Plata” en el área de Trastornos Respiratorios del Sueño por el trabajo titulado “Caracterización del registro portátil de oximetría nocturna mediante técnicas de dinámica simbólica en niños con sospecha de apnea del sueño.”. Autores: Daniel Álvarez, Ainara Garde, Andrea Crespo, Fernando Vaquerizo-Villar, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Ana Cerezo-Hernández**, J. Mark Ansermino, Guy A. Dumont, Roberto Hornero, Félix del Campo. 51º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
  - Comunicación “Selección Plata” en el área de Trastornos Respiratorios del Sueño por el trabajo titulado “Relación entre los polimorfismos de la apolipoproteína E y la hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño”. Autores: **Ana Cerezo-Hernández**, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Félix del Campo. 51º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
  - Tipo: ERS Young Scientist Sponsorship para la asistencia al European Respiratory Society International Congress 2018, París (Francia), 15-19 de Septiembre de 2018. Cuantía: 600 €. Beneficiario: **Ana Cerezo Hernández**.
  - Tipo: Bolsa de viaje para la asistencia a la XXVI Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño, Barcelona (España), 26-28 de Abril de 2018. Cuantía: 1000 €. Beneficiario: **Ana Cerezo Hernández**.

- 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)”.
- Premio SOCALPAR 2017 al Proyecto de Investigación: Modelo predictivo de reingreso hospitalario en pacientes con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Investigador principal: Andrea Crespo. Investigadores colaboradores: Tania M. Álvaro, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, **Ana Cerezo Hernández**, Ana Gómez, Tomás Ruiz, Julio de Frutos, Ana Sánchez, Carmen A. Arroyo, Ana E. Jiménez, M<sup>a</sup> Pilar Revilla, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo. XXXVI Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantábrica de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Soria 12 Mayo, 2017.
- Premio SOCALPAR MIR 2017 a la Comunicación Científica: Impacto sobre los resultados obtenidos en la gasometría arterial de la demora entre su extracción y análisis correspondiente en la práctica clínica habitual. Autores: Ana Gómez, Graciela López, Tania M. Álvaro, **Ana Cerezo-Hernández**, Tomás Ruiz, Pilar Revilla, María G. Martínez, María J. Villar, Félix del Campo. XXXVI Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantábrica de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Soria 12 Mayo, 2017.
- Segundo Premio "Mejores Comunicaciones" Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño 2017 por el trabajo titulado “Transformada wavelet de la señal de oximetría nocturna y variables antropométricas en la ayuda al diagnóstico automático de la apnea del sueño infantil”. Autores: Daniel Álvarez, Fernando Vaquerizo-Villar, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Verónica Barroso-

García, **Ana Cerezo-Hernández**, Graciela López, Leila Kheirandish-Gozal, David Gozal, Roberto Hornero, Félix del Campo. XXV Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño, Santander 21 Abril, 2017.

- 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 Albi 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 Cantabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Segovia (España), 6 de Mayo, 2016.

#### **A.7. Estancias formativas**

- **Ana Cerezo-Hernández**. Estancia en una unidad de alta especialización clínica e investigadora en apnea del sueño y ventilación mecánica no invasiva. Centro de destino: Centrum voor thuisbeademing & slaapapneu Universitair Medisch Centrum Groningen, The Netherlands. October 8 - November 9, 2018 (32 days). Dra. Marieke L. Duiverman (Longarts). Prof. Dr. Peter J. Wijkstra (Longarts).





# **ANEXO III – FORMACIÓN ESPECIALIZADA EN SUEÑO**

## **Máster Título Propio en Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos Durante el Sueño**



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

***La Rectora Magnífica  
de la Universidad Católica San Antonio***

*Considerando que, conforme a las disposiciones y circunstancias previstas por la legislación vigente,*

**Doña Ana Cerezo Hernández**

*con DNI 48633943Y*

*ha superado en noviembre de 2021, los estudios conducentes al Título Propio de*

**Máster Título Propio en Diagnóstico y Tratamiento  
de los Trastornos durante el Sueño**

*al haber acreditado los requisitos exigidos en el correspondiente programa académico  
que figura al dorso, compuesto por 60 créditos ECTS.*

**Murcia, a 25 de febrero de 2022.**

**La Rectora,**

**Josefina García Lozano**



El presente título propio, regulado en el artículo 34 Ley Orgánica 6/2001, de 21 de diciembre, de Universidades, en la versión dada por la Ley Orgánica 4/2007, de 12 de abril, se expide por la Rectora en nombre la Universidad Católica San Antonio y carece de los efectos previstos en el artículo 35 de la mencionada Ley Orgánica de Universidades.

---

# BIBLIOGRAFÍA

- [1] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146:1387-94.
- [2] Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea. *JAMA*. 2020, 323, 1389–1400.
- [3] Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, et al. Spanish Sleep Network. Documento Internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2021; 24:S0300-2896(21)00115-0.
- [4] Egea CJ, Del campo F. Work-related accidents, absenteeism and productivity in patients with sleep apnea. A future consideration in occupational health assessments? *Arch Bronconeumol*. 2015; 51:209-10.
- [5] Terán-Santos J, Egea Santaolalla C, Montserrat JM, et al. Sleep Apnea and Driving. Recommendations for Interpreting Spanish Regulations for Drivers. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(6):336-341.
- [6] Tregear S, Reston J, Schoelles K, et al. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010; 33(10):1373-80.
- [7] Pichel F, Zamarrón C, Magán F, et al. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effects of long-term positive airway pressure

- treatment. *Respir Med* 2004; 98:968-76.
- [8] Monahan K, Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26:541-7.
- [9] Javaheri S, Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, et al. Continuous positive airway pressure adherence for prevention of major adverse cerebrovascular and cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201:607–10.
- [10] Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Barbé F, et al. Precision medicine in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med*. 2019; 7:456–64.
- [11] Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, et al. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019, 15;200(4):493-506.
- [12] Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, et al. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016; 30:11-24.
- [13] Martínez-Ceron E, Fernández-Navarro I, Garcia-Rio F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2016; 25:121-30.
- [14] Shang W, Zhang Y, Wang G, et al. Benefits of continuous positive airway pressure on glycaemic control and insulin resistance in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(2):540-548.
- [15] Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 21;69(7):841-858.
- [16] Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, et al.; Spanish Sleep Network. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients

- with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):359-367.
- [17] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al.; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016; 8;375(10):919-31.
- [18] Boulos MI, Dharmakulaseelan L, Brown DL, et al. Trials in Sleep Apnea and Stroke: Learning From the Past to Direct Future Approaches. *Stroke.* 2021; 52(1):366-372.
- [19] Dong R, Dong Z, Liu H, et al. Prevalence, Risk Factors, Outcomes, and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Cerebrovascular Disease: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27(6):1471-1480. Epub 2018 Mar 16.
- [20] Kang S, Kim DK, Lee Y, et al. Non-contact diagnosis of obstructive sleep apnea using impulse-radio ultra-wideband radar. *Sci Rep.* 2020; 24;10(1):5261.
- [21] Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, et al. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol.* 2015; 1;116(11):1767-73. Epub 2015 Sep 12.
- [22] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al.; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 15;173(8):910-6. Epub 2006 Jan 19.
- [23] Kwon Y, Koene RJ, Johnson AR, et al. Sleep, sleep apnea and atrial fibrillation: Questions and answers. *Sleep Med Rev.* 2018; 39:134-142. Epub 2017 Sep 4.
- [24] Alonso-Fernández A, de la Peña M, Romero D, et al. Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(6):579-87. Epub 2013 Apr 8.
- [25] Alonso-Fernández A, Suquia AG, de la Peña M, et al. OSA Is a Risk Factor for Recurrent VTE. *Chest.* 2016; 150(6):1291-1301. Epub 2016 Jul 21.

- 
- [26] Arias MA. Sleep apnea in heart failure. *Cleve Clin J Med*. 2006; 73(3):206; author reply 206.
- [27] Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 51(5):363-70.
- [28] Nieto FJ, Peppard PE, Young T, et al. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;15;186(2):190-4. Epub 2012 May 20.
- [29] Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, et al; Spanish Sleep Network. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 1;187(1):99-105. Epub 2012 Nov 15.
- [30] Martínez-García MA, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Cancer and obstructive sleep apnea current evidence from human studies. *Chest* 2016; 150:451-63.
- [31] Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Nagore E, et al.; Spanish Sleep Network. Sleep-Disordered Breathing Is Independently Associated With Increased Aggressiveness of Cutaneous Melanoma: A Multicenter Observational Study in 443 Patients. *Chest*. 2018; 154(6):1348-1358. Epub 2018 Jul 27.
- [32] Emamian F, Khazaie H, Tahmasian M, et al. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Perspective. *Front Aging Neurosci*. 2016; 12;8:78.
- [33] Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev*. 2020; 50:101250. Epub 2019 Dec 12.
- [34] Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019; 15;15(2):301-334.

- [35] Edwards C, Almeida OP, Ford AH. Obstructive sleep apnea and depression: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020; 142:45-54. Epub 2020 Jun 8.
- [36] Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality; eighteen-year follow-up of Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31:1071-8.
- [37] Takeda T, Nishimura Y, Satouchi M, et al. Usefulness of the oximetry test for the diagnosis of sleep apnea syndrome in Japan. *Am J Med Sci* 2006; 331:304-8.
- [38] Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, et al. Grupo español de sueño (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:1- 110.
- [39] 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.
- [40] Cilea R, Guaraldi P, Barletta G, et al. Performing sleep studies after the COVID-19 outbreak: practical suggestions from Bologna's sleep unit. *Sleep Med* 2021; 77:45-50.
- [41] Adams RJ, Piantadosi C, Appleton SL, et al. Investigating obstructive sleep apnoea: will the health system have the capacity to cope? A population study. *Aust Health Rev* 2012; 36:424-9.
- [42] Evans J, Skomro R, Driver H, et al. Sleep laboratory test referrals in Canada: sleep apnea rapid response survey. *Can Respir J* 2014; 21:4-10.
- [43] Kapur V, Strohl KP, Redline S, et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath* 2002; 6:49-54.
- [44] Ballester E, Solans M, Vila X, et al. Evaluation of a portable respiratory recording device for detecting apnoeas and hypopnoeas in subjects from a general population. *Eur Respir J* 2000; 16:123-7.
- [45] Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, et al. A simplified model of

- screening questionnaire and home monitoring for obstructive sleep apnoea in primary care. *Thorax* 2011; 66:213-19.
- [46] Chai-Coetzer CL, Aiyappan V, Antic NA. Ambulatory management strategies for obstructive sleep apnea. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:545-51.
- [47] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046-53.
- [48] George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56:508-12.
- [49] Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ, et al. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:951-7.
- [50] Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, et al. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *AM J Respir Crit Care Med* 2004; 169:668-72.
- [51] Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Del Campo F, et al. Positive airway pressure and electrical stimulation methods for obstructive sleep apnea treatment: a patent review (2005 – 2014). *Expert Opin Ther Pat* 2015; 25:971-89.
- [52] Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20:705-6.
- [53] Arias MA, Alonso-Fernández A, García-Río F, et al. Association between obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2005; 26:2744-5.
- [54] Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177:1006-14.
- [55] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017; 34:70-



81. Epub 2016 Jul 18.
- [56] Zamarrón C, Gude F, Otero Y, et al. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50- to 70-year-old individuals. A survey. *Respiration* 1999; 66:317-22.
- [57] Benjafield A, Ayas NT, Estwood PR et al. An estimate of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea. *The Lancet*, 2019; 7(8):687-698.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Guilleminault C, Quo SD. Sleep-disordered breathing. A view at the beginning of the new Millennium. *Dent Clin North Am* 2001; 45:643-56.
- [61] Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutics targets. *Am Rev Respir Dis*. 2013; 188(8):996-1004.
- [62] Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:144-53.
- [63] Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2011; 90:47-112.
- [64] Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med*. 1999; 340:847-51.
- [65] Chaiard, J. Weaver, T.E. Update on Research and Practices in Major Sleep Disorders: Part I. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Nursing*

- Scholarship. 2019; 51:5, 500–508.
- [66] García-Río F, Racionero MA, Pino JM, et al. Sleep apnea and hypertension: the role of peripheral chemoreceptors and the sympathetic system. *Chest*. 2000; 117:1417-25.
- [67] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 342:1378-84.
- [68] Marin JM, Agusti A, Villar L, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012; 307:2169-76.
- [69] Wang X, Bi Y, Zhang Q, et al. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology*. 2013; 18:140-6.
- [70] Zamarrón C, Del Campo F, Egea CJ. Obstructive sleep apnea syndrome: Implications in cardiovascular disease. *Curr Respir Med Rev*. 2009; 5:242-62.
- [71] Terán J, Alonso ML, Cordero J, et al. Síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59:718-24.
- [72] Del Campo F, de Frutos J, Sanchez A. Insuficiencia respiratoria aguda en el postoperatorio inmediato de cirugía por obesidad mórbida. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:449-50.
- [73] Hwang D, Shakir N, Limann B, et al. Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest*. 2008; 133:1128-34.
- [74] Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76:897-905.
- [75] Reuveni H, Tarasiuk A, Wainstock T, et al. Awareness level of obstructive sleep apnea syndrome during routine unstructured interviews of a standardized patient by primary care physicians. *Sleep*. 2004; 27:1518-25.

- 
- [76] Grover M, Mookadam M, Armas D, et al. Identifying patients at risk for obstructive sleep apnea in a primary care practice. *J Am Board Fam Med.* 2011; 24:152-60.
- [77] Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5:263-76.
- [78] Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2013; 310:731-41.
- [79] Roue N, Gomez S, Mediano O, et al. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2008; 9:727-31.
- [80] Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2006; 166:1716-22.
- [81] Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, et al. Primary care vs specialist sleep center management of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness and quality of life: a randomized trial. *JAMA.* 2013; 309:997- 1004.
- [82] Gottlieb DJ, Whitney 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.
- [83] Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 2010; 57:423- 38.
- [84] Clark AL, Crabbe S, Aziz A, et al. Use of a screening tool for detection of sleep-disordered breathing. *J Laryngol Otol.* 2009; 123:746-9.
- [85] Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish society of pulmonology and thoracic surgery. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47:143-56.
- [86] 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.
- [87] Tsai WH, Remmers JE, Brant R, et al. A decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1427-32.
- [88] Casale M, Rinaldi V, Bressi F, et al. A suitable test for identifying high risk adult patients of moderate–severe obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008; 12:275-80.
- [89] Chung F, Subramanyam R, Liao P, et al. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012; 108(5):768-75.
- [90] Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017; 36:57–70.
- [91] Simpson L, Hillman DR, Cooper MN, et al. High prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnoea in the general population and methods for screening for representative controls. *Sleep Breath.* 2013; 17:967-73.
- [92] Kunisaki KM, Bohn OA, Wetherbee EE, et al. High-resolution wrist-worn overnight oximetry has high positive predictive value for obstructive sleep apnea in a sleep study referral population. *Sleep Breath.* 2016; 20:583-7.
- [93] Ustun B, Westover MB, Rudin C, et al. Clinical prediction models for sleep apnea: the importance of medical history over symptoms. *J Clin Sleep Med.* 2016; 12:161-8.
- [94] Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, et al. OSACS score—a new simple tool for identifying high risk for obstructive sleep apnea syndrome based on clinical parameters. *Anatol J Cardiol.* 2015; 15:50-5.
- [95] Parisot J, Damy T, Gellen B, et al. Sleep-disordered breathing in chronic heart failure: development and validation of a clinical screening score. *Sleep Med.*

- 2015; 16:1094-101.
- [96] Pépin JL, Tamisier R, Borel JC, et al. A critical review of peripheral arterial tone and pulse transit time as indirect diagnostic methods for detecting sleep disordered breathing and characterizing sleep structure. *Curr Opin Pulm Med*. 2009; 15:550-8.
- [97] Otero A, Félix P, Presedo J, et al. An evaluation of indexes as support tools in the diagnosis of sleep apnea. *Ann Biomed Eng*. 2012; 40:1825-34.
- [98] 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.
- [99] Caffo B, Diener-West M, Punjabi NM, et al. A novel approach to prediction of mild obstructive sleep disordered breathing in a population-based sample: the sleep heart health study. *Sleep*. 2010; 33:1641-8.
- [100] Nguyen XL, Chaskalovic J, Rakotonanahary D, et al. Insomnia symptoms and CPAP compliance in OSAS patients: A descriptive study using data mining methods. *Sleep Med*. 2010; 11:777-84.
- [101] Ferber R, Millman R, Coppola M, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *ASDA standards of practice*. *Sleep*. 1994; 17:378-92.
- [102] Flemons WW, 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.
- [103] Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A. American academy of sleep medicine; american thoracic society; american college of chest physicians. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2003; 26:907-13.
- [104] Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3:121-31.

- 
- [105] Collop NA. Portable monitoring for the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2008; 14:525-9.
- [106] Rubins JB, Kunisaki KM. Contemporary issues in the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Postgrad Med* 2008; 120:46-52.
- [107] Collop NA, Tracy SL, Kapur V, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med.* 2011; 7:531-48.
- [108] Corral-Peñafiel J, Pepin JL, Barbe F. Ambulatory monitoring in the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev.* 2013; 22:312-24.
- [109] Patel NP, Ahmed M, Rosen I. Split-night polysomnography. *Chest.* 2007; 132:1664-71.
- [110] Donovan LM, Shah A, Chai-Coetzer Ch Li, et al. Redesigning care for OSA. *Chest.* 2020; 157(4):966–976.
- [111] Blackman A, McGregor C, Dales R, et al. Canadian sleep society-canadian thoracic society position paper on the use of portable monitoring for the diagnosis of obstructive sleep apnea/hypopnea in adults. *Can Respir J.* 2010; 17:229-32.
- [112] Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al. The AASM. Manual of the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
- [113] Sánchez Quiroga MA, Corral J, Gómez de Terreros FJ, et al. Primary care physicians can comprehensively manage patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198:648–56.
- [114] 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.
- [115] Whitelaw WA, Brant RF, Flemons WW. Clinical usefulness of home oximetry

- compared with polysomnography for assessment of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:188-193.
- [116] Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT, et al. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med.* 2007; 146:157-66.
- [117] Chesson AL, Ferber RA, Fry JM, et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.* 1997; 20:423-87.
- [118] Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005; 28:499-521.
- [119] Ahmadi N, Shapiro GK, Chung SA, et al. Clinical diagnosis of sleep apnea based on single night of polysomnography vs. two nights of polysomnography. *Sleep Breath.* 2009; 13:221-6.
- [120] Stepnowsky CJ Jr, Orr WC, Davidson TM. Nightly variability of sleep-disordered breathing measured over 3 nights. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131:837-43.
- [121] Douglas NJ, Thomas S, an MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet.* 1992; 339:347-50.
- [122] Golpe R, Jiménez A, Carpizo R. Home sleep studies in the assessment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest.* 2002; 122:1156-61.
- [123] Campbell AJ, Neill AM. Home set-up polysomnography in the assessment of suspected obstructive sleep apnea. *J. Sleep Res.* 2011; 20:207-13.
- [124] Kuna ST. Portable-monitor testing: an alternative strategy for managing patients with obstructive sleep apnea. *Respir Care.* 2010; 55:1196-215.
- [125] Bruyneel M, Sanida C, Art G, et al. Sleep efficiency during sleep studies: results of a prospective study comparing home-based and in-hospital polysomnography. *J. Sleep Res.* 2011; 20:201-6.

- [126] Portier F, Portmann A, Czernichow P, et al. Evaluation of home versus laboratory polysomnography in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:814-8.
- [127] Carpentier N, Jonas J, Schaff JL, et al. The feasibility of home polysomnographic recordings prescribed for sleep-related neurological disorders: a prospective observational study. *Neurophysiol Clin.* 2014; 44:251-5.
- [128] Park do Y, Kim HJ, Kim CH, et al. Reliability and validity testing of automated scoring in obstructive sleep apnea diagnosis with the Embletta X100. *Laryngoscope.* 2015; 125:493-7.
- [129] Brockmann PE, Perez JL, Moya A. Feasibility of unattended home polysomnography in children with sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77:1960-4.
- [130] Kristo DA, Andrada T, Eliasson AH, et al. Telemedicine in the sleep laboratory: feasibility and economic advantages of polysomnograms transferred online. *Telemed J E Health.* 2001; 7:219-24.
- [131] Gagnadoux F, Pelletier-Fleury N, Philippe C, et al. Home unattended versus hospital telemonitored polysomnography in suspected obstructive sleep apnea syndrome: a randomized crossover trial. *Chest.* 2002; 121:753- 8.
- [132] Cheliout-Heraut F, Senny F, Djouadi F, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome: comparison between polysomnography and portable sleep monitoring based on jaw recordings. *Neurophysiol Clin.* 2011; 41:191-8.
- [133] Cattrysse F, Peeters M, Calaerts S, et al. Detection of sleep apnea by case-finding and home monitoring with Somnolter®: a pilot study. *BMC Res Notes.* 2014; 7:616-24.
- [134] Massie F, Van Pee B, Bergmann J. Correlations between home sleep apnea tests and polysomnography outcomes do not fully reflect the diagnostic accuracy of these tests. *J Clin Sleep Med.* 2022; 18(3):871-876.



- [135] Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, et al. Utility of bispectrum in the screening of pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome using oximetry recordings. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018; 156:141-149. Epub 2017 Dec 24.
- [136] Coma-Del-Corral MJ, Alonso-Álvarez ML, Allende M, et al. Reliability of telemedicine in the diagnosis and treatment of sleep apnea syndrome. *Telemed J E Health.* 2013; 19:7-12.
- [137] Gotzsche PC, Berg S. Sleep apnoea: from person to patient, and back again. *BMJ.* 2010; 340:c360.
- [138] Alonso ML, Terán J, Cordero J, et al. Evaluación de la utilidad diagnóstica de la poligrafía cardiorrespiratoria en el diagnóstico del síndrome de apnea e hipopnea del sueño. Estudio de costes. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44:22- 8.
- [139] Zou D, Grote L, Peker Y, et al. Validation a portable monitoring device for sleep apnea diagnosis in a population based cohort using synchronized home polysomnography. *Sleep.* 2006; 29:367-74.
- [140] Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA. Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139:1343-50.
- [141] Zou J, Meng L, Liu Y, et al. Evaluation of a 2-channel portable device and a predictive model to screen for obstructive sleep apnea in a laboratory environment. *Respir Care.* 2015; 60:356-62.
- [142] Chiner E, Andreu AL, Sancho-Chust JN, et al. The use of ambulatory strategies for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *Expert Rev Respir Med.* 2013; 7:259-73.
- [143] Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, et al. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Eur Respir J.* 2003; 21:253-9.
- [144] Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, et al. Accuracy of automatic analysis of ambulatory recordings of nocturnal breathing disorders is significantly

- instrumentation dependent. *J Med Eng Technol.* 2009; 33:386- 93.
- [145] Masa JF, Corral J, Pereira R, et al. Effectiveness of sequential automatic-manual home respiratory polygraphy scoring. *Eur Respir J.* 2013; 41:879-87.
- [146] Jiménez A, Golpe R, Carpizo R, et al. The validation of a portable 3- channel recording system (Oxyflow, Edentec) for the diagnosis of the sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36:7-12.
- [147] Heneghan C, Chua CP, Garvey JF, et al. A portable automated assessment tool for sleep apnea using a combined holter-oximeter. *Sleep.* 2008; 31:1432-9.
- [148] Yan H, Dong XS, Li YQ, et al. Utility of portable monitoring device with airflow, oxygen saturation and respiratory effort in the diagnosis of sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013; 93:415-8.
- [149] Masa JF, Duran-Cantolla J, Capote F, et al. Effectiveness of home single-channel nasal pressure for sleep apnea diagnosis. *Sleep.* 2014; 37:1953-61.
- [150] Oktay B, Rice TB, Atwood CW Jr, et al. Evaluation of a single-channel portable monitor for the diagnosis of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2011; 7:384-90.
- [151] Erman MK, Stewart D, Einhorn D, et al. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3:387-92.
- [152] Andreu AL, Chiner E, Sancho-Chust JN, et al. Effect of an ambulatory diagnostic and treatment programme in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012; 39:305-12.
- [153] 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.
- [154] Kirsch DB. PRO: sliding into home: portable sleep testing is effective for diagnosis of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2013; 9:5-7.

- [155] Parthasarathy S. Thoughtful steps informed by more comparative effectiveness research is needed in home testing. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9:9-12.
- [156] Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, et al. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res*. 2012; 21:357-68.
- [157] Flemons WW, Littner MR: Measuring agreement between diagnostic devices. *Chest*. 2003; 124:1535-42.
- [158] Metersky ML, Castriotta RJ. The effect of polysomnography on sleep position: possible implications on the diagnosis of positional obstructive sleep apnea. *Respiration*. 1996; 63:283-7.
- [159] Parra O, García-Escasans 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.
- [160] Love AL, Kuna ST. Home sleep testing and sleep apnea: a review for dentists. *Journal of Dental Sleep Medicine*. 2015; 2:45-52.
- [161] Smith LA, Chong DW, Vennelle M, et al. Diagnosis of sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure: evaluation of a portable limited sleep study system. *J Sleep Res*. 2007; 16:428-35.
- [162] Reichert JA, Bloch DA, Cundiff E, et al. Comparison of the NovaSom QSG, a new sleep apnea home-diagnostic system, and polysomnography. *Sleep Med*. 2003; 4:213-8.
- [163] Davidson TM, Gehrman P, Ferreyra H. Lack of night-to-night variability of sleep-disordered breathing measured during home monitoring. *Ear Nose Throat J*. 2003; 82:135-8.
- [164] Guerrero A, Embid C, Isetta V, et al. Management of sleep apnea without high pretest probability or with comorbidities by three nights of portable sleep monitoring. *Sleep* 2014; 37:1363-73.
- [165] Penzel T, Glos M, Fietze I. New trends and new technologies in sleep medicine. Expanding Accessibility. *Sleep Med Clin*. 2021; 16:475-483.

- 
- [166] Gagnadoux F, Le Vaillant M, Paris A, et al. Relationship Between OSA Clinical Phenotypes and CPAP Treatment Outcomes. *Chest*. 2016; 149:288-90.
- [167] O'Mahony AM, Garvey JF, McNicholas WT. Technologic advances in the assessment and management of obstructive sleep apnoea beyond the apnoea-hypopnoea index: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2020;12(9):5020-5038.
- [168] Uddin MB, Chow CM, Su SW. Classification methods to detect sleep apnea in adults based on respiratory and oximetry signals: a systematic review. *Physiol Meas*. 2018; 39:03tr1.
- [169] Del Campo F, Crespo A, Cerezo-Hernandez A, et al. Oximetry use in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med*. 2018; 12:665-81.
- [170] Mendonça F, Mostafa SS, Ravelo-Garcia AG, et al. A Review of Obstructive Sleep Apnea Detection Approaches. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2019; 23:825-37.
- [171] 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.
- [172] Jung DW, Hwang SH, Cho JG, et al. Real-Time Automatic Apneic Event Detection Using Nocturnal Pulse Oximetry. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2018; 65:706-12.
- [173] Terrill PI. A review of approaches for analysing obstructive sleep apnoea-related patterns in pulse oximetry data. *Respirology*. 2020; 25:475-85.
- [174] Mendonça F, Mostafa SS, Ravelo-Garcia AG, et al. Devices for home detection of obstructive sleep apnea: A review. *Sleep Med Rev*. 2018; 41:149-60.
- [175] Burgos A, Goni A, Illarramendi A, et al. Real-time detection of apneas on a PDA. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2010; 14:995-1002.
- [176] Zhang J, Zhang Q, Wang Y, et al. A real-time auto-adjustable smart pillow system for sleep apnea detection and treatment. *Proceedings of the 12th international conference on Information processing in sensor networks*;

- Philadelphia, Pennsylvania, USA: Association for Computing Machinery. 2013:179-90.
- [177] Angius G, Raffo L, editors. A sleep apnoea keeper in a wearable device for Continuous detection and screening during daily life. *Computers in Cardiology* 2008; 14-17 Sept. 2008.
- [178] Levy J, Alvarez D, Rosemberg AA, et al. Digital oximetry biomarkers for assessing respiratory functions: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Npg Digital Medicine*. 2021; 4:1.
- [179] Ebben MR, Krieger AC. Diagnostic accuracy of a mathematical model to predict apnea-hypopnea index using nighttime pulse oximetry. *J Biomed Opt*. 2016; 21:35006.
- [180] Marcos JV, Hornero R, Alvarez D, et al. Automated prediction of the apnea-hypopnea index from nocturnal oximetry recordings. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012; 59:141-9.
- [181] Aaronson JA, van Bezeij T, van den Aardweg JG, et al. Diagnostic accuracy of nocturnal oximetry for detection of sleep apnea syndrome in stroke rehabilitation. *Stroke*. 2012; 43:2491-3.
- [182] Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, et al. EAN/ERS/ ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur Respir J*. 2020; 55:1901104.
- [183] Ward NR, Cowie MR, Rosen SD, et al. Utility of overnight pulse oximetry and heart rate variability analysis to screen for sleep-disordered breathing in chronic heart failure. *Thorax*. 2012; 67:1000-5.
- [184] Malbois M, Giusti V, Suter M, et al. Oximetry alone versus portable polygraphy for sleep apnea screening before bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010; 20:326-31.
- [185] 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.

- 
- [186] 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.
- [187] McNicholas WT. COPD-OSA overlap syndrome: Evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. *Chest*. 2017; 152:1318-26.
- [188] Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J*. 2010; 35:132-7.
- [189] Andrés-Blanco AM, Alvarez D, Crespo A, et al. 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:e0188094.
- [190] Ramsey R, Mehra R, Strohl KP. Variations in physician interpretation of overnight pulse oximetry monitoring. *Chest*. 2007; 132:852-9.
- [191] Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, et al. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet*. 1984; 1:126-31.
- [192] Martín-Montero A, Gutierrez Tobal G, Gozal D, et al. Bispectral analysis of heart rate variability to characterize and help diagnose pediatric sleep apnea. *Entropy*. 2021; 23:1016.
- [193] Penzel T, McNames J, Murray A, et al. Systematic comparison of different algorithms for apnoea detection based on electrocardiogram recordings. *Med Biol Eng Comput*. 2002; 40:402-7.
- [194] Penzel T. Is heart rate variability the simple solution to diagnose sleep apnoea? *Eur Respir J*. 2003; 22:870-1.
- [195] Heneghan C, de Chazal P, Ryan S, et al. Electrocardiogram recording as a screening tool for sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2008; 4:223-8.

- [196] Atri R, Mohebbi M. Obstructive sleep apnea detection using spectrum and bispectrum analysis of single-lead ECG signal. *Physiol Meas.* 2015; 36:1963-80.
- [197] Pépin JL, Delavie N, Pin I, et al. Pulse transit time improves detection of sleep respiratory events and microarousals in children. *Chest.* 2005; 127:722-30.
- [198] Bar A, Pillar G, Dvir I, et al. Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies. *Chest.* 2003; 123:695-703.
- [199] O'Donnell CP, Allan L, Atkinson P, et al. The effect of upper airway obstruction and arousal on peripheral arterial tonometry in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:965-71.
- [200] Dvir I, Adler Y, Freimark D, et al. Evidence for fractal correlation properties in variations of peripheral arterial tone during REM sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283:H434-9.
- [201] Crinion SJ, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea as a cause of nocturnal nondipping blood pressure: recent evidence regarding clinical importance and underlying mechanisms. *Eur Respir J.* 2017; 49:1601818.
- [202] Cuspidi C, Tadic M, Sala C, et al. Blood Pressure Non- Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta- Analysis. *J Clin Med.* 2019; 8:1367.
- [203] Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, et al. Nondipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension.* 2018; 72:979-85.
- [204] Crinion SJ, Ryan S, Kleinerova J, et al. Nondipping Nocturnal Blood Pressure Predicts Sleep Apnea in Patients With Hypertension. *J Clin Sleep Med.* 2019; 15:957-63.
- [205] Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep.* 2018; 10:229-42.
- [206] Davies RJ, Jenkins NE, Stradling JR. Effect of measuring ambulatory blood pressure on sleep and on blood pressure during sleep. *BMJ.* 1994; 308:820-3.

- 
- [207] Davies RJ, Crosby J, Vardi-Visy K, et al. Non-invasive beat to beat arterial blood pressure during non-REM sleep in obstructive sleep apnoea and snoring. *Thorax*. 1994; 49:335-9.
- [208] Lazazzera R, Belhaj Y, Carrault G. A New Wearable Device for Blood Pressure Estimation Using Photoplethysmogram. *Sensors (Basel)*. 2019; 19:2557.
- [209] De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinov S, et al. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea and morbidities: a scoping review. *Sleep Medicine*. 2015; 16:347-57.
- [210] Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, et al. Biomarkers to improve diagnosis and monitoring of obstructive sleep apnea syndrome: current status and future perspectives. *Pulm Med*. 2014; 2014:930535.
- [211] Schwarz EI, Engler A, Kohler M. Exhaled breath analysis in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11:631-9.
- [212] Alshaer H, Hummel R, Mendelson M, et al. Objective Relationship Between Sleep Apnea and Frequency of Snoring Assessed by Machine Learning. *J Clin Sleep Med*. 2019; 15:463-70.
- [213] Alshaer H, Fernie GR, Maki E, et al. Validation of an automated algorithm for detecting apneas and hypopneas by acoustic analysis of breath sounds. *Sleep Med*. 2013; 14:562-71.
- [214] Alshaer H, Levchenko A, Bradley TD, et al. A system for portable sleep apnea diagnosis using an embedded data capturing module. *J Clin Monit Comput*. 2013; 27:303-11.
- [215] Alshaer H, Fernie GR, Tseng WH, et al. Comparison of in-laboratory and home diagnosis of sleep apnea using a cordless portable acoustic device. *Sleep Med*. 2016; 22:91-6.
- [216] Abbasi J. In-home, Over-the-counter Sleep Apnea Sensor on the Horizon. *JAMA*. 2017; 317:2271.
- [217] American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of



- actigraphy in the clinical assessment of sleep disorders. *Sleep* 1995; 18:285-7.
- [218] Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007; 30:519-29.
- [219] Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, et al. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep*. 1995; 18:288-302.
- [220] Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*. 2011; 15:259-67.
- [221] Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest*. 2011; 139:1514-27.
- [222] Goldstone A, Baker FC, de Zambotti M. Actigraphy in the digital health revolution: still asleep? *Sleep*. 2018; 41.
- [223] Marino M, Li Y, Rueschman MN, et al. Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. *Sleep*. 2013; 36:1747-55.
- [224] Salmi T, Telakivi T, Partinen M. Evaluation of automatic analysis of SCSB, airflow and oxygen saturation signals in patients with sleep related apneas. *Chest*. 1989; 96:255-61.
- [225] Dafna E, Tarasiuk A, Zigel Y. OSA severity assessment based on sleep breathing analysis using ambient microphone. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013; 2013:2044-7.
- [226] Dafna E, Tarasiuk A, Zigel Y. Automatic detection of whole night snoring events using non-contact microphone. *PLoS One*. 2013;8(12):e84139.
- [227] Xu H, Song W, Yi H, et al. Nocturnal snoring sound analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea in the Chinese Han population. *Sleep Breath*. 2015; 19(2):599-605. Epub 2014 Sep 9.
- [228] Halevi M, Dafna E, Tarasiuk A, et al. Can we discriminate between apnea and hypopnea using audio signals? *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016;

- 2016:3211-3214.
- [229] Markandeya MN, Abeyratne UR. Smart Phone based Snoring Sound analysis to Identify Upper Airway Obstructions. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019; 2019:4233-4236.
- [230] Pallin M, O'hare E, Zaffaroni A, et al. Comparison of a novel non-contact biomotion sensor with wrist actigraphy in estimating sleep quality in patients with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2014; 23:475-84.
- [231] De Chazal P, Fox N, O'Hare E, et al. Sleep/wake measurement using a non-contact biomotion sensor. *J Sleep Res.* 2011; 20:356-66.
- [232] Zaffaroni A, de Chazal P, Heneghan C, et al. SleepMinder: an innovative contact-free device for the estimation of the apnoea-hypopnoea index. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009:7091-4.
- [233] Zaffaroni A, Kent B, O'Hare E, et al. Assessment of sleep-disordered breathing using a non-contact bio-motion sensor. *J Sleep Res.* 2013; 22:231-6.
- [234] Crinion SJ, Tiron R, Lyon G, et al. Ambulatory detection of sleep apnea using a non-contact biomotion sensor. *J Sleep Res.* 2020; 29:e12889.
- [235] Zhou Y, Shu D, Xu H, et al. Validation of novel automatic ultra-wideband radar for sleep apnea detection. *J Thorac Dis.* 2020; 12(4):1286-1295.
- [236] Ko PR, Kientz JA, Choe EK, et al. Consumer Sleep Technologies: A Review of the Landscape. *J Clin Sleep Med.* 2015; 11:1455-61.
- [237] Natale V, Drejak M, Erbacci A, et al. Monitoring sleep with a smartphone accelerometer. *Sleep and Biological Rhythms.* 2012; 10:287-92.
- [238] Penzel T, Schobel C, Fietze I. New technology to assess sleep apnea: wearables, smartphones, and accessories. *F1000Res.* 2018; 7:413.
- [239] Behar J, Roebuck A, Domingos JS, et al. A review of current sleep screening applications for smartphones. *Physiol Meas.* 2013; 34:R29-46.
- [240] Van de Water AT, Holmes A, Hurley DA. Objective measurements of sleep for

- non-laboratory settings as alternatives to polysomnography--a systematic review. *J Sleep Res.* 2011; 20:183-200.
- [241] Baron KG, Duffecy J, Berendsen MA, et al. Feeling validated yet? A scoping review of the use of consumer-targeted wearable and mobile technology to measure and improve sleep. *Sleep Med Rev.* 2018; 40:151-9.
- [242] Choi YK, Demiris G, Lin SY, et al. Smartphone Applications to Support Sleep Self-Management: Review and Evaluation. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14:1783-90.
- [243] Bhat S, Ferraris A, Gupta D, et al. Is There a Clinical Role For Smartphone Sleep Apps? Comparison of Sleep Cycle Detection by a Smartphone Application to Polysomnography. *J Clin Sleep Med.* 2015; 11:709-15.
- [244] Toon E, Davey MJ, Hollis SL, et al. Comparison of Commercial Wrist-Based and Smartphone Accelerometers, Actigraphy, and PSG in a Clinical Cohort of Children and Adolescents. *J Clin Sleep Med.* 2016;.12:343-50.
- [245] Ong AA, Gillespie MB. Overview of smartphone applications for sleep analysis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 2:45-9.
- [246] Patel P, Kim JY, Brooks LJ. Accuracy of a smartphone application in estimating sleep in children. *Sleep Breath.* 2017; 21:505-11.
- [247] Paquet J, Kawinska A, Carrier J. Wake detection capacity of actigraphy during sleep. *Sleep.* 2007; 30:1362-9.
- [248] Fino E, Plazzi G, Filardi M, et al. (Not so) Smart sleep tracking through the phone: Findings from a polysomnography study testing the reliability of four sleep applications. *J Sleep Res.* 2020; 29:e12935.
- [249] Tal A, Shinar Z, Shaki D, et al. Validation of Contact- Free Sleep Monitoring Device with Comparison to Polysomnography. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13:517-22.
- [250] Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Diagnostic value of smartphone in obstructive sleep apnea syndrome. A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.*

- 2022; 17(5):e0268585.
- [251] Endeshaw Y, Rice TB, Schwartz AV, et al. Snoring, daytime sleepiness, and incident cardiovascular disease in the health, aging, and body composition study. *Sleep*. 2013; 36:1737-45.
- [252] Nakano H, Hirayama K, Sadamitsu Y, et al. Monitoring sound to quantify snoring and sleep apnea severity using a smartphone: proof of concept. *J Clin Sleep Med*. 2014; 10:73-8.
- [253] Stippig A, Hubers U, Emerich M. Apps in sleep medicine. *Sleep Breath*. 2015; 19:411-7.
- [254] Al-Mardini M, Aloul F, Sagahyroon A, et al. Classifying obstructive sleep apnea using smartphones. *J Biomed Inform*. 2014; 52:251-9.
- [255] Behar J, Roebuck A, Shahid M, et al. SleepAp: an automated obstructive sleep apnoea screening application for smartphones. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015; 19:325-31.
- [256] Nagappa M, Liao P, Wong J, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10:e0143697.
- [257] Daly J, Roebuck A, Palmius N, et al. Sleepcare: obstructive sleep apnoea screening using mobile health technology. *Appropriate Healthcare Technologies for Low Resource Settings (AHT 2014)*; 2014; 17-18 Sept. 2014.
- [258] Kolla BP, Mansukhani S, Mansukhani MP. Consumer sleep tracking devices: a review of mechanisms, validity and utility. *Expert Rev Med Devices*. 2016; 13:497-506.
- [259] Bianchi MT. Sleep devices: wearables and nearables, informational and interventional, consumer and clinical. *Metabolism*. 2018; 84:99-108.
- [260] Montgomery-Downs HE, Insana SP, Bond JA. Movement toward a novel activity monitoring device. *Sleep Breath*. 2012; 16:913-7.

- [261] Kang SG, Kang JM, Ko KP, et al. Validity of a commercial wearable sleep tracker in adult insomnia disorder patients and good sleepers. *J Psychosom Res.* 2017; 97:38-44.
- [262] Mantua J, Gravel N, Spencer RM. Reliability of Sleep Measures from Four Personal Health Monitoring Devices Compared to Research-Based Actigraphy and Polysomnography. *Sensors (Basel).* 2016; 16:646.
- [263] Rosenberger ME, Buman MP, Haskell WL, et al. Twenty-four Hours of Sleep, Sedentary Behavior, and Physical Activity with Nine Wearable Devices. *Med Sci Sports Exerc.* 2016; 48:457-65.
- [264] De Zambotti M, Goldstone A, Claudatos S, et al. A validation study of Fitbit Charge 2 compared with polysomnography in adults. *Chronobiol Int.* 2018; 35:465-76.
- [265] Liang Z, Chapa-Martell MA. Accuracy of Fitbit Wristbands in Measuring Sleep Stage Transitions and the Effect of User-Specific Factors. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7:e13384.
- [266] Haghayegh S, Khoshnevis S, Smolensky MH, et al. Accuracy of Wristband Fitbit Models in Assessing Sleep: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2019; 21:e16273.
- [267] Benedetto S, Caldato C, Bazzan E, et al. Assessment of the Fitbit Charge 2 for monitoring heart rate. *PLoS One.* 2018; 13:e0192691.
- [268] Nelson BW, Allen NB. Accuracy of Consumer Wearable Heart Rate Measurement During an Ecologically Valid 24-Hour Period: Intraindividual Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7:e10828.
- [269] Kanady JC, Ruoff L, Straus LD, et al. Validation of Sleep Measurement in a Multi-Sensor Consumer Grade Wearable Device in Healthy Young Adults. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16:917-24.
- [270] Gruwez A, Bruyneel AV, Bruyneel M. The validity of two commercially-available sleep trackers and actigraphy for assessment of sleep parameters in

- obstructive sleep apnea patients. *PLoS One*. 2019; 14:e0210569.
- [271] Bishop CM, Neural networks for pattern recognition. Oxford University Press, Oxford, UK; 1995.
- [272] Adams ST, Leveson SH. Clinical prediction rules. *BMJ*. 2012; 344:8312-8.
- [273] Guyon I, Elisseeff A. An introduction to variable and feature selection. *J. Mach. Learn. Res.* 2003; 1157-82.
- [274] Haykin S. *Neural Networks: A comprehensive Foundation* 1999. New Jersey: Prentice Hall Inc; 1999.
- [275] 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, *Sleep Apnea - Recent Updates*, Dr. Mayank Vats (Ed.), InTech, 2017.
- [276] Boser BE, Guyon IM, Vapnik VN. A training algorithm for optimal margin classifiers. In D. Haussler, editor, *5th Annual ACM Workshop on COLT*. ACM Press. 1992; 144-52.
- [277] 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 apnea diagnosis. *Int J Neural Syst*. 2013; 23:1-18.
- [278] Jumutc VP, Zayakin P, Borisov A. Ranking based kernels in applied biomedical diagnostics using support vector machine. *Int J Neural Syst*. 2011; 21:459-73.
- [279] 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.
- [280] Raymond B, Cayton RM, Chappell MJ. Combined index of heart rate variability and oximetry in screening for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J Sleep Res*. 2003; 12:53-61.
- [281] Zamarrón C, Pichel F, Romero PV. Coherence between oxygen saturation and

- heart rate obtained from pulse oximetric recordings in obstructive sleep apnoea. *Physiol Meas.* 2005; 26:799-810.
- [282] Del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, et al. Variabilidad de la señal de frecuencia de pulso obtenida mediante pulsioximetría nocturna en pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46:116-21.
- [283] Roche F, Sforza E, Duverney D, et al. Heart rate increment: an electrocardiological approach for the early detection of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Clin Sci.* 2004; 107:105-10.
- [284] Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, et al. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest.* 2001; 120:625-33.
- [285] Magalang UJ, Dmochowski J, Veeramachaneni S, et al. Prediction of the apnea-hypopnea index from overnight pulse oximetry. *Chest.* 2003; 124:1694-701.
- [286] 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.
- [287] Vázquez JC, Tsai VH, Flemons WW, et al. Automated analysis of digital oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2000; 55:302- 7.
- [288] Nakano H, Ikeda T, Hayashi M, et al. Effect of body mass index on overnight oximetry for the diagnosis of sleep apnea. *Respir Med.* 2004; 98:421-7.
- [289] Ryan PJ, Hilton MF, Boldy DA, et al. Validation of british thoracic society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided? *Thorax.* 1995; 50:972-5.
- [290] 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.
- [291] De Chazal P, Heneghan C, McNicholas WT. Multimodal detection of sleep apnoea using electrocardiogram and oximetry signals. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2009; 367:369-89.

- [292] Rashid, Nur HA, Zaghi S, et al. The Value of Oxygen Desaturation Index for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2021;131(2):440-447. Epub 2020 Apr 25.
- [293] 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.
- [294] Zamarrón C, Romero PV, Rodríguez JR, et al. Oximetry spectral analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Clin Sci*. 1999; 97:467-73.
- [295] Cohen ME, Hudson DL, Deedwania PC. Applying continuous chaotic modeling to cardiac signals. *IEEE Eng Med Biol*. 1996; 15:97-102.
- [296] Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH. Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology*. 1993; 78:683-92.
- [297] 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.
- [298] Del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, et al. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Artif Intell Med*. 2006; 37:111-18.
- [299] 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.
- [300] Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEEE Transactions on Information Theory*. 1976; 22:75-81.
- [301] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. Assessment of four statistical pattern recognition techniques to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis from nocturnal oximetry. *Med Eng and Phys*. 2009; 31:971-8.



- 
- [302] Jobson JD. Applied multivariate data analysis. Volume I: Regression and experimental design. New York, Springer-Verlag; 1991.
- [303] 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.
- [304] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. Utility of multilayer perceptron neural network classifiers in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry. *Computer Methods and Programs Biomed*. 2008; 92:79-89.
- [305] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. Radial basis function classifiers to help in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry. *Med Biol Eng Comput*. 2008; 46:323-32.
- [306] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. The classification of oximetry signals using bayesian neural networks to assist in the detection of obstructive sleep apnoea syndrome. *Physiol Meas*. 2010; 31:375-94.
- [307] Almazaydeh L, Faezipour M, Elleithy KA. Neural network system for detection of obstructive sleep apnea through SpO2 signal features. *IJACSA*. 2012; 3(5).
- [308] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. A classification algorithm based on spectral features from nocturnal oximetry and support vector machines to assist in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009; 5547-50.
- [309] Hang LW, Wang HL, Chen JH, et al. Validation of overnight oximetry to diagnose patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:24-37.
- [310] Sánchez-Morillo D, López-Gordo MA, León A. Novel multiclass classification for home-based diagnosis of sleep apnea hypopnea syndrome. *Expert Syst. Appl*. 2014; 41:1654-62.
- [311] Ayappa I, Norman RG, Suryadevara M, et al. Comparison of limited monitoring

- using a nasal-cannula flow signal to full polysomnography in sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004; 27:1171-9.
- [312] De Almeida FR, Ayas NT, Otsuka R, et al. Nasal pressure recordings to detect obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2006; 10:62-9.
- [313] Caseiro P, Fonseca-Pinto R, Andrade A. Screening of obstructive sleep apnea using Hilbert–Huang decomposition of oronasal airway pressure recordings. *Med Eng Phys*. 2010; 32:561-8.
- [314] Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D, et al. Linear and nonlinear analysis of airflow recordings to help in sleep apnoea-hypopnoea syndrome diagnosis. *Physiol. Meas*. 2012; 33:1261-75.
- [315] Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Marcos JV, et al. Pattern recognition in airflow recordings to assist in the sleep apnoea-hypnoea syndrome diagnosis. *Med Biol Eng Comput*. 2013; 51:1367-80.
- [316] Pang KP et al. A comparison of polysomnography and the SleepStrip in the diagnosis of OSA. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2006; 135, 265–268.
- [317] Nakano H, et al. Validation of a single-channel airflow monitor for screening of sleep-disordered breathing. *Eur. Respir. J*. 2008; 32, 1060–1067.
- [318] Rofail LM, Wong KK, Unger G, et al. Comparison between a single-channel nasal airflow device and oximetry for the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010; 33:1106-14.
- [319] Rofail LM, Wong KK, Unger G, et al. The utility of single-channel nasal airflow pressure transducer in the diagnosis of OSA at home. *Sleep*. 2010; 33:1097-105.
- [320] Crowley KE, Rajaratnam SM, Shea SA, et al. Evaluation of a single-channel nasal pressure device to assess obstructive sleep apnea risk in laboratory and home environments. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9:109-16.
- [321] Grover SS, Pittman SD. Automated detection of sleep disordered breathing using a nasal pressure monitoring device. *Sleep Breath*. 2008; 12:339-45.

- 
- [322] Yue H, Lin Y, Wu Y, et al. Deep Learning for Diagnosis and Classification of Obstructive Sleep Apnea: A Nasal Airflow-Based Multi-Resolution Residual Network. *Nature and Science of Sleep*. 2021; 13 361–373.
- [323] Rosen CL, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratorybased polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep*. 2012; 35, 757–767.
- [324] Shokouejinejad M, et al. Sleep apnea: a review of diagnostic sensors, algorithms, and therapies. *Physiol. Meas.* 2017; 38, R204–R252.
- [325] Baltzan MA, Verschelden P, Al-Jahdali H, et al. Accuracy of oximetry with thermistor (OxiFlow) for diagnosis of obstructive sleep apnea and hypopnea. *Sleep*. 2000; 1;23:61-9.
- [326] Ward KL, McArdle N, James A, et al. A comprehensive evaluation of a two-channel portable monitor to "Rule in" obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015; 11:433-44.
- [327] Series F, Marc I, Cormier Y, et al. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1993; 119:449-53.
- [328] Gyulay S, Olson LG, Hensley MJ, et al. A comparison of clinical assessment and home oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147:50-3.
- [329] Jobin V, Mayer P, Bellemare F. Predictive value of automated oxygen saturation analysis for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnoea in a home-based setting. *Thorax*. 2007; 62:422-7.
- [330] Sano K, Nakano H, Ohnishi Y, et al. Screening of sleep apnea/hypopnea syndrome by home pulse oximetry. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1998; 36:948-52.
- [331] Olson LG, Ambrogetti A, Gyulay G. Prediction of sleep-disordered breathing

- by unattended overnight oximetry. *J Sleep Res.* 1999; 8:51-5.
- [332] Rey J, Fernández MC, Meijide L, et al. Eficacia de la pulsioximetría en el diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño en un estudio poblacional. *Aten primaria.* 2003; 32:144-9.
- [333] Kirk VG, Bohn SG, Flemons WW, et al. Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children. *Chest.* 2003; 124:1702-8.
- [334] Niijima K, Enta K, Hori H, et al. The usefulness of sleep apnea syndrome screening using a portable pulse oximeter in the workplace. *J Occup Health.* 2007; 49:1-8.
- [335] Ruiz-López FJ, Fernández-Suárez B, Guardiola-Martínez J, et al. Quality control of the ambulatory polygraphy using automatic analysis. *Chest.* 2009; 135:194-200.
- [336] Nigro CA, Dibur E, Malnis S, et al. Validation of ApneaLink Ox™ for the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2013; 17:259-66.
- [337] Schlotthauer G, Di Persia LE, Larrateguy LD. Screening of obstructive sleep apnea with empirical mode decomposition of pulse oximetry. *Med Eng Phys.* 2014; 36:1074-80.
- [338] 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 apnea-hipopnea index measured during laboratory polysomnography? *BMJ Open.* 2015; 5:007956.
- [339] Ernst G, Bosio M, Salvado A, et al. Comparative study between sequential automatic and manual home respiratory polygraphy scoring using a three-channel device: impact of the manual editing of events to identify severe obstructive sleep apnea. *Sleep Disord.* 2015; 2015:314534.
- [340] Cho JH, Kim HJ. Validation of ApneaLink™ Plus for the diagnosis of sleep apnea. *Sleep Breath.* 2017; 21, 799–807.

- 
- [341] Gutierrez-Tobal GC, Alvarez D, Crespo A, et al. Evaluation of Machine-Learning Approaches to Estimate Sleep Apnea Severity From At-Home Oximetry Recordings. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2019; 23(2):882-892. Epub 2018 Apr 5.
- [342] Gutierrez Tobal G, Alvarez D, Vaquerizo F, et al. Ensemble-learning regression to estimate sleep apnea severity using at-home oximetry in adults. *Applied Soft Computing.* 2021; 11:107827.
- [343] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al, for AASM. 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.
- [344] Yin M, Miyazaki S, Itasaka Y, et al. A preliminary study on application of portable monitoring for diagnosis of obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx.* 2005; 32:151-6.
- [345] Masa Jiménez JF, Barbé Illa F, Capote Gil F, et al.; Working Group. Recursos y demoras en el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol.* 2007; 43(4):188-98.
- [346] 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.
- [347] Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez 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, 636–646.
- [348] Gutierrez-Tobal GC, Alvarez D, Crespo A, et al. Evaluation of Machine-Learning Approaches to Estimate Sleep Apnea Severity From At-Home Oximetry Recordings. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2019; 23(2):882-892. Epub 2018 Apr 5.
- [349] Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Vaquerizo-Villar F, et al. Ensemble-learning regression to estimate sleep apnea severity using at-home oximetry in adults.

- Applied Soft Computing. 2021; 111:107827.
- [350] Redline S, Sanders MH, Lind BK, 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.
- [351] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. 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; 15;13(3):479-504.
- [352] Xie B, Minn H. Real-time sleep apnea detection by classifier combination. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 2012, 16, 469–477.
- [353] Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001; 954, pp. 245-267.
- [354] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart Circ.* 2000; 274:2039-49.
- [355] Aurora, RN, Swartz R & Punjabi NM. Misclassification of OSA severity with automated scoring of home sleep recordings. *Chest*. 2015; 147(3), 719–727.
- [356] Yu L, Liu H. Efficient feature selection via analysis of relevance and redundancy. *J Mach Learn Res.* 2004; 5:1205-24.
- [357] Álvarez D, Cerezo-Hernández A, Crespo A, et al. A machine learning-based test for adult sleep apnoea screening at home using oximetry and airflow. *Scientific Reports* 2020; 10:5332.
- [358] Jobson JD. *Applied Multivariate Data Analysis. Volume II: Categorical and Multivariate Methods.* New York, NY: Springer-Verlag; 1991.
- [359] Bishop CM. *Pattern recognition and machine learning.* Springer, New York, 2006.
- [360] Zhang GP, Patuwo BE, Hu MY. A simulation study of artificial neural networks

- for nonlinear time-series forecasting. *Comput. Oper. Res.* 2001; 28:381–396.
- [361] Yao XJ, Panaye A, Doucet JP, et al. Comparative study of QSAR/QSPR correlations using support vector machines, radial basis function neural networks, and multiple linear regression. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2004; 44(4):1257-66.
- [362] Smola AJ and Schölkopf B. A tutorial on support vector regression. *Stat Comput.* 2004; 14:199-222.
- [363] Dormann CF, Elith J, Bacher S, et al. Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance. *Ecography.* 2013; 36:027–046.
- [364] Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*, 1993; 16:118-122.
- [365] Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* 1996; 9:117-24.
- [366] Rojas R. *Neural networks. A systematic introduction.* Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 1996.
- [367] Zhang GP. Neural networks for classification: a survey. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cibernetics, Part C.* 2000; 30:451–462.
- [368] Hush DR, Horne BG. Progress in supervised neural networks. *IEEE Signal Process. Mag.* 1993; 10:8–39.
- [369] Álvarez D, Alonso-Álvarez ML, Gutiérrez-Tobal, et al. Automated screening of children with obstructive sleep apnea using nocturnal oximetry: An alternative to respiratory polygraphy in unattended settings. *J. Clin. Sleep Med.* 2017; 13, 693–702.
- [370] Hornik K. Approximation capabilities of multilayer feedforward networks. *Neural Networks.* 1991; 4:251–257.
- [371] Vapnik VN. An overview of statistical learning theory. *IEEE Trans. Neural*

- Netw. 1999; 10, 988–999.
- [372] Khandoker AH, Palaniswami M, Karmakar KC. Support vector machines for automated recognition of obstructive sleep apnea syndrome from ECG recordings. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 2009; 13:37-48.
- [373] Khandoker AH, Karmakar CK & Palaniswami M. Automated recognition of patients with obstructive sleep apnoea using wavelet-based features of electrocardiogram recordings. *Comput. Biol. Med.* 2009; 39, 88–96.
- [374] Bossuyt PM, et al. for the STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Radiology.* 2015; 277, 826–832.
- [375] Hui DS, Ng SS, To K-W, et al. A randomized controlled trial of an ambulatory approach versus the hospital-based approach in managing suspected obstructive sleep apnea syndrome. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):45901.
- [376] Bruyneel M, Libert W, Ameye L, et al. Comparison between home and hospital set-up for unattended home-based polysomnography: a prospective randomized study. *Sleep Med.* 2015; 16:1434–1438.
- [377] Nomura K, Kaji R, Iwata S, et al. A flexible proximity sensor formed by duplex screen/screen-offset printing and its application to non-contact detection of human breathing. *Sci. Rep.* 2016; 6:19947.
- [378] Bagai K. Obstructive sleep apnea, stroke, and cardiovascular diseases. *Neurologist.* 2010; 16:329-39.
- [379] Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2016; 197:259-67.
- [380] Siwasaranond N, Nimitphong H, Saetung S, et al. Shorter sleep duration is associated with poorer glycemic control in type 2 diabetes patients with untreated sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2016; 20:569-74.



- [381] Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep apnea and cancer: Analysis of a nationwide population sample. *Sleep*. 2016; 39:1493-1500.
- [382] Behar JA, Palmius N, Zacharie S, et al. Single-channel oximetry monitor versus in-lab polysomnography oximetry analysis: does it make a difference? *Physiol Meas*. 2020; 41(4):044007.
- [383] Series F, Kimoff RJ, Morrison D, et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2005; 127:1507-14.
- [384] Hoppenbrouwer XLR, Rollinson AU, Dunsmuir D, et al. Night to night variability of pulse oximetry features in children at home and at the hospital. *Physiol. Meas*. 2021; 42:104003.
- [385] Seo MY, Hwang SJ, Nam KJ, et al. Significance of sleep stability using cardiopulmonary coupling in sleep disordered breathing. *Laryngoscope*. 2020; 130, 2069–2075.
- [386] Álvarez D, Hornero R, Abásolo D, et al. Nonlinear measure of synchrony between blood oxygen saturation and heart rate from nocturnal pulse oximetry in obstructive sleep apnoea syndrome. *Physiol Meas*. 2009; 30:967–982.
- [387] Erdenebayar U, Kim YJ, Park J-U, et al. Deep learning approaches for automatic detection of sleep apnea events from an electrocardiogram. *Comput. Methods Programs Biomed*. 2019; 180, 105001.
- [388] Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: The Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur. Heart. J*. 2019; 40:1149-1157.
- [389] Linz D, Colling S, Nußstein W, et al. Nocturnal hypoxemic burden is associated with epicardial fat volume in patients with acute myocardial infarction. *Sleep Breath*. 2018; 22:703-711.
- [390] Kulkas A, Tiihonen P, Eskola K, et al. Novel parameters for evaluating severity

- of sleep disordered breathing and for supporting diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *J. Med. Eng. Technol.* 2013a; 37(2):135-143.
- [391] Barroso-García V, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Goza L, et al. Usefulness of recurrence plots from airflow recordings to aid in paediatric sleep apnoea diagnosis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020; 183:105083.
- [392] Barroso-García V, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Goza L, et al. Bispectral analysis of overnight airflow to improve the pediatric sleep apnea diagnosis. *Comput. Biol. Med.* 2021a; 129:104167.
- [393] Barroso-García V, Gutiérrez-Tobal GC, Gozal D, et al. Wavelet analysis of overnight airflow to detect obstructive sleep apnea in children. *Sensors.* 2021b; 21(4):1491.
- [394] Jiménez-García J, Gutiérrez-Tobal GC, García M, et al. Assessment of airflow and oximetry signals to detect pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome using AdaBoost. *Entropy.* 2020; 22(6):670.
- [395] Jiménez-García J, García M, Gutiérrez-Tobal GC, et al. A 2D convolutional neural network to detect sleep apnea in children using airflow and oximetry. *Comput. Biol. Med.* 2022; 147:105784.
- [396] Poupard L, Philippe C, Goldman MD, et al. Novel mathematical processing method of nocturnal oximetry for screening patients with suspected sleep apnoea syndrome. *Sleep Breath.* 2012; 16:419-25.
- [397] Faust O, Hagiwara Y, Hong TJ, et al. Deep learning for healthcare applications based on physiological signals: A review. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018; 161:1-13.
- [398] Mostafa SS, Mendonça F, Ravelo-García AG, et al. A systematic review of detecting sleep apnea using deep learning. *Sensors.* 2019; 19(22):1-26.
- [399] Mostafa SS, Mendonça F, Ravelo-García AG, et al. Multi-objective hyperparameter optimization of convolutional neural network for obstructive sleep apnea detection. *IEEE Access* 2020a; 8:129586-129599.

- 
- [400] Mostafa SS, Baptista D, Ravelo-García AG, et al. Gree dy base d convolutional neural network optimization for detecting apnea. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020b; 197:105640.
- [401] Bernardini A, Brunello A, Gigli GL, et al. AIOSA: An approach to the automatic identification of obstructive sleep apnea events based on deep learning. *Artif. Intell. Med.* 2021; 118:102133.
- [402] Nikkonen S, Afara IO, Leppänen T, et al. Artificial neural network analysis of the oxygen saturation signal enables accurate diagnostics of sleep apnea. *Sci. Rep.* 2019; 9:13200.
- [403] Leino A, Nikkonen S, Kainulainen S, et al. Neural network analysis of nocturnal SpO<sub>2</sub> signal enables easy screening of sleep apnea in patients with acute cerebrovascular disease. *Sleep Med.* 2021; 79:71e78.
- [404] Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, et al. A convolutional neural network architecture to enhance oximetry ability to diagnose pediatric obstructive sleep apnea. *IEEE J. Biomed. Health Inf.* 2021; 25(8):2906-2916.
- [405] Deviaene M, Testelmans D, Borzee P, et al. Feature Selection Algorithm based on Random Forest applied to Sleep Apnea Detection. In *Proceedings of the 2019 41st Annual International Conference of the IEEE in EMBC.* 2019; 2580–2583.
- [406] Li K, Pan W, Li Y et al. A method to detect sleep apnea based on deep neural network and hidden Markov model using single-lead ECG signal. *Neurocomputing.* 2018; 294, 94–101.
- [407] Haidar R, Koprinska I, Jeffries B. Sleep Apnea Event Prediction Using Convolutional Neural Networks and Markov Chains. In *Proceedings of the 2020 IJCNN, UK.* 2020; 1–8.
- [408] Pathinarupothi RK; Rangan ES, Gopalakrishnan EA et al. Single sensor techniques for sleep apnea diagnosis using deep learning in proceedings of the 2017 IEEE ICHI, Park City, UT, USA. 2017; 524–529.
- [409] Sharan RV, Berkovsky S, Xiong H et al. ECG-Derived Heart Rate Variability

- Interpolation and 1-D Convolutional Neural Networks for Detecting Sleep Apnea. In Proceedings of the 2020 42nd Annual International Conference of the IEEE EMBC, Montreal, QC, Canada. 2020; 637–640.
- [410] Wong KK, Jankelson D, Reid A, et al. Diagnostic test evaluation of a nasal flow monitor for obstructive sleep apnea detection in sleep apnea research. *Behav. Res. Methods*. 2008; 40(1):360–366.
- [411] BaHammam A, Sharif M, Gacuan DE, et al. Evaluation of the accuracy of manual and automatic scoring of a single airflow channel in patients with a high probability of obstructive sleep apnea. *Med. Sci. Monit*. 2011; 17:MT13–MT19.
- [412] Ayappa I, Norman RG, Seelall V, et al. Validation of a self-applied unattended monitor for sleep disordered breathing. *J. Clin. Sleep Med*. 2008; 4, 26–37.
- [413] Masdeu MJ, Ayappa I, Hwang D, et al. Impact of clinical assessment on use of data from unattended limited monitoring as opposed to full-in lab PSG in sleep disordered breathing. *J. Clin. Sleep Med*. 2010; 6, 51–58.
- [414] de Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009; 135(2):330-336.
- [415] Gantner D, Ge JY, Li LH, et al. Diagnostic accuracy of a questionnaire and simple home monitoring device in detecting obstructive sleep apnoea in a Chinese population at high cardiovascular risk. *Respirology*. 2010; 15(6):952-60. Epub 2010 Jul 6.
- [416] Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ et al. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol*. 2001; 54:774-81.
- [417] Rotenberg B, George C, Sullivan K, et al. Wait times for sleep apnea care in Ontario: a multidisciplinary assessment. *Can. Respir. J*. 2010; 17(4):170-4.
- [418] Perry S, Ronksley PE, Jenny Kelly J, et al. Effect of interventions to reduce wait times for diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing in adults: A

systematic review. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2021; 6:1, 41-48.

- [419] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3:310-8.