



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE INGENIERÍAS INDUSTRIALES

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**Caracterización de la carga de hipoxia
mediante procesado automático de la señal de
oximetría nocturna en pacientes con apnea
obstructiva del sueño y su relación con la
mortalidad**

AUTOR:

D. Fernando Cagigas Villar

TUTORES:

D. Daniel Álvarez González

D. Tomás Ruiz Albi

Valladolid, julio de 2024

*A mi abuelo José Manuel,
mi mayor inspiración para ser el mejor
y más honrado profesional posible.*

Agradecimientos

Este trabajo supone el culmén de cuatro años formativos, razón por la cuál no pretendo limitar los agradecimientos a lo que ha sido la elaboración del trabajo, sino a estos cuatro años en los que he estado al lado de fantásticos camaradas, a los cuales quiero agradecer en primer lugar su compañía en el proceso de convertirnos Ingenieros Biomédicos por la Universidad de Valladolid. Proceso, en el que no solo estuvieron los compañeros de clase, sino mis amigos del Colegio San José o el equipo de baloncesto de la Uva, con la suerte de aunar en todo ello a Sergio Manso, se me harán extraños mis siguientes pasos sin él como compañero.

Agradecer a mi familia, por hacer todo lo posible por que en estos cuatro años, pudiera dedicarme en exclusiva a mis estudios y aficiones, sacrificando de vuestro de tiempo por ello, especialmente mi madre y mi abuelo Francisco. Agradecer a mis hermanos Carlos y Nacho, por su comprensión y apoyo, con paciencia pero con inmensas ganas espero que llegue el momento de leer vuestros trabajos, ojalá esto os sirva de inspiración.

Quisiera también dar las gracias a mí familia por ser claros ejemplos de lo que es ser un profesional honrado y trabajador, pero sobretodo apasionado por lo que hace, como mis tíos, abuelos y mi padre. En especial a mí abuelo José Manuel, al cual este trabajo va dedicado. No me olvido de mis dos abuelas, Gloria y Lola, que no han podido preocuparse más por mi y haberme cuidado más.

Por último, agradecer a Daniel Álvarez, por saber entender mis peculiaridades, cabezonería y gustos en lo que al trabajo respecta, y por despertar en mí la pasión por la medicina computacional, cambiando a bien mi perspectiva y enfoque para mí recién comenzada carrera profesional, mucho antes de que esté trabajo empezara.

Gracias a todos.

Índice general

Agradecimientos	4
Lista de Acrónimos	17
Resumen y Abstract	20
1. Introducción	23
1.1. Introducción	23
1.2. Estructura del Documento	24
1.3. Apnea Obstructiva del Sueño (AOS)	26
1.3.1. Contextualización de la AOS	26
1.3.2. Epidemiología e Importancia	27
1.3.3. Fisiopatología y Clínica	28
1.4. Oximetría y Limitaciones del Diagnóstico Convencional	30
1.4.1. Diagnóstico convencional	30
1.4.2. Oximetría	32
1.5. Evolución y nuevas tendencias del enfoque diagnóstico	34
1.6. Morbilidades de la AOS	36
1.6.1. Morbilidades	36
1.7. Mortalidad	45
1.7.1. Parámetros relacionados con la muerte	46
2. Hipotesis y Objetivos	49
2.1. Hipotesis	49
2.2. Objetivos	50

2.2.1. Objetivo General	50
2.2.2. Objetivos específicos	50
3. Materiales y métodos	51
3.1. Materiales	51
3.1.1. Población de estudio. Tamaño muestral	51
3.1.2. Estructura de la base de datos. Variables incluidas en el estudio.	53
3.2. Metodología	56
3.2.1. Preprocesado	56
3.2.2. Caracterización de la señal de oximetría	59
3.2.3. Selección de variables	67
3.2.4. Técnicas de <i>Machine Learning</i>	72
3.2.5. Modelo de clasificación binaria principal: Random Forest . . .	73
3.2.6. Enfoques alternativos de <i>Machine Learning</i> para clasificación binaria	77
3.2.7. Optimización de hiperparámetros	82
3.3. Análisis estadístico	84
3.3.1. Partición del conjunto de datos	84
3.3.2. Análisis descriptivo de los datos y estadísticos calculados . . .	87
3.3.3. Pruebas estadísticas	89
3.3.4. Métricas de rendimiento	91
3.3.5. Análisis de supervivencia	93
4. Resultados	95
4.1. Análisis descriptivo de la población de estudio	95
4.1.1. Estadísticas sociodemográficas, antropométricas y comorbili- dades	95
4.1.2. Cuestionarios Calidad de vida y sueño.	103
4.1.3. Índices polisomnográficos	106
4.1.4. Índices de carga de hipoxia	111
4.1.5. Análisis de la correlación entre las variables de cuantificación de la gravedad de las apneas	115
4.2. Análisis de supervivencia	117

4.3.	Diseño de los modelos. Variables seleccionadas y optimización de hiperparámetros	122
4.3.1.	Regresión Logística	122
4.3.2.	Support Vector Machine	124
4.3.3.	Perceptrón Multicapa	126
4.3.4.	Random Forest	128
4.4.	Métricas de rendimiento de los modelos	143
5.	Discusión	145
5.1.	Análisis estadístico.	145
5.1.1.	Estadísticas sociodemográficas, antropométricas y comorbilidades	145
5.1.2.	Cuestionarios de calidad de vida y sueño	146
5.1.3.	Índices polisomnográficos	146
5.1.4.	Índices de carga de hipoxia	147
5.2.	Discusión del análisis de supervivencia	147
5.2.1.	Implicaciones de los resultados	148
5.3.	Modelos predictivos de mortalidad	148
5.3.1.	Variables seleccionadas	149
5.3.2.	Resultados de la optimización	149
5.3.3.	Implicaciones clínicas de los modelos predictivos	149
5.3.4.	Rendimiento de los modelos	150
5.4.	Comparación con el estado del arte.	151
5.5.	Importancia del Trabajo de Fin de Grado (TFG)	154
5.5.1.	Aportaciones significativas	154
5.5.2.	Limitaciones del estudio	154
5.5.3.	Implicaciones clínicas y futuras direcciones	155
6.	Conclusiones	157
6.1.	Principales hallazgos	157
6.2.	Conclusión final	158
A.	Código preprocesado y extracción de índices	159

B. Código selección de variables mediante algoritmos genéticos	173
C. Código para el balanceo de clases	187
C.1. Funcion para balancear las clases utilizando k-means	187
D. Código para la optimización de hiperparámetros	189
E. Código para la creación de las curvas de supervivencia	197
Bibliografía	201

Índice de figuras

3.1. Ejemplo de señal PSG sin ser filtrada	58
3.2. Ejemplo de señal PSG filtrada	59
3.3. Ejemplos de curvas de saturación de oxígeno (SaO_2) para el cálculo del HL.	61
3.4. Curva de (SaO_2) con área de desaturación para el cálculo del SIT con umbral 60 % perteneciente al artículo de Kirby et al.	62
3.5. Superposición de señales con las diversas ventanas	64
3.6. Curva de desaturación promedio y ventana de búsqueda obtenida por Martínez et al.	65
3.7. Curva de desaturación promedio y ventana de búsqueda obtenida por Martínez et al.	66
3.8. Diagrama de flujo básico del funcionamiento de un algoritmo genético	70
3.9. Estructura de un perceptrón multicapa, perteneciente al trabajo de Gomez et al.	80
3.10. Evolución del F1-Score medio y máximo, en función de las distintas configuraciones (combinaciones de hiperparámetros)	83
3.11. Evolución por intervalos para mejor visualización del F1-Score medio y máximo, donde cada intervalo muestra todas combinaciones posibles para un número concreto de árboles.	84
3.12. Partición del conjunto de datos	86
4.1. Distribución de Exitus y no Exitus por género	97
4.2. Distribución de Exitus y no Exitus por Edad	99
4.3. Distribución de frecuencias observada (A) y esperada (B) para el EPOC100	

4.4. Distribución de frecuencias observada (A) y esperada (B) para el HTA	101
4.5. Distribución de frecuencias observada (A) y esperada (B) para el Cáncer	102
4.6. Función de densidad y boxplot Latencia REM	107
4.7. Función de densidad y boxplot del IAH en fase no REM	108
4.8. Función de densidad y boxplot para la Saturación Media	108
4.9. Función de densidad y boxplot para la Saturación Mínima	109
4.10. Función de densidad y boxplot boxplot para el ID3	109
4.11. Función de densidad y boxplot boxplot para el CT90	110
4.12. Función de densidad y boxplot para el Hipoxic Burden con media por ventana	113
4.13. Función de densidad y boxplot para el Hipoxic Burden con media y desviación estándar por ventana	113
4.14. Función de densidad y boxplot para el Hipoxic Load con media por umbral	114
4.15. Función de densidad y boxplot para el Hipoxic Load con máximo por umbral	114
4.16. Función de densidad y boxplot para el SIT90	115
4.17. Mapa de calor de la matriz de correlación	116
4.18. Curva Kaplan-Meier para el Hypoxic Burden con ventana tradicional	119
4.19. Curva Kaplan-Meier para el Hypoxia Load usando la saturación máxi- ma como umbral	119
4.20. Curva Kaplan-Meier de el Hypoxia Load usando la saturación media como umbral	120
4.21. Curva Kaplan-Meier para el SIT90	120
4.22. Curva Kaplan-Meier para el IAH en fase no REM	121
4.23. Curva Kaplan-Meier para el CT90	121
4.24. Frecuencia de aparición de las variables con umbral de importancia media para el modelo regresión sin balanceo entre clases	123
4.25. Frecuencia de aparición de las variables con umbral de importancia media para el modelo de regresión con balanceo entre clases	123
4.26. Evolución del algoritmo genético para SVM sin balanceo	124
4.27. Evolución del algoritmo genético para SVM balanceado	125

4.28. (a): Función de factibilidad para SVM no balanceado, (b): Función de pérdida para SVM no balanceado, (c): Función de factibilidad para SVM balanceado, (d): Función de pérdida para SVM balanceado . . .	126
4.29. Evolución del algoritmo genético para el MLP sin balanceo	127
4.30. Evolución del algoritmo genético para el MLP con balanceo	128
4.31. Árbol de decisión 1 sin grupos balanceados. Variables: x3 - IMC, x12 - IAH, x19 - CT90, x34 - PitI4, x42 - Comorbilidad con Cáncer, x47 - HL max, x48 - HL media	130
4.32. Árbol de decisión 2 sin grupos balanceados. Variables: x1 - edad, x9 - Latencia Rem, x21 - qsqI1, x26- EuroQolP1, x30 - EuroQolP5, x42 - cCancer, x46 - HBt, x47 - HL max, x52 - SIT80.	131
4.33. Árbol de decisión 3 sin grupos balanceados. Variables: x1 - edad, x4 - Variable4, x15 - Variable15, x19 - Variable19, x32 - Variable32, x38 - Variable38, x41 - Variable41.	132
4.34. Árbol de decisión 4 sin grupos balanceados. Variables: x1 - edad, x6 - Fase2, x20 - EpTot, x22 - qsqI2, x24 - qsqI4, x30 - EuroQolP5, x51 - SIT70, x52 - SIT80.	133
4.35. Árbol de decisión 5 sin grupos balanceados. Variables: x1 - edad, x27 - EuroQolP2, x38 - Variable38, x45 - HBt, x52 - SIT80, x53 - Variable53.	134
4.36. Árbol de decisión con grupos balanceado 1. Variables: x3 - IMC, x4 - Latencia, x7 - Fase3, x19 - CT90, x42 - cCancer.	135
4.37. Árbol de decisión con grupos balanceados 2. Variables: x1 - edad, x4 - Latencia, x19 - CT90, x51 - SIT70.	136
4.38. Árbol de decisión con grupos balanceados 3. Variables: x1 - edad, x7 - Fase3, x23 - qsqI3, x38 - cEPOC, x53 - SIT90.	136
4.39. Árbol de decisión con grupos balanceados 4. Variables: x22 - qsqI2, x24 - qsqI4, x39 - cHTA, x48 - HL media.	137
4.40. Árbol de decisión con grupos balanceados 5. Variables: x1 - edad, x9 - Lat.Rem, x30 - EuroQolP5, x42 - cCancer, x51 - SIT70.	137
4.41. Importancia de las variables en el margen para el modelo no balanceado, mediante el incremento del margen de clasificación.	139

4.42. Importancia de las variables en el error delta para el modelo no balanceado, calculada en el error delta.	140
4.43. Importancia de las variables en el margen para el modelo balanceado	141
4.44. Importancia de las variables en el error delta para el modelo balanceado	142

Índice de cuadros

3.1. Distribución de los grupos de exitus	55
3.2. Características demográficas y prevalencia de comorbilidades en la población de estudio	56
3.3. Resumen de la partición de los datos y distribución de individuos clase <i>exitus</i>	86
4.1. Estadísticas descriptivas generales	95
4.2. Causas de exitus observadas	96
4.3. Distribución de Exitus por género	97
4.4. Estadísticas descriptivas para Exitus (N= 21	98
4.5. Estadísticas descriptivas para pacientes para el grupo Exitus (N = 392)	98
4.6. Características demográficas y prevalencia de comorbilidades	99
4.7. Resultados de los cuestionarios de calidad de vida (EuroQol): conteo y porcentaje.	104
4.8. Resultados de los cuestionarios Epworth y QsQ (Quebec Sleep Questionnaire) para variables continuas: mediana, rango intercuartílico (IQR) y p-valores de la prueba Mann-Whitney U.	104
4.9. Resultados de los cuestionarios de sueño (Pittsburgh): conteo y porcentaje.	105
4.10. Índices polisomnográficos, mediana y rango intercuartílico, con resultados del test de Mann-Whitney U	106
4.11. Índices de hipoxemia: Mediana e IQR	112
4.12. P-valores obtenidos del análisis de regresión de Cox.	118
4.13. Hiperparámetros óptimos para modelos no balanceados y balanceados	125

4.14. Hiperparámetros óptimos para los dos modelos de Random Forest balanceado y no balanceado.	128
4.15. Resultados de los modelos (Parte 1)	143
4.16. Resultados de los modelos	143

Lista de Acrónimos

TFG Trabajo de Fin de Grado

TST Tiempo total de sueño

SIT Saturation Impairment Time

AOS Apnea Obstructiva del Sueño

SAOS Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

CPAP Presión positiva continua en la vía respiratoria

IAH Índice de Apnea-Hipoapnea

HB Hypoxic Burden

HBt Hypoxic Burden usando la ventana tradicional

HBm Hypoxic Burden usando la ventana con la duración media de desaturación a cada lado de la marca de final de evento

HBmd Hypoxic Burden usando la ventana con la duración media de desaturación más dos desviaciones estándar a cada lado de la marca de final de evento

DSI Desaturation Severity Index

RL Regresión Logística

HL Hypoxia Load

REM Movimientos oculares rápidos

- OHS** Síndrome de Hipoventilación por obesidad
- SDB** Sleep Disordered Breathing
- IMC** Índice de masa corporal
- AVAC** Año de vida ajustado por calidad
- ACS** Apnea Central del sueño
- SEPAR** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- TRT** Tiempo Total Gráfica
- PSG** Polisomnografía
- ODI** Índice de Desaturación de Oxígeno
- CT90** Tiempo de sueño con SpO₂ (Saturación arterial de oxígeno) por debajo del 90 %
- ID** Índice de Desaturación
- SIT** Saturation Impairment Time
- SIT90** Saturation Impairment con SaO₂ por debajo del 90 %
- SIT80** Saturation Impairment con SaO₂ por debajo del 80 %
- SIT70** Saturation Impairment con SaO₂ por debajo del 70 %
- SIT60** Saturation Impairment con SaO₂ por debajo del 60 %
- SIT50** Saturation Impairment con SaO₂ por debajo del 50 %
- OSA** Obstructive Sleep Apnea
- HRC** Hypoxic Respiratory Component
- ACV** Accidente cerebrovascular
- FA** Fibrilación Auricular

EPOC Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

HTA Hipertensión Arterial

DM Diabetes Mellitus

MLP Perceptrón Multicapa

SVM Support Vector Machine

LR+ Likelihood Ratio Positivo

LR- Likelihood Ratio Negativo

PPV Valor Predictivo Positivo

NPV Valor Predictivo Negativo

RF Random Forest

MLP Red Neuronal Perceptrón Multicapa

SVM Máquina Vector Soporte

RF Random Forest

F1 Score Media armónica de la precisión y la sensibilidad

ID3 Índice de desaturación del 3

SRAA Sistema renina-angiotensina-aldosterona

CT90 Tiempo acumulado con SaO₂ por debajo del 90 %

SaO₂ Saturación Arterial de Oxígeno

SpO₂ Saturación arterial medida por el pulsioxímetro

Resumen y Abstract

Resumen

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno prevalente asociado con un aumento de la mortalidad. Este estudio tiene como objetivo caracterizar la carga de hipoxemia mediante el procesamiento automático de señales de oximetría nocturna en pacientes con AOS y analizar su relación con la mortalidad. Se utilizaron datos de 420 pacientes con sospecha de AOS, empleando técnicas avanzadas de aprendizaje automático para crear modelos predictivos. La metodología incluyó el preprocesamiento de señales de oximetría, la selección de variables relevantes y la aplicación de modelos de aprendizaje automático, destacando Random Forest. Los resultados mostraron que los índices de carga de hipoxemia son robustos predictores de mortalidad, superando a las métricas tradicionales como el índice de Apnea-Hipopnea. En conclusión, la carga de hipoxemia medida automáticamente proporciona una herramienta más precisa para predecir la mortalidad en pacientes con AOS.

Palabras Clave

Apnea obstructiva del sueño, Hipoxemia, Mortalidad, Oximetría nocturna, Machine learning, Random Forest.

Abstract

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a prevalent disorder associated with increased mortality. This study aims to characterize the hypoxemia burden through the automatic processing of nocturnal oximetry signals in OSA patients and analyze its relationship with mortality. Data from a total of 420 patients were analyzed, employing advanced machine learning techniques to create predictive models. The methodology included preprocessing of oximetry signals, selection of relevant variables, and application of machine learning models, highlighting Random Forest. The results show that hypoxemia burden indices are robust predictors of mortality, outperforming traditional metrics such as the Apnea-Hypopnea Index. In conclusion, the automatically measured hypoxemia burden provides a more accurate tool for predicting mortality in OSA patients.

Keywords

Obstructive sleep apnea, Hypoxemia, Mortality, Nocturnal oximetry, Machine learning, Random Forest.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción

La Apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno crónico del sueño que se caracteriza por la obstrucción intermitente de las vías respiratorias superiores durante el sueño, causando episodios repetidos de apneas y disminución de oxígeno en la sangre. Los síntomas incluyen ronquidos fuertes, pausas respiratorias observadas, somnolencia diurna excesiva, fatiga e irritabilidad, afectando significativamente la calidad de vida de los pacientes y aumentando el riesgo de accidentes.

La AOS se asocia con problemas de salud a largo plazo, como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, diabetes tipo 2, trastornos metabólicos y depresión, debido a la hipoxemia intermitente y la activación del sistema nervioso simpático. A pesar de su impacto, sigue siendo infradiagnosticada y infratratada.

El tratamiento principal es la terapia con Presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP), junto con cambios en el estilo de vida, como perder peso y evitar el alcohol. En algunos casos, se utilizan dispositivos de avance mandibular o cirugía. La relación entre la AOS y mortalidad, es compleja; el Índice de Apnea-Hipoapnea (IAH) ha sido convencionalmente utilizado, pero presenta limitaciones. Otros índices dentro del contexto de la AOS cuya relación con la mortalidad también ha sido estudiada en los últimos años son los derivados de la señal de oximetría que incluyen el Tiempo acumulado con SaO_2 por debajo del 90% (CT90) o el Índice de Desaturación de

Oxígeno (ODI). Otros índices como el Hypoxic Burden (HB), Saturation Impairment Time (SIT), Desaturation Severity Index (DSI) y el Hypoxia Load (HL) han sido propuestos como predictores más robustos de la mortalidad cardiovascular, guardando una posible mayor relación con la mortalidad.

Por ello, es necesario mejorar la gestión y tratamiento de la AOS, con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones graves y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1.2. Estructura del Documento

La estructura del presente TFG está organizada como se indica a continuación, para garantizar una comprensión clara y coherente de los objetivos, metodologías, resultados y conclusiones del estudio.

Capítulo 1: Introducción

En este capítulo se presenta el contexto y la motivación del estudio, abordando los siguientes puntos:

- **Introducción:** Se describe el problema de la AOS y su relevancia clínica.
- **AOS:** Se detalla la definición, epidemiología, fisiopatología y clínica de la AOS.
- **Oximetría y Limitaciones del Diagnóstico Convencional:** Se discuten las técnicas actuales de diagnóstico y sus limitaciones.
- **Evolución y Nuevas Tendencias del Enfoque Diagnóstico:** Se exploran las innovaciones en el diagnóstico de la AOS.
- **Morbilidades y Mortalidad:** Se analiza la relación entre la AOS y diversas morbilidades, así como los parámetros relacionados con la mortalidad.

Capítulo 2: Hipótesis y Objetivos

Este capítulo establece las hipótesis y objetivos del estudio:

- **Hipótesis:** Se presentan las hipótesis que guían la investigación.

- **Objetivos Generales y Específicos:** Se definen los objetivos principales y específicos del estudio.

Capítulo 3: Materiales y Métodos

En este capítulo se describen los materiales y métodos utilizados para llevar a cabo el estudio:

- **Materiales:** Descripción de la base de datos utilizada, la población de estudio y el tamaño muestral.
- **Metodología:** Detalle de los procedimientos de preprocesamiento, caracterización de la señal de oximetría, selección de variables y aplicación de técnicas de *Machine Learning*, incluyendo modelos predictivos y optimización de hiperparámetros.
- **Análisis Estadístico:** Explicación de los análisis descriptivos, pruebas estadísticas utilizadas para evaluar los datos y métricas para la evaluación de los modelos de *Machine Learning*.
- **Análisis de Supervivencia:** Métodos para estimar la probabilidad de supervivencia utilizando curvas de Kaplan-Meier.

Capítulo 4: Resultados

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos:

- **Análisis Descriptivo de la Población de Estudio:** Estadísticas sociodemográficas, antropométricas y de comorbilidades.
- **Cuestionarios de Calidad de Vida y Sueño:** Resultados de los cuestionarios aplicados.
- **Índices Polisomnográficos y de Hipoxemia:** Análisis de los índices relacionados con la gravedad de las apneas y la hipoxemia.
- **Análisis de Supervivencia:** Resultados de los modelos de supervivencia.

- **Modelos Predictivos:** Rendimiento y métricas de los modelos de *Machine Learning* utilizados.

Capítulo 5: Discusión

Este capítulo analiza e interpreta los hallazgos del estudio:

- **Análisis Estadístico:** Interpretación de los resultados estadísticos.
- **Discusión del Análisis de Supervivencia:** Implicaciones de los hallazgos en términos de supervivencia.
- **Resultados de los Modelos Predictivos:** Evaluación y comparación de los modelos utilizados.
- **Comparación con el Estado del Arte:** Comparación de los resultados con estudios previos.
- **Importancia del TFG:** Relevancia y aportaciones del trabajo.
- **Limitaciones :** Discusión de las limitaciones del estudio.

Capítulo 6: Conclusiones

El documento concluye con un resumen de los principales hallazgos, implicaciones clínicas, limitaciones del estudio y sugerencias para futuras investigaciones.

1.3. AOS

1.3.1. Contextualización de la AOS

La AOS se caracteriza por el colapso repetitivo de la vía aérea superior durante el sueño, lo que resulta en apneas (colapso completo) o hipopneas (colapso parcial). Este trastorno ha ganado atención debido a su impacto significativo en la salud neurocognitiva y cardiovascular. La AOS afecta la activación de los músculos dilatadores

y tejidos blandos, que son esenciales para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias durante el sueño. El cambio en la activación de estos músculos al inicio del sueño es un factor crítico en individuos susceptibles al colapso faríngeo [1, 2].

Los efectos secundarios de la AOS incluyen una amplia gama de problemas de salud. En el ámbito cardiovascular, la AOS se asocia con hipertensión arterial sistémica y pulmonar, insuficiencia cardíaca, síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular y otras arritmias [1–5]. Además, las complicaciones neurocognitivas abarcan accidentes cerebrovasculares y trastornos neuroconductuales [6]. Estos efectos se agravan por la desaturación de oxígeno, hipercapnia y fragmentación del sueño, lo que contribuye a consecuencias cardiovasculares, metabólicas y neurocognitivas.

Durante los episodios de apneicos o hipopneicos, la saturación de oxígeno arterial disminuye, lo que puede desencadenar despertares recurrentes, activación del sistema nervioso simpático y fragmentación del sueño. Esto está claramente asociado con el desarrollo de hipertensión sistémica, infartos de miocardio y una función neurocognitiva reducida, lo que disminuye la calidad de vida y aumenta el riesgo de accidentes de tráfico y laborales [7].

El Síndrome de Hipoventilación por obesidad (OHS), descrito por Bickelmann et al. en 1956, es una condición relacionada con la AOS y destaca la importancia de factores como la obesidad en el desarrollo de trastornos respiratorios del sueño [1]. Actualmente, la AOS se reconoce como el trastorno respiratorio del sueño más prevalente y clínicamente significativo, asociado con una variedad de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. La investigación en el campo de los trastornos respiratorios del sueño ha sido exhaustiva en los últimos años, aunque todavía es necesario comprender mejor los factores que contribuyen a la complejidad de la AOS y explorar nuevas vías de tratamiento para mejorar la gestión de este trastorno [1].

1.3.2. Epidemiología e Importancia

La AOS es una condición de salud de relevancia global con un impacto significativo en la calidad de vida de los afectados. En España, solo el 25 % de los pacientes recibe tratamiento, lo que refleja una brecha importante en la atención de esta condición [8]. Una revisión exhaustiva realizada por Benjafield et al. [9] estimó que aproximadamente mil millones de personas de 30 a 65 años están afectadas por la

AOS a nivel mundial, con 425 millones sufriendo de AOS moderada a grave. La prevalencia varía según el género y el grupo de edad, siendo más alta en hombres [9].

La prevalencia de la AOS en adultos varía entre el 9 % y el 38 % debido a diferentes criterios de diagnóstico y grupos de estudio. Es más común en hombres y su incidencia aumenta con la edad, alcanzando tasas significativas en la población anciana [10]. Factores de riesgo como la obesidad, la circunferencia del cuello, la menopausia, la neuropatía o miopatía, las estructuras anatómicas craneofaciales, los antecedentes familiares, el tabaquismo y la congestión nasal contribuyen a la AOS. También se observan diferencias raciales y genéticas, especialmente en países como China [9].

Los costes asociados con la AOS son significativos. En España, el tratamiento adecuado de la AOS podría ahorrar en promedio 777 euros por paciente, lo que subraya la importancia económica de una intervención temprana y efectiva [8]. En Italia, la carga económica anual de la AOS varía entre 10.7€ y 32.0€ mil millones, con los costes directos de atención médica representando la mayor parte del total [11]. En el Reino Unido, los costes anuales por paciente son de 10,645£ para pacientes no tratados y 9,672£ para pacientes tratados [12]. En los Estados Unidos, la carga económica de la AOS no diagnosticada en 2015 fue de 149.6 mil millones\$, incluyendo costes por productividad perdida, mayor riesgo de comorbilidades médicas y accidentes de tráfico [13].

En conclusión, la AOS está vinculada a la epidemia global de obesidad y al envejecimiento poblacional, presentando desafíos significativos para la salud pública. La brecha en el diagnóstico y tratamiento, especialmente en España, destaca la necesidad de mejorar la conciencia y la atención clínica. Los costes económicos considerables subrayan la urgencia de políticas de salud efectivas para abordar tanto la prevalencia como los impactos socioeconómicos de la AOS. La intervención temprana, no solo mejora la calidad de vida sino también contribuye a la sostenibilidad económica de los sistemas de salud.

1.3.3. Fisiopatología y Clínica

La AOS es un trastorno respiratorio prevalente caracterizado por el colapso intermitente y repetitivo de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Esto resulta en una reducción episódica (hipopnea) o cese completo (apnea) del flujo de

aire, a pesar del esfuerzo respiratorio continuo [2].

En los seres humanos, el tono de las vías respiratorias superiores es mantenido principalmente por la activación muscular y las estructuras de tejido blando, en contraste con otros mamíferos que poseen un soporte esquelético rígido. La evolución del habla ha incrementado la movilidad laríngea y la vulnerabilidad de las vías respiratorias superiores. La contracción de los músculos dilatadores, especialmente el músculo geniogloso, es crucial para mantener la permeabilidad de estas vías durante la inspiración. En individuos con AOS, la estrechez de las vías respiratorias superiores, a menudo causada por la deposición de grasa en áreas parafaríngeas y los músculos faríngeos, es común, así como las anomalías craneofaciales. Además, se observa una menor activación del músculo dilatador faríngeo, sugiriendo sistemas de soporte faríngeo deficientes. Otros factores, como el volumen pulmonar, también son importantes en la patogénesis de la AOS. La variabilidad individual en los mecanismos de control ventilatorio puede influir en el desarrollo de este trastorno [2, 14].

Otra hipótesis propone que los pacientes con AOS pueden experimentar lesiones o fatiga en los músculos dilatadores faríngeos debido al colapso repetitivo de las vías respiratorias superiores, perpetuando así la condición. Asimismo, se sugiere que las anomalías en la sincronización entre la contracción de estos músculos y el diafragma podrían predisponer al colapso de las vías respiratorias superiores, aunque la evidencia para esta teoría es limitada [2].

Las apneas obstructivas y las hipopneas generan cambios significativos en la presión intratorácica, hipoxemia intermitente y microdespertares (arousals), lo que provoca fragmentación del sueño y somnolencia excesiva diurna en individuos con AOS. La hipoxemia intermitente, especialmente acompañada de hipercapnia, activa el sistema nervioso simpático, contribuyendo significativamente a la elevación aguda y crónica de la presión arterial y a la asociación entre la AOS y la diabetes tipo 2. Esta hipoxemia repetitiva aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que puede contribuir a enfermedades vasculares, alteraciones metabólicas e inflamación asociadas con la AOS [2, 14].

La apnea del sueño debe considerarse ante la presencia de signos como obesidad, apneas presenciadas y ronquidos prominentes, que son indicadores clave de esta condición. Estos síntomas pueden acompañarse de fatiga, somnolencia diurna excesiva

y otros problemas, requiriendo un diagnóstico y manejo adecuados. Los síntomas clínicos juegan un papel crucial en la identificación de pacientes con AOS, aunque ninguno es patognomónico de la enfermedad [1].

El síntoma más común es el sueño no reparador, reportado en un 90 % de los pacientes, junto con somnolencia excesiva, fatiga, cansancio o falta de energía. Si bien algunos pacientes experimentan despertares con jadeos o sensación de asfixia, los despertares sin síntomas acompañantes son más típicos. El dolor de cabeza crónico matutino y el reflujo gastroesofágico nocturno son aproximadamente el doble de comunes en pacientes con AOS que en la población general. Sin embargo, la dificultad para conciliar el sueño es poco probable que sea causada por la AOS [2, 15]. Además, se reporta nocturia al menos dos veces por noche en el 37.4 % de los individuos con un IAH de al menos 20 por hora, comparado con el 25.6 % de aquellos con un IAH de menos de 20 por hora [16].

Los signos más comunes de AOS incluyen ronquido habitual, presente en el 50 % al 60 % de los afectados, y apneas presenciadas durante el sueño, presentes en el 10 % al 15 % de los pacientes con AOS. Esta última es el doble de común en comparación con la población sin AOS [14].

1.4. Oximetría y Limitaciones del Diagnóstico Convencional

1.4.1. Diagnóstico convencional

Para el diagnóstico de la AOS, se recomienda que los médicos realicen una revisión exhaustiva de los síntomas relacionados, incluyendo ronquidos, pausas respiratorias nocturnas, fatiga o somnolencia diurna excesiva. Esta etapa es crucial ya que los pacientes tienden a no informar activamente sobre sus problemas de sueño. Por ello, es necesario que los médicos inicien la conversación. Algunos cuestionarios clínicos específicos, como el de Berlín y STOP-Bang pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes que necesitan una evaluación adicional para la AOS. La Escala de Somnolencia de Epworth es comunmente empleada en la clínica para valorar la somnolencia [14].

La prueba diagnóstica estándar para la AOS es la Polisomnografía (PSG) nocturna supervisada en una unidad de sueño especializada, que mide parámetros del sueño y respiratorios, incluyendo flujo aéreo, movimientos respiratorios del tórax, saturación de oxígeno en sangre mediante pulsioximetría, registro de la actividad electroencefalográfica (EEG), el electrocardiograma (ECG), los movimientos oculares (EOG), la electromiografía (EMG) para evaluar el tono muscular, la posición corporal y medida de ronquidos con un micrófono, entre otros. Históricamente, la PSG en laboratorio ha sido el método de referencia, pero los altos costes y los largos tiempos de espera han impulsado el interés en alternativas que permitan el diagnóstico de la AOS en el domicilio utilizando monitores portátiles. Estas pruebas muestran una moderada sensibilidad y especificidad, aunque pueden subestimar la gravedad de los trastornos respiratorios, recomendándose la PSG en laboratorios del sueño para confirmar el diagnóstico en caso de alta sospecha clínica de padecer la enfermedad[17, 18].

En 1999, la Academia Americana de Medicina del Sueño estableció criterios diagnósticos basados en la detección de eventos respiratorios obstructivos durante el sueño, como apneas, hipopneas y despertares relacionados con eventos respiratorios. Las apneas se refieren a una pausa completa en la respiración que dura al menos 10 segundos durante el sueño. Esta interrupción en el flujo de aire ocurre a pesar de un esfuerzo continuo por respirar. Las apneas pueden durar entre 10 y 30 segundos, y en casos graves, pueden extenderse por un minuto o más, resultando en una disminución abrupta de la saturación de oxígeno en la sangre. Las hipopneas se refieren a una reducción parcial del flujo de aire que también dura al menos 10 segundos durante el sueño. Al igual que las apneas, las hipopneas contribuyen a la disminución de los niveles de oxígeno en la sangre y pueden llevar a despertares breves que interrumpen la continuidad del sueño[19, 20].

La gravedad de la AOS se evalúa mediante índices como el IAH. Un IAH entre 5 y 14.9 indica AOS leve, entre 15 y 29.9 AOS moderada, y 30 o más AOS grave. Esta clasificación informa sobre la severidad de la enfermedad e influye en las decisiones terapéuticas, determinando el tipo de intervención más adecuada [20, 21].

Aunque la polisomnografía multicanal sigue siendo el estándar para el diagnóstico de la apnea del sueño, su coste y tiempo de aplicación la hacen menos accesible. Además, presenta varias limitaciones significativas que afectan tanto a los pacientes

como a los sistemas de salud. La complejidad tanto en el diagnóstico como en su interpretación implica la monitorización de múltiples parámetros fisiológicos durante el sueño, lo cual requiere una interpretación experta, aumentando el riesgo de errores si no se realiza adecuadamente. El elevado coste se ve incrementado por la necesidad de personal especializado supervisando la prueba, lo que resulta en gastos operativos significativos. Además, la intrusividad para el paciente es considerable, ya que la necesidad de conectar al paciente a varios dispositivos y sensores puede resultar incómoda y perturbadora para su sueño, afectando la calidad de los datos obtenidos. Los costes asociados a la hospitalización del paciente durante al menos una noche son elevados y limitan la capacidad de los hospitales para atender a más pacientes. La baja accesibilidad y disponibilidad de unidades del sueño equipadas en todos los hospitales, especialmente en áreas rurales o con recursos limitados, restringe aún más el acceso de los pacientes a un diagnóstico adecuado. Además, el tiempo de espera prolongado debido a la alta demanda de estudios de sueño puede resultar en largas listas de espera y retrasos en el diagnóstico y tratamiento de la apnea del sueño [17, 18].

Es por ello que la pulsioximetría emerge como una ventajosa alternativa frente a la PSG, siendo más económica, mínimamente invasiva y más rápida [22, 23].

1.4.2. Oximetría

La pulsioximetría es una técnica ampliamente utilizada para monitorizar los niveles de oxígeno en entornos clínicos críticos como unidades de cuidados intensivos (UCI), donde es esencial para supervisar continuamente la saturación de oxígeno en pacientes gravemente enfermos o que están bajo ventilación mecánica, y en entornos no críticos, donde se utiliza para evaluar de forma rápida y no invasiva la oxigenación en pacientes durante chequeos rutinarios, evaluaciones preoperatorias y seguimientos de enfermedades respiratorias crónicas. Permitiendo la detección rápida de hipoxemia y la prevención de complicaciones [22, 23].

La pulsioximetría utiliza dos longitudes de onda de luz, específicamente 660 nm (rojo) y 940 nm (infrarrojo), para medir la absorción de oxígeno en la sangre. Estas longitudes de onda son elegidas porque la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina absorben la luz de manera diferente en estos espectros. Durante el proceso de me-

dición, los pulsioxímetros emiten estas dos longitudes de onda de luz típicamente a través del lóbulo de la oreja o la punta del dedo índice. Los sensores ubicados en el lado opuesto del dispositivo detectan la cantidad de luz que pasa a través del tejido [23].

La relación de absorción de estas dos longitudes de onda se utiliza para calcular la saturación de oxígeno en la sangre. Este cálculo se calibra con mediciones directas de (SaO_2), obtenidas a través de métodos más invasivos como la gasometría arterial, para estimar la saturación arterial medida por el pulsioxímetro (SpO_2) [23].

Además, los pulsioxímetros generan una forma de onda conocida como pletismografía de pulso, que representa el volumen de sangre pulsante en el tejido. Esta forma de onda es útil no solo para medir la SpO_2 sino también para distinguir entre artefactos (como movimientos del paciente o interferencias externas) y señales reales del pulso arterial. De esta manera, los clínicos pueden asegurarse de que las lecturas sean precisas y confiables, evitando diagnósticos erróneos causados por datos corruptos [23].

Derivados de la señal de oximetría, existen una serie de índices como el ODI y CT90 el tiempo de sueño con SpO_2 por debajo del 90 % (CT90) son métricas comúnmente utilizadas. El ODI considera la tasa de eventos sin tener en cuenta la duración o profundidad de las desaturaciones, mientras que el CT90 solo registra las desaturaciones por debajo del 90 %. Estos parámetros de la señal de saturación de oxígeno han mostrado buen desempeño como marcadores precisos de la gravedad de la AOS, desafiando al IAH como medida exclusiva o primaria [21].

El proyecto European Sleep Apnea Database (ESADA) reveló que el ODI fue superior al IAH en la predicción de la hipertensión. Además, la hipopnea acompañada de una desaturación del 4 % se asoció de manera independiente con enfermedad cardiovascular [24, 25]. Estos hallazgos sugieren que los parámetros de SpO_2 podrían jugar un papel importante en la clasificación de la gravedad de la AOS, reflejando mejor el grado de hipoxia durante el sueño [26].

El IAH ha sido cuestionado por su capacidad limitada para capturar adecuadamente la carga de la enfermedad y predecir los resultados adversos de la AOS. Aunque se utiliza ampliamente para evaluar el impacto de la AOS en la salud cardiovascular, neurocognitiva y metabólica, su capacidad para reflejar con precisión las anomalías

fisiológicas subyacentes es limitada. En este contexto, se han propuesto alternativas al IAH para una evaluación más completa de la gravedad de la enfermedad [27–29].

En conclusión, la pulsioximetría emerge como una herramienta valiosa para el monitorización de la oxigenación en entornos clínicos tanto críticos como no críticos. Aunque la polisomnografía multicanal ha sido el estándar para diagnosticar la apnea del sueño, su coste y tiempo de aplicación la hacen menos accesible. La identificación de nuevos parámetros de saturación de oxígeno ofrece una prometedora perspectiva para mejorar la evaluación y gestión de los pacientes con AOS, sugiriendo la necesidad de reevaluar los criterios diagnósticos actuales e incluir parámetros de SpO₂ para una caracterización más precisa de la enfermedad [23, 30].

1.5. Evolución y nuevas tendencias del enfoque diagnóstico

La controversia en torno al IAH y el ODI como únicas medidas para evaluar la gravedad de la AOS y guiar las decisiones terapéuticas ha impulsado la aparición de nuevos parámetros o índices, que caracterizan o cuantifican el grado de hipoxemia, condición médica caracterizada por niveles anormalmente bajos de oxígeno en la sangre arterial. Tanto el IAH como el ODI se basan simplemente en la contabilización del número de eventos por hora, sin tener en cuenta ni la duración ni la gravedad de esos eventos. En el caso del ODI, la gravedad se entiende como la profundidad de las desaturaciones de oxígeno. Esta limitación ha sido señalada en diversos estudios, destacando la necesidad de considerar parámetros más completos para una evaluación precisa de la hipoxemia y sus implicaciones clínicas [31, 32].

Estos nuevos índices, como el Hypoxic Burden (HB), Hypoxia Load (HL), el Saturation Impairment Time (SIT) y el Desaturation Severity Index (DSI), permiten una evaluación más detallada de la hipoxemia, proporcionando una perspectiva complementaria al IAH [33–36]. Estos parámetros consideran la duración e intensidad de la desaturación de oxígeno, ayudando a identificar con mayor precisión a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones como hipertensión y enfermedades cardiovasculares [31, 33–36].

La incapacidad de los índices cuantitativos convencionales como el IAH y el ODI

para cuantificar adecuadamente la hipoxemia limita su utilidad para predecir *outcomes* relevantes. En contraste, los índices de carga de hipoxemia están demostrando ser útiles para relacionarse con resultados clínicos importantes, como la hipertensión, la incidencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, incluyendo la diabetes, e incluso el cáncer. La hipoxemia nocturna recurrente, capturada con mayor precisión por estos nuevos índices, está estrechamente relacionada con el desarrollo de estas condiciones debido a su impacto negativo en la función endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica [31, 32].

Además, estos índices mejoran la comprensión de las implicaciones clínicas del AOS al capturar la gravedad de la hipoxemia nocturna recurrente y sus consecuencias respiratorias [33]. La integración de estos parámetros avanzados en la práctica clínica puede ofrecer una evaluación más holística de la salud respiratoria de los pacientes y guiar intervenciones terapéuticas más efectivas y personalizadas. [31–33].

Los índices de cuantificación de la hipoxemia miden, de diferentes de diferentes formas y con diversos enfoques, el área total de desaturación durante los eventos de apnea e hipopnea, desde un punto basal anterior al evento, que se normaliza con respecto al Tiempo total de sueño (TST). En el presente TFG la normalización se realizará con respecto al tiempo total de registro, para automatizar el procedimiento e independizarlo de la estadificación del sueño, la cual requeriría una metodología de registro más compleja para analizar la actividad cerebral. Estos índices capturan la frecuencia y la profundidad de las desaturaciones, proporcionando información adicional e independiente a otros índices. Además, estos índices han mostrado una moderada-alta, correlación con el IAH, aunque esta relación es más débil en casos de AOS moderado a grave, y disminuye en individuos con AOS grave [29, 33]. El HB ofrece información adicional y permite la creación de scores combinados con otras métricas, siendo útil para predecir eventos cardiovasculares y mortalidad [33, 35, 36].

Otros parámetros novedosos, como la duración de apnea, hipopnea, obstrucción y desaturación en porcentajes del tiempo total de sueño, proporcionan una evaluación más detallada de la gravedad de los eventos respiratorios y de la hipoxemia. Estos parámetros consideran tanto la morfología como la duración de los eventos, mejorando la comprensión de la fisiología subyacente de la AOS y sus consecuencias para la salud [28]. La inclusión de estos parámetros en el análisis de la AOS puede mejo-

rar la precisión del diagnóstico y guiar el tratamiento para prevenir complicaciones [28, 34].

En conclusión, la evaluación de la saturación de oxígeno en sangre y la carga de hipoxemia durante el sueño ha generado una serie de nuevos parámetros que ofrecen una perspectiva más detallada de la AOS. Estos parámetros proporcionan información complementaria al IAH y ODI, mejorando la comprensión de las implicaciones clínicas de la AOS y permitiendo una evaluación más exhaustiva del riesgo de complicaciones asociadas [33, 35, 36].

1.6. Morbidades de la AOS

La AOS está vinculada con varios cambios fisiopatológicos que afectan la función cardiovascular, incluyendo la presencia de marcadores inflamatorios en la sangre y aumentos repetidos en la presión arterial durante el sueño. Existe una creciente evidencia de que la AOS fomenta el desarrollo de múltiples comorbilidades, como hipertensión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte prematura, tanto de manera unidireccional como bidireccional [4]. Sin embargo, establecer una asociación precisa entre AOS y mortalidad es complejo. Dada la alta prevalencia de la AOS en la sociedad, entender esta asociación es de vital importancia para la salud pública [37].

Al analizar la mortalidad, es común distinguir entre mortalidad por cualquier causa y mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares (CVD). La primera incluye todas las posibles causas de muerte que afectan a una población, mientras que la segunda se centra específicamente en muertes atribuibles a trastornos cardiovasculares como la enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica, entre otras [29].

1.6.1. Morbidades

Como se ha mencionado, la AOS está asociada con un amplio espectro de comorbilidades que abarcan los ámbitos metabólico, cardiovascular, renal, pulmonar y neuropsiquiátrico. La investigación reciente resalta la naturaleza bidireccional de esta relación, donde condiciones como la insuficiencia cardíaca, el síndrome metabólico

y el accidente cerebrovascular no solo resultan del padecimiento de AOS, sino que también pueden predisponer a su desarrollo. Comprender los mecanismos subyacentes de estas relaciones bidireccionales es crucial, con factores como la retención de líquidos, los mecanismos neurales, la hipoxia intermitente y la inflamación sistémica desempeñando roles fundamentales.

Por ejemplo, en pacientes con enfermedades cardiovasculares, se ha encontrado una alta prevalencia de AOS: 83 % en hipertensión, 55 % en insuficiencia cardíaca, 50 % en arritmias, 75 % en accidente cerebrovascular y 65 % en enfermedad coronaria [20]. Además, los pacientes con AOS moderada o grave tienen un mayor riesgo de desarrollar estas condiciones [4].

Enfermedad cardiovascular

El AOS es reconocido como un factor importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. A pesar de que no se ha establecido una conexión directa definitiva entre AOS y estas enfermedades, se ha observado que los pacientes con AOS frecuentemente presentan otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, obesidad, diabetes y tabaquismo. Se teoriza que el AOS induce un estado inflamatorio crónico que contribuye al desarrollo de cambios ateroscleróticos en los vasos sanguíneos. De manera similar a la obesidad, la AOS estimula la liberación de mediadores inflamatorios del tejido adiposo blanco, conduciendo a efectos fisiológicos como la fragmentación del sueño, la hipoxemia intermitente y la hipercapnia recurrente, que activan la actividad simpática, la inflamación sistémica y el estrés oxidativo, incrementando así el riesgo de enfermedad cardiovascular. La hipoxemia intermitente, en particular, juega un papel crucial al fomentar la producción de marcadores inflamatorios [1].

Hipertensión sistémica

La Hipertensión Arterial (HTA) y la AOS tienen una relación estrecha y compleja, con la AOS identificada como un factor de riesgo independiente para la hipertensión. Además, se ha asociado la AOS con la pérdida de la capacidad de disminución nocturna de la presión arterial y una mayor resistencia a los tratamientos antihipertensivos convencionales. El principal mecanismo patogénico parece ser la excitación

simpática, posiblemente con la participación adicional de disfunciones en el Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La AOS, incluso en formas leves, está relacionada de manera independiente con la hipertensión, especialmente en pacientes jóvenes [4]. Respecto al impacto del tratamiento, aunque muchos estudios indican una reducción modesta en la presión arterial con la terapia de CPAP, este efecto puede ser más pronunciado en pacientes jóvenes, aquellos con hipertensión no controlada o desaturación severa de oxígeno, así como en pacientes que cumplen adecuadamente con la terapia [1].

Fallo cardíaco

La relación entre el fallo cardíaco y la AOS es compleja y multifacética, compartiendo factores de riesgo como la edad, un alto Índice de masa corporal (IMC) y un estilo de vida sedentario. La AOS es común en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y a menudo permanece sin diagnosticar, contribuyendo al fallo cardíaco. En pacientes con IC, la prevalencia de trastornos respiratorios del sueño es alta, con un 30 % de apnea central del sueño (CSA) y 70 % de AOS. Estos trastornos coexisten debido a los cambios fisiopatológicos inducidos por la IC que conducen a problemas respiratorios durante el sueño [1]. El tratamiento con CPAP ha demostrado mejorar parámetros cardiovasculares intermedios como la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF), aunque los estudios a largo plazo muestran inconsistencias en cuanto a los beneficios en la mortalidad y la supervivencia sin trasplante [4].

Enfermedad coronaria

La AOS se ha reconocido como un factor de riesgo significativo para la enfermedad coronaria y la mortalidad cardiovascular. Existe una asociación entre la AOS y la enfermedad de las arterias coronarias, así como la mortalidad cardiovascular, debido a cambios fisiopatológicos y metabólicos que predisponen a la aterosclerosis y aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares, como el infarto de miocardio y otras enfermedades coronarias [1, 3]. La terapia con CPAP ha demostrado reducir los eventos cardíacos en pacientes con AOS, subrayando su importancia en el manejo de estos trastornos del sueño y su impacto en la salud cardiovascular [5, 38].

Adicionalmente, la AOS puede afectar la regulación cardiovascular nocturna, aumentando la vulnerabilidad a la muerte cardíaca súbita durante las horas de sueño. Los estudios han mostrado un mayor riesgo de eventos cardíacos nocturnos en pacientes con AOS en comparación con la población general [3].

Fibrilación auricular y otras arritmias

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más común y se proyecta que su incidencia aumentará significativamente en los próximos años. Este incremento no puede explicarse únicamente por factores como el envejecimiento de la población y los riesgos cardíacos tradicionales. Se estima que un gran porcentaje de la población sufre de AOS sin diagnosticar, contribuyendo al aumento de la incidencia de FA, ya que es la arritmia más comúnmente asociada con la AOS, con una prevalencia del 5 % [3].

La AOS y la FA comparten varios factores de riesgo, incluida la obesidad y el aumento de la edad. Aunque la obesidad es un factor de riesgo común para ambas condiciones, estudios han demostrado una asociación más fuerte entre la AOS y la FA en comparación con la obesidad y la FA. Además, la AOS se asocia con un mayor riesgo de FA en ciertos grupos étnicos, como los afroamericanos y asiáticos, sugiriendo una interacción compleja entre la genética y los factores ambientales [3].

La fisiopatología subyacente que conecta la AOS y la FA implica cambios hemodinámicos durante los episodios de apnea e hipopnea. La hipoxemia y la hipercapnia resultantes pueden desencadenar taquicardia e hipertensión, lo que aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. Esto puede provocar lesiones y fibrosis en el miocardio, creando un entorno propicio para el desarrollo de la FA. Además, la AOS se asocia con un aumento en la inflamación y el estrés oxidativo, contribuyendo al remodelado estructural del corazón y aumentando el riesgo de arritmias cardíacas [3].

Otras arritmias incluyen taquicardia ventricular, contracciones ventriculares prematuras, fibrilación ventricular, bradicardia sinusal y el síndrome del nodo sinusal enfermo. Estudios han evidenciado que el uso de CPAP reduce significativamente la incidencia de bradicardia y pausas prolongadas durante el sueño en pacientes diagnosticados con AOS, sugiriendo un beneficio potencial de esta terapia en la modulación del ritmo cardíaco. Aproximadamente el 31.6 % de los pacientes con AOS

presentan síntomas relacionados con el síndrome de disfunción sinusal, destacando la importancia de la evaluación y tratamiento adecuados de la AOS para prevenir estas complicaciones arrítmicas adicionales [3].

Accidente cerebrovascular

La relación entre el accidente cerebrovascular (ACV) y la AOS es compleja y bidireccional. La AOS es un factor de riesgo para el ACV, aumentando aproximadamente el doble la incidencia de este, principalmente debido a la elevación mediada por la hipoxia intermitente del estrés oxidativo y la inflamación sistémica, la hipercoagulabilidad y el deterioro de la autorregulación cerebral. Existe una relación directa entre la AOS y el riesgo posterior de ACV, especialmente en hombres jóvenes, donde cada aumento en la gravedad de la AOS se asocia con un aumento del riesgo de ACV. La presencia de AOS también aumenta el riesgo de ACV recurrente [4]. Por otro lado, el ACV también puede ser un factor de riesgo para la AOS en el período post-ACV, con una prevalencia de AOS que se informa hasta en un 70% en pacientes después de un ACV. Los mecanismos subyacentes incluyen daño neuronal cerebrovascular, disfunción autonómica y cambios en la regulación del flujo sanguíneo cerebral, lo que contribuye a la inflamación, hipercoagulabilidad y daño endotelial, aumentando así el riesgo de AOS [4].

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico, que incluye hipertensión sistémica, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y obesidad central, está vinculado con la AOS. La relación entre AOS y síndrome metabólico es compleja y probablemente bidireccional. La AOS puede causar o empeorar varios trastornos metabólicos, especialmente la hipertensión y la resistencia a la insulina, pero a su vez, estos trastornos metabólicos predisponen a la AOS mediante efectos anatómicos y neurales sobre las vías respiratorias superiores [4].

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo significativo para la AOS, y la relación entre ambas condiciones puede ser bidireccional. La acumulación de grasa en el cuello con-

tribuye al estrechamiento de la vía aérea superior, aumentando la predisposición a la colapsabilidad durante el sueño. Además, la obesidad abdominal reduce la tracción sobre la vía aérea superior, exacerbando este riesgo. La hipoxia intermitente, característica central de la AOS, desencadena una respuesta proinflamatoria en el tejido adiposo visceral, contribuyendo a la resistencia a la insulina. Aunque la AOS puede influir en el aumento de peso debido a efectos en el estilo de vida, como niveles reducidos de actividad física y tendencia a consumir alimentos altos en calorías, la investigación sobre este tema es limitada. La terapia con CPAP es efectiva para controlar la AOS, pero algunos pacientes, especialmente mujeres y pacientes no obesos, pueden aumentar de peso después de comenzar este tratamiento. En resumen, la relación entre la obesidad y la AOS es sinérgica en términos de riesgo cardiometabólico, con varios mecanismos intermedios potenciales, incluida la inflamación [39].

Diabetes mellitus

La relación entre la AOS y la *diabetes mellitus* es compleja y evidencia una relación bidireccional. Existe un creciente conjunto de investigaciones que sugiere que la AOS representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina. En el estudio del European Sleep Apnea Database (ESADA), se estima un riesgo relativo agrupado de diabetes de 1.69 (IC del 95%: 1.45–1.80) [40]. Los mecanismos subyacentes incluyen la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño, que conducen a la excitación simpática y la inflamación, contribuyendo así al desarrollo de la diabetes [41].

En cuanto al impacto del tratamiento, los estudios han arrojado resultados mixtos, con algunos mostrando beneficios de la terapia con CPAP en el control glucémico y la sensibilidad a la insulina, mientras que otros no. Sin embargo, una buena adherencia al tratamiento con CPAP se ha asociado con una reducción del riesgo de desarrollar diabetes, incluso en aquellos que experimentan ganancia de peso durante el período de seguimiento [42]. Además, la diabetes también puede predisponer a la AOS, con factores como la neuropatía afectando a los músculos de las vías respiratorias y trastornos en el control ventilatorio [4].

Fallo renal

La AOS ha surgido como un posible factor de riesgo para la disfunción o enfermedad renal crónica (ERC). Existe una asociación entre AOS y proteinuria de alto grado, así como con microalbuminuria [43]. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la interacción entre la AOS y los cambios en la función renal, incluida la hipoxia intermitente que conduce a la formación de especies reactivas de oxígeno y la activación del sistema renina-angiotensina [43].

La relación entre la disfunción renal y la AOS es bidireccional, con evidencia creciente que respalda esta conexión. En pacientes con enfermedad renal, se observa un mayor riesgo de trastornos respiratorios del sueño, siendo tanto la AOS como la Apnea Central del sueño (ACS) más comunes en comparación con aquellos con función renal normal [43]. La prevalencia de la AOS aumenta proporcionalmente a la gravedad de la ERC, con estudios que informan prevalencias del 27 %, 41 % y 57 % en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada $TFG_e > 60$, $TFG_e < 60$ pero no en terapia de reemplazo renal, y en aquellos en hemodiálisis, respectivamente [4].

En cuanto al impacto del tratamiento, la sobrecarga de líquidos predice un empeoramiento de la AOS y un tratamiento agresivo de la ERC puede reducir la gravedad de la AOS. La diálisis diaria, la diálisis nocturna y la diálisis peritoneal automatizada nocturna se han abordado en estudios observacionales con beneficios para la AOS, incluida una reducción del IAH, una menor congestión de las vías respiratorias y una mejora del aclaramiento urémico [43]. La terapia con CPAP ha mostrado efectos positivos en la hemodinámica renal en pacientes con función renal normal en la línea basal, sugiriendo un beneficio para frenar la lesión renal [4].

Enfermedad Obstructiva Pulmonar Crónica

La relación entre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y la AOS es compleja, influenciada por varios factores como la inflamación, la retención de líquidos, el IMC y el historial de tabaquismo. Mientras que algunos estudios no muestran un aumento en la prevalencia de trastornos respiratorios del sueño (TRS) en pacientes con EPOC leve, investigaciones más recientes indican un nivel relativamente alto de AOS en pacientes con EPOC moderada a grave [4]. Los fenotipos clínicos de la EPOC, que van desde el enfisema hasta la bronquitis crónica, también

juegan un papel, siendo el fenotipo de bronquitis crónica el asociado con una mayor prevalencia de AOS debido a factores como un IMC más alto y retención de líquidos [4].

La AOS puede exacerbar la inflamación de las vías respiratorias inferiores en pacientes con EPOC y contribuir al daño pulmonar a través de la hipoxia intermitente crónica. Comprender la interacción entre la EPOC y la AOS es crucial para optimizar la terapia, especialmente en la identificación y tratamiento de la AOS coexistente en pacientes con EPOC grave, lo que se ha demostrado que impacta en las tasas de mortalidad y hospitalización [4].

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HTP) se asocia frecuentemente con la AOS y a menudo es una consecuencia directa de la misma, con una prevalencia que varía entre el 17% y el 53% [44]. Se identifican tres factores principales que se consideran responsables del aumento en la presión arterial pulmonar observada en la apnea del sueño: (i) hipoxia alveolar que causa vasoconstricción pulmonar y remodelación endotelial, (ii) factores mecánicos relacionados con el esfuerzo inspiratorio aumentado, y (iii) mecanismos reflejos que influyen directamente en la vasculatura [45].

Aunque los cambios agudos en la presión arterial pulmonar durante el sueño han sido relacionados con apneas obstructivas, aún no se ha establecido completamente el papel de la AOS como factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTP diurna. La terapia con CPAP, especialmente en casos de AOS grave, se asocia con una reducción significativa en los niveles de presión arterial pulmonar diurna, sugiriendo un potencial beneficio para la mejora del pronóstico [45].

La HTP diurna puede tener un componente precapilar relacionado con la hipoxia-reoxigenación repetitiva, que conduce tanto a la vasoconstricción pulmonar como a la remodelación endotelial vascular. La aplicación de la terapia nocturna con CPAP puede eliminar la hipoxemia nocturna y las ráfagas simpáticas asociadas, resultando en una mejora en la relajación diastólica del ventrículo izquierdo y una disminución de la poscarga del ventrículo izquierdo. Esto puede favorecer la restauración del equilibrio entre estos mediadores vasoactivos endoteliales [45].

Depresión

La relación entre la depresión y la AOS es compleja y bidireccional. Ambas condiciones comparten síntomas comunes, como dificultades de concentración, memoria y fatiga, lo que complica su diagnóstico clínico. Los trastornos del sueño son frecuentemente síntomas de la depresión y pueden ser predictivos de su desarrollo posterior. Diferentes estudios sugieren que las personas con depresión tienen un mayor riesgo de desarrollar AOS en el futuro. Los mecanismos subyacentes pueden incluir la fragmentación del sueño, frecuentes despertares y episodios de hipoxia intermitente, resultando en hipoperfusión cerebral y disfunción de neurotransmisores. Aunque hay una base biológica plausible, la investigación sobre las relaciones bidireccionales ha sido inconsistente [4].

Se ha observado una prevalencia de depresión entre el 20 % y el 40 % en pacientes con AOS. La gravedad del trastorno respiratorio del sueño parece estar correlacionada con un mayor riesgo de depresión [4]. La terapia con CPAP y dispositivos de avance mandibular (MAD) ha demostrado proporcionar beneficios modestos aunque clínicamente relevantes en la sintomatología depresiva. Se ha observado una respuesta dependiente de la dosis, con mayores beneficios en aquellos con síntomas depresivos más severos al inicio del tratamiento. La terapia con CPAP durante al menos 5 horas por noche durante un periodo de 3 meses ha mostrado mejorar significativamente los síntomas depresivos, incluida la ideación suicida, independientemente del uso de antidepresivos [4].

Alteraciones cognitivas y somnolencia

La AOS no solo afecta la función respiratoria durante el sueño, sino que también tiene impactos significativos en la cognición y el comportamiento. La AOS se asocia con deterioro en funciones auditivas, problemas de incontinencia fecal y urinaria, los cuales pueden mejorar con el tratamiento con CPAP [4]. En términos cognitivos, la AOS puede provocar somnolencia diurna excesiva, disinhibición, distracción e irritabilidad. Además, afecta negativamente habilidades como la atención selectiva y la memoria a corto plazo. Si bien la terapia con CPAP puede revertir muchos de estos déficits, algunos síntomas pueden persistir incluso después de meses de tratamiento. Sin embargo, se han registrado mejoras significativas en la atención, alerta y función

cognitiva global con el tratamiento a largo plazo [4].

La terapia con CPAP también puede beneficiar a pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes, como la enfermedad de Parkinson, mejorando tanto síntomas no motores como la función cognitiva. Esto destaca la importancia de abordar la AOS no solo por sus implicaciones respiratorias, sino también por su impacto en la salud neurológica y cognitiva de los pacientes [4].

Tumores malignos

La AOS ha sido estudiada en relación con la incidencia de tumores malignos. Aunque algunos estudios sugieren que la AOS puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer, otros no encuentran una asociación clara. Diversas investigaciones han mostrado que la AOS puede afectar múltiples sistemas orgánicos, y se ha observado un mayor riesgo de cáncer en pacientes con AOS en comparación con la población general. Sin embargo, los resultados son inconsistentes y están sujetos a limitaciones como la heterogeneidad en los estudios y las diferencias en la selección de pacientes y tipos de tumores estudiados [4].

Se ha encontrado una asociación entre la AOS y una mayor incidencia de tumores malignos en mujeres y en personas mayores de 60 años, pero se necesitan más investigaciones para comprender completamente esta relación. La AOS podría promover el crecimiento y la metástasis tumoral a través de mecanismos como la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis y entender mejor el papel de la AOS en el desarrollo del cáncer. La asociación entre la AOS y los tumores malignos es un área de investigación en evolución que necesita más estudios para establecer una conexión clara y comprender completamente sus implicaciones clínicas [4].

1.7. Mortalidad

La AOS se ha vinculado de manera constante con una disminución en la supervivencia en diversos estudios epidemiológicos. Como se ha indicado anteriormente, el diagnóstico convencional se basa en la cuantificación de la frecuencia de apneas e hipopneas durante el sueño para diagnosticar y evaluar la gravedad de la AOS me-

diante el IAH. La AOS severa ($IAH \geq 30$) se asocia con un aumento en la mortalidad por todas las causas y la mortalidad por enfermedad cardiovascular. No obstante, no se ha encontrado una relación entre la AOS leve o moderada y un incremento en la mortalidad, debido a que los métodos convencionales nombrados no logran capturar por completo los aspectos críticos de la AOS que afectan negativamente al sistema cardiovascular. Esto es debido a las limitaciones previamente expuestas relativas al IAH [29, 36, 46, 47].

Las causas de mortalidad en pacientes con AOS son multifactoriales y están relacionadas con las comorbilidades asociadas a esta condición. Entre las principales causas de muerte se encuentran los eventos cardiovasculares, como bradicardias e infartos del miocardio, y los eventos respiratorios como las apneas prolongadas. La hipoxia intermitente, que resulta de la repetitiva obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño, desencadena una serie de respuestas fisiológicas adversas, incluyendo el aumento de la presión arterial, estrés oxidativo, disfunción endotelial y aumento de la actividad del sistema nervioso simpático. Además, la fragmentación del sueño, los cambios en la actividad simpática y la inflamación sistémica son algunos de los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas [46, 47].

A pesar de la bien establecida asociación entre la AOS y el aumento en la mortalidad, el impacto de la AOS en la mortalidad sigue siendo debatido. Las inconsistencias en las asociaciones entre la exposición y el resultado resaltan la necesidad de identificar mejor a los pacientes en riesgo y comprender la relación entre la AOS y mortalidad, principalmente la asociada a enfermedad cardiovascular [29, 36, 46].

1.7.1. Parámetros relacionados con la muerte

En el estudio de Varol et al. [48], se examinaron los factores que afectan la mortalidad a 5-8 años en pacientes con AOS. Los hallazgos sugieren que varios parámetros, incluyendo la presencia de comorbilidades cardiovasculares, el tiempo total de hipoxemia durante el sueño (T90 %), y el porcentaje de sueño en la fase de Movimientos oculares rápidos (REM), están estrechamente relacionados con la mortalidad en esta población. Además, se demostró que la edad, el género, la saturación mínima y la obesidad juegan un papel crucial en la mortalidad asociada con la AOS. Como se

esperaba, la severidad de la AOS o el IAH demostraron tener una baja relación estadística con la mortalidad en este estudio, aunque se plantea la posibilidad del uso de la HRV o el HB como predictores, aunque estas variables no fueron estudiadas [48].

Sin embargo, en otros estudios, el HB ha demostrado ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares y mortalidad, lo que sugiere que puede ser una herramienta útil en la práctica clínica para identificar pacientes con AOS con mayor riesgo de muerte cardiovascular o por cualquier causa [29, 36].

En el estudio de Varol et al. [48], la CT90, que representa el tiempo total de hipoxemia durante el sueño, fue un factor de riesgo significativo para la mortalidad en pacientes con AOS, incluso después de ajustar por otros factores de confusión. Esto sugiere que la gravedad de la hipoxemia durante el sueño puede ser un indicador importante del riesgo de mortalidad en estos pacientes. Por otro lado, el porcentaje de sueño en la fase REM también se asoció con la mortalidad a largo plazo, aunque no se encontró una relación clara con la mortalidad a 5 años. Esto sugiere que la calidad y representatividad del sueño, especialmente durante la fase REM, puede influir en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con AOS [48]. El valor en la escala Epworth también fue relevante a largo plazo. Por ello, varios parámetros, incluyendo la presencia de comorbilidades cardiovasculares, el tiempo total de hipoxemia durante el sueño y el porcentaje de sueño en la fase REM, son importantes para predecir la mortalidad en pacientes con AOS. Estos hallazgos resaltan la importancia de identificar y tratar adecuadamente la AOS, así como abordar cualquier factor de riesgo adicional, para mejorar el pronóstico y la supervivencia en esta población vulnerable [48].

Otros estudios han demostrado el importante papel del uso del tratamiento con CPAP, como factor protector tanto a largo plazo (5 años) como a corto plazo (≤ 5 años), reduciendo significativamente el riesgo de muerte en comparación con la no utilización de CPAP. Además, el uso a largo plazo fue más protector que el uso a corto plazo. Aunque estudios previos mostraban una menor morbilidad y mortalidad en mujeres con AOS, recientemente se sugiere que las mujeres tienen un riesgo de muerte similar al de los hombres [49].

Capítulo 2

Hipotesis y Objetivos

2.1. Hipotesis

Hipótesis Principal:

Los índices derivados del análisis automático de la señal de oximetría nocturna, específicamente el *Hypoxic Burden* (HB), *Desaturation Severity Index* (DSI), *Hypoxia Load* (HL) y el *Saturation Impairment time* (SIT)), son predictores más precisos y sensibles de la mortalidad en pacientes con AOS a lo largo de 6 años, en comparación con el IAH tradicionalmente utilizado y otros parámetros polisomnográficos convencionales,

Justificación:

La AOS es una condición prevalente que incrementa significativamente el riesgo de mortalidad, principalmente por causas cardiovasculares. Aunque el IAH ha sido el estándar en la evaluación de la severidad de la AOS, su capacidad para capturar la verdadera carga hipóxica de los pacientes es limitada. Los avances en la tecnología de oximetría y el procesamiento de señales han permitido la creación de nuevos índices que reflejan mejor la hipoxemia nocturna. Se espera que los nuevos índices de carga de hipoxemia, obtenidos mediante el procesado automático de la señal de oximetría nocturna, sean predictores más robustos de la mortalidad en pacientes con AOS en comparación con los índices tradicionales como el IAH. Esta hipótesis, si se confirma, podría tener implicaciones significativas para el manejo clínico de la AOS, permitiendo una mejor estratificación del riesgo y la implementación de intervencio-

nes más precisas y personalizadas para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo General

El propósito principal de este Trabajo de Fin de grado consiste en demostrar la utilidad e importancia de cuantificar la gravedad real de la hipoxemia asociada a los eventos de desaturación mediante el desarrollo de un modelo predictivo de mortalidad a 6 años por cualquier causa basado en la combinación de índices de carga de hipoxemia, extraídos del procesado automático de la señal, y otros índices polisomnográficos y derivados de la historia clínica en pacientes con AOS.

2.2.2. Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia de los índices oximétricos, tanto convencionales como nuevas medidas de hipoxemia, derivados de la señal de oximetría nocturna en la predicción de la mortalidad a 6 años por cualquier causa..
- Estudiar la asociación de los índices oximétricos obtenidos con datos mortalidad por cualquier causa a corto (menos de 6 años) en la población de estudio.
- Realizar un análisis de supervivencia, para evaluar la influencia de factores específicos en la mortalidad de los pacientes con AOS.
- Comparar la utilidad de diferentes enfoques de *Machine Learning* en la construcción de modelos predictivos de mortalidad a 6 años por cualquier causa en el contexto de la AOS: random forest, regresión logística, redes neuronales, máquinas vector soporte.

Capítulo 3

Materiales y métodos

3.1. Materiales

La base de datos utilizada en este Trabajo de Fin de Grado se compone de registros clínicos anonimizados, provenientes de un análisis secundario del proyecto ScreenOX (NCT03295149), cuyo objetivo principal se centraba en el desarrollo de modelos predictivos de padecimiento de AOS a partir de la señal de pulsioximetría. Estos datos fueron proporcionados retrospectivamente por el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, en conformidad con los estándares éticos aprobados por el Comité de Ética del Hospital Universitario Río Hortega (CEIC 47/16). El estudio particular propuesto en el presente TFG fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de las áreas de salud de Valladolid (Ref. CEIm: 23-PI197).

3.1.1. Población de estudio. Tamaño muestral

Los candidatos para el estudio fueron individuos sospechosos de padecer AOS, derivados a la unidad del sueño del Hospital Río Hortega de Valladolid. Se utilizó un tamaño muestral representativo basado en el manual práctico de la OMS para determinar el tamaño de la muestra, empleando un intervalo de confianza del 95 % y una tolerancia del 5 %. La población objetivo incluía pacientes con sospecha de AOS atendidos en la consulta de Atención Especializada, con una prevalencia estimada

del 85 %. Se estimó un tamaño muestral de 196 pacientes, dividido en un conjunto de entrenamiento y otro de prueba para la validación de algoritmos automáticos. Finalmente, la población del estudio se redondeó a 400 pacientes para asegurar robustez en los resultados.

Criterios de inclusión y exclusión en el estudio

Se incluyeron sujetos mayores de 18 años de ambos sexos que presentaban síntomas como hipersomnolencia diurna, ronquidos fuertes, episodios de ahogo, despertares nocturnos y/o apneas, indicativos de sospecha moderada-alta de padecimiento de AOS. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

- Menores de 18 años.
- Falta de consentimiento informado.
- Diagnóstico previo de trastornos del sueño, incluida la AOS, como narcolepsia, insomnio, privación crónica de sueño, uso regular de medicación sedante o síndrome de piernas inquietas.
- Enfermedades crónicas (fallo cardíaco congestivo, fallo renal, enfermedades neuromusculares, fallo respiratorio crónico).
- Más del 50 % de apneas centrales o respiración periódica (Cheyne-Stokes).
- Tratamiento con CPAP por diagnóstico previo de AOS.
- Historial clínico que pudiera interferir con el estudio o comprometer sus conclusiones según los investigadores.

3.1.2. Estructura de la base de datos. Variables incluidas en el estudio.

La base de datos incluye información detallada de cada paciente, organizada en las siguientes categorías:

- **Datos sociodemográficos, antropométricos y comorbilidades**
 - Edad (años)
 - Sexo (masculino/femenino)
 - Peso (kg)
 - Altura (m)
 - Índice de masa corporal (IMC, kg/m^2)
 - Comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- **Cuestionarios clínicos**
 - Cuestionario de somnolencia (test de Epworth)
 - Cuestionario de calidad del sueño (cuestionario de Pittsburgh)
 - Cuestionario de calidad de vida general (Euro Quality of Life de 5 dimensiones, EuroQoL-5D)
 - Cuestionario específico de apnea obstructiva del sueño (Quebec Sleep Questionnaire, QSQ)
- **Índices polisomnográficos convencionales**
 - Eficacia del sueño (%)
 - Latencia de sueño (minutos)
 - Fases de sueño (%)
 - Número de ciclos (n)
 - Índice de arousal total y respiratorio (eventos/h)

- Índice de apnea, hipopnea y de apnea-hipopnea (eventos/h)
- IAH en fase REM y no REM (eventos/h)
- IAH en posición supina y no supina (eventos/h)
- Tiempo de sueño en posición supina (horas)
- Tiempo medio y máximo de los eventos respiratorios (minutos)
- Saturación de oxígeno basal, mínima y media (%)
- Índice de desaturación del 3% (eventos/h)
- Porcentaje de tiempo con saturación inferior al 90% (%)

■ Datos de oximetría

- Registro nocturno de saturación de oxígeno en sangre (SpO_2), derivada de la polisomnografía (PSG) hospitalaria. Cada sujeto de la población en estudio fue monitorizado continuamente usando un polisomnógrafo E-Series (Compumedics Limited, Victoria, Australia).

■ Datos de exitus

- Para la realización específica de este TFG, se recopiló la información sobre la causa y la fecha del exitus, puesto que este dato no formaba parte del conjunto de variables del estudio ScreenOX original. El término *Exitus* se refiere al fallecimiento de un paciente. Esta información es crucial para estudios de seguimiento a largo plazo, ya que permite correlacionar los datos clínicos y de oximetría con los resultados finales de salud, proporcionando una comprensión más completa de los factores que pueden contribuir a la mortalidad. En el presente TFG se ha analizado la mortalidad por cualquier causa a los 6 años desde la realización de la prueba diagnóstica de AOS que condujo a la confirmación o descarte de la presencia de la enfermedad. Además también se incluían las causas y los grupos de Exitus, mostrados en la tabla 3.1, con el porcentaje de Exitus pertenecientes a dicho grupo.

Cuadro 3.1: Distribución de los grupos de exitus

Grupo de Exitus	Casos	Porcentaje (%)
Cáncer	14	56
Desconocido	4	16
Infección en vías respiratorias	3	12
Cardiovascular	3	12
Infección general	1	4
Infección en vías respiratorias + EPOC	1	4
Enfermedad Renal Crónica	1	4

Creación de la base de datos clínicos y de registros biomédicos

Los datos fueron recolectados de manera hospitalaria en la unidad del sueño del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, obteniendo la señal de oximetría a través del estudio polisomnográfico. Los pacientes de los cuáles no se disponía de las señales de PSG fueron eliminados, así como aquellos que constaban de más de 15 valores faltantes en las variables clínicas incluidas en el estudio, a excepción de los individuos pertenecientes a la clase *Exitus*, clase minoritaria.

La población de estudio, como se observa en la tabla 3.2, está compuesta por 413 individuos, con una de edad media de aproximadamente 55 años y un IMC medio de alrededor de 29.5 kg/m². La mayoría de los participantes son hombres (67.07%). En términos de comorbilidades, la enfermedad cardiovascular es la más prevalente (34.38%), seguida por la hipertensión arterial (27.60%), diabetes mellitus (9.20% cáncer (6.78%) y EPOC (6.05%).

Esta base de datos proporciona una fuente integral y robusta de información para el análisis de los factores relacionados con la apnea obstructiva del sueño y su impacto en la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, lo que sustenta la investigación presentada en este Trabajo de Fin de Grado.

	Todos (N=413)
Edad	
Media	54.73
Mediana	55.0
IMC	
Media	29.52
Mediana	28.4
Sexo	
Femenino	136 (32.93 %)
Masculino	277(67.07 %)
Comorbilidades	
EPOC	25 (6.05 %)
HTA	114 (27.60 %)
CV	142 (34.38 %)
DM	38 (9.20 %)
Cáncer	28 (6.78 %)

Cuadro 3.2: Características demográficas y prevalencia de comorbilidades en la población de estudio

3.2. Metodología

3.2.1. Preprocesado

El preprocesado de la señal es una etapa crucial para asegurar la integridad y calidad de los datos antes de su análisis final. En esta sección se detallan las acciones realizadas para el preprocesado de la señal, incluyendo la eliminación de valores atípicos, el suavizado de la señal, y el ajuste de la frecuencia de muestreo.

Eliminación de valores atípicos y muestras perdidas

Para eliminar los valores anómalos y aquellos que pueden ser resultado de desconexiones o errores en la medición, se aplicaron varios filtros a la señal original. Las acciones específicas son las siguientes:

- **Establecimiento de umbrales y valores a eliminar:** Se definió un valor específico que indica posibles desconexiones y debía ser eliminado, siendo 0 en nuestro caso. Se establecieron los umbrales inferior y superior para la identi-

ficación de los valores fuera del rango esperado de la señal. En este caso, se fijaron umbrales del 50 % y 100 % respectivamente.

- **Filtrado de valores anómalos:** Se identificaron los puntos de la señal que se encontraban por debajo del umbral inferior, por encima del umbral superior o que coincidían con el valor de desconexión definido. Los valores identificados como anómalos se eliminaron temporalmente para calcular un valor medio representativo de los datos válidos.
- **Cálculo y sustitución con el valor medio:** Se calculó el valor medio de la señal, a ambos lados de dicho valor anómalo previamente identificados. Los valores eliminados se sustituyeron por este valor medio para mantener la coherencia de la señal y evitar la introducción de huecos o discontinuidades.

Suavizado de la señal mediante filtro delta

Con el objetivo de eliminar las variaciones bruscas no fisiológicas y suavizar la señal, se utilizó un método de suavizado conocido como *delta filter* ???. Este método realiza las siguientes acciones:

- **Identificación de variaciones bruscas:** Detección de los puntos en la señal donde la diferencia entre valores consecutivos supera un umbral predefinido, en este caso, un cambio mayor al 4 % por segundo [50].
- **Sustitución de valores extremos:** Reemplazo de los puntos identificados con cambios bruscos por la media de los valores circundantes. Específicamente, cada valor extremo se reemplazó por la media de los cuatro puntos que lo rodean. Este proceso tiene como resultado una reducción de las variaciones abruptas, resultando en una señal más suave y representativa de la realidad fisiológica.

Ajuste de la frecuencia de muestreo

La señal original se muestreó a una frecuencia de 16 Hz, lo que significa que se capturaron 16 muestras por segundo. Para facilitar el cálculo de los índices y

simplicar el procesado de la señal, se realizó un submuestreo a 1 Hz. Este proceso se realizó con la función *resample* de matlab [51] que incluye los siguientes pasos:

1. **Aplicación de un filtro paso bajo FIR:** Se utiliza para evitar el aliasing y asegurar que las componentes de alta frecuencia no distorsionen la señal remuestreada.
2. **Compensación del retardo del filtro:** El retardo introducido por el filtro FIR se ajusta para mantener la integridad temporal de la señal.
3. **Cambio de tasa de muestreo:** La señal se ajusta de 16 Hz a 1 Hz utilizando interpolación y decimación según la tasa especificada.

Esta técnica permite mantener la calidad de la señal original mientras se ajusta a una nueva tasa de muestreo adecuada para el análisis deseado.

A continuación se muestran los resultados del preprocesado en las figuras 3.1 y 3.2.

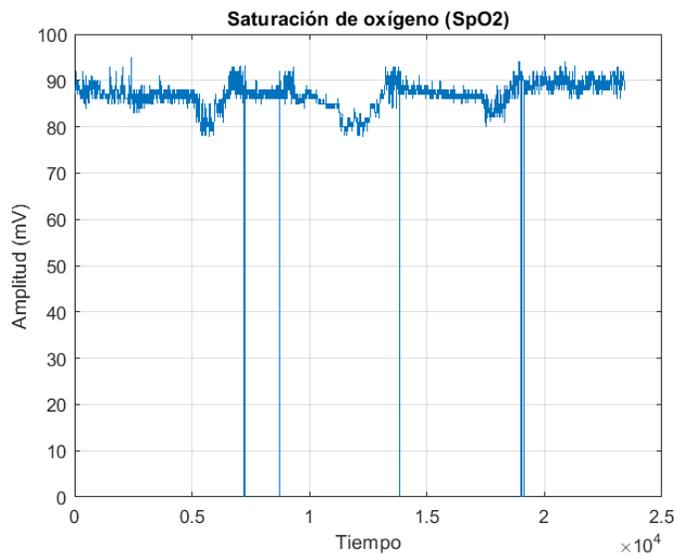


Figura 3.1: Ejemplo de señal PSG sin ser filtrada

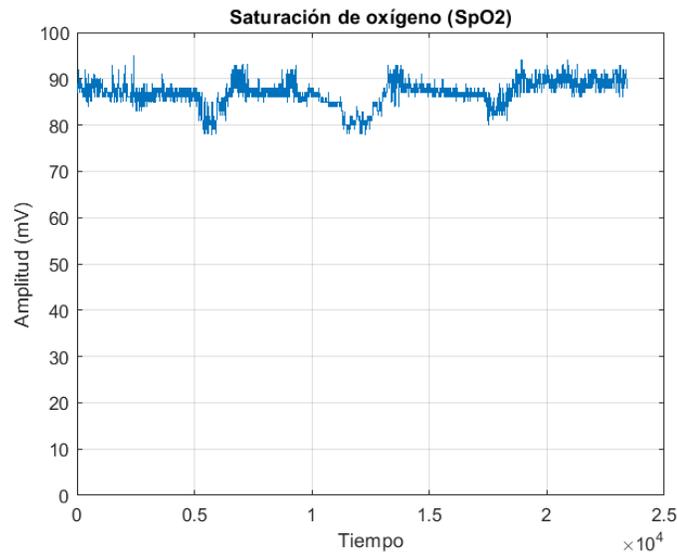


Figura 3.2: Ejemplo de señal PSG filtrada

3.2.2. Caracterización de la señal de oximetría

En este TFG, el procesado de la señal de oximetría se centra en el análisis de varios índices que cuantifican la carga de hipoxemia. Estos índices incluyen el *Saturation Impairment Time* (SIT), *Desaturation Severity Index* (DSI), *Hypoxic burden* (HB) y *Hypoxia Load* (HL). A continuación, se describen los métodos y cálculos realizados para cada uno de estos índices.

Hypoxia load

El *hypoxia load* es una medida novedosa que cuantifica la carga hipoxémica nocturna mediante el cálculo del área sobre la curva de desaturación de oxígeno durante el sueño. Este índice se ha desarrollado para proporcionar una evaluación más precisa de la hipoxemia nocturna, independiente de cualquier umbral específico de desaturación de oxígeno [52]. Este índice ofrece una visión más detallada al no estar limitado por umbrales fijos. Esto permite una evaluación más precisa de la carga hipoxémica total y su impacto potencial en la salud cardiovascular[52–54]. A continuación, se describen los métodos y cálculos realizados para determinar el *hypoxia load* de acuerdo con Linz et al. [52]:

- **Definición de la carga hipoxémica (hypoxia load):** El HL se define como el área integrada de la curva de desaturación durante el sueño, dividida por el TST obtenido mediante polisomnografía. La unidad del área integrada es [segundos \times %]. El área integrada debe normalizarse por el TST, obteniendo así el HL, cuya unidad es [%] [52].
- **Cálculo del área integrada:** Se estima el área encerrada sobre la curva del registro completo nocturno de SaO₂ mediante el cálculo de la integral. Este proceso incluye todos los episodios de desaturación y toma en cuenta tanto la duración como la severidad de estos episodios[52].
- **Normalización por el TST:** La carga hipoxémica se normaliza dividiendo el área integrada por el tiempo total de registro. Este paso es crucial para permitir comparaciones precisas entre pacientes con diferentes duraciones de sueño. La carga hipoxémica resultante, *hypoxia load*, se expresa en términos de porcentaje, lo que facilita la interpretación clínica y la comparación entre estudios [52]. En este TFG la normalización se ha realizado en términos del Tiempo Total Gráfica (TRT), para independizar el proceso de la necesidad de realizar estadiaje del sueño a través del registro de la actividad cerebral.

Para el cálculo del HL, se emplearon tanto el valor máximo como la media de la saturación de oxígeno, para determinar el umbral con respecto al que integrar el área delimitada entre dicho nivel y la curva de SpO₂. Esto permite capturar tanto los picos de desaturación como la tendencia general de la hipoxemia durante el sueño [53, 55].

Una característica clave del *hypoxia load* es su independencia de cualquier umbral específico de saturación de oxígeno. A diferencia de otros índices que dependen de umbrales predeterminados, el *hypoxia load* integra toda la curva de desaturación, proporcionando una medida más completa de la hipoxemia nocturna. Esto lo hace útil para evaluar la carga hipoxémica en pacientes con diferentes condiciones de desaturación y diferentes niveles basales de saturación [52].

La figura 3.3, extraída del artículo de Linz et al. [52], presenta seis ejemplos modelados de curvas de saturación de oxígeno (SaO₂) durante un periodo de 10 minutos, comparando diferentes índices como el IAH y el ODI con el HL. Los paneles

(a-c) muestran un IAH y ODI de 30 eventos/h, mientras que los paneles (d-f) tienen un IAH y ODI de 18 eventos/h. Cada panel detalla la SaO_2 basal, el CT90, y la saturación mínima de oxígeno (minSaO_2). El HL, que representa la carga hipóxica nocturna, varía significativamente incluso con AHI constante, destacando que HL puede proporcionar una medida más detallada del impacto de la hipoxia nocturna en comparación con contabilizar únicamente el número de eventos solo. En los paneles (a, b y c), el HL varía de 1.8% a 5.6%, y en los paneles (d, e y f) varía de 2.5% a 7.3%, ilustrando cómo la gravedad y duración de las desaturaciones afectan la carga hipóxica total.

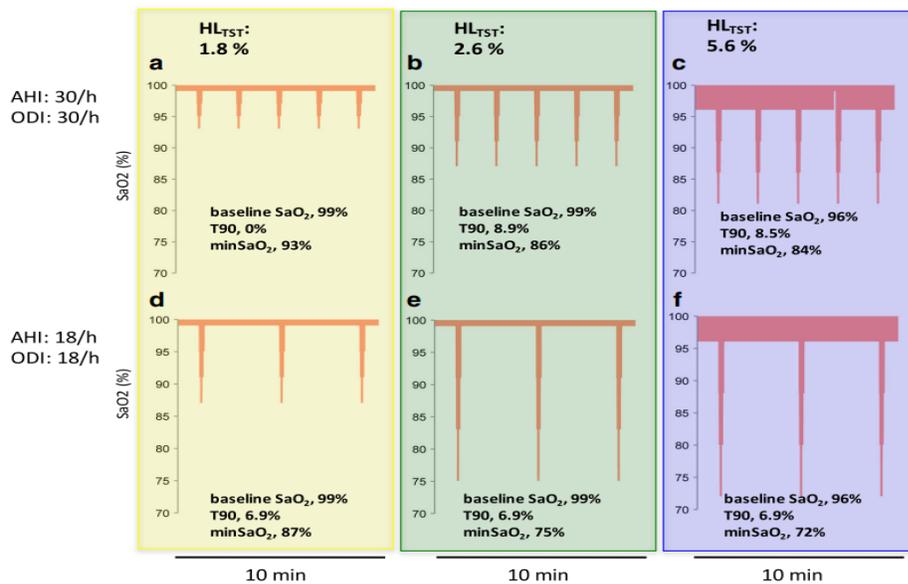


Figura 3.3: Ejemplos de curvas de saturación de oxígeno (SaO_2) para el cálculo del HL.

Saturation Impairment Time

El *Saturation Impairment Time* (SIT) es una medida cuantitativa de la hipoxemia nocturna, integrando tanto el grado como la duración de la desaturación de oxígeno. A continuación, se describen los pasos para calcular el SIT:

- **Definición del umbral de SpO_2 :** Se establece un umbral, típicamente el 90%, para identificar episodios de desaturación. Según Kirby et al. (1992), los

umbrales pueden incluir 90 %, 80 %, 70 %, 60 % y 50 % de saturación [56].

- **Detección de episodios de desaturación:** Se identifican todos los periodos en los que la SpO_2 cae por debajo del umbral definido. [56].
- **Cálculo del SIT:** Para cada episodio de desaturación, se calcula el área el área comprendida entre la curva de SpO_2 y el umbral definido anteriormente, en porcentaje por minuto, ($\%SpO_2 \cdot \text{min}$). Por último se normaliza el resultado, dividiendo por el tiempo total de registro, obteniendo así el SIT, cuyas unidades serán ($\%SpO_2 \cdot \text{min/h}$)[56].

La figura 3.7, perteneciente al estudio de Kirby et al. [56], muestra una gráfica del tiempo de desaturación de oxígeno (SpO_2) en un paciente durante un período de 30 segundos. En el eje vertical se presenta el porcentaje de saturación de oxígeno, mientras que el eje horizontal representa el tiempo en segundos. La línea de base se marca aproximadamente en 93 %. Con un umbral de desaturación del 60 %, el area sombreada será la empleada para el cálculo del SIT, indicando la duración y magnitud de la desaturación de oxígeno por debajo de dicho umbral.

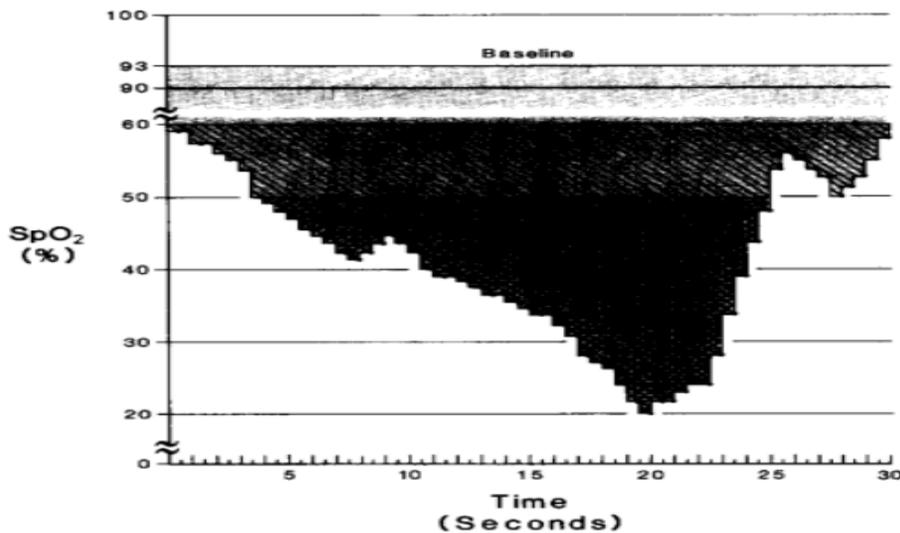


Figura 3.4: Curva de (SaO_2) con área de desaturación para el cálculo del SIT con umbral 60 % perteneciente al artículo de Kirby et al.

Hypoxic burden

El HB es un parámetro que cuantifica la carga total de hipoxemia. Al igual que los índices anteriores, proporciona una evaluación más detallada de la severidad de la hipoxemia que otros índices tradicionales como el IAH [33], y son varios los estudios que demuestran su moderada-alta con la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causas en pacientes con AOS [29, 36, 52, 57].

Definición de la carga hipoxémica (*hypoxic burden*):

El HB se define como el área total bajo la curva de desaturación de oxígeno desde un valor de saturación pre-evento hasta el final del evento de desaturación. Cada episodio de apnea o hipopnea es sincronizado respecto a su finalización para obtener a partir de ella una ventana específica para cada paciente, a partir de la cual se calculará el área de la curva de desaturación en cada evento. Esta área se suma acumulativamente para todos los eventos durante el periodo de sueño y se divide por el tiempo total de registro, expresando la carga hipoxémica en unidades de (%min)/h [29, 52, 58].

Obtención de la ventana de búsqueda:

Para calcular el área de desaturación, se utiliza una ventana de búsqueda específica para cada sujeto, de acuerdo con Martinez-Garcia et al. [33]

Se alinean todas las desaturaciones respecto al final del evento, obteniéndose así una curva de desaturación promedio. Para determinar que longitud de desaturación es incluida en el cálculo de la desaturación promedio se ha optado por tres alternativas distintas, las cuáles se pueden observar en las figuras ??, ?? y ??.

- De acuerdo al estudio de Martinez-Garcia et al. [33] se utilizó una ventana fija de 30 segundos a cada lado de la marca de final del evento, dadas las características de nuestras señales, en la mayoría de casos se trataba de una longitud demasiado larga que capturaba más de una desaturación. A esta estrategia la denominaremos denominaremos Hypoxic Burden usando la ventana tradicional (HBt).
- Empleando una ventana con la duración media de desaturación para cada paciente particular, hacia cada uno de los lados al final del evento $\pm\mu$, que denominaremos Hypoxic Burden usando la ventana con la duración media de

desaturación a cada lado de la marca de final de evento (HBm).

- Empleando una ventana del tamaño de la media más desviaciones estándar hacia cada lado, con longitud $\mu \pm \sigma$ de ventana, que denominaremos Hypoxic Burden usando la ventana con la duración media de desaturación más dos desviaciones estándar a cada lado de la marca de final de evento (HBmd)

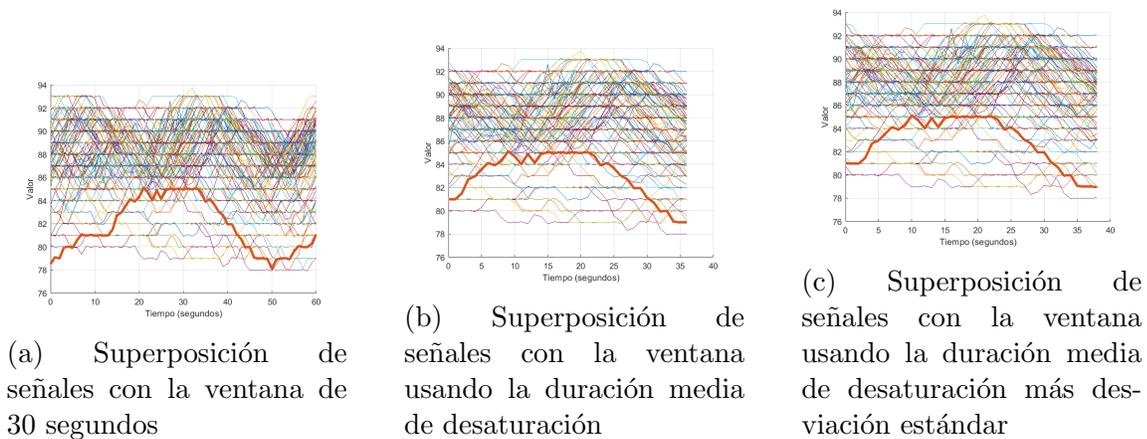


Figura 3.5: Superposición de señales con las diversas ventanas

Una vez alineadas todas las señales, se calcula la curva de desaturación promedio a partir de la cuál obtenemos la ventana de búsqueda específica para el cálculo de las respectivas áreas de desaturación en los eventos. El resultado de la curva de la desaturación promedio es observable en la figura perteneciente al estudio de Martinez-Garcia et al. [33]. En dicha figura se puede observar cómo la ventana de búsqueda final es desde el máximo anterior hasta el máximo posterior del evento.

Calculo del área de desaturación:

Para calcular el área de desaturación, se utiliza la ventana específica para cada sujeto, calculando el área de desaturación en cada evento encerrado en dicha ventana, las cuales se suman, y posteriormente, se dividen por el TST, obteniéndose el *hypoxic burden* [29, 33, 35, 36]. En este TFG la normalización se ha realizado en términos del TRT, para independizar el proceso de la necesidad de realizar estadaje del sueño a través del registro de la actividad cerebral.

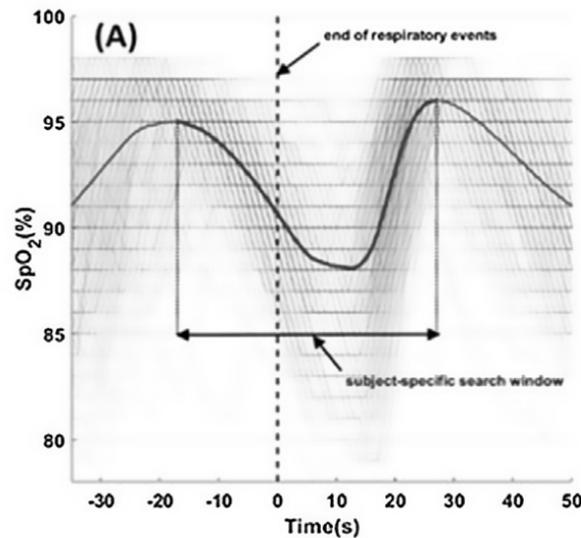


Figura 3.6: Curva de desaturación promedio y ventana de búsqueda obtenida por Martínez et al.

La figura perteneciente al trabajo de Martínez-García et al. [33] muestra visualmente la construcción de la ventana de búsqueda específica para las áreas de desaturación de cada evento respiratorio.

Desaturation Severity Index

El DSI es un parámetro que evalúa la severidad de los eventos de desaturación de oxígeno en pacientes con AOS. El DS integra tanto la duración como la morfología de los eventos de desaturación y son varios los estudios, que muestran que el DSI ofrece una mejor correlación con los efectos fisiológicos adversos de la hipoxemia nocturna en comparación con otros índices tradicionales, lo que implica una asociación significativa con la severidad de los síntomas diurnos y con el riesgo cardiovascular en pacientes con AOS. [28, 59].

El DSI se define como la suma de las áreas de desaturación para todos los eventos de desaturación durante el tiempo de registro, normalizada por dicho tiempo. Esta medida se expresa en unidades de (%min)/h y proporciona una evaluación detallada de la severidad de la desaturación de oxígeno [28, 29, 36, 58].

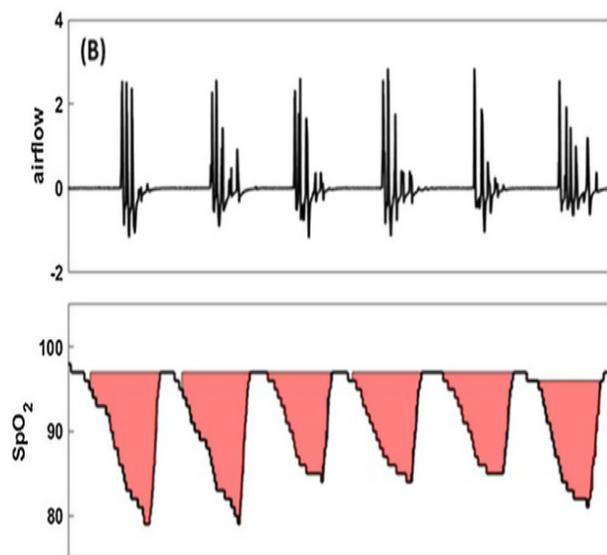


Figura 3.7: Curva de desaturación promedio y ventana de búsqueda obtenida por Martínez et al.

Para calcular el área de desaturación, se utilizan los valores de saturación de oxígeno antes y después de cada evento, teniendo en cuenta las marcas de los eventos, en una ventana fija que incluye tanto la desaturación como la resaturación. Se realiza una integración numérica de la curva de desaturación para obtener el área específica de cada evento. Estas áreas se suman para obtener el valor total del DSI sin normalizar, que posteriormente, posteriormente se divide por el tiempo total de registro para permitir así la comparación entre diferentes pacientes independientemente de la duración de su registro en nuestro caso [28, 35, 36, 59].

El DSI evalúa la hipoxemia considerando duración y profundidad de desaturaciones, a diferencia del IAH y ODI. Su cálculo puede verse afectado por la calidad de datos, requiriendo validación y tecnologías avanzadas para mejorar su precisión clínica [28, 59].

3.2.3. Selección de variables

La selección de características es un paso fundamental en el procesamiento de datos y análisis de señales, ya que permite reducir la dimensionalidad del conjunto de datos, eliminando características redundantes o irrelevantes. Esto no solo mejora la eficiencia del modelo, sino que también puede incrementar su precisión y generalización. En esta sección se describe el proceso de selección de características utilizando dos enfoques, (i) el uso de modelos predictivos como Random Forest (RF) que lo integran en su entrenamiento o (ii) empleando algoritmos genéticos previamente a la etapa de clasificación con otro tipo de modelos predictivos, justificando su necesidad y detallando las etapas implementadas.

El proceso de selección de variables es útil por los siguientes beneficios que aporta al modelo predictivo final:

- **Reducción de la dimensionalidad:** Un conjunto de datos con muchas características puede ser difícil de manejar y procesar. La reducción de la dimensionalidad ayuda a simplificar el modelo, reduciendo el tiempo de entrenamiento y el coste computacional. Además, esta técnica contribuye a mitigar el **overfitting!** (**overfitting!**), mejorando la capacidad de generalización del modelo. La problemática de manejar datos de alta dimensionalidad es conocida como el **curse of dimensionality!** (**curse of dimensionality!**) [60].
- **Mejora de la precisión del modelo y su capacidad de generalización:** La eliminación de características no informativas reduce la complejidad del modelo, lo que disminuye la varianza y permite que el modelo se enfoque en patrones verdaderamente relevantes en los datos. Esto conduce a una mejora en la precisión y en la capacidad de generalización, permitiendo que el modelo mantenga su desempeño al enfrentarse a datos no vistos previamente.
- **Facilitación de la interpretación del modelo:** Un modelo con menos características es más fácil de interpretar y entender, lo cual es crucial en muchos ámbitos, como la medicina y la investigación científica en general.
- **Eliminación de información ruidosa:** Las características irrelevantes pueden introducir ruido en el modelo, afectando negativamente su rendimiento.

Al eliminar características irrelevantes o redundantes y ruidosas mediante la selección de características mejoramos la calidad de los datos.

Proceso de Selección de variables mediante RF

Como se ha indicado, en el presente TFG uno de los dos enfoques propuestos será la selección de características mediante RF, un modelo de *Machine Learning* que lo implementa en su propio entrenamiento, evitando tener que realizar la no realización de la selección de características en las etapas previas al entrenamiento del modelo.

En RF, la selección de características se realiza de manera interna y dinámica durante el proceso de construcción de los árboles. RF introduce aleatorización adicional al seleccionar un subconjunto aleatorio de características en cada nodo del árbol. Este proceso, conocido como *feature bagging* o selección aleatoria de características, asegura que cada árbol del bosque explore diferentes aspectos del espacio de características, lo que reduce la correlación entre los árboles y mejora la robustez del modelo. Así, se garantiza que el modelo pueda capturar relaciones complejas y no lineales en los datos sin necesidad de una selección previa de características, facilitando su aplicación en conjuntos de datos con muchas variables. En siguientes apartados se describirá más en detalle la estrategia de clasificación de RF.

Selección de variables mediante algoritmos genéticos

Para llevar a cabo la selección de características, se utilizaron algoritmos genéticos, en los algoritmos de *Machine Learning* para clasificación binaria que se plantearon como alternativas al RF, que fueron Máquina Vector Soporte (SVM), Red Neuronal Perceptrón Multicapa (MLP) y Regresión Logística (RL), debido a su capacidad para explorar grandes espacios de búsqueda y encontrar soluciones óptimas en problemas complejos [61]. A continuación, se detallan las etapas del proceso de selección de características con algoritmos genéticos:

- **Codificación de las características:** Cada característica del conjunto de datos se codifica como un gen en un cromosoma. Un cromosoma representa una solución potencial, es decir, un subconjunto de características concreto. En esta codificación, cada gen puede tomar un valor binario (0 o 1), donde 1

indica que la característica correspondiente está presente en el modelo y 0 que no lo está.

- **Inicialización de la población:** Se genera una población inicial de cromosomas de manera aleatoria. Esta población constituye el punto de partida para la evolución. El tamaño de la población se determina empíricamente para alcanzar un compromiso entre la exploración del espacio de búsqueda y la eficiencia computacional.
- **Evaluación de la aptitud:** Cada cromosoma se evalúa utilizando una función de aptitud (*fitness*). En el presente TFG, se empleó la métrica F1-score derivada de una matriz de confusión binaria como función de *fitness* a maximizar, del modelo de aprendizaje automático entrenado con el subconjunto de características representado por el cromosoma.

Estrategias de selección y operadores genéticos.

La selección de individuos y la posterior aplicación de operadores genéticos (cruce y mutación), se emplean para generar nuevas soluciones potenciales a partir de las existentes:

- **Selección:** Se seleccionan los cromosomas más aptos para reproducirse y generar la próxima generación. Se emplean técnicas como la selección por torneo o la selección por ruleta para este propósito.
- **Cruce (crossover):** Se combinan pares de cromosomas seleccionados para producir descendencia. El cruce permite la recombinación de características, facilitando la exploración de nuevas áreas del espacio de búsqueda.
- **Mutación:** Se aplican cambios aleatorios a algunos genes de los cromosomas hijos para introducir variabilidad genética y evitar la convergencia prematura. Este operador asegura que la población mantenga diversidad suficiente para explorar múltiples soluciones potenciales.

Iteración y convergencia

El proceso de evaluación y aplicación de operadores genéticos se repite durante varias generaciones. Con cada iteración, la población evoluciona hacia soluciones más aptas. El algoritmo se detiene cuando se alcanza un criterio de parada, como un número máximo de generaciones o una mejora inferior a una tolerancia predefinida en la función de aptitud.

La figura 3.8 muestra un diagrama de flujo de un algoritmo genético, creado a partir del enfoque descrito por Goldberg (1989) en su libro *Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning* [62], que comienza con la inicialización de la población y pasa por las etapas de evaluación del *fitness*, mutación y selección hasta encontrar una solución óptima. Cada generación de individuos es evaluada y seleccionada en función de su desempeño, con el objetivo de mejorar iterativamente las soluciones hasta alcanzar un resultado óptimo.



Figura 3.8: Diagrama de flujo básico del funcionamiento de un algoritmo genético

Algoritmos genéticos en la regresión logística.

Para el caso de la RL se llevaron a cabo 500 iteraciones de algoritmos genéticos para la selección de características, con el objetivo de minimizar el sesgo de una única realización del algoritmo genético. En el caso de SVM y MLP, el coste computacional era mayor y este procedimiento no pudo realizarse.

Los resultados de estas iteraciones se almacenaron en un vector que en este TFG denominaremos \mathbf{xopts} , que representa la cantidad de veces que cada característica fue seleccionada durante el proceso. La importancia de cada característica se calculó dividiendo el número de veces que fue seleccionada por el total de iteraciones, y se comparó con la importancia media para determinar las características óptimas. El proceso de selección se describe matemáticamente a continuación:

$$\begin{aligned}
 \text{Importancia de las características: } \mathbf{importancias} &= \frac{\mathbf{xopts}}{500} \\
 \text{Importancia media: } \overline{\text{importancia}} &= \frac{\sum_{i=1}^{53} \text{importancias}_i}{53} \\
 \text{Selección de características óptimas: } \mathbf{xopt} &= (\text{importancias} \geq \overline{\text{importancia}}) \\
 \text{Número de características óptimas: } \sum i &= 1^{53} \mathbf{xopt}_i
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

donde:

- \mathbf{xopts} es el vector que almacena el número de veces que cada característica fue seleccionada en 500 iteraciones.
- $\mathbf{importancias}$ es el vector de importancias de las características, calculado dividiendo \mathbf{xopts} por 500.
- $\overline{\text{importancia}}$ es la importancia media de todas las características.
- \mathbf{xopt} es un vector binario que indica si una característica es óptima (1: la característica está presente en el modelo final) o no (0: la característica no está incluida en el modelo final) comparando cada importancia con la importancia media.
- $\sum_{i=1}^{53} \mathbf{xopt}_i$ representa el número total de características consideradas óptimas.

3.2.4. Técnicas de *Machine Learning*

En esta sección se describen los modelos predictivos y las técnicas de *Machine Learning* empleadas en el TFG para el análisis de los datos de oximetría y las variables clínicas relacionadas con la apnea del sueño. Estas técnicas permiten realizar predicciones y clasificaciones basadas en los patrones observados en los datos. A continuación, se detallan los métodos utilizados:

Limpieza de datos. Tratamiento de datos perdidos y normalización.

Antes de aplicar cualquier técnica de *Machine Learning*, los datos deben ser preprocesados para asegurar su calidad y adecuación al análisis. El preprocesado incluye los siguientes pasos:

- **Limpieza de datos:** Eliminación de los individuos con más de un 30 % (16 variables) de las variables con datos faltantes.
- **Imputación de datos:** Posteriormente, se realizó la imputación de los datos faltantes utilizando el algoritmo de k-nearest neighbors (k-NN), con los 5 vecinos más cercanos [63].
- **Normalización y estandarización:** Transformación de los datos para que tengan una distribución normal con media cero y desviación estándar uno.

Balanceo de las clases

En el conjunto de datos, la clase *exitus* era minoritaria, lo que presentaba un desafío para el entrenamiento de los modelos de clasificación debido al significativo desbalance de clases. Para abordar este problema, se empleó la técnica de *oversampling* mediante el uso de k-NN.

Se utilizó el algoritmo k-NN para generar nuevas muestras sintéticas de la clase minoritaria. Esta técnica, conocida como Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE), crea nuevas instancias interpolando entre las instancias existentes de la clase minoritaria y sus vecinos más cercanos [64]. Para este trabajo, se seleccionaron los 5 vecinos más cercanos para generar las nuevas muestras.

El balanceo de las clases mediante SMOTE permitió observar si era posible mejorar el rendimiento de los modelos de clasificación, asegurando que el modelo no se sesgara hacia la clase mayoritaria y manteniendo una mejor capacidad para identificar correctamente los casos de la clase *exitus*. Para evitar introducir un sesgo en los resultados, se decidió generar un porcentaje pequeño de datos sintéticos, asegurando que nunca hubiera más datos sintéticos que reales, limitándose a un 50% de cada tipo.

3.2.5. Modelo de clasificación binaria principal: Random Forest

RF es un algoritmo de *Machine Learning* potente y versátil en el campo del *Machine Learning*. Su capacidad para manejar grandes conjuntos de datos, proporcionar alta precisión y reducir el sobreajuste lo hacen ideal para diversas aplicaciones.

RF es un algoritmo de aprendizaje supervisado ampliamente utilizado en el campo de la inteligencia artificial y el *machine learning*. Fue introducido por Leo Breiman en [65] y se ha convertido en una herramienta fundamental para tareas de clasificación y regresión debido a su alta precisión, capacidad de manejar grandes conjuntos de datos y su robustez frente al sobreajuste, además de permitirnos integrar la selección de variables y el entrenamiento en una misma etapa.

Relevancia del RF en el presente TFG

Son las siguientes características, las que hacen que RF sea el modelo principal y con mejor encaje para el presente TFG:

- **Precisión Elevada:** RF generalmente proporciona una alta precisión debido a su naturaleza de conjunto.
- **Robustez al sobreajuste:** La aleatorización y el bagging ayudan a reducir el riesgo de sobreajuste y reducen los posibles efectos negativos del desbalanceo de clases.
- **Versatilidad:** Puede manejar tanto datos categóricos como numéricos y es adecuado para tareas de clasificación binaria.

- **Estimación de Importancia de Variables:** Proporciona una medida inherente de la importancia de las variables, útil para la interpretación del modelo.

Fundamentos del Random Forest

RF es un método de conjunto que construye múltiples árboles de decisión y los combina para obtener una predicción más precisa y estable. La idea central es reducir la varianza de los modelos individuales (árboles de decisión) mediante la agregación de sus predicciones.

Construcción del Bosque

- **Bootstrap Aggregation (Bagging):** Se crean múltiples subconjuntos de datos mediante muestreo con reemplazo del conjunto de entrenamiento original. Cada subconjunto es utilizado para entrenar un árbol de decisión.
- **Construcción de Árboles:** Cada árbol se construye de manera independiente y se permite que cada nodo del árbol considere solo un subconjunto aleatorio de las características disponibles al tomar decisiones de división. Esta aleatorización adicional ayuda a reducir la correlación entre los árboles.
- **Combinación de Predicciones:** Para una tarea de clasificación, la predicción final se obtiene mediante votación mayoritaria de las predicciones de todos los árboles. En tareas de regresión, se promedia la salida de todos los árboles.

Cálculo de la Importancia de las Variables en la creación de los árboles

RF no solo permite implementar la selección de variables, sino que mediante diversos cálculos de la importancia de cada variable en el modelo, podemos entender con RF qué características contribuyen más a las predicciones. Existen dos métodos que se emplean en la creación de los árboles:

1. **Importancia por Reducción de Impureza:** También conocido como Gini Importance o Mean Decrease in Impurity (MDI). Este método mide la contribución de cada variable a la reducción de la impureza a lo largo de todos los árboles del bosque.

2. **Importancia por Reducción de Precisión:** También conocido como Mean Decrease in Accuracy (MDA). Este método evalúa la disminución de la precisión del modelo cuando los valores de una variable específica se permutan aleatoriamente.

Procedimiento por importancia por Reducción de Impureza

1. **Cálculo de la Impureza Inicial:** Se calcula la impureza inicial del nodo antes de la división, utilizando una métrica como el índice de Gini o la entropía.
2. **Cálculo de la Impureza Post-División:** Para cada división del nodo, se calcula la impureza de los nodos resultantes.
3. **Contribución de la Variable:** La importancia de una variable se mide como la suma de la reducción de impureza en todos los nodos y árboles en los que la variable fue utilizada para dividir.
4. **Promedio y Normalización:** Finalmente, se promedian estas reducciones a lo largo de todos los árboles del bosque y se normalizan para obtener una medida de importancia relativa.

Procedimiento por importancia por Reducción de Precisión

1. **Evaluación Inicial:** Se mide la precisión del modelo en un conjunto de validación o en las muestras OOB (Out-Of-Bag).
2. **Permutación de Variables:** Para cada variable, se permutan aleatoriamente sus valores y se vuelve a medir la precisión del modelo.
3. **Cálculo de la Disminución de Precisión:** La importancia de la variable se calcula como la diferencia en precisión antes y después de la permutación. Una mayor disminución indica una mayor importancia de la variable.

Medida de la importancia de cada variable del bosque

:

Una vez creados los árboles con los métodos anteriores, se calcula la importancia de cada variable en el bosque final de la siguientes propiedades que implementa la función de MATLAB *Treebagger* [66]:

- La propiedad **OOBPermutedPredictorDeltaError** mide la importancia de las variables predictoras en términos del error de predicción. Es un vector numérico de tamaño $1 \times N_{\text{vars}}$, donde N_{vars} es el número de variables en los datos de entrenamiento. Para cada variable, se calcula el incremento en el error de predicción cuando los valores de dicha variable son permutados en las observaciones *Out of Bag* (OOB). Esta medida se computa para cada árbol en el bosque, promediando estos incrementos sobre todo el conjunto y dividiendo por la desviación estándar.
- La propiedad **OOBPermutedPredictorDeltaMeanMargin** se evalúa la importancia de las variables predictoras en términos del margen de clasificación. De forma similar, es un vector numérico de tamaño $1 \times N_{\text{vars}}$. Para cada variable, se mide la disminución en el margen de clasificación cuando los valores de dicha variable son permutados en las observaciones OOB. Esta medida se computa y promedia para cada árbol en el bosque, dividiendo por la desviación estándar. Cabe destacar que esta propiedad es vacía para árboles de regresión.

3.2.6. Enfoques alternativos de *Machine Learning* para clasificación binaria

Para la predicción de mortalidad en pacientes con AOS, se emplearon varios modelos de *Machine Learning*, los cuales se describen a continuación.

Regresión logística

:

Modelo de clasificación binaria que estima la probabilidad de ocurrencia de un evento basado en las características de los datos. Es especialmente útil para entender la relación entre las variables independientes y la variable dependiente en términos de probabilidades. La regresión logística se fundamenta en la función logística o sigmoidea, que transforma una combinación lineal de las variables independientes en una probabilidad que varía entre 0 y 1 [67].

Matemáticamente, la regresión logística se puede expresar mediante la siguiente ecuación [67]:

$$P(y = 1|X) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}} \quad (3.2)$$

donde $P(y = 1|X)$ es la probabilidad de que el evento y ocurra dado el conjunto de variables independientes X , β_0 es el término independiente, y $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ son los coeficientes de las variables independientes X_1, X_2, \dots, X_n .

El término e es la base de los logaritmos naturales y la ecuación en el denominador asegura que la salida esté en el rango $[0, 1]$. Este modelo es especialmente útil cuando la variable dependiente es binaria, es decir, toma dos valores posibles, como éxito/fracaso, sí/no, presencia/ausencia, entre otros.

La estimación de los coeficientes β se realiza mediante el método de máxima verosimilitud, que busca maximizar la probabilidad de observar los datos dados los parámetros del modelo. La función de verosimilitud para la regresión logística es:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^N P(y_i|X_i)^{y_i} (1 - P(y_i|X_i))^{1-y_i} \quad (3.3)$$

donde N es el número de observaciones, y_i es el valor observado de la variable de-

pendiente para la i -ésima observación, y X_i representa las variables independientes correspondientes a la i -ésima observación.

En la práctica, la regresión logística es ampliamente utilizada en diversas disciplinas como la medicina, la economía, la biología y las ciencias sociales para modelar la probabilidad de ocurrencia de eventos binarios, facilitando la toma de decisiones informadas basadas en la relación cuantitativa entre las variables.

Máquinas de vectores de soporte (SVM)

:

Algoritmo de clasificación que busca el hiperplano óptimo que separa las clases en un espacio de alta dimensión. SVM es conocido por su eficacia en espacios de alta dimensionalidad y en problemas con un número reducido de muestras comparado con el número de características [68?].

El objetivo de SVM es encontrar el hiperplano que maximiza el margen entre las clases. Para un conjunto de datos linealmente separable, el hiperplano óptimo se define como aquel que maximiza la distancia mínima (margen) entre cualquier punto de las clases y el hiperplano [68?]. Este problema se puede formular matemáticamente como:

$$\begin{aligned} & \underset{\mathbf{w}, b}{\text{minimizar}} && \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 \\ & \text{sujeto a} && y_i(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b) \geq 1, \quad i = 1, \dots, N, \end{aligned} \tag{3.4}$$

donde \mathbf{w} es el vector de pesos, b es el sesgo, \mathbf{x}_i son las muestras de entrenamiento, y_i son las etiquetas correspondientes, y N es el número de muestras [68?].

En casos donde los datos no son linealmente separables, SVM aplica una transformación no lineal a un espacio de mayor dimensionalidad para facilitar la separación entre las clases, utilizando el *kernel trick*. Algunos de los *kernels* más comunes incluyen el kernel lineal, el kernel polinómico y el kernel de función de base radial (RBF), también conocido como kernel Gaussiano [68?].

La formulación del problema para SVM no lineal utilizando un kernel $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ es:

$$\begin{aligned}
& \underset{\alpha}{\text{maximizar}} && \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) \\
& \text{sujeto a} && 0 \leq \alpha_i \leq C, \quad \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i = 0,
\end{aligned} \tag{3.5}$$

donde α_i son los multiplicadores de Lagrange y C es un parámetro que controla el *trade-off* entre maximizar el margen y minimizar el error de clasificación [68, 69].

Los vectores soporte son las muestras de entrenamiento que se encuentran en el margen o más cerca de él y son cruciales para definir la posición del hiperplano óptimo. En otras palabras, los vectores soporte son los puntos de datos más influyentes en la determinación del hiperplano de separación [68, 69].

SVM es particularmente útil en problemas de clasificación binaria, pero también se puede extender a problemas de clasificación multiclase mediante estrategias como *one-vs-all* o *one-vs-one*. Su capacidad para manejar datos de alta dimensionalidad y su robustez frente a conjuntos de datos con desequilibrio en las clases lo hacen una herramienta valiosa en muchas aplicaciones prácticas, desde la bioinformática hasta el reconocimiento de patrones [68, 69].

Perceptrón multicapa (MLP)

:

Tipo de red neuronal artificial que utiliza múltiples capas de neuronas interconectadas para aprender representaciones complejas de los datos [70]. Los MLPs, cuya estructura se muestra en la figura 3.9, perteneciente al trabajo de Gomez et al. [71], son adecuados para capturar relaciones no lineales entre las características. Un MLP típico consta de una capa de entrada, una o más capas ocultas y una capa de salida. Cada neurona en una capa está completamente conectada a todas las neuronas en la siguiente capa, formando una red densa.

La capa de entrada recibe los datos brutos, mientras que las capas ocultas aplican transformaciones no lineales para aprender patrones más abstractos. En este TFG, no se usaron optimizadores avanzados para mantener la simplicidad, y se empleó la función de activación ReLU en las capas ocultas y la función sigmoide en la capa de salida. La capa de salida produce la predicción final del modelo.

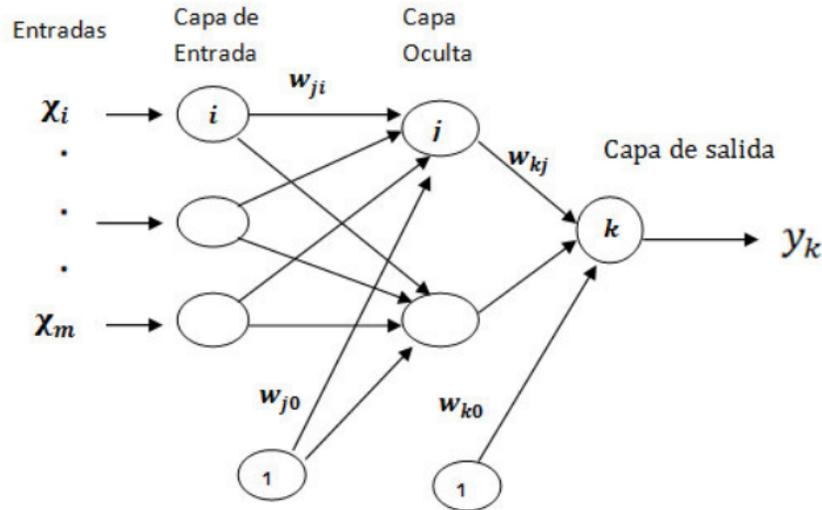


Figura 3.9: Estructura de un perceptrón multicapa, perteneciente al trabajo de Gomez et al.

Para problemas de diagnóstico, se puede aplicar la regla práctica que sugiere que el número de unidades en la primera capa oculta (N_1) sea aproximadamente $\frac{N_0}{N_2} \approx \sqrt{N_0 N_2}$ [72], donde N_0 es el número de unidades en la capa de entrada y N_2 es el número de unidades en la segunda capa oculta. Esta regla ayuda a equilibrar la capacidad del modelo y prevenir el sobreajuste [70].

El entrenamiento de un MLP implica el ajuste de los pesos de las conexiones mediante un proceso de (*Backpropagation*) del error. Este proceso utiliza el descenso de gradiente para minimizar una función de pérdida, como el error cuadrático medio (MSE) para problemas de regresión o la entropía cruzada para problemas de clasificación. La retropropagación calcula el gradiente de la función de pérdida con respecto a los pesos y actualiza los mismos en la dirección opuesta al gradiente para reducir el error [70].

La capacidad de los MLPs para modelar relaciones no lineales y aprender representaciones jerárquicas de los datos los hace adecuados para una amplia gama de aplicaciones, incluyendo el reconocimiento de patrones, la clasificación de imágenes,

la predicción de series temporales y el procesamiento del lenguaje natural. A medida que aumenta la cantidad de datos y la complejidad de los problemas, los MLPs pueden beneficiarse del uso de técnicas avanzadas como el ajuste de hiperparámetros, la regularización (por ejemplo, *dropout*) y el uso de optimizadores avanzados como Adam [70]. Sin embargo, en este modelo se trató de mantener la simplicidad.

3.2.7. Optimización de hiperparámetros

La optimización de hiperparámetros es crucial para mejorar el rendimiento de los modelos de *Machine Learning*. En este trabajo, se realizaron optimizaciones específicas para los modelos Support Vector Machine (SVM) y RF. Estas técnicas permitieron identificar la mejor configuración para cada modelo, mejorando su precisión y capacidad predictiva, tratando de buscar la combinación de hiperparámetros con la que obtener como resultado el mayor F1-score [73].

Support Vector Machine (SVM)

Para el modelo SVM, se empleó la optimización bayesiana, una técnica que permite encontrar la mejor combinación de hiperparámetros de manera eficiente, evaluando iterativamente distintas configuraciones basadas en una función de adquisición [74]. En particular, se optimizaron los siguientes hiperparámetros:

- **Box Constraint:** Este parámetro controla el equilibrio entre maximizar el margen y minimizar el error de clasificación.
- **Kernel Size:** Se optimizó el tamaño del núcleo, lo que afecta la capacidad del modelo para manejar la no linealidad en los datos.

Random Forest:

En el caso del modelo RF, se optimizaron los siguientes hiperparámetros:

- **Número de árboles:** Se buscó el número óptimo de árboles para asegurar un balance entre el sobreajuste y el rendimiento del modelo.
- **Tamaño mínimo de hoja:** Este parámetro determina el número mínimo de muestras que debe tener una hoja. Optimizar este valor ayuda a evitar el sobreajuste [75].
- **Coste de la función de pérdidas para penalizar la clasificación errónea de la clase positiva:** Se ajustó el peso de la penalización para los falsos positivos, con el objetivo de mejorar la sensibilidad del modelo [65].
- **Máximo número de divisiones:** Limitar la profundidad de los árboles ayuda a controlar el sobreajuste y mejorar la generalización.

- **Número de características a utilizar:** Se optimizó el número de características consideradas para la división en cada nodo, lo cual influye en la diversificación de los árboles y el rendimiento general del modelo [76].

En el caso del *gridsearch*, para cada punto de la rejilla (combinación de hiperparámetros) se realizaron 50 iteraciones de entrenamiento y validación del modelo de RF. Esto es debido a la complejidad y aleatoriedad intrínseca a los modelos RF, en los que a menor número de árboles, más variabilidad en los resultados, pues las características escogidas para la creción de cada árbol varían. Esto se puede observar en la figura 3.10, en la que a menor número de árboles el F1-score, muestra mayor dispersión. Con esas 50 iteraciones, se paliaba esa aleatoriedad en la medida de lo posible, dentro de las limitaciones de la base de datos y recursos computacionales.

A la hora de escoger la mejor combinación de hiperparámetros, no se escogió aquella combinación con mayor media en las 50 iteraciones, ya que se observó que se alcanzaban máximos más altos con otras combinaciones que no tenían tan alta la media, observable de forma más clara en la figura 3.11.

Una vez, observada la combinación con mayor máximo valor en sus 50 iteraciones, se reejecutaba la creación de modelos RF con esta combinación hasta en 500 iteraciones, quedándonos con el mejor modelo Random Forest.

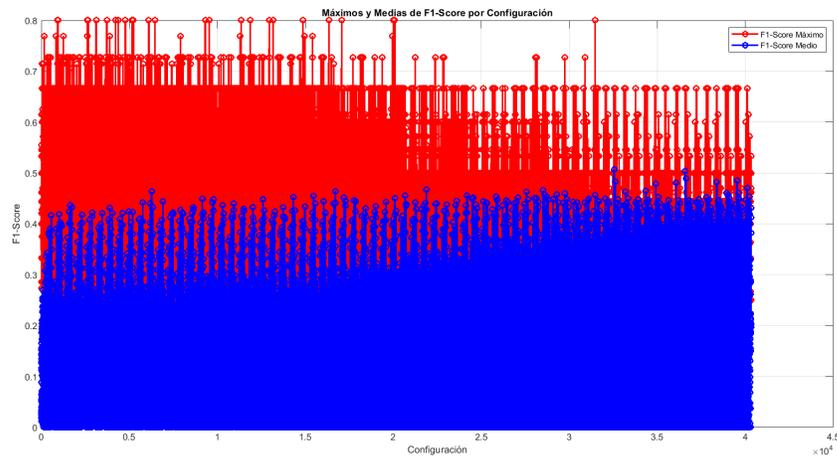


Figura 3.10: Evolución del F1-Score medio y máximo, en función de las distintas configuraciones (combinaciones de hiperparámetros)

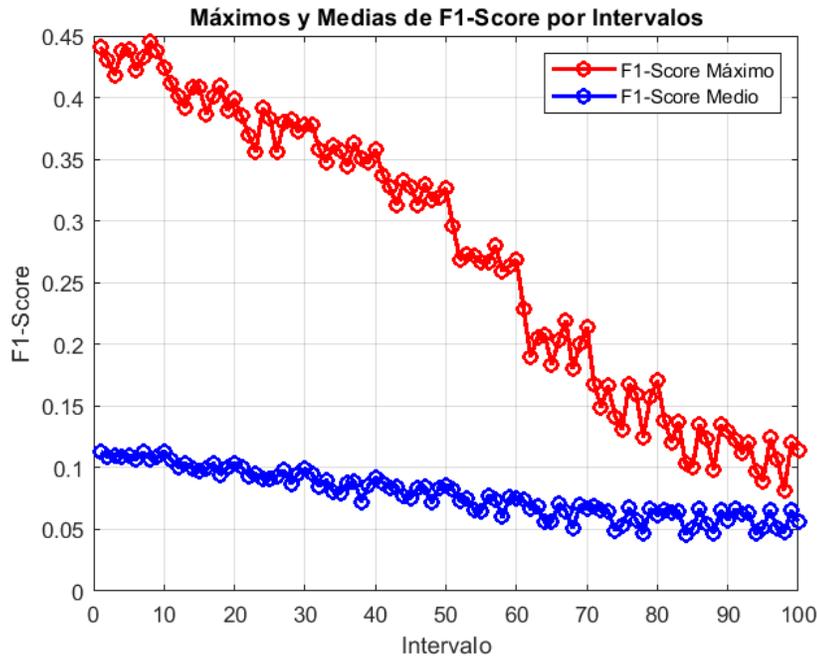


Figura 3.11: Evolución por intervalos para mejor visualización del F1-Score medio y máximo, donde cada intervalo muestra todas combinaciones posibles para un número concreto de árboles.

3.3. Análisis estadístico

3.3.1. Partición del conjunto de datos

Primera partición: conjunto de entrenamiento y test

Inicialmente, el conjunto de datos se dividió en dos partes, mutuamente excluyentes: un conjunto de test y un conjunto de entrenamiento. Esta partición se realizó para evaluar el rendimiento general del modelo y validar su capacidad de generalización.

- **Conjunto de entrenamiento 1 (train set 1):** Comprende el 65 % restante de los datos. Este conjunto incluye 14 individuos de la clase *exitus*. Se utiliza para entrenar los modelos predictivos y ajustar sus parámetros iniciales.
- **Conjunto de test 1 (test set 1):** Comprende el 35 % del total de los datos. Este conjunto incluye 7 individuos de la clase *exitus*, representando un sub-

conjunto estratificado que permite evaluar la precisión del modelo en datos no vistos.

Segunda partición: Dedicada a la selección de características y optimización de hiperparámetros

El conjunto de entrenamiento se subdividió adicionalmente para realizar la selección de características y la optimización de hiperparámetros, dos pasos cruciales para mejorar el rendimiento del modelo y asegurar su capacidad de generalización.

- **Subconjunto de entrenamiento 2 (train set 2):** El 60 % restante del conjunto de entrenamiento (train set 1), que incluye 8 individuos de la clase *exitus*, se utilizó para entrenar el modelo con las características seleccionadas y los hiperparámetros optimizados.
- **Subconjunto de test 2 (test set 2):** Del primer conjunto de entrenamiento (train set 1), se tomó un 40 % de los datos, lo que incluye 6 individuos de la clase *exitus*. Este subconjunto se utilizó para validar la selección de características y ajustar los hiperparámetros del modelo.

Esta partición estructurada del conjunto de datos asegura que los modelos predictivos desarrollados sean evaluados rigurosamente en múltiples etapas del análisis. La separación de los datos para la selección de características y la optimización de hiperparámetros garantiza que las decisiones tomadas en estos pasos sean validadas de manera independiente, reduciendo así el riesgo de sobreajuste y mejorando la robustez del modelo final.

Resumen de la partición de los datos

La siguiente tabla resume la partición de los datos y la distribución de los individuos de la clase *exitus* en cada subconjunto:

Cuadro 3.3: Resumen de la partición de los datos y distribución de individuos clase *exitus*

Partición	Porcentaje del total	Individuos clase exitus
Conjunto de test 1 (test set 2)	35 %	7
Conjunto de entrenamiento 1 (train set 1)	65 %	14
Subconjunto de prueba 2 (test set 2)	40 % del train	6
Subconjunto de entrenamiento 2 (train set 2)	60 % del train	8

En la figura 3.12 se muestra la partición realizada.

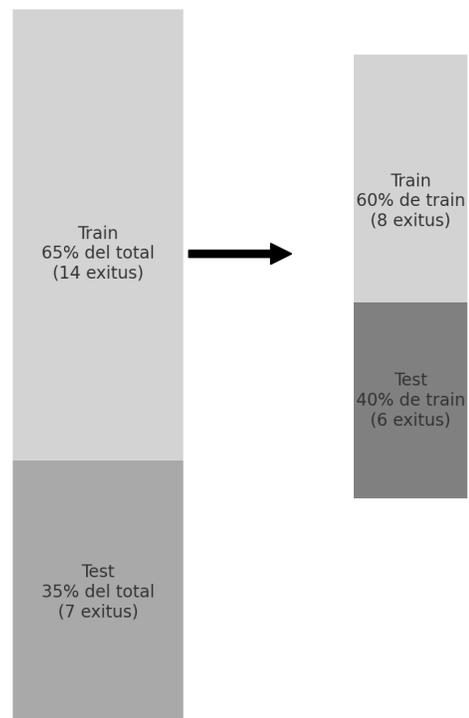


Figura 3.12: Partición del conjunto de datos

3.3.2. Análisis descriptivo de los datos y estadísticos calculados

En esta sección se presentan las técnicas utilizadas para realizar el análisis descriptivo de los datos, proporcionando una visión detallada de las características principales del conjunto de datos. Se calcularon los siguientes estadísticos descriptivos: media, mediana, desviación estándar, mínimo, máximo, percentil 25 y percentil 75. Adicionalmente, se mostraron visualizaciones gráficas mediante boxplots, función de densidad y distribución de los datos.

Estadísticos descriptivos

A continuación, se detallan los estadísticos descriptivos calculados para cada una de las variables del conjunto de datos:

- **Media:** Representa el valor promedio de la variable. Se calcula mediante la expresión:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (3.6)$$

- **Mediana:** El valor central de la variable, que divide el conjunto de datos en dos partes iguales. Para un conjunto de datos ordenado x_1, x_2, \dots, x_n :

$$\text{Mediana} = \begin{cases} x_{(\frac{n+1}{2})} & \text{si } n \text{ es impar} \\ \frac{x_{(\frac{n}{2})} + x_{(\frac{n}{2}+1)}}{2} & \text{si } n \text{ es par} \end{cases} \quad (3.7)$$

- **Desviación estándar:** Indica la dispersión de los valores de la variable respecto a la media. Se calcula mediante la expresión:

$$sd = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (3.8)$$

- **Mínimo:** El valor más bajo de la variable.
- **Máximo:** El valor más alto de la variable.

- **Percentil 25 (Q1):** El valor por debajo del cual se encuentra el 25 % de los datos. Se calcula como:

$$Q1 = x_{\left(\frac{n+1}{4}\right)} \quad (3.9)$$

- **Percentil 75 (Q3):** El valor por debajo del cual se encuentra el 75 % de los datos. Se calcula como:

$$Q3 = x_{\left(\frac{3(n+1)}{4}\right)} \quad (3.10)$$

Estos estadísticos se calcularon para proporcionar una comprensión completa de la distribución y la variabilidad de los datos.

Visualizaciones gráficas

Para complementar el análisis descriptivo, se presentaron las siguientes visualizaciones gráficas:

Boxplots. Los boxplots proporcionan una representación visual de la distribución de los datos, destacando la mediana, los cuartiles y los posibles valores atípicos. Esta visualización es útil para comparar la dispersión y simetría de los datos entre diferentes variables.

Funciones de densidad. La función de densidad estimada muestra la distribución continua de los datos, permitiendo observar patrones y tendencias en la distribución de la variable. Esta visualización es útil para identificar si la distribución es unimodal o bimodal.

Distribución de los datos. Los histogramas se utilizan para mostrar la distribución de frecuencias de los datos. Proporcionan una visión clara de cómo se distribuyen los valores de la variable en diferentes intervalos.

Utilidad de estas herramientas

Los estadísticos descriptivos y las visualizaciones gráficas permiten comprender mejor las características de los datos y detectar posibles anomalías o patrones. Por ejemplo, la comparación entre la media y la mediana puede indicar la presencia de

sesgos en la distribución. La desviación estándar y los percentiles ayudan a evaluar la variabilidad y la dispersión de los datos.

El uso de boxplots permite identificar valores atípicos y la simetría de la distribución. La función de densidad proporciona una estimación suave de la distribución de los datos, útil para detectar modos y variaciones sutiles. Finalmente, los histogramas muestran cómo se agrupan los datos en diferentes rangos de valores, facilitando la identificación de patrones y tendencias.

Este análisis descriptivo es esencial para preparar los datos para el modelado predictivo y garantizar que los modelos se basen en una comprensión sólida de las características subyacentes de los datos.

3.3.3. Pruebas estadísticas

En esta sección se presentan las pruebas estadísticas empleadas para evaluar las diferencias entre grupos y analizar la supervivencia de los individuos. Se emplearon tres pruebas principales: la prueba chi cuadrado, la prueba U de Mann-Whitney y el test de regresión de Cox.

Test chi cuadrado

El test chi cuadrado se utilizó para evaluar la asociación entre variables categóricas. Esta prueba estadística es adecuada para determinar si existe una relación significativa entre dos variables categóricas observando las frecuencias en una tabla de contingencia.

El estadístico chi cuadrado se calcula mediante la expresión:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}, \quad (3.11)$$

donde O_i son las frecuencias observadas y E_i son las frecuencias esperadas bajo la hipótesis nula de que las variables son independientes.

El p-valor asociado al test chi cuadrado indica la probabilidad de obtener una estadística chi cuadrado tan extrema como la observada, bajo la hipótesis nula de independencia. Un p-valor menor que el umbral de significación de 0,05 se considera estadísticamente significativo, lo que implica que hay suficiente evidencia para

rechazar la hipótesis nula [77].

En nuestro caso, la hipótesis nula será que no hay asociación entre las variables categóricas evaluadas.

Prueba U de Mann-Whitney

Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney se utilizó para comparar las diferencias entre dos grupos independientes cuando las suposiciones de normalidad no se cumplen. Esta prueba no paramétrica es adecuada para evaluar si las distribuciones de dos muestras independientes difieren significativamente.

El estadístico U de Mann-Whitney se calcula mediante la expresión:

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1, \quad (3.12)$$

donde n_1 y n_2 son los tamaños de las dos muestras y R_1 es la suma de los rangos de la primera muestra.

El p-valor asociado a la prueba U de Mann-Whitney indica la probabilidad de obtener resultados tan extremos como los observados, bajo la hipótesis nula de que las distribuciones de los dos grupos son iguales. Un p-valor menor que el umbral de significación de 0,05 se considera estadísticamente significativo, lo que implica que hay suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula [78]. En nuestro caso, la hipótesis nula será que los valores son distintos para la clase Exitus que para la No Exitus.

Test de regresión de Cox

El test de regresión de Cox se utilizó como parte del el análisis de supervivencia, evaluando el efecto de varias variables explicativas sobre el tiempo de supervivencia. Este modelo semiparamétrico es adecuado para analizar datos de supervivencia y proporciona estimaciones del riesgo relativo asociado a cada variable.

La función de riesgo en el modelo de regresión de Cox se expresa como:

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p), \quad (3.13)$$

donde $h(t)$ es la tasa de riesgo en el tiempo t , $h_0(t)$ es la tasa de riesgo base, β_i son los coeficientes del modelo, y X_i son las variables explicativas [79].

El p-valor en el test de regresión de Cox se utiliza para determinar la significación de cada variable explicativa. Un p-valor menor que 0,05 indica que la variable tiene un efecto significativo sobre el tiempo de supervivencia [80].

3.3.4. Métricas de rendimiento

Para evaluar el rendimiento de los modelos predictivos desarrollados en este trabajo, se utilizaron varias métricas de evaluación. A continuación, se describen las métricas empleadas.

Sensibilidad (Recall)

La sensibilidad, también conocida como *recall*, mide la capacidad del modelo para identificar correctamente los verdaderos positivos. Se calcula como:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}}, \quad (3.14)$$

donde TP es el número de verdaderos positivos y FN es el número de falsos negativos.

Especificidad

La especificidad mide la capacidad del modelo para identificar correctamente los verdaderos negativos. Se calcula como:

$$\text{Sp} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}}, \quad (3.15)$$

donde TN es el número de verdaderos negativos y FP es el número de falsos positivos.

Precisión (Accuracy)

La precisión, también conocida como *accuracy*, mide la proporción de predicciones correctas sobre el total de predicciones. Se calcula como:

$$\text{Acc} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}} \quad (3.16)$$

Valor Predictivo Positivo (PPV)

El valor predictivo positivo (PPV), también denominada *precision*, mide la proporción de verdaderos positivos entre las predicciones de la clase positiva. Se calcula como:

$$\text{PPV} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}} \quad (3.17)$$

Valor Predictivo Negativo (NPV)

El valor predictivo negativo (NPV) mide la proporción de verdaderos negativos entre las predicciones de la clase negativa. Se calcula como:

$$\text{NPV} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FN}} \quad (3.18)$$

Likelihood Ratio Positivo (LR+)

El *likelihood ratio* positivo (LR+) mide cuánto más probable es obtener un resultado positivo en un individuo con la condición en comparación con uno sin la condición (exitus). Se calcula como:

$$\text{LR+} = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}} \quad (3.19)$$

Likelihood Ratio Negativo (LR-)

El *likelihood ratio* negativo (LR-) mide cuánto más probable es obtener un resultado negativo en un individuo con la condición en comparación con uno sin la condición (exitus). Se calcula como:

$$\text{LR-} = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}} \quad (3.20)$$

F1 Score

El *F1-score* es la media armónica de la *precision* o PPV y la sensibilidad, proporcionando una medida equilibrada del rendimiento del modelo. Se calcula como:

$$\text{F1 Score} = 2 \times \frac{\text{PPV} \times \text{Sensibilidad}}{\text{PPV} + \text{Sensibilidad}} \quad (3.21)$$

Estas métricas proporcionan una visión detallada del rendimiento del modelo, permitiendo evaluar su capacidad para identificar correctamente tanto los casos positivos como los negativos, y su balance entre precisión y sensibilidad.

3.3.5. Análisis de supervivencia

Para el análisis de supervivencia de los individuos en este estudio, se utilizó la curva de Kaplan-Meier. Este método permite estimar la función de supervivencia a partir de datos de tiempo hasta el evento, incluso cuando algunos individuos no han experimentado el evento al final del período de estudio, es decir, el individuo llegó al final de periodo de seguimiento sin que se produjese el evento bajo estudio (exitus) denominados casos censu.

Curva de Kaplan-Meier

La curva de Kaplan-Meier es una herramienta estadística que se utiliza para estimar la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo en presencia de datos censurados. El cálculo de la función de supervivencia $S(t)$ en la curva de Kaplan-Meier se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$S(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right), \quad (3.22)$$

donde t_i es el tiempo en el que ocurre el evento, d_i es el número de eventos en t_i , y n_i es el número de individuos en riesgo justo antes de t_i .

La interpretación de la curva de Kaplan-Meier permite identificar la probabilidad acumulada de supervivencia a diferentes intervalos de tiempo. Los intervalos horizon-

tales en la curva representan periodos durante los cuales no ocurren eventos (No Exitus), mientras que los descensos verticales indican la ocurrencia de eventos (Exitus). Las marcas de censura en la curva, generalmente representadas como *tic marks*, muestran los puntos en los que los datos fueron censurados.

Capítulo 4

Resultados

4.1. Análisis descriptivo de la población de estudio

4.1.1. Estadísticas sociodemográficas, antropométricas y comorbilidades

En la tabla 4.1 se muestran las principales estadísticas descriptivas generales para las variables de edad e IMC de la población de estudio. Las estadísticas incluyen media, desviación estándar, mínimo, mediana y máximo para cada variable.

Cuadro 4.1: Estadísticas descriptivas generales

Variable	Media	Desviación Estándar	Min	Mediana	Max
Edad(años)	54.73	12.97	17	55	84
IMC(kg/m^2)	29.52	5.59	18.2	28.4	53.9

La población de estudio contaba con un tamaño muestral $N = 413$ pacientes, dicha población tiene una amplia distribución de edades, con una concentración alrededor de la mediana (55 años), lo cual podría ser indicativo de una población adulta predominantemente de mediana edad. Respecto del IMC, de los pacientes del conjunto de datos de estudio tienen una distribución que se inclina hacia el sobrepeso

y la obesidad, lo cual podría tener implicaciones significativas para la salud y las comorbilidades asociadas.

Las causas de exitus identificados y su distribución porcentual respecto al total de pacientes con exitus se muestran en la tabla 3.1, que muestra la distribución de los grupos de exitus.

Cuadro 4.2: Causas de exitus observadas

Causa de Exitus	Casos	Porcentaje (%)
Adenocarcinoma de páncreas	2	8
Crisis comicial por glioblastoma	1	4
Desconocido con diagnóstico previo de mareos	1	4
Adenocarcinoma de bulbo duodenal estadio IV	1	4
Neutropenia y plaquetopenia por metástasis hepáticas	1	4
Desconocido con adenocarcinoma de vejiga	1	4
Desconocido con antecedentes de urgencias por mareos	1	4
Eventración gigante complicada con parada cardiorrespiratoria	1	4
Insuficiencia cardíaca aguda	1	4
Insuficiencia respiratoria aguda	1	4
Desconocido con linfoma	1	4
Adenocarcinoma de próstata, colon ascendente, metástasis pulmonar y ósea	1	4
Infección respiratoria por adenocarcinoma de pulmón y EPOC grado IV	1	4
Neumonía en evolución	1	4
Fascitis necrotizante con desbridamiento	1	4
Desconocido con cáncer de próstata y problemas cardíacos	1	4
Desconocido con antecedentes de alcoholismo y tabaquismo	1	4
Insuficiencia respiratoria por insuficiencia renal crónica avanzada y mieloma múltiple	1	4
Melofibrosis con neutropenia febril	1	4
COVID-19	1	4
Neumonía con probable sobreinfección nosocomial y probable neoplasia pulmonar con metástasis hepáticas	1	4
Desconocido con enfermedad renal crónica estadio IV y problemas cardíacos y Alzheimer	1	4
Desconocido con apnea obstructiva del sueño severa	1	4
Desconocido con EPOC, problemas cardíacos y deterioro cognitivo avanzado	1	4
Adenocarcinoma de pulmón estadio IV	1	4
Neumonía basal derecha	1	4

Mostrando que el cáncer es la causa principal de exitus en la muestra analizada, representando el 56 % de los casos. Las causas desconocidas y las infecciones en vías respiratorias son también destacables.

En el grupo de pacientes, 128 mujeres y 264 hombres no han fallecido (No Exitus), mientras que 13 hombres y 8 mujeres han fallecido (Exitus). Esto indica que el número de hombres es significativamente mayor tanto en los grupos *No Exitus* como en el de *Exitus*. La proporción de fallecimientos en relación con la población total es baja para ambos géneros, aunque ligeramente mayor en hombres que en mujeres. Estas diferencias en la distribución de los resultados por género podrían reflejar diferencias en las condiciones de salud, la accesibilidad a cuidados médicos, o factores biológicos y sociales que influyen en la mortalidad. Es crucial considerar estas disparidades de

género al diseñar y evaluar intervenciones de salud pública. Podemos observar esta disparidad en la tabla 4.3 o en la figura 4.1.

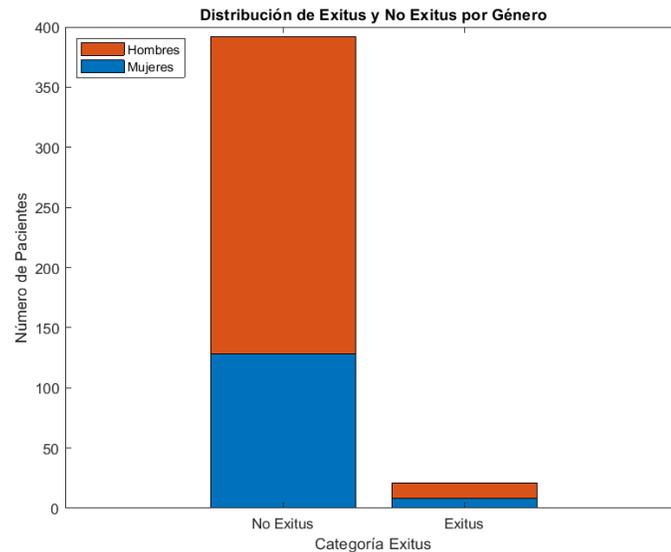


Figura 4.1: Distribución de Exitus y no Exitus por género

Cuadro 4.3: Distribución de Exitus por género

Estado	Mujeres	Hombres
No Exitus	128	264
Exitus	8	13

Las tablas 4.4 y 4.5 presentan las estadísticas descriptivas de edad e índice de masa corporal (IMC) para pacientes con y sin Exitus, respectivamente. La media de edad para los pacientes con Exitus es significativamente mayor (68.71 años) en comparación con los pacientes sin Exitus (53.98 años), lo que evidencia en primera instancia la relación natural de la edad y la mortalidad más, siendo más común en los pacientes de mayor edad. Además, la desviación estándar de la edad es menor en el grupo de Exitus (8.71 años) que en el grupo de No Exitus (12.74 años), indicando una menor variabilidad en las edades de los pacientes fallecidos. En cuanto al IMC,

aunque la media es ligeramente menor en el grupo de Exitus (28.62 kg/m^2) comparada con el grupo de No Exitus (29.57 kg/m^2), la diferencia no es tan marcada como en el caso de la edad. Sin embargo, la desviación estándar del IMC es menor en el grupo de Exitus (4.27 frente a 5.65 kg/m^2), sugiriendo una menor variabilidad en el IMC de los pacientes fallecidos. Estas observaciones indican que la edad es un factor más determinante en la mortalidad que el IMC, aunque ambos grupos presentan una prevalencia de sobrepeso y obesidad.

Cuadro 4.4: Estadísticas descriptivas para Exitus (N= 21)

Variable	Media	Desviación Estándar	Min	Mediana	Max
Edad	68.71	8.71	49	71	84
IMC	28.62	4.27	18.2	28.7	35.9

Cuadro 4.5: Estadísticas descriptivas para pacientes para el grupo Exitus (N = 392)

Variable	Media	Desviación Estándar	Min	Mediana	Max
Edad	53.98	12.74	17	54	84
IMC	29.57	5.65	18.7	28.35	53.9

La edad mediana es mayor en el grupo Exitus (71 años) comparado con No Exitus (54 años), con diferencias estadísticamente significativas (p-valor < 0.05), observables en la figura 4.2. El IMC y el sexo no muestran diferencias significativas entre los grupos. Los diversos p-valores así como la mediana y su rango intercuartil se pueden ver en la tabla 4.6.

En cuanto a comorbilidades, EPOC, HTA y cáncer son significativamente más prevalentes en el grupo Exitus (p-valor < 0.05). Las enfermedades cardiovasculares y la *Diabetes Mellitus* no muestran diferencias significativas entre los grupos (p-valor = 0.075 y 0.408 respectivamente).

Las distribuciones de estas variables y comorbilidades se muestran en las figuras 4.2 para la edad, en la figura 4.3, 4.4 y 4.5, para las comorbilidades con EPOC, HTA y Cáncer respectivamente.

Cuadro 4.6: Características demográficas y prevalencia de comorbilidades

	Todos (N=413)	Exitus (N=21)	No Exitus (N=392)	p-valor
Edad				
Mediana	55.0	71.0	54.0	<0.05
IQR	20.0	10.0	19.0	
IMC				
Mediana	28.4	28.7	28.35	0.932
IQR	6.7	4.7	6.8	
Sexo				0.605
Masculino	136	13	123	
Femenino	277	8	269	
Comorbilidades				
EPOC	25 (6.05%)	6 (28.57%)	19 (4.85%)	<0.05
HTA	114 (27.60%)	11 (52.38%)	103 (26.28%)	<0.05
CV	142 (34.38%)	11 (52.38%)	131 (33.42%)	0.075
DM	38 (9.20%)	3 (14.29%)	35 (8.93%)	0.408
Cáncer	28 (6.78%)	11 (52.38%)	17 (4.34%)	<0.05

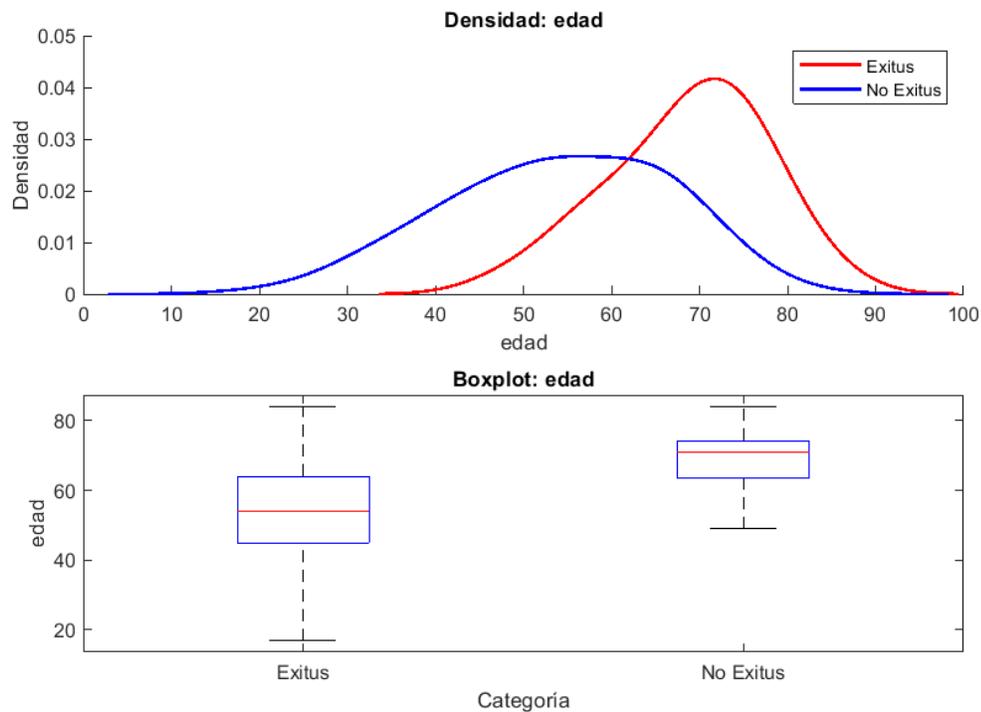


Figura 4.2: Distribución de Exitus y no Exitus por Edad

En la figura 4.3 se muestra un diagrama de barras con la frecuencia de cada grupo (No Exitus vs. Exitus) según la presencia o ausencia de la comorbilidad, en este caso la EPOC.

En la figura de distribución para EPOC 4.3.A se muestran las frecuencias observadas de pacientes con EPOC distribuidos entre los grupos de Exitus (fallecidos) y No Exitus (no fallecidos). Mostrando que la proporción de casos con EPOC en el grupo Exitus es significativamente mayor que en el grupo No Exitus (28.57% vs. 4.85%), razón por la cuál el p-valor es significativo

En el gráfico de distribución esperada para EPOC 4.3.B se presentan las frecuencias esperadas de pacientes con EPOC en los grupos de Exitus y No Exitus basadas en la suposición de que no hay asociación (H_0 cierta) mostrando unas frecuencias esperadas, calculadas según las proporciones observadas en la población total. Como podemos ver difieren de las frecuencias observadas, pues la proporción de Exitus en el grupo con EPOC debería ser menor.

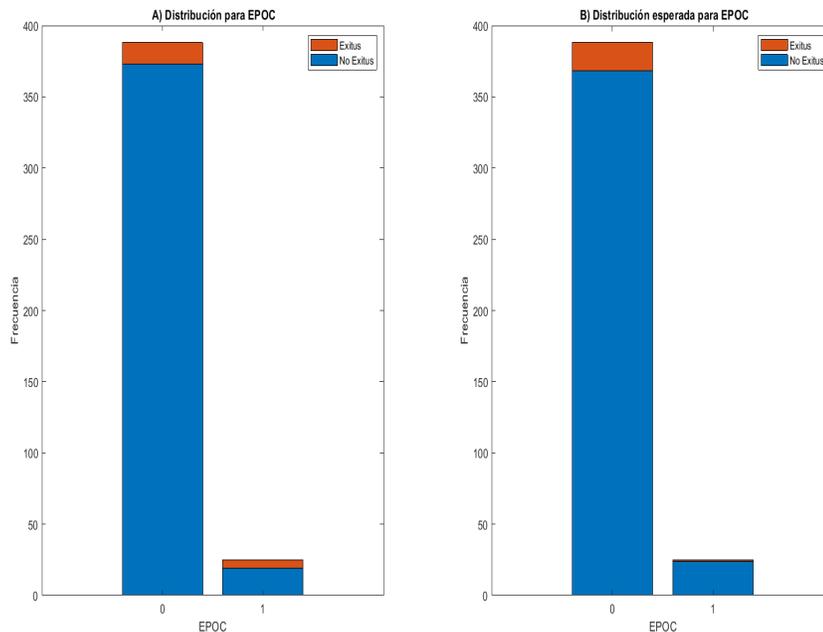


Figura 4.3: Distribución de frecuencias observada (A) y esperada (B) para el EPOC

En las figuras 4.4 y 4.5 se observa que la prevalencia de HTA es más alta en el grupo No Exitus, y las frecuencias observadas y esperadas son ligeramente distintas, pero superiores en los Exitus. Esto sugiere que, su presencia está asociada con una mayor mortalidad en esta cohorte.

Al igual que la HTA muestra una asociación significativa con la mortalidad en esta cohorte, el cáncer también lo hace, indicando que los pacientes con cáncer tienen una mayor probabilidad de estar en el grupo de Exitus. Esto resalta la importancia de la comorbilidad de cáncer como un factor de riesgo crítico para la mortalidad en esta población de estudio, aspecto que concuerda con trabajos previos.

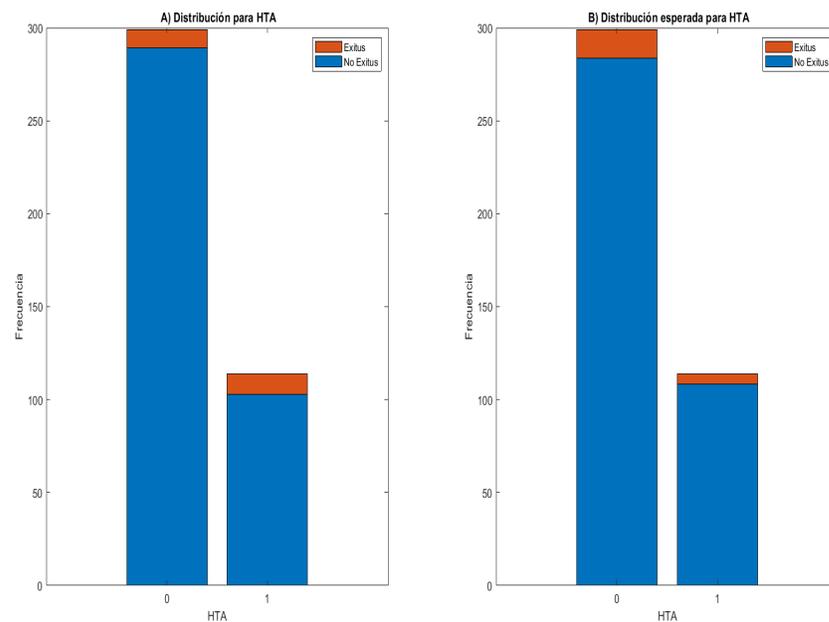


Figura 4.4: Distribución de frecuencias observada (A) y esperada (B) para el HTA

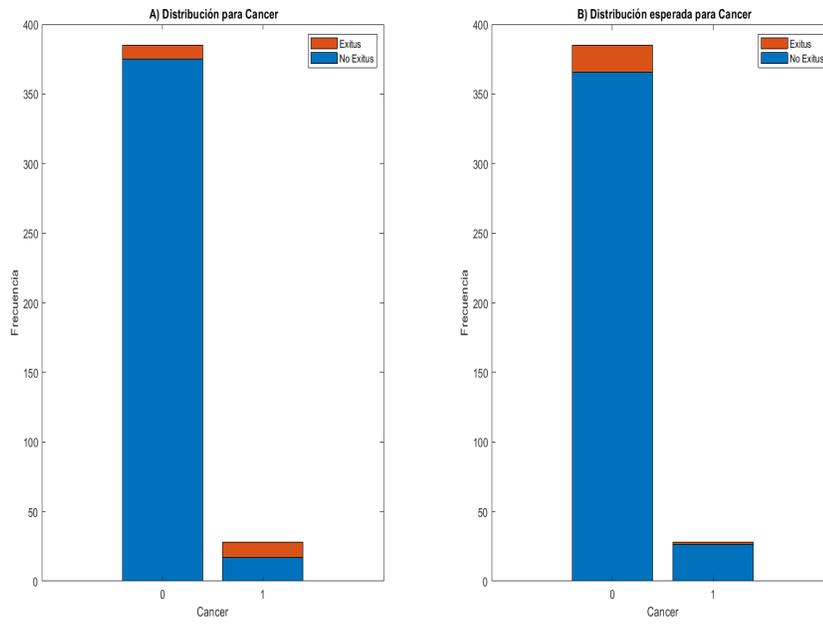


Figura 4.5: Distribución de frecuencias observada (A) y esperada (B) para el Cáncer

4.1.2. Cuestionarios Calidad de vida y sueño.

Los cuestionarios de calidad de vida y de sueño son herramientas esenciales para evaluar el bienestar general y la calidad del sueño en diversas poblaciones. En esta sección, presentamos los resultados obtenidos de los cuestionarios EuroQol y Pittsburgh, analizando las diferencias entre los pacientes fallecidos (Exitus) y no fallecidos (No Exitus) para identificar posibles correlaciones entre estas variables y la calidad de vida y sueño.

Los resultados del cuestionario EuroQol, mostrados en la tabla 4.7, muestran que la mayoría de los pacientes se encontraban en el nivel 1 de calidad de vida en todas las dimensiones evaluadas. Las diferencias entre los grupos de Exitus y No Exitus no fueron estadísticamente significativas, como lo indican los valores de p mayores a 0.05. Sin embargo, se observa una tendencia donde los pacientes fallecidos tienden a tener una peor calidad de vida en las dimensiones 1, 3 y 4.

Los resultados del cuestionario de sueño Pittsburgh, mostrados en la tabla 4.9, indican que la mayoría de los participantes experimentaron niveles moderados a altos de problemas de sueño. En la mayoría de las dimensiones, las diferencias entre los grupos de Exitus y No Exitus no fueron estadísticamente significativas, excepto en la dimensión PitI7, donde se observa una diferencia significativa (p -valor < 0.001). Esto sugiere que los problemas de sueño severos pueden estar asociados con una mayor mortalidad.

Los resultados del cuestionario Epworth o el cuestionario QsQ (Quebec Sleep Questionnaire), presentes en la tabla 4.8, indican que no hay diferencias significativas en las medianas de las respuestas entre los grupos de Exitus y No Exitus en ninguno de los ítems evaluados. Los valores de p superiores a 0.05 sugieren que las diferencias observadas no son estadísticamente significativas, lo que indica que, en este estudio, las variables continuas de los cuestionarios no están asociadas con la mortalidad.

La comparación de las puntuaciones de los cuestionarios entre los grupos Exitus y No Exitus no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables evaluadas, lo que sugiere que los resultados de los cuestionarios no son predictivos de mortalidad en esta cohorte.

Cuadro 4.7: Resultados de los cuestionarios de calidad de vida (EuroQol): conteo y porcentaje.

Variable	Conteo (%)	Exitus (%)	No Exitus (%)	p-valor
EuroQolP1				0.35
0	1 (0.24 %)	0 (0 %)	1 (0.26 %)	
1	371 (89.83 %)	142 (86.59 %)	229 (91.24 %)	
2	41 (9.93 %)	22 (13.41 %)	19 (7.57 %)	
EuroQolP2				0.83
0	2 (0.48 %)	0 (0 %)	2 (0.80 %)	
1	399 (96.61 %)	159 (96.38 %)	240 (95.62 %)	
2	12 (2.91 %)	6 (3.64 %)	6 (2.39 %)	
EuroQolP3				0.973
0	1 (0.24 %)	0 (0 %)	1 (0.40 %)	
1	352 (85.23 %)	137 (83.03 %)	215 (85.56 %)	
2	60 (14.53 %)	28 (16.97 %)	32 (12.75 %)	
EuroQolP4				0.244
0	2 (0.48 %)	0 (0 %)	2 (0.80 %)	
1	267 (64.65 %)	103 (62.42 %)	164 (65.34 %)	
2	111 (26.88 %)	48 (29.09 %)	63 (25.10 %)	
3	33 (7.99 %)	14 (8.48 %)	19 (7.57 %)	
EuroQolP5				0.199
1	253 (61.26 %)	103 (62.42 %)	150 (59.76 %)	
2	125 (30.27 %)	50 (30.30 %)	75 (29.88 %)	
3	35 (8.47 %)	12 (7.27 %)	23 (9.16 %)	

Cuadro 4.8: Resultados de los cuestionarios Epworth y QsQ (Quebec Sleep Questionnaire) para variables continuas: mediana, rango intercuartílico (IQR) y p-valores de la prueba Mann-Whitney U.

Cuestionario	Total (N= 413)	Exitus (N=21)	No Exitus (N= 392)	p-valor
EpTot	11 (8)	10.667 (9.25)	11 (8)	0.627
qsqI1	5.5 (2)	5.16 (1.3756)	5.5 (2.03)	0.887
qsqI2	4.9 (2.6)	4.8 (2.6)	4.9 (2.65)	0.896
qsqI3	4.7 (2.1025)	4.3 (1.7305)	4.7 (2.1335)	0.917
qsqI4	5.2 (2.4)	5 (2.5167)	5.2 (2.2)	0.75
qsqI5	5 (3)	6 (1)	5 (3)	0.445

Cuadro 4.9: Resultados de los cuestionarios de sueño (Pittsburgh): conteo y porcentaje.

Variable	Conteo (%)	Exitus (%)	No Exitus (%)	p-valor
PitI1				0.083
0	28 (6.78 %)	6 (3.66 %)	22 (8.53 %)	
1	193 (46.73 %)	69 (42.07 %)	124 (48.06 %)	
2	169 (40.92 %)	74 (45.12 %)	95 (36.84 %)	
3	23 (5.57 %)	15 (9.15 %)	8 (3.10 %)	
PitI2				0.497
0	99 (23.97 %)	36 (21.95 %)	63 (24.41 %)	
1	145 (35.11 %)	56 (34.15 %)	89 (34.50 %)	
2	103 (24.94 %)	42 (25.61 %)	61 (23.64 %)	
3	66 (15.98 %)	30 (18.29 %)	36 (13.95 %)	
PitI3				0.331
0	140 (33.90 %)	51 (31.10 %)	89 (34.50 %)	
1	127 (30.75 %)	49 (29.88 %)	78 (30.23 %)	
2	84 (20.34 %)	37 (22.56 %)	47 (18.23 %)	
3	62 (15.01 %)	27 (16.46 %)	35 (13.55 %)	
PitI4				0.584
0	110 (26.63 %)	38 (23.17 %)	72 (27.91 %)	
1	66 (15.98 %)	28 (17.07 %)	38 (14.73 %)	
2	44 (10.65 %)	15 (9.15 %)	29 (11.24 %)	
3	193 (46.73 %)	83 (50.61 %)	110 (42.64 %)	
PitI5				0.164
0	7 (1.69 %)	3 (1.83 %)	4 (1.55 %)	
1	158 (38.26 %)	56 (34.15 %)	102 (39.53 %)	
2	222 (53.75 %)	96 (58.54 %)	126 (48.83 %)	
3	26 (6.30 %)	9 (5.49 %)	17 (6.59 %)	
PitI6				0.66
0	213 (51.57 %)	81 (49.70 %)	132 (51.16 %)	
1	50 (12.11 %)	24 (14.72 %)	26 (10.08 %)	
2	63 (15.25 %)	21 (12.88 %)	42 (16.28 %)	
3	87 (21.07 %)	37 (22.56 %)	50 (19.38 %)	
PitI7				<0.05
0	129 (31.23 %)	46 (28.22 %)	83 (32.17 %)	
1	108 (26.15 %)	38 (23.17 %)	70 (27.13 %)	
2	119 (28.81 %)	52 (31.90 %)	67 (25.98 %)	
3	52 (12.59 %)	27 (16.46 %)	25 (9.69 %)	

4.1.3. Índices polisomnográficos

La tabla 4.10 presenta un análisis de los índices polisomnográficos para tres grupos de pacientes: todos los pacientes (N=413), pacientes con Exitus (N=21) y pacientes sin Exitus (N=392). A continuación se describen las observaciones más relevantes:

Cuadro 4.10: Índices polisomnográficos, mediana y rango intercuartílico, con resultados del test de Mann-Whitney U

Índice	Todos (N=413)	Exitus (N=21)	No Exitus (N=392)	P-Value
Latencia	16.0 (12.0)	15.0 (14.5)	16.5 (12.0)	0.724
Fase1	11.2 (6.6)	11.3 (6.5)	11.2 (6.6)	0.124
Fase2	30.4 (13.3)	30.0 (11.7)	30.5 (13.3)	0.802
Fase3	35.8 (6.7)	35.0 (7.2)	35.8 (6.7)	0.256
Rem	28.6 (12.9)	27.0 (14.5)	28.8 (12.9)	0.173
Latencia Rem	87.5 (62.0)	90.0 (67.5)	87.0 (62.0)	<0.05
IA	8.2 (7.7)	8.0 (9.5)	8.2 (7.6)	0.205
IH	17.4 (9.1)	18.0 (10.5)	17.4 (9.1)	0.063
IAH	23.9 (16.7)	24.5 (20.0)	23.9 (16.7)	0.057
IAH Rem	29.4 (18.0)	30.0 (22.5)	29.4 (17.9)	0.320
IAH No Rem	21.7 (16.1)	28.7 (17.5)	47.4 (16.1)	<0.05
IAH Supino	22.6 (16.5)	23.0 (18.0)	22.6 (16.4)	0.468
Sat Media	93.0 (6.0)	93.0 (6.5)	93.0 (6.0)	<0.05
Sat Mínima	82.0 (8.5)	80.0 (10.0)	82.0 (8.5)	<0.05
ID3	24.0 (13.4)	23.5 (15.0)	24.0 (13.3)	<0.05
CT90	6.0 (24.0)	8.0 (28.5)	6.0 (23.5)	<0.05

La mediana de la latencia del sueño es menor, aunque no significativa, en el grupo Exitus (15.0) comparado con los pacientes No Exitus (16.5), sugiriendo que los pacientes con Exitus pueden quedarse dormidos más rápido. El rango intercuartílico es mayor en el grupo Exitus, indicando una mayor variabilidad. La distribución de las fases del sueño muestra variaciones menores entre los grupos. Además la mediana de la Latencia REM, es significativamente menor en No Exitus (87.0) que la de los Exitus (90.0), demostrando una relevancia estadística, y que se puede observar en la figura 4.6. Los índices apneicos (IAH, IA, IH), son más altos en el grupo Exitus, con una mediana de 24.5 eventos/h en comparación con 23.9 eventos/h en el grupo No Exitus, sugiriendo una mayor severidad de eventos respiratorios durante el sueño en los pacientes con Exitus, aunque sin llegar a alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Es sin embargo el IAH en fase no REM el índice apneico, que sí arroja relevancia estadística, con una mediana que es significativamente menor para no Exitus (47.4 eventos/h) que para No Exitus (28.7 eventos/h), como se obser-

va en la figura 4.7. La saturación mínima de oxígeno (Sat Mínima) es menor en el grupo Exitus (80.0) comparado con el grupo No Exitus (82.0), indicando episodios más severos de desaturación, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre sus valores para ambos grupos, al igual que ocurre con la saturación media, con la salvedad de que ambos grupos comparten la misma mediana (93) pero mayor dispersión $IQR=6.5$, para Exitus. Sus dispersiones se encuentran representadas en las figuras 4.8 y 4.9. Los índices de desaturación (ID3) y el tiempo por debajo del 90% de saturación de oxígeno (CT90) son más elevados en el grupo Exitus, reflejando una peor calidad de oxigenación durante el sueño en estos pacientes. El CT90 es de 8.0 en el grupo Exitus frente a 6.0 en el grupo No Exitus. Ambos también muestran diferencias estadísticamente significativas y se ven representados en las figuras 4.10 y 4.11 para el ID3 y CT90 respectivamente.

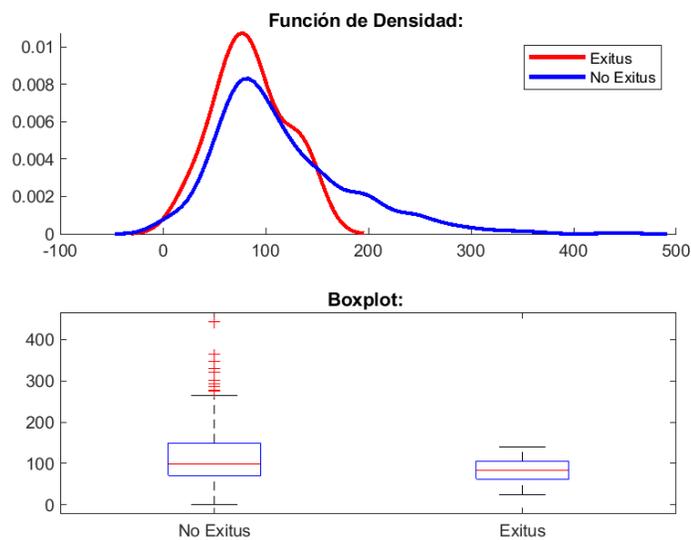


Figura 4.6: Función de densidad y boxplot Latencia REM

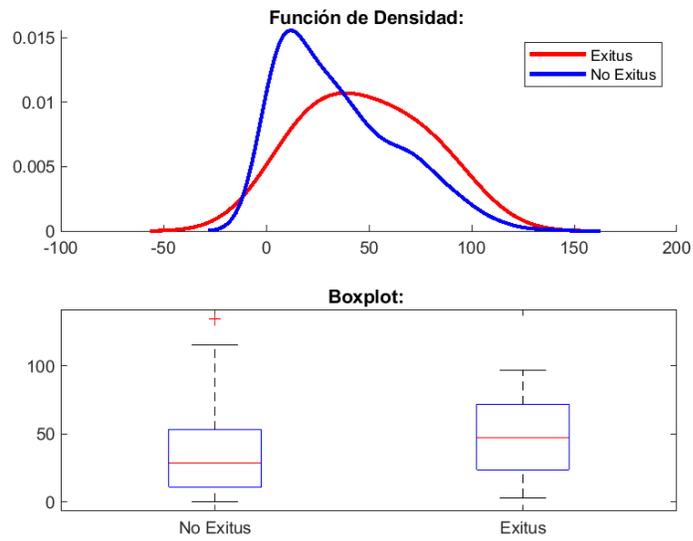


Figura 4.7: Función de densidad y boxplot del IAH en fase no REM

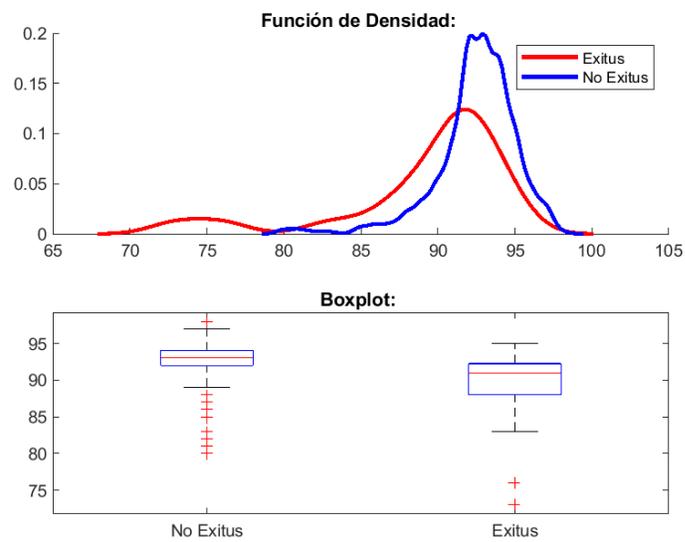


Figura 4.8: Función de densidad y boxplot para la Saturación Media

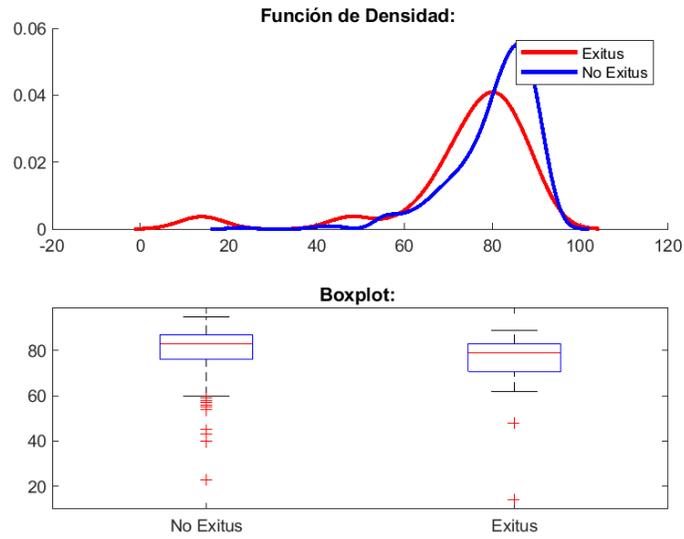


Figura 4.9: Función de densidad y boxplot para la Saturación Mínima

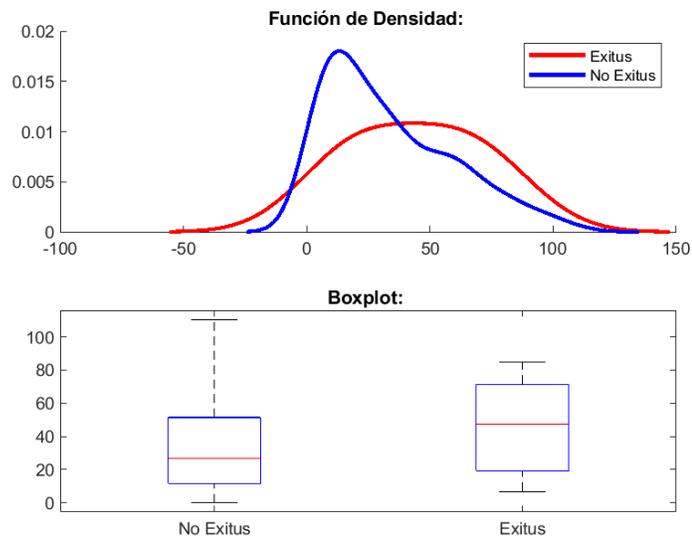


Figura 4.10: Función de densidad y boxplot para el ID3

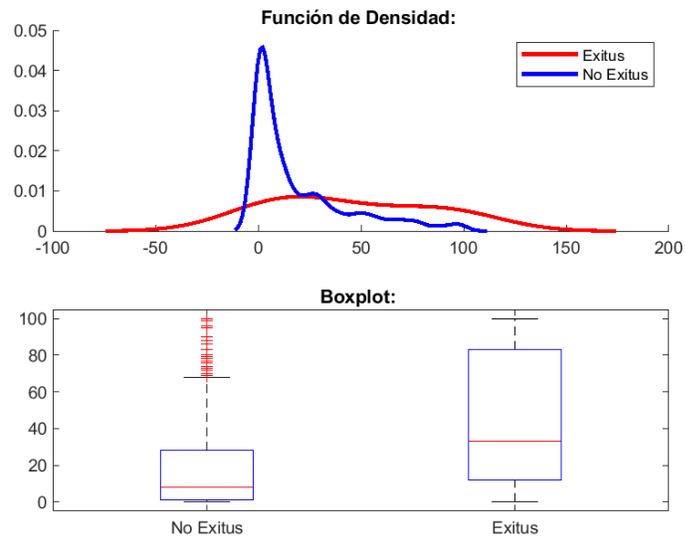


Figura 4.11: Función de densidad y boxplot para el CT90

En resumen, los pacientes con Exitus tienden a mostrar características de sueño y respiración más adversas, incluyendo una mayor severidad de eventos respiratorios y desaturación de oxígeno durante el sueño, en comparación con los pacientes que no tienen Exitus.

4.1.4. Índices de carga de hipoxia

A continuación se muestra el análisis descriptivo y visual de los diversos índices de cuantificación de la carga de hipoxemia, calculados en el procesado de la señal. La tabla 4.11 presenta un resumen de los índices de hipoxemia para una muestra total de 413 individuos, divididos en dos subgrupos: aquellos que experimentaron Exitus (N=21) y aquellos que no (N=392). A continuación, se proporciona una interpretación detallada de los resultados para cada índice medido, expresados en términos de mediana y rango intercuartílico (IQR).

El análisis de los índices de hipoxemia revela varias observaciones importantes. El DSI muestra una mediana de 9.996 % con un IQR de 14.014 % para el grupo total, mientras que los pacientes con Exitus presentan una mediana ligeramente mayor (10.998 %) y un IQR también mayor (14.568 %), indicando una mayor variabilidad en este grupo.

En cuanto al HBm, la mediana es de 8.447 % con un IQR de 8.212 % para el grupo total, siendo mayor en el grupo Exitus (mediana de 8.875 e IQR de 8.475 %), lo que sugiere una tendencia hacia niveles más altos de hipoxemia en este grupo, con un p-valor significativo (p-valor <0.05). EL HBmd muestra una mediana general de 10.937 % con un IQR de 10.302 %, y los pacientes con Exitus tienen una mediana mayor (11.120 %) y un IQR de 10.575 %, lo que también es significativo (p-valor <0.05). La HB tradicional (HBt) presenta una mediana de 34.274 % con un IQR de 51.849 para el grupo total, con el grupo Exitus teniendo una mediana mayor (35.500 %) y un IQR de 52.700 %, indicando una mayor hipoxemia total en los pacientes con Exitus.

En cuanto a la HL, con la saturación máxima por umbral, la mediana es de 5.993 % con un IQR de 7.141 % para el grupo total, siendo ligeramente superior en el grupo Exitus (mediana de 6.100 % e IQR de 7.250 %), lo cual es estadísticamente significativo (p-valor <0.05). El HL con media por umbral muestra una mediana de 0.798 % con un IQR de 0.574 % para el grupo total, con los pacientes con Exitus presentando una mediana de 0.805 % y un IQR de 0.580 %, también estadísticamente significativo (p-valor < 0.05).

Los índices de Saturation Impairment Time (SIT50, SIT60, SIT70) muestran una mediana de 0.0 %, indicando hipoxemia poco frecuente o inexistente en estas duracio-

nes. El SIT80 muestra una mediana de 0.001 % con un IQR de 0.004 % para el grupo total, con valores similares entre los grupos Exitus y No Exitus. Finalmente, el SIT90 presenta una mediana general de 0.087 % con un IQR de 0.433 %, siendo mayor en el grupo Exitus (mediana de 0.718 e IQR de 1.372), con un p-valor estadísticamente significativo (p-valor < 0.05), lo que sugiere niveles elevados de tiempo en hipoxemia severa en ambos grupos, con una ligera tendencia a ser mayor en el grupo Exitus.

Índice	Todos (N=413)	Exitus (N=21)	No Exitus (N=392)	p-valor
DS	9.996 (14.014)	10.998 (14.568)	9.984 (13.981)	0.055
HBm	8.447 (8.212)	8.875 (8.475)	8.429 (8.192)	<0.05
HBmd	10.937 (10.302)	11.120 (10.575)	10.920 (10.275)	<0.05
HBt	34.274 (51.849)	35.500 (52.700)	34.000 (51.500)	0.052
HL max	5.993 (7.141)	6.100 (7.250)	5.980 (7.100)	<0.05
HL media	0.798 (0.574)	0.805 (0.580)	0.796 (0.572)	<0.05
SIT50	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)	0.594
SIT60	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)	0.930
SIT70	0.001 (0.001)	0.000 (0.001)	0.001 (0.001)	0.774
SIT80	0.001 (0.004)	0.001 (0.021)	0.001 (0.004)	0.228
SIT90	0.087 (0.433)	0.718 (1.372)	0.083 (0.376)	<0.05

Cuadro 4.11: Índices de hipoxemia: Mediana e IQR

Las variables estadísticamente significativas se ven representadas en las figuras 4.12, 4.13, 4.14, 4.15 y 4.16 .

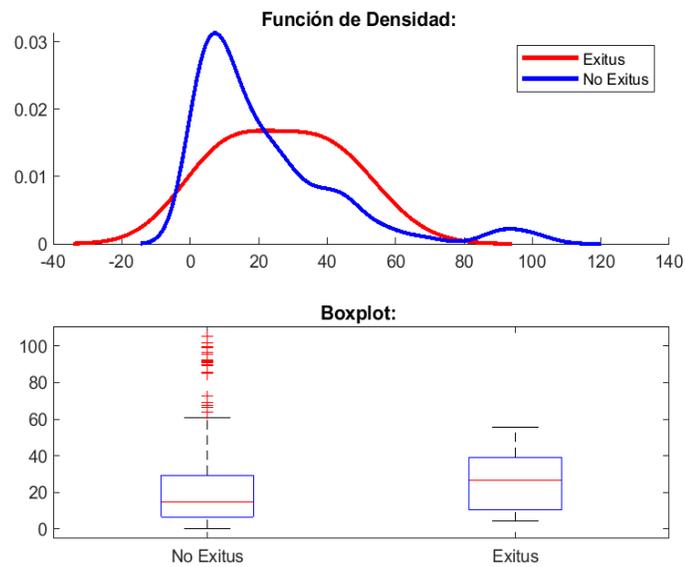


Figura 4.12: Función de densidad y boxplot para el Hipoxic Burden con media por ventana

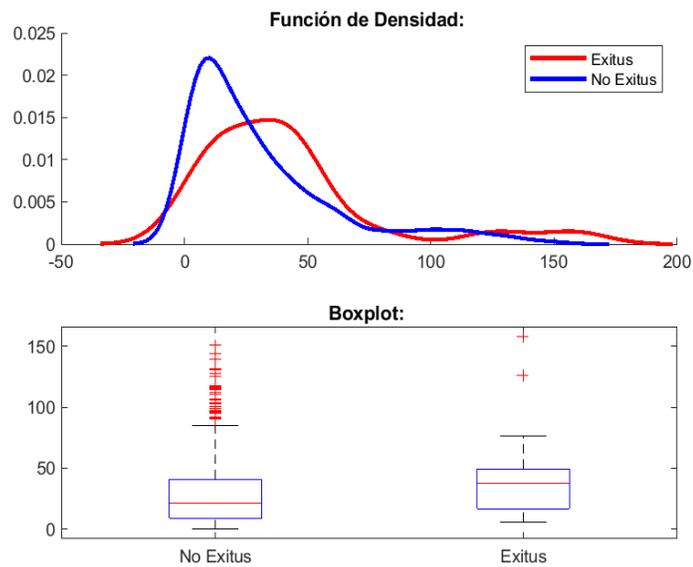


Figura 4.13: Función de densidad y boxplot para el Hipoxic Burden con media y desviación estándar por ventana

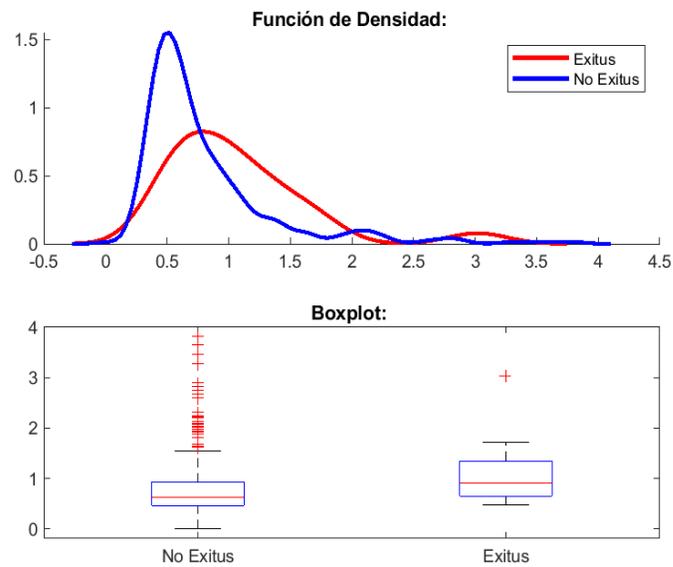


Figura 4.14: Función de densidad y boxplot para el Hipoxic Load con media por umbral

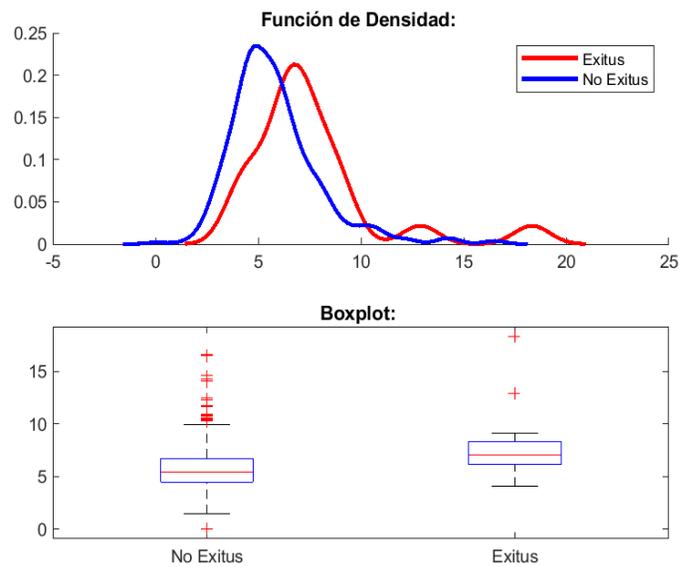


Figura 4.15: Función de densidad y boxplot para el Hipoxic Load con máximo por umbral

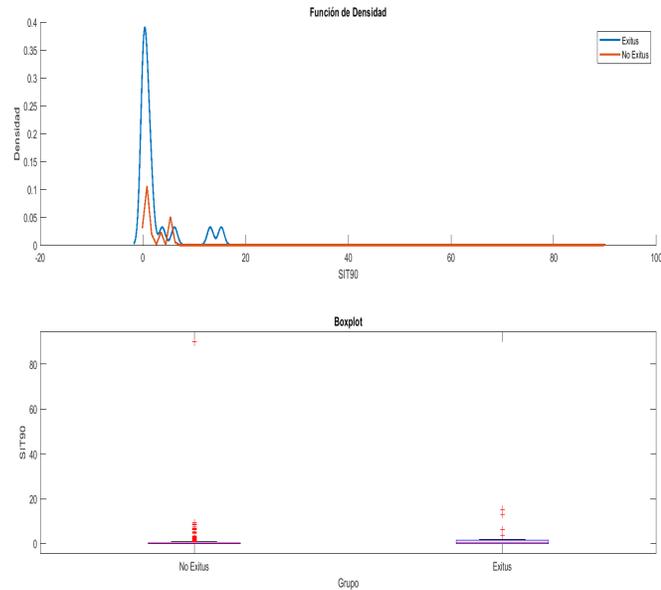


Figura 4.16: Función de densidad y boxplot para el SIT90

Estos resultados destacan diferencias importantes en los índices de hipoxemia entre los grupos Exitus y No Exitus, particularmente en las medidas de hipoxemia total y máxima, lo que podría indicar una asociación entre niveles elevados de hipoxemia y mortalidad.

4.1.5. Análisis de la correlación entre las variables de cuantificación de la gravedad de las apneas

Para visualizar la correlación entre las variables, se generó un mapa de calor de la matriz de correlación que evalúa las relaciones entre diferentes variables de cuantificación de la gravedad de las apneas.

Las correlaciones altas entre variables específicas indican que ciertos índices y medidas están fuertemente relacionados, lo que puede ser útil para la simplificación del análisis o para identificar variables redundantes. Por otro lado, las correlaciones bajas o negativas indican independencia entre las medidas, lo que puede ser valioso para capturar diferentes aspectos de la hipoxemia. Estos resultados se pueden observar en la figura 4.17.

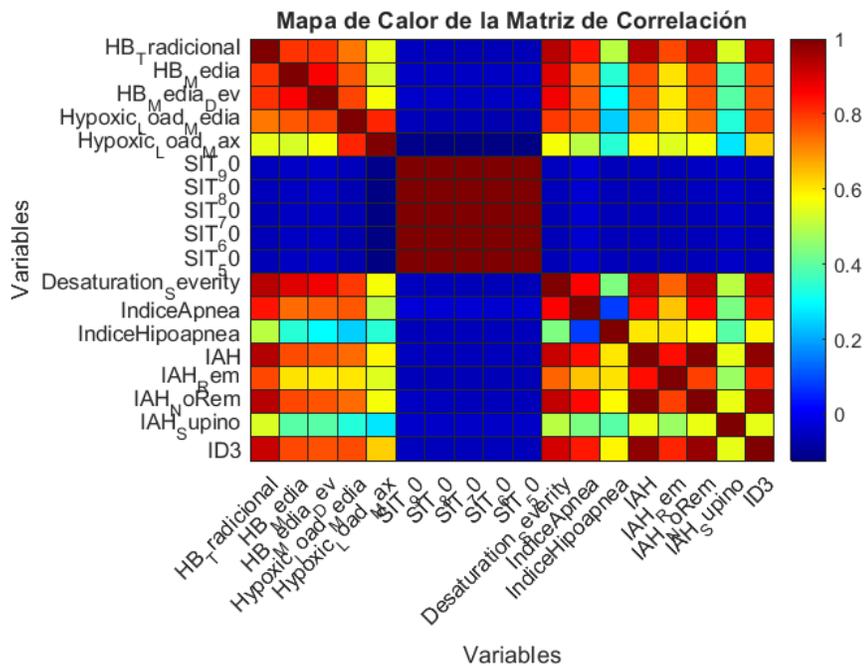


Figura 4.17: Mapa de calor de la matriz de correlación

Correlaciones Altas (valores cercanos a 1 o -1)

- **HBt y HBm (0.8004)**: Existe una fuerte correlación positiva entre el Hypoxic Burden con ventana tradicional para la búsqueda de la ventana específica, y el Hypoxic Burden con la duración media de desaturación como ventana de búsqueda, lo que indica que ambas medidas son consistentemente proporcionales.
- **SIT**: Estas variables muestran una correlación extremadamente alta entre sí (valores cercanos a 1), lo que sugiere que están midiendo aspectos muy similares o relacionados de la saturación de oxígeno.
- **DSI e IAH (0.9202)**: Existe una fuerte correlación positiva, indicando que la severidad de la desaturación se relaciona directamente con el índice general de apnea-hipopnea.

Correlaciones Moderadas

- **HBt y DSI (0.9399)**: Esto sugiere que niveles más altos de Hypoxic Burden con ventana tradicional, están relacionados con una mayor severidad en la desaturación de oxígeno.
- **IAH y otros índices apneicos (IAH en fase Rem, IAH en fase no No Rem, IAH en posición supina)**: Estos índices muestran correlaciones positivas moderadas a altas, lo que indica que las diferentes formas de medir el índice de apnea-hipopnea están relacionadas entre sí.

Correlaciones Bajas a Negativas

- **SIT con otras variables**: Estas variables relacionadas con la saturación de oxígeno muestran correlaciones bajas y, en muchos casos, negativas con otras medidas, sugiriendo una menor relación directa con estas.

4.2. Análisis de supervivencia

Para el análisis de la supervivencia, se utilizó la curva de Kaplan-Meier, para estimar la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo en una cohorte de pacientes. El evento de interés fue el Exitus (fallecimiento) de los pacientes a lo largo de un periodo de 6 años.

Análisis estadístico de la supervivencia

Para evaluar la influencia de diversas variables en la supervivencia de los pacientes, se realizó un análisis de regresión de Cox. Los p-valores obtenidos se presentan en la tabla 4.12:

Los p-valores indican la significación estadística de las variables en el modelo de supervivencia. Valores de p menores a 0.05 sugieren que la variable correspondiente tiene una influencia significativa en la supervivencia de los pacientes.

- **Variables significativas**: HBt, HL con media por umbral, HL con el máximo por umbral, SIT90 e IAH en fase No Rem tienen p-valores menores a 0.05,

Cuadro 4.12: P-valores obtenidos del análisis de regresión de Cox.

Variable	p-valor
HBT tradicional	<0.05
HBMedia	0.082
HBMediaDev	0.082
HLm	<0.05
Hmax	<0.05
SIT90	<0.05
SIT80	0.323
SIT70	0.329
SIT60	0.136
SIT50	0.993
DesaturationSeverity	0.082
Índice Apnea	0.076
Índice Hipoapnea	0.168
IAH	0.077
IAHRem	0.32
IAHNoRem	<0.05
IAHSupino	0.556
ID3	0.166
CT90	<0.05

indicando que impactan significativamente la supervivencia. Sus curvas de supervivencia se encuentran representadas en las figuras 4.18, 4.20, 4.19, 4.21, 4.22 y 4.23, respectivamente.

- **Variables no significativas:** Variables como SIT50, SIT80 e IAHSupino tienen p-valores altos, indicando que no influyen significativamente en la supervivencia de los pacientes en este estudio.

El análisis de supervivencia utilizando la curva de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox reveló que ciertas variables, como HBT tradicional, HLm, Hmax, SIT90 e IAHNoRem, tienen un impacto significativo en la probabilidad de fallecimiento por cualquier causa de los pacientes a lo largo de los 6 años de seguimiento. Estas variables pueden ser considerados factores de riesgo importantes y útiles para el desarrollo de estrategias de intervención más efectivas.

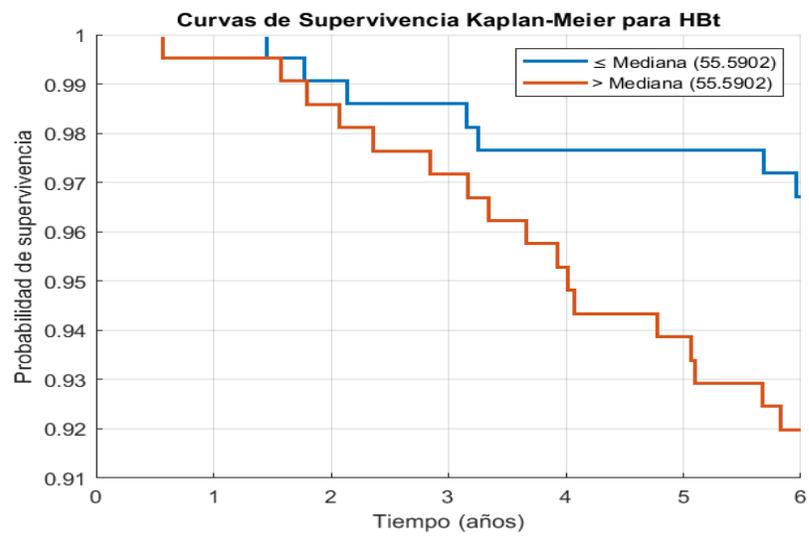


Figura 4.18: Curva Kaplan-Meier para el Hypoxic Burden con ventana tradicional

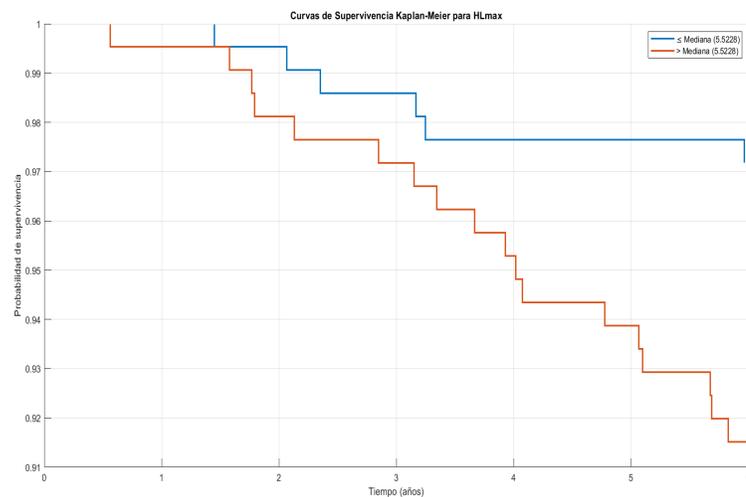


Figura 4.19: Curva Kaplan-Meier para el Hypoxia Load usando la saturación máxima como umbral

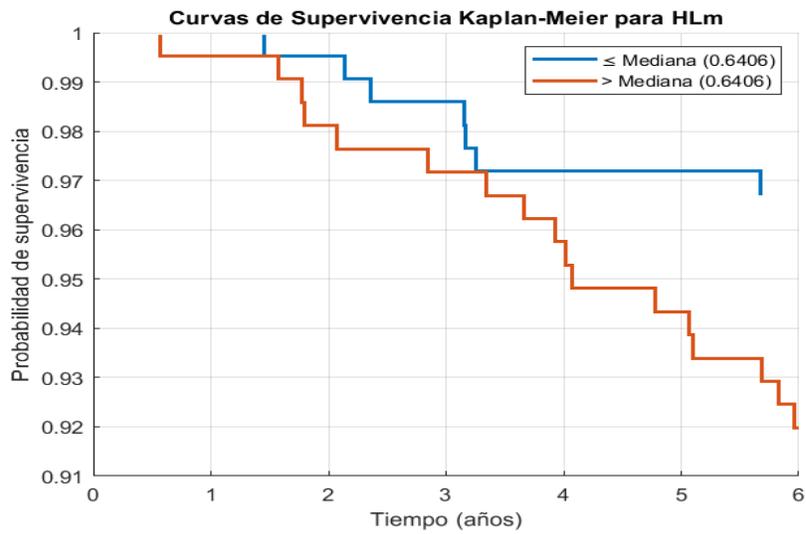


Figura 4.20: Curva Kaplan-Meier de el Hypoxia Load usando la saturación media como umbral

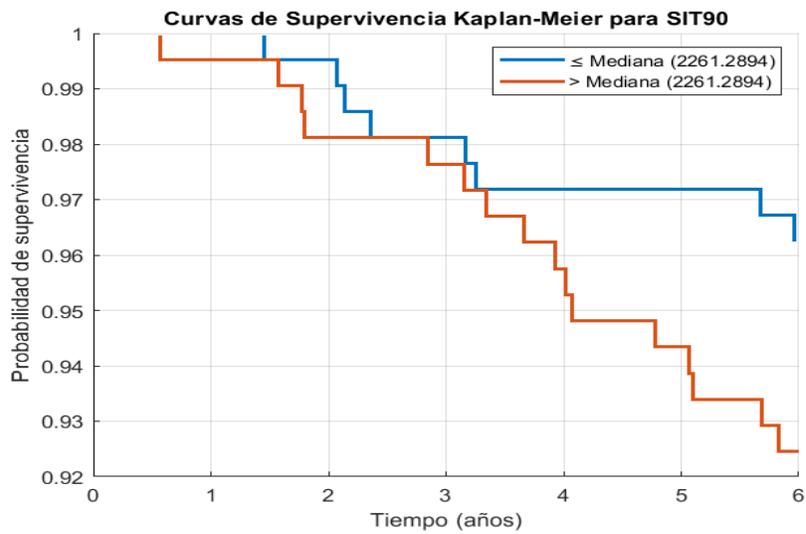


Figura 4.21: Curva Kaplan-Meier para el SIT90

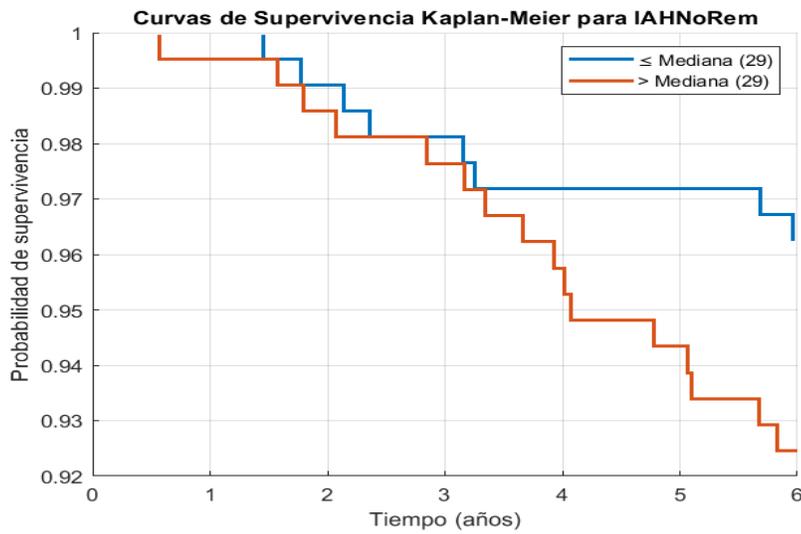


Figura 4.22: Curva Kaplan-Meier para el IAH en fase no REM

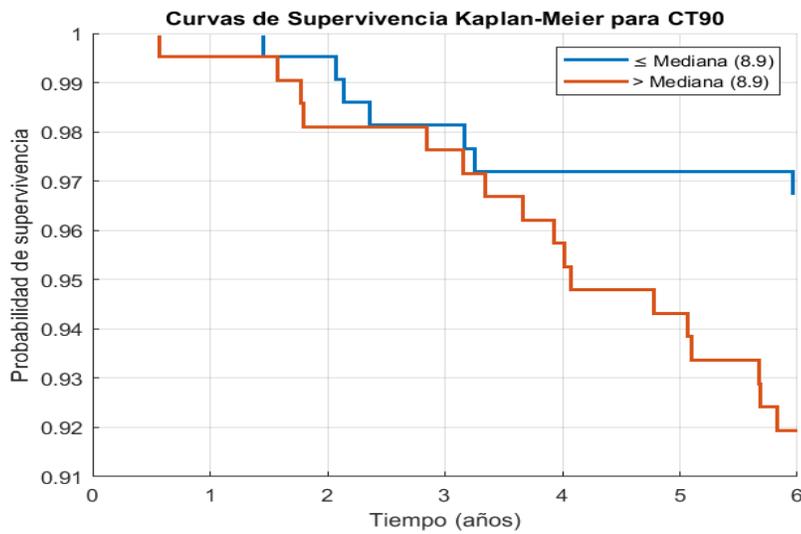


Figura 4.23: Curva Kaplan-Meier para el CT90

4.3. Diseño de los modelos. Variables seleccionadas y optimización de hiperparámetros

4.3.1. Regresión Logística

Como se recogió en el capítulo de Metodología, para cada uno de los algoritmos de clasificación se implementó un procedimiento adicional reduciendo el desbalanceo entre clases mediante la técnica de SMOTE.

Como resultado de las 500 iteraciones de algoritmos genéticos, se obtuvo una distribución de frecuencias de aparición de las características, tal como se muestra en la Figura 4.24 y 4.25. Esta figura ilustra la frecuencia con la que cada variable fue seleccionada por encima del umbral de importancia media, destacando las características más significativas. El individuo óptimo resultante, es decir, el subconjunto óptimo de características, se formó con aquellas variables que superaban el umbral de importancia media en la mayoría de las iteraciones.

El modelo de regresión logística sin estrategia de balanceo de clases obtenido estaba compuesto por un total de 21 variables: Edad, IMC, REM, IAH en fase no REM, IAH, ID3, EPTot, QSQL1, QSQL5, EuroQolP2, EuroQolP5, Pittsburgh, HB con ventana tradicional, HL con media por umbral, SIT70, SIT80, Comorbilidad con el Cáncer, Comorbilidad con EPOC, y Comorbilidad con HTA, visibles en la figura 4.24. Siendo variables coincidentes en ambos modelos de regresión logística son: Edad, IMC, IAH en fase no REM, QSQL5, HB con ventana tradicional, Hypoxia Load con media por umbral, y SIT80.

El modelo de regresión logística obtenido bajo estrategia de balanceo de clases obtenido estaba compuesto por un total de 21 variables: Edad, IMC, Fase 1, REM, Latencia REM, IAH en fase no REM, IAH Supino, CT90, EPTot, QSQL2, QSQL4, QSQL5, Pittsburgh 4, HB con ventana tradicional, Hypoxia Load con media por umbral, ST170, SIT80, Comorbilidad Enfermedad Cardiovascular, Comorbilidad con Cáncer, Comorbilidad con EPOC, Comorbilidad con HTA, visibles en la figura 4.25.

La selección de estas características es fundamental para mejorar la precisión del modelo de regresión logística como se expuso en el apartado de metodología. Este proceso de optimización y selección mediante algoritmos genéticos demuestra ser eficaz para manejar conjuntos de datos complejos y multidimensionales, facilitando

la identificación de las variables que realmente contribuyen a la predicción del mejor resultado.

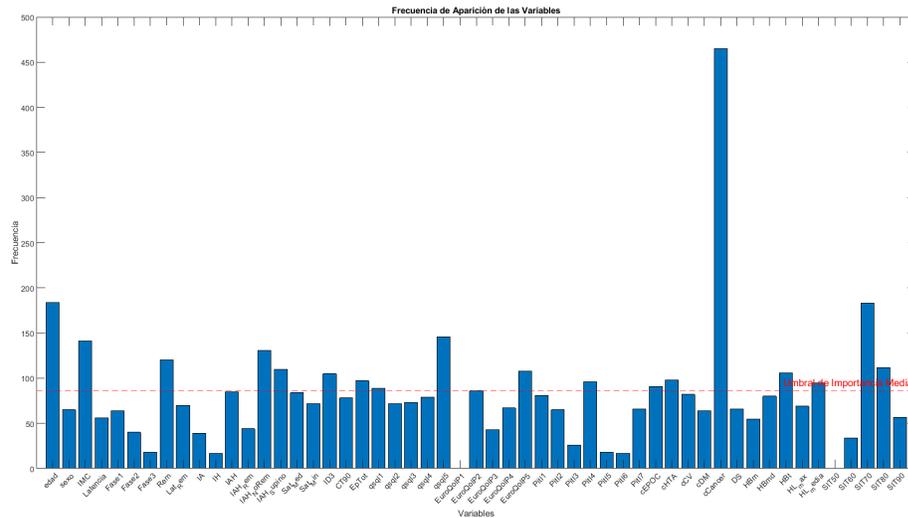


Figura 4.24: Frecuencia de aparición de las variables con umbral de importancia media para el modelo regresión sin balanceo entre clases

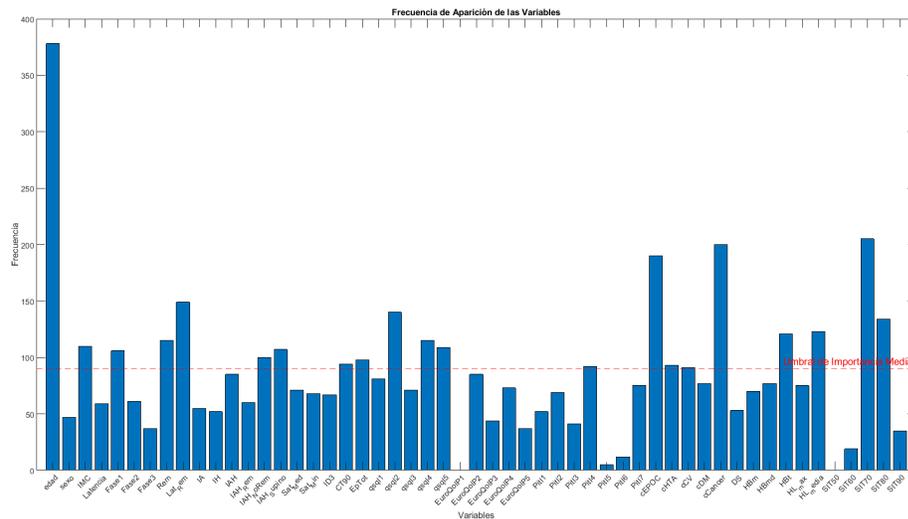


Figura 4.25: Frecuencia de aparición de las variables con umbral de importancia media para el modelo de regresión con balanceo entre clases

4.3.2. Support Vector Machine

En el caso de SVM, se realizó una etapa de selección de características, al igual que en los otros casos, mediante algoritmos genéticos y, además, se optimizaron hiperparámetros como el tamaño del Kernel y el Box constraint.

Mediante algoritmos genéticos, se obtuvo el siguiente individuo óptimo para el modelo no balanceado, con las siguientes 9 variables: IAH, IAH en fase no REM, Saturación Mínima, QSQL4, Pittsburgh 1, Pittsburgh 6, SIT80, Comorbilidad Cardiovascular.

Para el modelo no balanceado, el individuo óptimo contaba con las siguientes 8 variables: IMC, Latencia, Saturación Media, cuestionario Pittsburgh 6, DSI, HB media, SIT70.

La evolución del algoritmo genético fue la siguiente para el modelo no balanceado se observa en las figura 4.26:

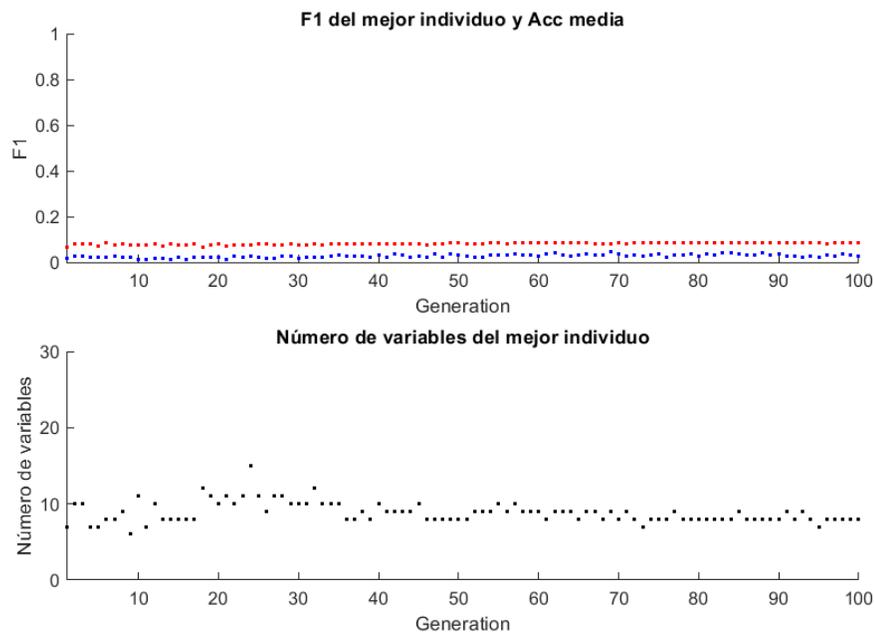


Figura 4.26: Evolución del algoritmo genético para SVM sin balanceo

La evolución del algoritmo genético fue la siguiente para el modelo balanceado se observa en las figura 4.27:

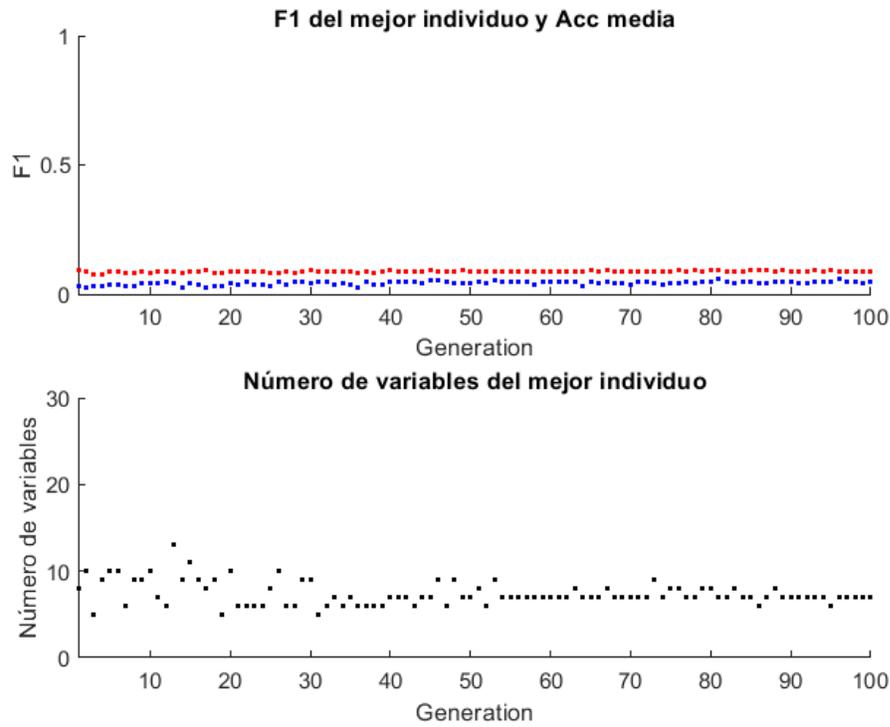


Figura 4.27: Evolución del algoritmo genético para SVM balanceado

Optimización de hiperparámetros

Los hiperparámetros obtenidos mediante optimización bayesiana se muestran en la tabla 4.13:

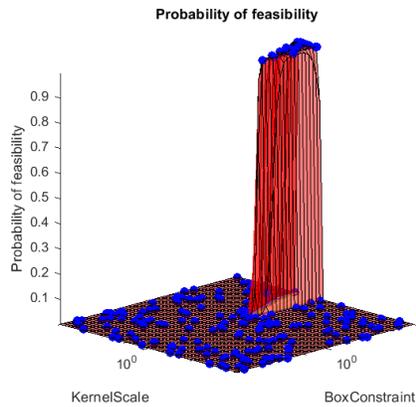
Cuadro 4.13: Hiperparámetros óptimos para modelos no balanceados y balanceados

Hiperparámetro	No Balanceado	Balanceado
Tamaño del Kernel (KernelScale)	9.475	13.9648
Box constraint (BoxConstraint)	8309	8470

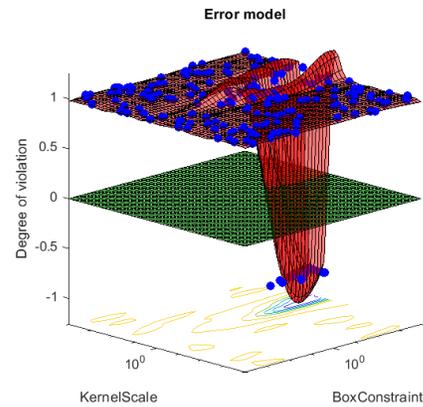
Estos conjuntos de variables e hiperparámetros optimizados permitieron mejorar significativamente el rendimiento del modelo SVM, logrando una mejor adaptación a los datos y una mayor capacidad de generalización, asegurando así resultados más precisos y fiables en la clasificación de los datos.

La evolución de la optimización bayesiana se pueden observar en la siguiente

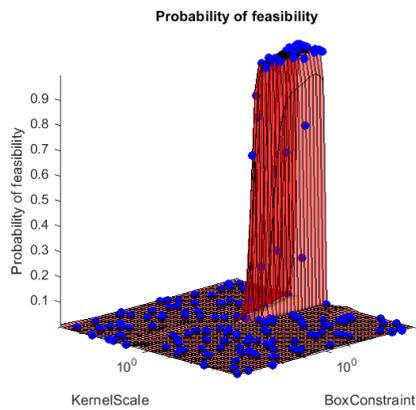
figura 4.28:



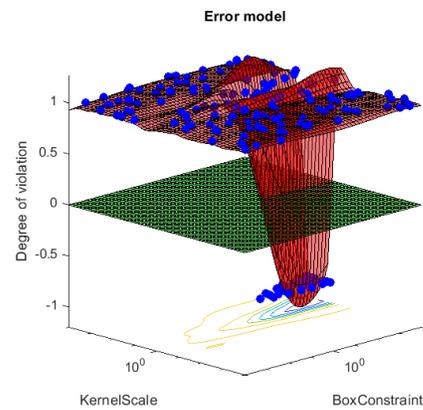
(a) Función de factibilidad para SVM no balanceado



(b) Función de pérdida para SVM no balanceado



(c) Función de factibilidad para SVM balanceado



(d) Función de pérdida para SVM balanceado

Figura 4.28: (a): Función de factibilidad para SVM no balanceado, (b): Función de pérdida para SVM no balanceado, (c): Función de factibilidad para SVM balanceado, (d): Función de pérdida para SVM balanceado

4.3.3. Perceptrón Multicapa

En el caso de la red MLP, como se indicó en el capítulo de metodología, la optimización de los hiperparámetros se realizó en términos de las recomendaciones de la literatura en función del número de variables de entrada a la red. Este enfoque se

adoptó para evaluar de manera precisa la influencia de las características seleccionadas en el rendimiento del modelo sin el prohibitivo coste computacional asociado a la optimización de hiperparámetros mediante el *grid search* tradicional.

La calidad de las características seleccionadas influye directamente en la capacidad del modelo para aprender patrones significativos y generalizar correctamente en datos no vistos. En este contexto, se evaluaron diferentes conjuntos de características para determinar su influencia en el rendimiento del modelo, sin balanceo y con balanceo entre clases.

Para la red MLP sin balanceo de clases, se identificaron las siguientes 14 variables como óptimas: Fase3, Latencia Rem, IAH en fase Rem, IAH en fase No Rem, Cuestionario qsqI3, Cuestionario qsqI5, Cuestionario EuroQolP3, Cuestionario Pittsburgh 6, comorbilidad con HTA, HL con máximo por umbral, HL con media por umbral, SIT50, SIT70 y SIT90. La evolución de la selección de variables para este modelo se muestra en la figura 4.29.

Para la red MLP con balanceo de clases, que se implementó para abordar el problema del desbalanceo en los datos, el conjunto óptimo de características fue el siguiente: sexo, Latencia, IA, IAH en fase No Rem, IAH en posición Supino, Cuestionario qsqI1, Cuestionario EuroQolP4, DS, HBt, SIT50 y SIT90. La evolución de la selección de variables para este modelo se encuentra en la figura 4.30.

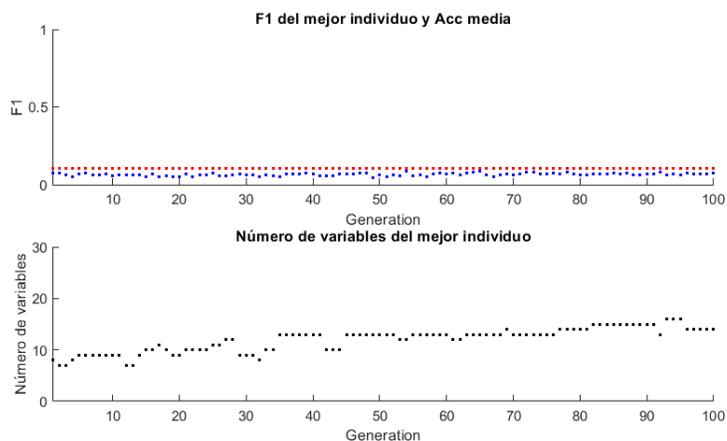


Figura 4.29: Evolución del algoritmo genético para el MLP sin balanceo

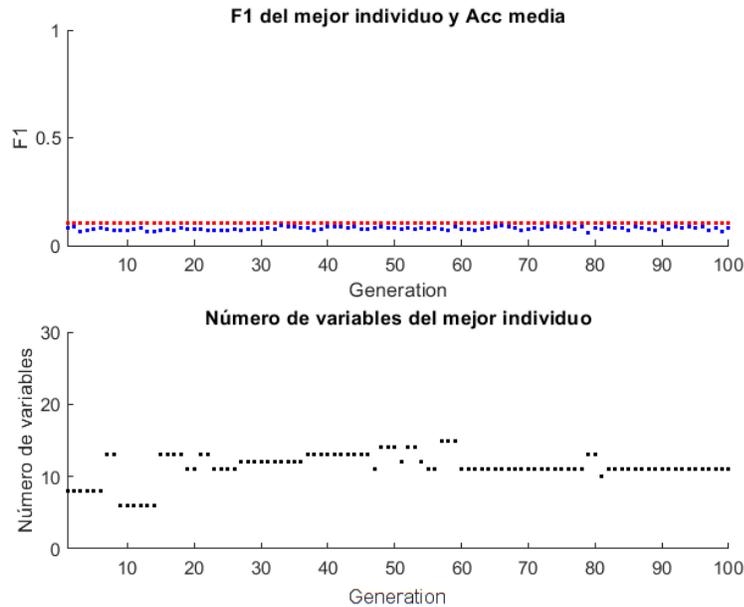


Figura 4.30: Evolución del algoritmo genético para el MLP con balanceo

4.3.4. Random Forest

Por último, para el RandomForest se realizó un *gridsearch*, para optimizar el número de árboles, el tamaño mínimo de hoja, el coste de la función de pérdidas para la mala clasificación de los TP, el máximo número de divisiones y el número de características a emplear.

Los hiperparámetros se muestran en la siguiente tabla 4.14:

Cuadro 4.14: Hiperparámetros óptimos para los dos modelos de Random Forest balanceado y no balanceado.

Hiperparámetro	Modelo RF	Modelo RF Balanceado
Número de árboles	5	5
Máximo número de divisiones	10	5
Tamaño mínimo de las hojas	7	2
Número de predictores a muestrear	16	4
Penalización	2	5

Los hiperparámetros óptimos de los dos modelos de Random Forest muestran diferencias clave:

- **Número de árboles:** Ambos modelos utilizan 5 árboles, indicando una similar complejidad base.
- **Máximo número de divisiones:** El modelo balanceado tiene menos divisiones (5 vs 10), sugiriendo un modelo menos complejo y más adaptado a datos homogéneos.
- **Tamaño mínimo de las hojas:** El modelo balanceado usa hojas más pequeñas (2 vs 7), capturando más detalles de clases minoritarias.
- **Número de predictores a muestrear:** Menos predictores en el modelo balanceado (4 vs 16), lo que reduce el riesgo de sobreajuste.
- **Penalización:** Mayor penalización en el modelo balanceado (5 vs 2), reflejando una mayor importancia en los errores de la clase minoritaria.

Por lo tanto, *a priori*, el balanceo de clases ha resultado en un modelo menos complejo y más enfocado en representar adecuadamente las clases minoritarias.

Representación de los árboles

Modelo no balanceado

Los árboles del primer modelo RF, no balanceado, se muestran en las figuras 4.31, 4.32, 4.33, 4.34 y 4.35:

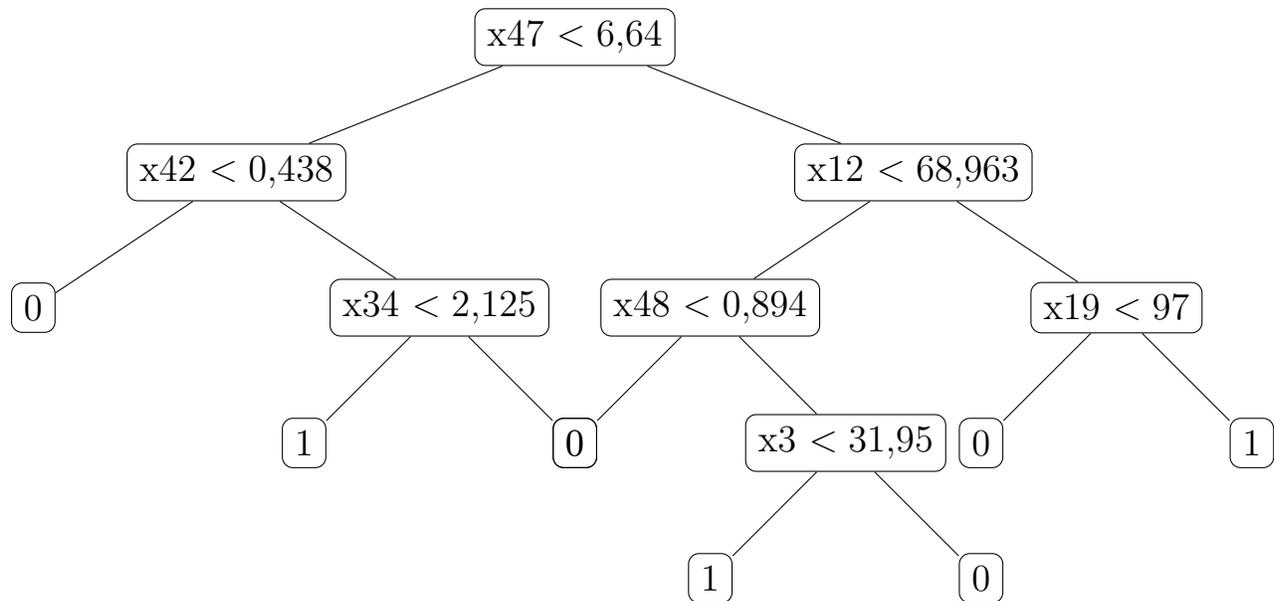


Figura 4.31: Árbol de decisión 1 sin grupos balanceados. Variables: x3 - IMC, x12 - IAH, x19 - CT90, x34 - PitI4, x42 - Comorbilidad con Cáncer, x47 - HL max, x48 - HL media

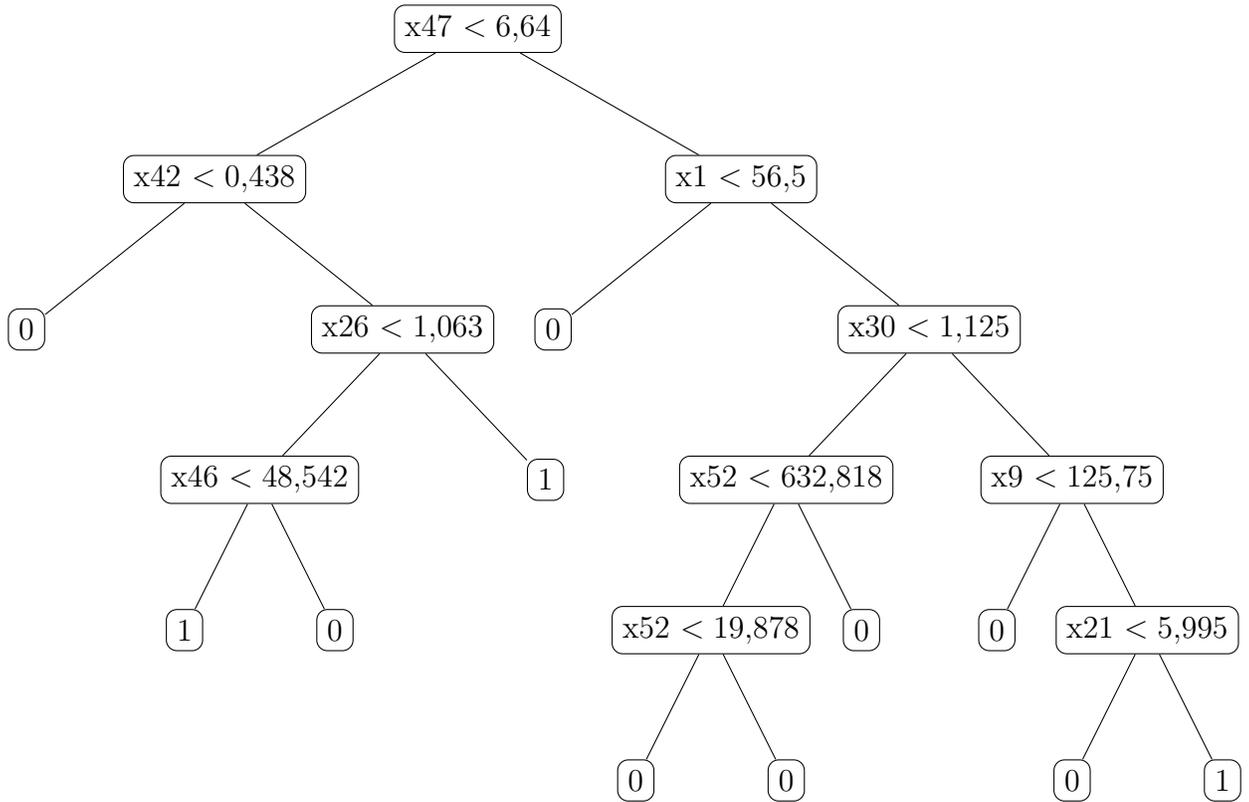


Figura 4.32: Árbol de decisión 2 sin grupos balanceados. Variables: x1 - edad, x9 - Latencia Rem, x21 - qsqI1, x26- EuroQolP1, x30 - EuroQolP5, x42 - cCancer, x46 - HBt, x47 - HL max, x52 - SIT80.

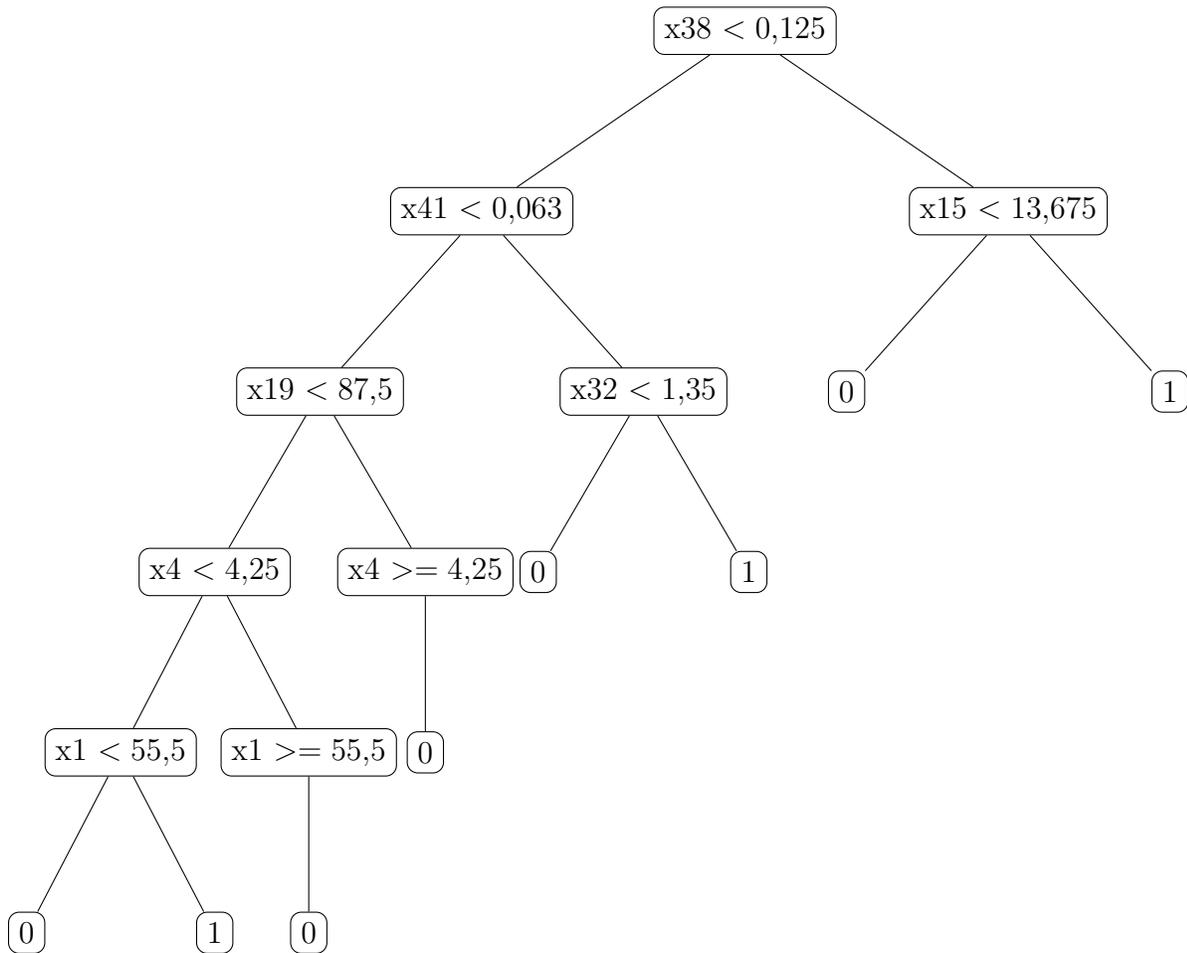


Figura 4.33: Árbol de decisión 3 sin grupos balanceados. Variables: x_1 - edad, x_4 - Variable4, x_{15} - Variable15, x_{19} - Variable19, x_{32} - Variable32, x_{38} - Variable38, x_{41} - Variable41.

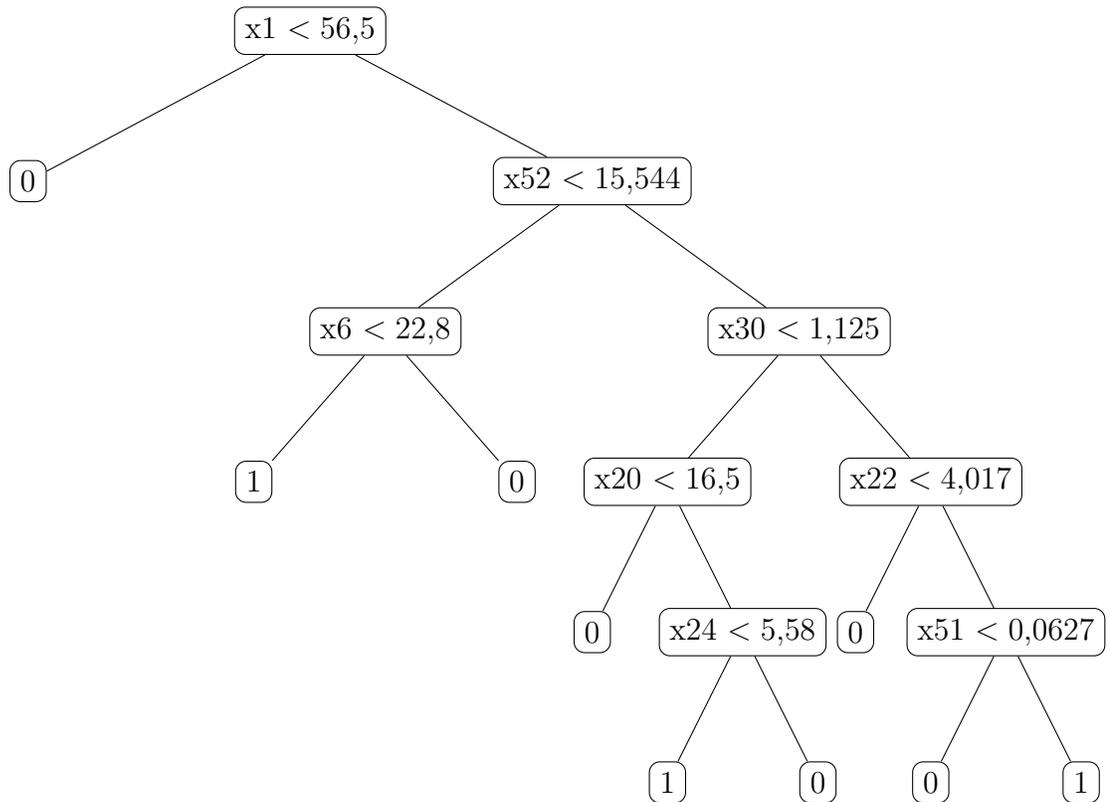


Figura 4.34: Árbol de decisión 4 sin grupos balanceados. Variables: x1 - edad, x6 - Fase2, x20 - EpTot, x22 - qsqI2, x24 - qsqI4, x30 - EuroQolP5, x51 - SIT70, x52 - SIT80.

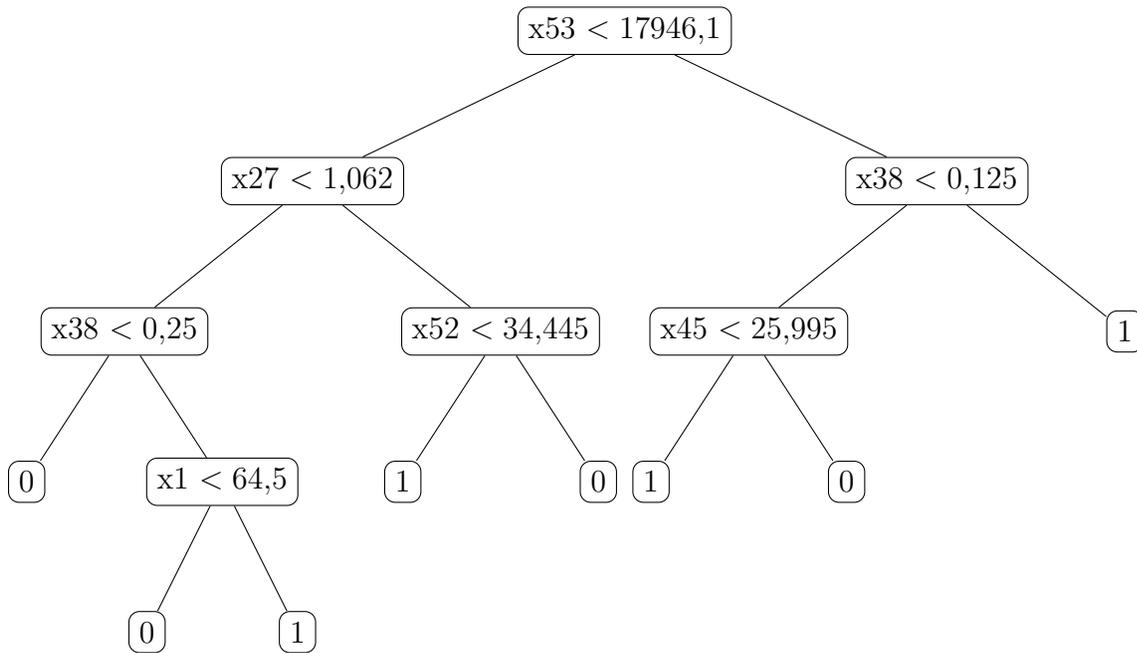


Figura 4.35: Árbol de decisión 5 sin grupos balanceados. Variables: x1 - edad, x27 - EuroQolP2, x38 - Variable38, x45 - HBt, x52 - SIT80, x53 - Variable53.

Los arboles del segundo modelo RF, no balanceado se muestran en las figuras 4.36,4.37, 4.38, 4.39 y 4.40:

Modelo Balanceado

Los arboles del segundo modelo, balanceado son:

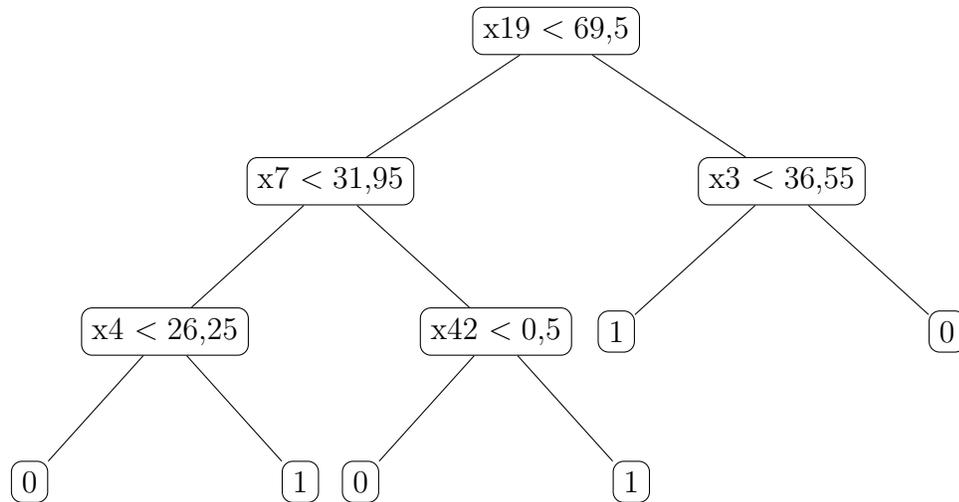


Figura 4.36: Árbol de decisión con grupos balanceado 1. Variables: x3 - IMC, x4 - Latencia, x7 - Fase3, x19 - CT90, x42 - cCancer.

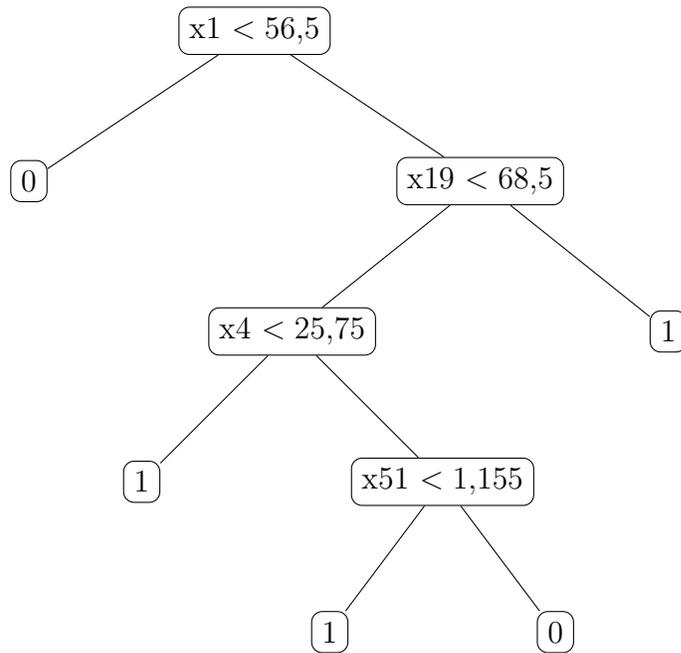


Figura 4.37: Árbol de decisión con grupos balanceados 2. Variables: x1 - edad, x4 - Latencia, x19 - CT90, x51 - SIT70.

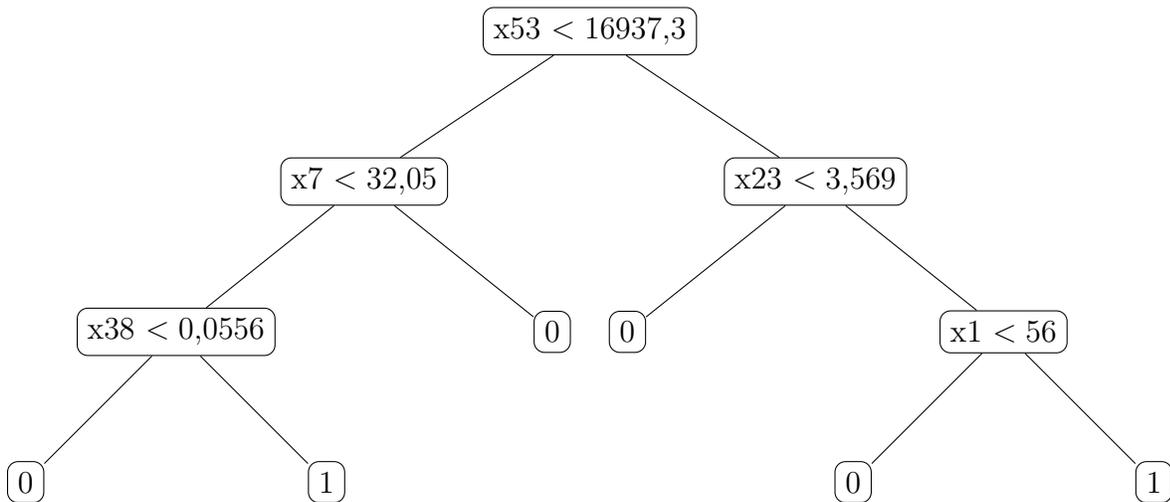


Figura 4.38: Árbol de decisión con grupos balanceados 3. Variables: x1 - edad, x7 - Fase3, x23 - qsqI3, x38 - cEPOC, x53 - SIT90.

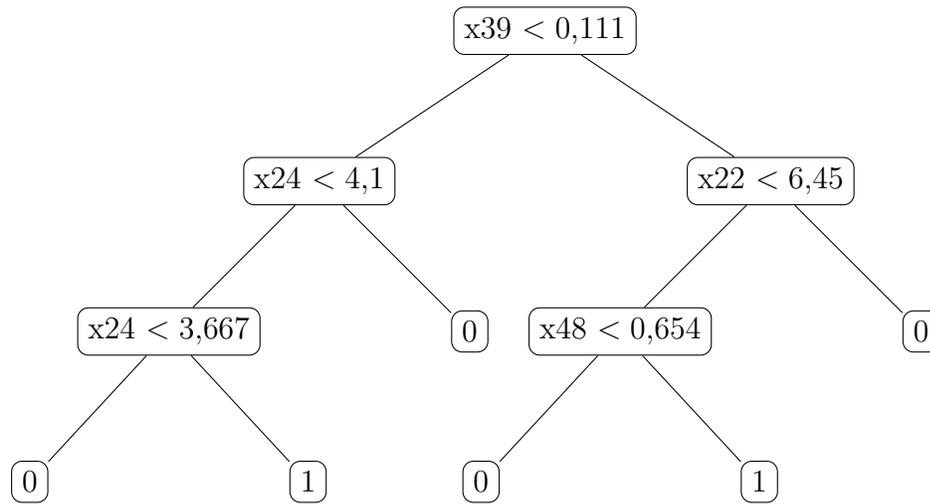


Figura 4.39: Árbol de decisión con grupos balanceados 4. Variables: x22 - qsqI2, x24 - qsqI4, x39 - cHTA, x48 - HL media.

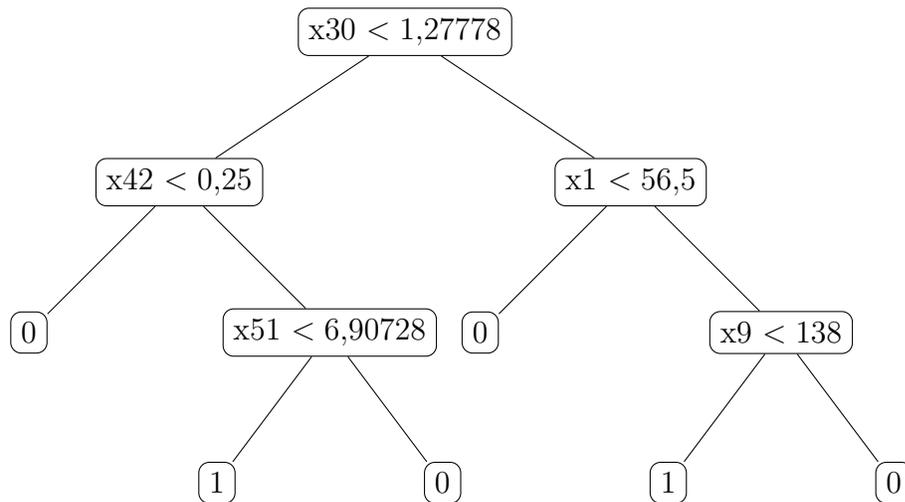


Figura 4.40: Árbol de decisión con grupos balanceados 5. Variables: x1 - edad, x9 - Lat_Rem, x30 - EuroQolP5, x42 - cCancer, x51 - SIT70.

Importancia de las variables

Como podemos observar de un vistazo breve a los árboles, predominan la Edad o el IMC y la presencia de comorbilidades. El modelo no balanceado resalta la comorbilidad con el cáncer, mientras que el balanceado incluye diversas comorbilidades, variables del procesado de la señal y carga de hipoxemia.

En la figura 4.42, se muestra la importancia de las variables predictoras medida mediante el incremento del margen de clasificación cuando los valores de dichas variables son permutados en las observaciones fuera de bolsa (OOB). La variable edad destaca significativamente con una importancia cercana a 0.9, lo que sugiere que esta variable tiene el mayor impacto positivo en el margen de clasificación del modelo. Es crucial para la precisión del modelo, ya que su permutación resulta en una considerable disminución del margen de clasificación. Variables como CT90, Pittsburgh1, Pittsburgh6 y Pittsburgh7 también presentan alta importancia, con valores cercanos a 0.7. Esto indica que también son críticas para mantener un alto margen de clasificación. Varias variables como sexo, IMC, Latencia, y otras tienen una importancia más baja, aproximadamente entre 0.4 y 0.5, sugiriendo que su impacto en el margen de clasificación es moderado. La alta importancia de edad y otras variables específicas sugiere que estas características deben ser monitorizadas y consideradas cuidadosamente en el desarrollo y evaluación de modelos predictivos en el contexto clínico. Esto podría reflejar que factores demográficos y ciertos marcadores clínicos tienen un fuerte efecto en los resultados del modelo.

En la figura 4.41, se muestra la importancia de las variables predictoras medida mediante el incremento en el error de predicción cuando los valores de dichas variables son permutados en las observaciones OOB. Nuevamente, la edad se destaca con una importancia cercana a 0.9, indicando que esta variable es esencial para reducir el error de predicción del modelo. Su permutación resulta en un aumento significativo del error, subrayando su relevancia. CT90, Pittsburgh1, Pittsburgh6 y Pittsburgh7 también muestran alta importancia con valores superiores a 0.7, lo que sugiere que estas variables son cruciales para mantener bajo el error de predicción. Variables como Latencia, IAH, y otras presentan importancia moderada, con valores alrededor de 0.5, lo que indica que su contribución a la precisión del modelo es considerable pero no tan crítica como las principales. La identificación de las variables más importantes

en términos de error de predicción es vital para el ajuste y la optimización del modelo. Variables con alta importancia deben ser priorizadas en el proceso de modelado y en la recolección de datos, mientras que las variables de menor importancia podrían ser consideradas para reducción de dimensionalidad o simplificación del modelo.

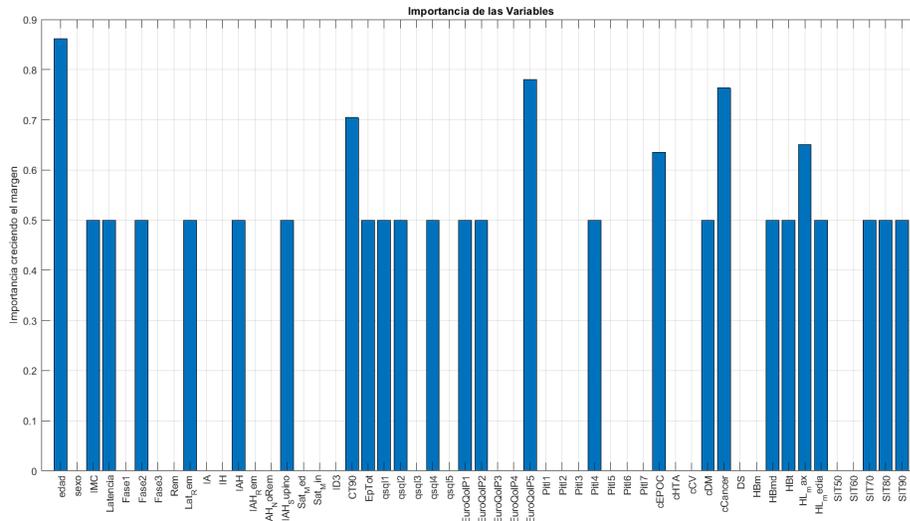


Figura 4.41: Importancia de las variables en el margen para el modelo no balanceado, mediante el incremento del margen de clasificación.

En la figura 4.43, se muestra la importancia de las variables predictoras incluidas en el modelo balanceado, medida mediante el incremento del margen de clasificación cuando los valores de dichas variables son permutados en las OOB. Las variables Lat_R, Lat_R.am y Lat_em se destacan con una importancia cercana a 0.7 y 0.8, sugiriendo que estas variables tienen un gran impacto positivo en el margen de clasificación del modelo. Esto significa que estas características son cruciales para la precisión del modelo, ya que su permutación resulta en una considerable disminución del margen de clasificación. CT90, cCancer y cCV también presentan alta importancia, con valores cercanos a 0.7, indicando que son esenciales para mantener un margen de clasificación alto. Variables como sexo, Latencia, Pittsburgh1, y otras tienen una importancia más baja, aproximadamente entre 0.3 y 0.5, sugiriendo que su impacto en el margen de clasificación es moderado. La alta importancia de variables relacionadas con la latencia y ciertos marcadores clínicos subraya la necesidad de

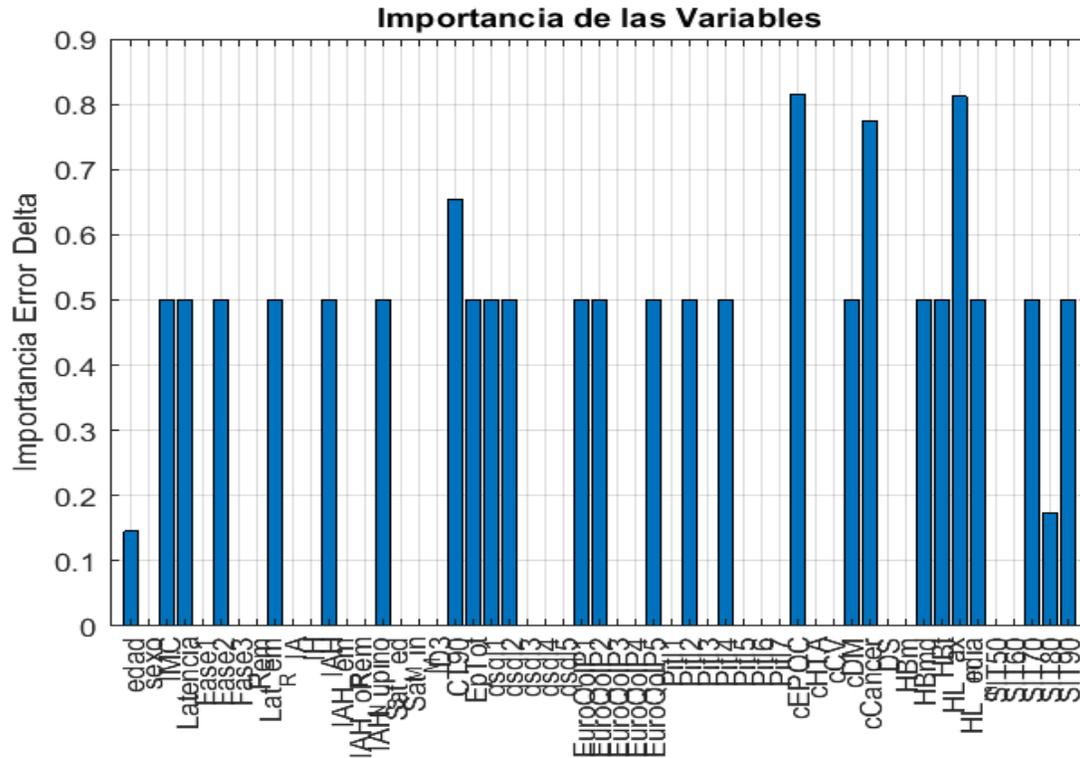


Figura 4.42: Importancia de las variables en el error delta para el modelo no balanceado, calculada en el error delta.

considerar estas características en el desarrollo y evaluación de modelos predictivos en el contexto clínico. Esto podría reflejar que factores específicos del sueño y ciertos estados de salud tienen un fuerte efecto en los resultados del modelo.

En la figura 4.44, se muestra la importancia de las variables predictoras del modelo balanceado medida mediante el incremento en el error de predicción cuando los valores de dichas variables son permutados en las observaciones OOB. Lat_R, Lat_R_am y Lat_em nuevamente se destacan con una importancia cercana a 0.8 y 0.9, indicando que estas variables son esenciales para reducir el error de predicción del modelo. Su permutación resulta en un aumento significativo del error, subrayando su relevancia. CT90, cCancer y cCV muestran alta importancia con valores superiores a 0.7, lo que sugiere que estas variables son cruciales para mantener bajo el error de predicción. Variables como IA, IAH y IMC presentan importancia mode-

4.4. Métricas de rendimiento de los modelos

En esta sección se presenta una comparación detallada del rendimiento de varios modelos de clasificación, tanto en sus versiones estándar como balanceadas, análisis que se resumen en las tablas 4.15 y 4.16:

Cuadro 4.15: Resultados de los modelos (Parte 1)

Métrica	RF	RF Balanceado	RL	RL Balanceada
Sensibilidad (Recall)	0.7143	0.7143	1.0000	1.0000
Especificidad	0.9708	0.9650	0.1679	0.0292
Precisión (Accuracy)	0.9583	0.9514	0.2083	0.0764
Valor Predictivo Positivo (PPV)	0.5556	0.5000	0.0579	0.0500
Valor Predictivo Negativo (NPV)	0.9852	0.9851	1.0000	1.0000
Likelihood Ratio Positivo (LR+)	24.4643	19.5714	1.2018	1.0301
Likelihood Ratio Negativo (LR-)	0.2943	0.2943	0.0000	0.0000
F1 Score	0.6250	0.5882	0.1094	0.0952

Cuadro 4.16: Resultados de los modelos

Métrica	SVM	SVM Balanceada	MLP	MLP Balanceado
Sensibilidad (Recall)	0.2857	0.0000	1.0000	1.0000
Especificidad	0.9635	1.0000	0.0073	0.0073
Precisión (Accuracy)	0.9306	0.9514	0.0556	0.0556
Valor Predictivo Positivo (PPV)	0.2857	0.0000	0.0490	0.0490
Valor Predictivo Negativo (NPV)	0.9635	0.9514	1.0000	1.0000
Likelihood Ratio Positivo (LR+)	7.8286	0.0000	1.0074	1.0074
Likelihood Ratio Negativo (LR-)	0.7413	1.0000	0.0000	0.0000
F1 Score	0.2857	0.0000	0.0933	0.0933

Para el modelo de RF, tanto la versión balanceada como la no balanceada muestran una alta precisión (0.9583 y 0.9514, respectivamente) y valores predictivos negativos (NPV) elevados (0.9852 y 0.9851). La sensibilidad (recall) y especificidad también son altas, con una ligera ventaja para el modelo no balanceado. El modelo balanceado tiene una sensibilidad de 0.7143 y una especificidad de 0.965, mientras que el modelo no balanceado tiene una sensibilidad igual de 0.7143 pero una especificidad ligeramente superior de 0.9708.

En el caso de la Regresión Logística (RL), tanto los modelos balanceados como los no balanceados alcanzan una sensibilidad perfecta de 1.0000. Sin embargo, la especificidad y precisión son bajas en ambos modelos, especialmente en el modelo balanceado, que presenta una especificidad de 0.0292 y una precisión de 0.0764. El modelo no balanceado tiene una especificidad de 0.1679 y una precisión de 0.2083.

Para las SVM, el modelo no balanceado muestra una mejor sensibilidad (0.2857) y F1 Score (0.2857) comparado con el modelo balanceado, que tiene una sensibilidad de 0.0000 y un F1 Score de 0.0000. Por otro lado, el modelo balanceado muestra una mayor precisión (0.9514) y especificidad (1.0000), frente a la precisión de 0.9306 y especificidad de 0.9635 del modelo no balanceado.

En cuanto a la red neuronal MLP, ambos modelos presentan una sensibilidad perfecta de 1.0000. No obstante, muestran una especificidad y precisión extremadamente bajas, con valores de 0.0073 y 0.0556, respectivamente. Esto indica un rendimiento deficiente en la discriminación de clases negativa, reflejándose también en valores predictivos positivos bajos (0.0490) y F1 Scores similares (0.0933).

Concluyendo, los modelos RF presentan un rendimiento global sólido, mientras que los modelos RL balanceados y no balanceados destacan por su alta sensibilidad. En SVM, el balanceo mejora la precisión y especificidad a costa de la sensibilidad y F1 Score. Los modelos MLP, aunque sensibles, carecen de especificidad y precisión, limitando su utilidad práctica. La elección del modelo y balanceo debe considerar las métricas más críticas para el contexto de aplicación.

Capítulo 5

Discusión

Los resultados obtenidos en este trabajo destacan la importancia de la caracterización precisa de la hipoxemia nocturna en pacientes AOS. La carga de hipoxemia, medida a través de los índices propuestos para caracterizar la carga de hipoxemia, se mostró como un predictor robusto de mortalidad, superando en efectividad a índices tradicionales como el IAH.

5.1. Análisis estadístico.

En el apartado 4.1 del documento, se presenta un análisis exhaustivo de la población de estudio que constó de 413 pacientes. Este análisis se desglosa en varias sub-secciones que cubren desde estadísticas sociodemográficas hasta índices polisomnográficos y cuestionarios de calidad de vida y sueño. Los resultados de este análisis tienen importantes implicaciones para la comprensión y el manejo clínico de los pacientes AOS.

5.1.1. Estadísticas sociodemográficas, antropométricas y comorbilidades

La distribución de la edad y el IMC sugiere una población adulta predominantemente de mediana edad, inclinada hacia el sobrepeso y la obesidad. Estas características antropométricas son particularmente relevantes, ya que la obesidad es un

factor de riesgo significativo para la AOS y sus comorbilidades asociadas, lo que subraya la necesidad de estrategias de manejo que incluyan la reducción de peso.

De los 413 participantes en el estudio, 128 mujeres y 264 hombres no fallecieron, mientras que 8 hombres y 13 mujeres sí lo hicieron (grupo Exitus). La mayor proporción de fallecimientos en hombres sugiere posibles diferencias en condiciones de salud, accesibilidad a cuidados médicos o factores biológicos y sociales. Estas diferencias demográficas pueden influir en el diseño de programas de intervención y tratamiento personalizados.

5.1.2. Cuestionarios de calidad de vida y sueño

Se utilizaron los cuestionarios EuroQol y Pittsburgh para evaluar la calidad de vida y problemas de sueño, respectivamente. Los resultados indican que no hay diferencias significativas en la calidad de vida entre los grupos Exitus y No Exitus, aunque se observa una tendencia a peor calidad de vida en pacientes fallecidos en las dimensiones 1, 3 y 4 del cuestionario EuroQol. Esta tendencia resalta la necesidad de enfoques terapéuticos integrales que aborden tanto los aspectos físicos como psicológicos de los pacientes con AOS.

En el cuestionario Pittsburgh, solamente el 7 (PitI7) mostró una diferencia significativa ($p < 0.001$) entre los grupos, sugiriendo una posible asociación entre problemas de sueño severos y mayor mortalidad. Este hallazgo subraya la importancia de un diagnóstico y tratamiento temprano de los trastornos del sueño para mejorar los resultados clínicos y potencialmente reducir la mortalidad.

5.1.3. Índices polisomnográficos

Los índices polisomnográficos analizados incluyen latencias de sueño general y REM, fases del sueño y saturación de oxígeno. Las diferencias estadísticamente significativas se encontraron en la latencia REM, IAH en fase No REM, saturación mínima y CT90, con los pacientes Exitus mostrando peores resultados en comparación con los No Exitus. Esto sugiere que los pacientes fallecidos tienden a tener características de sueño y respiración más adversas, incluyendo mayor severidad de eventos respiratorios y desaturación de oxígeno durante el sueño. Estas diferencias

pueden ser críticas para el desarrollo de intervenciones terapéuticas más efectivas y personalizadas para mejorar la calidad del sueño y reducir la mortalidad.

5.1.4. Índices de carga de hipoxia

Se analizaron diversos índices de hipoxemia, destacando el Desaturation Severity Index (DSI), Hypoxic Burden (HB) y Hypoxic Load (HL). Los pacientes con Exitus mostraron mayores niveles de hipoxemia en comparación con los No Exitus, con diferencias significativas en varios índices como HBm, HBmd, HL max y HL media. Estos resultados sugieren una asociación entre niveles elevados de hipoxemia y mortalidad. La identificación de estos índices como predictores significativos de mortalidad tiene importantes implicaciones clínicas, ya que puede guiar la monitorización y tratamiento más intensivo de los pacientes con altos niveles de hipoxemia.

5.2. Discusión del análisis de supervivencia

En el presente TFG se realizó un análisis de supervivencia de los pacientes, revelando importantes hallazgos sobre los factores que influyen en la mortalidad en pacientes con AOS. La interpretación de estos resultados tiene implicaciones clínicas significativas y proporciona una comprensión más profunda de cómo diferentes variables afectan la mortalidad por cualquier causa a los 6 años.

La curva de Kaplan-Meier mostró que la probabilidad de supervivencia disminuye de manera más pronunciada en pacientes con altos niveles de hipoxemia, medida a través de los diversos índices propuestos para caracterizar la carga de hipoxemia así como algunos índices convencionales. Los descensos en la curva indican momentos donde ocurrieron fallecimientos, sugiriendo que los pacientes con peores indicadores de hipoxemia tienen una menor probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo. Este patrón destaca la necesidad de monitorización y tratamiento más intensivo para aquellos con hipoxemia severa.

El análisis identificó varias variables con p-valores estadísticamente significativos que influyen en la supervivencia de los pacientes. El **Hypoxic Burden tradicional (HBT)**, la **Hypoxic Load con media por umbral (HLm)**, el **Hypoxic Load con máximo por umbral (Hmax)**, el **SIT90**, el **IAH en fase No REM** y el

CT90 mostraron un impacto significativo en la mortalidad. Estos resultados indican que niveles elevados de carga de hipoxemia y una mayor severidad de los índices de apnea están asociados con una mayor probabilidad de fallecimiento.

5.2.1. Implicaciones de los resultados

Los hallazgos del análisis de supervivencia tienen importantes implicaciones clínicas. La identificación de la HBT, HLm, Hmax, SIT90, IAH en fase No REM y CT90 como factores de riesgo significativos subraya la necesidad de desarrollar estrategias de intervención más efectivas. Los pacientes con altos niveles de carga de hipoxemia y desaturación severa del oxígeno podrían beneficiarse significativamente de una monitorización más intensiva y tratamientos personalizados que mitiguen los riesgos asociados con la hipoxemia nocturna.

Estos resultados también resaltan la importancia de realizar diagnósticos tempranos y proporcionar tratamientos adecuados a los pacientes con AOS. La asociación entre problemas severos de sueño y una mayor mortalidad enfatiza la necesidad de intervenciones clínicas dirigidas a mejorar la calidad del sueño y la oxigenación nocturna. Además, los resultados sugieren que la monitorización continua y la gestión adecuada de la hipoxemia pueden ser cruciales para mejorar los resultados clínicos y la supervivencia en pacientes con AOS.

En resumen, el análisis de supervivencia proporciona una comprensión detallada de los factores que influyen en la mortalidad de los pacientes con AOS. Los resultados destacan la relevancia de ciertos índices de hipoxemia y apnea, y pueden guiar futuras investigaciones y estrategias de manejo clínico para mejorar la supervivencia y la calidad de vida en esta población.

5.3. Modelos predictivos de mortalidad

En el presente TFG se analizaron diversos algoritmos de clasificación binaria, para la predicción de mortalidad por cualquier causa a los 6 años. Se han considerado múltiples modelos, incluyendo regresión logística, máquinas de vector soporte (SVM), perceptrones multicapa (MLP) y Random Forest (RF), tanto en versiones balanceadas como no balanceadas.

5.3.1. Variables seleccionadas

Las variables seleccionadas para los modelos incluyen una combinación de características demográficas, clínicas y polisomnográficas. Por ejemplo, para el modelo balanceado de regresión logística se identificaron variables como la edad, el IMC, las fases del sueño, la latencia REM, índices de apnea-hipoapnea en diferentes fases y posiciones, índices de hipoxemia como CT90 y diversas comorbilidades como enfermedades cardiovasculares y cáncer.

Estas variables son críticas ya que reflejan factores de riesgo conocidos en AOS y otras condiciones relacionadas. La inclusión en estos modelos de nuevas variables de hipoxemia y de comorbilidades subraya la importancia de estos factores en la predicción de la mortalidad, lo que sugiere que un enfoque multidimensional es esencial para evaluar el riesgo en estos pacientes.

5.3.2. Resultados de la optimización

La optimización de hiperparámetros y la selección de características mediante técnicas como algoritmos genéticos y optimización bayesiana mejoraron significativamente el rendimiento de los modelos. Por ejemplo, para el modelo de Random Forest balanceado, la configuración óptima incluyó un menor número de divisiones máximas y un tamaño mínimo de hoja más pequeño, lo que permitió capturar más detalles de las clases minoritarias y reducir el riesgo de sobreajuste.

Estos resultados destacan la importancia de ajustar cuidadosamente los parámetros del modelo para mejorar la precisión y la generalización. La optimización adecuada asegura que los modelos no solo se ajusten bien a los datos de entrenamiento, sino que también sean capaces de predecir con precisión en nuevos datos.

5.3.3. Implicaciones clínicas de los modelos predictivos

Los modelos predictivos desarrollados tienen importantes implicaciones clínicas. La capacidad de identificar con precisión a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad permite a los clínicos priorizar intervenciones y recursos de manera más efectiva. Por ejemplo, los pacientes con altos niveles de carga de hipoxemia, como se refleja en variables como el Hypoxic Burden y CT90, pueden beneficiarse de una monitoriza-

ción más intensivo y tratamientos personalizados para mitigar los riesgos asociados con la hipoxemia nocturna.

Además, la identificación de variables significativas como la latencia REM y las comorbilidades cardiovasculares subraya la necesidad de un enfoque integral en el manejo de la AOS. Los modelos pueden ayudar a estratificar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo y guiar decisiones clínicas, desde ajustes en la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) hasta la implementación de estrategias de manejo de comorbilidades.

En resumen, los resultados de los modelos no solo demuestran su capacidad predictiva, sino que también proporcionan una base para mejorar las prácticas clínicas y los resultados de los pacientes. La integración de estos modelos en la práctica clínica podría transformar el manejo de AOS, permitiendo intervenciones más precisas y personalizadas que mejoren la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

5.3.4. Rendimiento de los modelos

En este TFG, por último, se evaluó el rendimiento de diferentes modelos de aprendizaje automático en la predicción de la mortalidad en pacientes con AOS a los 6 años. Los modelos evaluados incluyen Random Forest (RF), Regresión Logística (RL), Support Vector Machine (SVM) y Perceptrón Multicapa (MLP), tanto en sus versiones balanceadas como no balanceadas, respecto a la clase minoritaria (Exitus).

El modelo RF y su versión balanceada mostraron un rendimiento sólido, con una sensibilidad de 0.7143, una especificidad de 0.9708 y una precisión de 0.9583. Además, el Valor Predictivo Negativo (NPV) fue de 0.9852 y el F1 Score de 0.625, sugiriendo que este modelo es eficaz para identificar correctamente a los pacientes no afectados, es decir, presenta una baja tasa de falsos negativos. Estos resultados indican que RF mantiene un buen equilibrio entre precisión y sensibilidad, haciéndolo una opción robusta para la predicción de mortalidad en AOS.

Por otro lado, los modelos de Regresión Logística (RL) y RL Balanceada, aunque presentan una sensibilidad perfecta de 1.0000, muestran una especificidad muy baja (0.1679 y 0.0292 respectivamente) y una precisión igualmente baja. El NPV de estos modelos es de 1.0000, pero el F1 Score es muy pequeño (0.1094 y 0.0952 respectivamente), lo que indica una alta tasa de falsos positivos y sugiere que estos

modelos no son adecuados para la predicción clínica debido a la falta de balance entre sensibilidad y especificidad.

En el caso de los modelos SVM y SVM Balanceada, se observa una alta especificidad (0.9635 y 1.0000 respectivamente) y una precisión de 0.9306 y 0.9514 respectivamente, pero con una sensibilidad notablemente baja (0.2857 y 0.0000 respectivamente). El F1 Score es también muy bajo (0.2857 y 0.0000 respectivamente), limitando la utilidad clínica de SVM para identificar correctamente los casos positivos. Esto sugiere que SVM podría ser útil para confirmar la ausencia de riesgo en pacientes, pero no para detectar casos de alto riesgo.

Finalmente, los modelos Perceptrón Multicapa (MLP) y MLP Balanceado, aunque presentan una sensibilidad perfecta de 1.0000, tienen una especificidad muy baja (0.0576 y 0.0733 respectivamente) y una precisión también muy baja (0.0556). El F1 Score de estos modelos es muy bajo (0.0933), lo que resulta en una alta tasa de falsos positivos y limita su utilidad para la predicción clínica debido a la falta de balance.

En conclusión, los resultados sugieren que el modelo Random Forest (RF) y su versión no balanceada, son los más adecuados para la predicción de mortalidad en pacientes con AOS. Su alta especificidad y precisión, combinadas con un buen balance entre sensibilidad y precisión, hacen que estos modelos sean clínicamente relevantes y potencialmente útiles para la implementación en la práctica médica. El uso de RF puede mejorar significativamente la identificación y manejo de pacientes con AOS, permitiendo una mejor estratificación del riesgo y potencialmente reduciendo la mortalidad asociada mediante intervenciones más oportunas y dirigidas.

5.4. Comparación con el estado del arte.

El presente trabajo se centra en la caracterización de la carga de hipoxemia mediante el procesamiento automático de la señal de oximetría nocturna en pacientes con AOS y su relación con la mortalidad, utilizando técnicas avanzadas de *machine learning*. Este enfoque se diferencia notablemente de los estudios recientes del estado del arte, que han empleado diversas metodologías y variables para abordar la predicción de la AOS y sus consecuencias clínicas. Por lo que en el contexto de la AOS, la mayoría de estudios, aplican algoritmos de **machine learning** centrándose en la

ayuda al diagnóstico de la enfermedad, mientras que pocos han tratado de diseñar modelos predictivos de mortalidad.

En primer lugar, el estudio de Kim et al. (2024) [81]. propone un modelo de aprendizaje automático que utiliza fotografías craneofaciales y el cuestionario STOP-BANG para predecir la gravedad de la AOS. Este enfoque, basado en el análisis retrospectivo de 348 pacientes, destaca por la incorporación de imágenes faciales y su validación cruzada de dejando-uno-fuera, logrando un AUROC de 94.1 %. Aunque los resultados son de interés, el uso de imágenes craneofaciales difiere significativamente del enfoque basado en señales de oximetría utilizado en este TFG [81].

Por otro lado, el estudio de Tsai et al. (2022) [82], se centra en características antropométricas accesibles para detectar el riesgo o gravedad de AOS. Con una muestra de 3503 pacientes, este estudio emplea modelos de aprendizaje automático como Random Forest, que alcanzó una precisión del 84.74 % para AOS moderada a severa. Las variables predominantes, como el nivel de grasa visceral, demuestran la efectividad de las características antropométricas en la detección de la AOS, aunque este enfoque no profundiza en la caracterización de la hipoxemia como lo hace el presente trabajo [82].

Maniaci et al. (2023) [83] desarrollaron un modelo de *Support Vector Machine* (SVM) basado en características clínicas de 498 pacientes, incluyendo edad, género, IMC, diabetes y puntuaciones anatómicas del paladar y las amígdalas, entre otros. Este modelo mostró una sensibilidad del 93 % y especificidad del 80 %, con una precisión del 86 %. A diferencia del presente estudio, que se centra en índices derivados de la oximetría nocturna, el enfoque de Maniaci et al. utiliza predominantemente datos clínicos y cuestionarios para predecir la gravedad de la AOS [83].

Shi et al. (2023) [84], presentaron un modelo de *gradient boosting machine* (GBM) para predecir el riesgo de AOS severa, evaluando 23 variables clínicas y de cuestionarios en una muestra de 1656 sujetos. Este modelo mostró un AUC de 0.857 y precisión de 0.766, destacando la circunferencia de la cintura, la circunferencia del cuello y la escala de somnolencia de Epworth como factores críticos. En comparación, el presente trabajo introduce índices específicos de hipoxemia que proporcionan una evaluación más detallada de la fisiopatología subyacente de la AOS [84].

Finalmente, el *Sleep and Stent Study* (Loo et al., 2014), [85], investiga la relación

entre la AOS y los resultados cardiovasculares en pacientes tratados con intervención coronaria percutánea. Este estudio multicéntrico observacional incluye parámetros clínicos como edad, género, IMC, circunferencia del cuello y cintura, hipertensión y diabetes, utilizando cuestionarios como el Berlin Questionnaire y la Epworth Sleepiness Scale. Aunque este estudio se enfoca en la relación entre AOS y eventos cardiovasculares a largo plazo, su metodología basada en dispositivos portátiles de diagnóstico y cuestionarios difiere del análisis de señales de oximetría propuesto en este TFG [85].

El estudio de Martínez-García et al. (2023) [33], proporciona una comparación relevante en términos de carga hipoxémica (*Hypoxic Burden*). Este trabajo evalúa la carga hipoxémica en la AOS y su relación con diversas consecuencias cardiovasculares. Los resultados de este estudio muestran que el HB es un predictor más robusto de la mortalidad cardiovascular en comparación con el IAH. Las curvas de supervivencia ajustadas para la mortalidad cardiovascular demostraron que los individuos en los quintiles más altos de HB tenían una mayor probabilidad de mortalidad en comparación con aquellos en los quintiles más bajos. Esto sugiere que la carga hipoxémica ofrece una mejor caracterización de la severidad de la AOS y sus impactos fisiológicos, alineándose con los hallazgos de nuestro estudio que destacan la importancia de índices de hipoxemia más detallados [33].

En resumen, mientras que los estudios del estado del arte utilizan principalmente características clínicas, antropométricas y cuestionarios para predecir la AOS, el presente trabajo aporta una perspectiva innovadora al incorporar índices de hipoxemia derivados de la oximetría nocturna y técnicas de *machine learning* para diseñar modelos predictivos de mortalidad por cualquier causa en el contexto de esta enfermedad. Los resultados obtenidos muestran que estos índices son predictores más robustos de la mortalidad en comparación con el IAH, destacando la necesidad de reevaluar los criterios diagnósticos actuales e incluir parámetros de oximetría y carga de hipoxemia para una caracterización más precisa de la AOS y su impacto en la mortalidad.

5.5. Importancia del TFG

El foco de este Trabajo de Fin de Grado es de gran relevancia debido a su enfoque en una condición prevalente con significativos impactos en la salud pública. La AOS está asociada con múltiples comorbilidades, incluyendo enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y trastornos neurocognitivos. La caracterización precisa de la hipoxemia nocturna en estos pacientes es crucial para evaluar el riesgo de mortalidad y otras complicaciones.

5.5.1. Aportaciones significativas

Los resultados obtenidos en este TFG sugieren que los índices de carga de hipoxemia, propuestos en este estudio, son predictores robustos de mortalidad, superando en efectividad a índices tradicionales como el IAH. Este hallazgo sugiere que la implementación de técnicas avanzadas de procesamiento de señal y *Machine Learning* puede mejorar significativamente la precisión en la predicción de la mortalidad a 6 años por cualquier causa. La importancia clínica de estos hallazgos radica en la potencial mejora de los diagnósticos y tratamientos personalizados para pacientes con AOS.

5.5.2. Limitaciones del estudio

A pesar de los resultados prometedores, este estudio presenta ciertas limitaciones. Una de las principales limitaciones es el desbalanceo de la base de datos, donde la clase Exitus (fallecimiento) está subrepresentada. Este desbalanceo puede influir en la capacidad de los modelos predictivos para generalizar adecuadamente a nuevos datos. Aunque se implementaron técnicas como SMOTE para mitigar este problema, se recomienda validar los modelos en cohortes más grandes y balanceadas para asegurar su aplicabilidad generalizada.

Además, el método diagnóstico estándar, la polisomnografía (PSG) en laboratorio, presenta limitaciones debido a su alto coste y complejidad. Este estudio demuestra que el uso de técnicas avanzadas de procesamiento de la señal de oximetría nocturna puede simplificar la gestión de los pacientes de AOS, pero se necesita más investigación para estandarizar estos métodos.

Otra limitación a considerar es la necesidad de validar los modelos desarrollados en diferentes poblaciones para asegurar su aplicabilidad. La inclusión de una muestra más diversa en términos de demografía y comorbilidades mejoraría la robustez y generalización de los modelos predictivos.

5.5.3. Implicaciones clínicas y futuras direcciones

La implementación de modelos predictivos basados en *Machine Learning* en la práctica clínica podría revolucionar el enfoque del diagnóstico y manejo de la AOS. La capacidad de identificar con precisión a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad permite a los clínicos priorizar intervenciones y recursos de manera más efectiva. Pacientes con altos niveles de carga de hipoxemia, como se refleja en variables como el Hypoxic Burden y CT90, pueden beneficiarse de una monitorización más intensiva y tratamientos personalizados para mitigar los riesgos asociados con la hipoxemia nocturna.

Además, la identificación de variables significativas como la latencia REM y las comorbilidades cardiovasculares subraya la necesidad de un enfoque integral en el manejo de AOS. Los modelos pueden ayudar a estratificar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo y guiar decisiones clínicas, desde ajustes en la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) hasta la implementación de estrategias de manejo de comorbilidades. Estos resultados también sugieren que la monitorización continua y la gestión adecuada de la hipoxemia pueden ser cruciales para mejorar los resultados clínicos y la supervivencia en pacientes con AOS.

En resumen, los hallazgos de este TFG no solo demuestran la capacidad predictiva de los modelos desarrollados, sino que también proporcionan una base para mejorar la práctica clínica y los *outcomes* de los pacientes. La integración de estos modelos en el sistema de salud podría transformar el manejo de AOS, permitiendo intervenciones más precisas y personalizadas que mejoren la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Futuros trabajos deberían enfocarse en la combinación de múltiples parámetros oximétricos, otros factores clínicos y demográficos, así como en la inclusión de cohortes más grandes y balanceadas. Además, es esencial explorar nuevas técnicas de *Machine Learning* y mejorar la integración de estos modelos en la práctica clínica

diaria para maximizar sus beneficios.

Capítulo 6

Conclusiones

En este trabajo se ha demostrado la relevancia de la caracterización precisa de la hipoxemia nocturna en pacientes con AOS y su relación con la mortalidad. A través del uso de técnicas avanzadas de procesamiento de señal y *machine learning*, se han desarrollado modelos predictivos que superan en precisión a los métodos tradicionales, como el IAH.

6.1. Principales hallazgos

Los índices de carga de hipoxemia se identificaron como predictores robustos de la mortalidad en pacientes con AOS, ofreciendo una evaluación más precisa que el IAH y otras métricas tradicionales. El balanceo de clases no fue suficiente para compensar el desbalanceo respecto de la clase *Exitus* y, en algunos casos, actuó como un confusor para los modelos predictivos. Los modelos predictivos basados en *machine learning*, incluyendo regresión logística, máquinas vector soporte (SVM) y perceptrones multicapa, mostraron resultados limitados seguramente influenciados por la base de datos reducida. Sin embargo, los modelos de Random Forest demostraron eficacia en la predicción de la mortalidad cuando se utilizaron parámetros derivados de la carga de hipoxemia nocturna. La integración de estos modelos en la práctica clínica puede mejorar significativamente el diagnóstico y manejo de la AOS, permitiendo intervenciones más efectivas y personalizadas.

6.2. Conclusión final

En conclusión, este estudio destaca la importancia de adoptar enfoques innovadores en el manejo de la AOS. Primero, la integración de técnicas avanzadas de procesamiento de señal de oximetría nocturna y *machine learning*, principalmente random forest, mejora significativamente la gestión de los pacientes con AOS en comparación con los métodos convencionales basados en índices convencionales como IAH y ODI. Segundo, la identificación de índices de carga de hipoxemia (Hypoxic Burden, Desaturation Severity Index, Hypoxia Load y Saturation Impairment time) como predictores robustos de mortalidad subraya la necesidad de una monitorización más intensiva y tratamientos personalizados para los pacientes en alto riesgo. Tercero, la implementación de estos modelos predictivos en la práctica clínica puede transformar el manejo de la AOS, optimizando los recursos clínicos y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Finalmente, futuras investigaciones deben enfocarse en validar estos modelos en cohortes más grandes y diversas, asegurando su aplicabilidad y robustez en diferentes contextos clínicos.

Apéndice A

Código preprocesado y extracción de índices

Función de preprocesado de la señal

```
1 function [sen, t] = prepro(sen_o, fs)
2
3 % Filtros que queremos aplicar a la señal
4 valor_eliminar = 0;
5 umbral_inferior = 50;
6 umbral_superior = 100;
7
8 % Creamos el filtro
9 indices_eliminar = sen_o < umbral_inferior | sen_o >
    umbral_superior | sen_o == valor_eliminar;
10
11 % Eliminamos los valores para calcular un valor medio adecuado
12 sen_sv = sen_o(~indices_eliminar);
13 valor_medio = int8(mean(sen_sv));
14
15 % Sustituimos los valores a eliminar por el valor medio
16 sen_o(indices_eliminar) = valor_medio;
17
18 % Aplicamos el metodo del delta filter
```

```
19 % Identificamos los valores a sustituir y realizamos la
    sustitucion
20 for i = 2:length(sen_o)-2
21     if abs(sen_o(i) - sen_o(i+1)) > 0.04 * sen_o(i)
22         % Calculamos la media de los 4 puntos circundantes
23         sen_o(i) = int8(mean([sen_o(i-1), sen_o(i), sen_o(i+1)
            , sen_o(i+2)]));
24     end
25 end
26
27 % Asignamos la señal preprocesada
28 sen = sen_o;
29
30 % Creamos el vector de tiempos
31 npts = length(sen_o);
32 t = linspace(0, npts/fs, npts);
33
34 end
```

Función para el cálculo del SIT

```
1 function SIT = CalculoSIT(signal, umbral, fs)
2     % CalculoSIT calcula el SIT de una señal.
3     %
4     % Parametros de entrada:
5     %   signal - Vector de la señal de entrada.
6     %   umbral - Valor del umbral para el procesamiento de la
7     %           señal.
8     %   fs - Frecuencia de muestreo de la señal.
9     %
10    % Parametros de salida:
11    %   SIT - SIT
12
13    % Verificamos si la señal esta vacia
```

```
13     if isempty(signal)
14         SIT = [];
15         return; % Salimos de la funcion si la senal esta vacia
16     end
17
18     % Invertimos la senal
19     signal_neg = -signal;
20
21     % Aplicamos el umbral a la senal invertida
22     si = signal_neg + umbral;
23
24     % Establecemos a cero los valores que son negativos
25     si(si < 0) = 0;
26
27     % Calculamos la duracion de la senal en segundos
28     dur = length(signal) / fs;
29
30     % Calculamos la integral trapezoidal considerando la
31         frecuencia de muestreo
32     SIT = sum(si) / dur;
33 end
```

Función para el cálculo del DSI

```
1 function desaturationSeverity = Calculo_DesaturatonSeverity(
2     signal, marcas, duraciones, fs)
3     % Calculo_DesaturatonSeverity calcula la severidad de
4     desaturacion de la senal.
5     %
6     % Parametros de entrada:
7     %   signal - Vector de la senal de saturacion de oxigeno.
8     %   marcas - Vector de indices de las marcas de
9     desaturacion.
```

```
7      % duraciones - Vector de duraciones de las
      % desaturaciones.
8      % fs - Frecuencia de muestreo de la señal.
9      %
10     % Parametros de salida:
11     % desaturationSeverity - DSI
12
13     % Asegurarse de que los vectores de tiempo y saturacion
      % tienen el mismo tamaño
14     if length(marcas) ~= length(duraciones)
15         error('Los vectores marcas y duraciones deben tener el
      % mismo tamaño.');
```

```
16     end
17
18     % Inicializar el vector de areas
19     areas = zeros(1, length(duraciones));
20
21     % Calcular las areas de cada segmento
22     for i = 1:length(duraciones)
23         % Definir el segmento de la señal correspondiente a la
      % desaturación
24         inicio = round(marcas(i)) - round(duraciones(i));
25         if inicio < 1
26             inicio = 1;
27         end
28         fin = round(marcas(i));
29         if fin > length(signal)
30             fin = length(signal);
31         end
32         trozo = signal(inicio:fin);
33
34         % Calcular el area bajo la curva del segmento,
      % invirtiendo la señal
35         % y sumandola su máximo.
36         areas(i) = trapz(max(trozo) - trozo);
```

```
37     end
38
39     % Calcular el area total de las desaturaciones
40     areaUnderCurve = sum(areas);
41
42     % Calcular el tiempo total de registro en segundos
43     totalRecordingTime = length(signal) / fs;
44
45     % Calcular el indice de severidad de desaturacion
46     desaturationSeverity = areaUnderCurve / totalRecordingTime
47     ;
48 end
```

Funcion de calculo del HL

```
1 function HL_TST = Calculo_HL(s, fs, umbral)
2     % Calculo_HL calcula el HL de la senal de pulsioximetria.
3     %
4     % Parametros de entrada:
5     %   s - Vector de la senal de pulsioximetria.
6     %   fs - Frecuencia de muestreo de la senal en Hz.
7     %   umbral - Valor del umbral para el procesamiento de la
8     %           senal.
9     %
10    % Parametros de salida:
11    %   HL_TST - HL por segundo de sueno.
12
13    % Calcular el tiempo total de sueno en segundos
14    tiempo_total_sueno = length(s) / fs;
15
16    % Invertir la senal
17    signal_neg = -s;
18
19    % Aplicar el umbral a la senal invertida
```

```
19     si = signal_neg + umbral;
20
21     % Establecer a cero los valores que son negativos
22     si(si < 0) = 0;
23
24     % Calcular el HL mediante la integracion trapezoidal
25     HL = trapz(si);
26
27     % Calcular el HL
28     HL_TST = HL / tiempo_total_sueno;
29 end
```

Funcion de calculo del HB tradicional tradicional (HBt)

```
1 function HB = Calculo_HB_Tradicional(s, marcas_desaturacion,
   fs)
2     % Calculo_HB_Tradicional calcula el HB con ventana
   tradicional (HB) de la senal de pulsioximetria.
3
4     % Parametros de entrada:
5     % s - Vector de la senal de pulsioximetria.
6     % marcas_desaturacion - Vector de indices que indican el
   final de las desaturaciones.
7     % fs - Frecuencia de muestreo de la senal en Hz.
8
9     % Parametros de salida:
10    % HB - Carga hipoxica calculada.
11
12    % Verificar si la senal esta vacia
13    if isempty(s)
14        HB = [];
15        return;
16    end
17
```

```
18 % Calcular el tiempo total de sueno en segundos
19 tiempo_total_sueno = length(s) / fs;
20 marcas_desaturacion = marcas_desaturacion * 16; % Ajustar
    las marcas de desaturacion
21
22 % Inicializar la variable para almacenar el area total
    bajo la curva de saturacion de oxigeno
23 HB = 0;
24
25 % Definir la ventana de tiempo para la media movil
26 ventana = 60 * fs;
27 total = ventana * 2 + 1;
28 matriz = zeros(length(marcas_desaturacion), total);
29
30 % Rellenar la matriz con segmentos de la senal alrededor
    de cada marca de desaturacion
31 for i = 1:length(marcas_desaturacion)
32     marca = marcas_desaturacion(i);
33     pre = round(max(1, marca - ventana));
34     post = round(min(length(s), marca + ventana));
35     corte_actual = s(pre:post);
36     matriz(i, 1:length(corte_actual)) = corte_actual;
37 end
38
39 % Calcular la media de la matriz
40 media = mean(matriz, 1);
41
42 % Obtener la ventana de busqueda
43 pre = media(1:61);
44 post = media(62:end);
45 [~, indice_max_previo] = max(pre);
46 [~, indice_max_posterior] = max(post);
47 izda = indice_max_previo;
48 dcha = indice_max_posterior;
49
```

```
50 % Iterar sobre las marcas de desaturacion
51 for i = 1:length(marcas_desaturacion)
52     marca = marcas_desaturacion(i);
53     pre = round(max(1, marca - izda));
54     post = round(min(length(s), marca + dcha));
55     trozo = s(pre:post);
56     area_desaturacion = trapz(max(trozo) - trozo);
57
58     % Anadir el area calculada al HB
59     HB = HB + area_desaturacion;
60 end
61
62 % Dividir el HB por el tiempo total de sueno para obtener
    la HB total
63 HB = HB / tiempo_total_sueno;
64 end
```

Funcion de calculo de HBm

```
1 function HB = Calculo_HB_Media(s, marcas_desaturacion, fs,
    Media)
2     % Calculo_HB_Media calcula la carga hipoxica (HB) de la
    senal de pulsioximetria
3     % utilizando la media como ventaba de b squeda.
4     %
5     % Parametros de entrada:
6     % s - Vector de la senal de pulsioximetria.
7     % marcas_desaturacion - Vector de indices que indican el
    final de las desaturaciones.
8     % fs - Frecuencia de muestreo de la senal en Hz.
9     % Media - Ventana de tiempo para la media movil.
10    %
11    % Parametros de salida:
12    % HB - Carga hipoxica calculada.
```

```
13
14 % Verificar si la senal esta vacia
15 if isempty(s)
16     HB = [];
17     return;
18 end
19
20 % Calcular el tiempo total de sueno en segundos
21 tiempo_total_sueno = length(s) / fs;
22 marcas_desaturacion = marcas_desaturacion * fs; % Ajustar
    las marcas de desaturacion
23
24 % Inicializar la variable para almacenar el area total
    bajo la curva de saturacion de oxigeno
25 HB = 0;
26
27 % Ajustar la ventana de tiempo para la media
28 Media = round(Media);
29 ventana = Media;
30 total = ventana * 2 + 1;
31 matriz = zeros(length(marcas_desaturacion), total);
32
33 % Rellenar la matriz con segmentos de la senal alrededor
    de cada marca de desaturacion
34 for i = 1:length(marcas_desaturacion)
35     marca = marcas_desaturacion(i);
36     pre = round(max(1, marca - ventana));
37     post = round(min(length(s), marca + ventana));
38     corte_actual = s(pre:post);
39     matriz(i, 1:length(corte_actual)) = corte_actual;
40 end
41
42 % Calcular la media de la matriz
43 media = mean(matriz, 1);
44
```

```
45     % Obtener la ventana de busqueda
46     pre = media(1:Media);
47     post = media((Media+1):end);
48     [~, indice_max_previo] = max(pre);
49     [~, indice_max_posterior] = max(post);
50     izda = indice_max_previo;
51     dcha = indice_max_posterior;
52
53     % Iterar sobre las marcas de desaturacion
54     for i = 1:length(marcas_desaturacion)
55         marca = marcas_desaturacion(i);
56         pre = round(max(1, marca - izda));
57         post = round(min(length(s), marca + dcha));
58         area_desaturacion = trapz(s(pre:post)) / fs;
59
60         % Anadir el area calculada al HB
61         HB = HB + area_desaturacion;
62     end
63
64     % Dividir el HB por el tiempo total de sueno para obtener
65     la HB total
66     HB = HB / tiempo_total_sueno;
67 end
```

Funcion de calculo de la HBmd

```
1 function HB = Calculo_HB_MediaDesv(s, marcas_desaturacion, fs,
  Media, Desv)
2   % Calculo_HB_MediaDesv calcula la carga hipoxica (HB) de
  la senal de pulsioximetria
3   % utilizando la media y una desviacion.
4   %
5   % Parametros de entrada:
6   %   s - Vector de la senal de pulsioximetria.
7   %   marcas_desaturacion - Vector de indices que indican el
  final de las desaturaciones.
8   %   fs - Frecuencia de muestreo de la senal en Hz.
9   %   Media - Ventana de tiempo para la media movil.
10  %   Desv - Desviacion utilizada para ajustar la ventana de
  tiempo.
11  %
12  % Parametros de salida:
13  %   HB - Carga hipoxica calculada.
14
15  % Verificar si la senal esta vacia
16  if isempty(s)
17      HB = [];
18      return;
19  end
20
21  % Calcular el tiempo total de sueno en segundos
22  tiempo_total_sueno = length(s) / fs;
23  marcas_desaturacion = marcas_desaturacion * fs; % Ajustar
  las marcas de desaturacion
24
25  % Inicializar la variable para almacenar el area total
  bajo la curva de saturacion de oxigeno
26  HB = 0;
27
```

```
28 % Ajustar la ventana de tiempo para la media movil y la
    desviacion
29 Media = round(Media);
30 Desv = round(Desv);
31 ventana = round(0.5 * Media) + 2 * Desv;
32 total = ventana * 2 + 1;
33 matriz = zeros(length(marcas_desaturacion), total);
34
35 % Rellenar la matriz con segmentos de la senal alrededor
    de cada marca de desaturacion
36 for i = 1:length(marcas_desaturacion)
37     marca = marcas_desaturacion(i);
38     pre = round(max(1, marca - ventana));
39     post = round(min(length(s), marca + ventana));
40     corte_actual = s(pre:post);
41     matriz(i, 1:length(corte_actual)) = corte_actual;
42 end
43
44 % Calcular la media de la matriz
45 media = mean(matriz, 1);
46
47 % Obtener la ventana de busqueda
48 pre = media(1:ventana);
49 post = media((ventana+1):end);
50 [~, indice_max_previo] = max(pre);
51 [~, indice_max_posterior] = max(post);
52 izda = indice_max_previo;
53 dcha = indice_max_posterior;
54
55 % Iterar sobre las marcas de desaturacion
56 for i = 1:length(marcas_desaturacion)
57     marca = marcas_desaturacion(i);
58     pre = round(max(1, marca - izda));
59     post = round(min(length(s), marca + dcha));
60     area_desaturacion = trapz(s(pre:post)) / fs;
```

```
61
62     % Anadir el area calculada al HB
63     HB = HB + area_desaturacion;
64 end
65
66     % Dividir el HB por el tiempo total de sueno para obtener
67     la HB total
68     HB = HB / tiempo_total_sueno;
69 end
```

Apéndice B

Código selección de variables mediante algoritmos genéticos

Algoritmo genético para la optimización de características

```
1 function [xopt, Nopt, F1opt, meanF1] = mi_algoritmo_genetico(  
    X_train2, X_test2, Y_test2, Y_train2, PopulationSize, Pc,  
    Pm, NGen, Elite)  
2     % mi_algoritmo_genetico realiza la optimizacion de un  
    conjunto de características  
3     % utilizando un algoritmo genetico.  
4     %  
5     % Parametros de entrada:  
6     % X_train2 - Matriz de datos de entrenamiento.  
7     % X_test2 - Matriz de datos de prueba.  
8     % Y_test2 - Vector de etiquetas de prueba.  
9     % Y_train2 - Vector de etiquetas de entrenamiento.  
10    % PopulationSize - Tamano de la poblacion de soluciones  
    potenciales.  
11    % Pc - Probabilidad de cruce.  
12    % Pm - Probabilidad de mutacion.  
13    % NGen - Numero de generaciones.  
14    % Elite - Numero de individuos elite.  
15    %
```

```
16 % Parametros de salida:
17 % xopt - Solucion optima (vector de 0s y 1s).
18 % Nopt - Numero de variables seleccionadas en la
    solucion optima.
19 % Flopt - Valor optimo de la funcion de ajuste.
20 % meanF1 - Valor medio de la funcion de ajuste en la
    poblacion.
21
22 % Determinar el numero de variables
23 nvars = size(X_train2, 2);
24
25 % Estandarizar los datos de entrenamiento y prueba
26 Xtrain_std = zscore(X_train2);
27 Means_train = mean(X_train2);
28 SDs_train = std(X_train2);
29 Xtest_std = (X_test2 - Means_train) ./ SDs_train;
30
31 % Definir la funcion para crear la poblacion inicial
32 fhandle_pobini = @(GenomeLength, FitnessFcn, options)
    mi_pobini(nvars, FitnessFcn, options, PopulationSize,
    nvars);
33
34 % Definir la funcion de ajuste
35 fhandle_fit = @(x) mi_fitfun(x, Xtrain_std, Xtest_std,
    Y_train2, Y_test2);
36
37 % Definir funciones anonimas para graficar la precision y
    el numero de variables a lo largo de la ejecucion
38 f_plot1 = @(options, state, flag) plot_acc(options, state,
    flag);
39 f_plot2 = @(options, state, flag) plot_nvars(options,
    state, flag);
40
41 % Configurar las opciones del algoritmo genetico
42 options = optimoptions('ga', ...
```

```

43     'CreationFcn', fhandle_pobini, ...
44     'CrossoverFraction', Pc, ...
45     'CrossoverFcn', @crossoversinglepoint, ...
46     'EliteCount', Elite, ...
47     'Generations', NGen, ...
48     'PopulationType', 'bitstring', ...
49     'MutationFcn', {@mutationuniform, Pm}, ...
50     'PopulationSize', PopulationSize, ...
51     'SelectionFcn', @selectionroulette, ...
52     'StallGenLimit', 100, ...
53     'StallTimeLimit', Inf, ...
54     'TimeLimit', Inf, ...
55     'PlotFcn', {f_plot1, f_plot2});
56
57     % Ejecutar el algoritmo genetico
58     [xopt, Flopt, ~, ~, population, scores] = ga(fhandle_fit,
59         nvars, [], [], [], [], [], [], [], [], options);
60
61     % Calcular el numero de variables seleccionadas y el valor
62     % medio de la funcion de ajuste
63     Nopt = sum(xopt);
64     meanF1 = mean(scores);
65 end

```

Función objetivo del AG utilizado en regresión logística: Función de cálculo del F1-score utilizando regresión logística

```

1 function [F1] = mi_fitfun(x, Xtrain_std, Xtest_std, Ytrain,
2     Ytest)
3     % mi_fitfun calcula el F1-score de un modelo de regresion
4     % logistica con caracteristicas
5     % seleccionadas mediante un algoritmo genetico.
6     %
7     % Parametros de entrada:

```

```
6 % x - Vector binario que indica las características
   seleccionadas.
7 % Xtrain_std - Matriz estandarizada de datos de
   entrenamiento.
8 % Xtest_std - Matriz estandarizada de datos de prueba.
9 % Ytrain - Vector de etiquetas de entrenamiento.
10 % Ytest - Vector de etiquetas de prueba.
11 %
12 % Parametros de salida:
13 % F1 - Valor F1-score del modelo entrenado.
14
15 % Entrenar el modelo de regresion logistica
16 B = glmfit(Xtrain_std(:, x == 1), Ytrain, 'binomial');
17
18 % Calcular probabilidades
19 yprob = glmval(B, Xtest_std(:, x == 1), 'logit');
20
21 % Clasificar segun el umbral
22 umbral = 0.5;
23 yclass = (yprob >= umbral) * 1;
24
25 % Calcular precision, recall y F1-score
26 TP = sum((yclass == 1) & (Ytest == 1)); % Verdaderos
   positivos
27 FP = sum((yclass == 1) & (Ytest == 0)); % Falsos positivos
28 FN = sum((yclass == 0) & (Ytest == 1)); % Falsos negativos
29
30 % Calcular precision
31 if TP + FP == 0
32     precision = 0;
33 else
34     precision = TP / (TP + FP);
35 end
36
37 % Calcular recall
```

```
38     if TP + FN == 0
39         recall = 0;
40     else
41         recall = TP / (TP + FN);
42     end
43
44     % Calcular F1-score
45     if precision + recall == 0
46         F1 = 0;
47     else
48         F1 = 2 * (precision * recall) / (precision + recall);
49     end
50
51     % Negar F1 para convertirlo en un problema de
52     % minimización
53     F1 = -F1;
54 end
```

Función objetivo del AG utilizando MLP: Función de cálculo del F1-score utilizando un MLP

```
1 function [F1] = mi_fitfunMLP(x, Xtrain_std, Xtest_std, Ytrain,
2     Ytest)
3     % mi_fitfunMLP calcula el F1-score de un modelo de red
4     % neuronal de perceptron multicapa (MLP)
5     % con características seleccionadas mediante un algoritmo
6     % genetico.
7     %
8     % Parametros de entrada:
9     % x - Vector binario que indica las características
10    % seleccionadas.
11    % Xtrain_std - Matriz estandarizada de datos de
12    % entrenamiento.
13    % Xtest_std - Matriz estandarizada de datos de prueba.
```

```
9 % Ytrain - Vector de etiquetas de entrenamiento.
10 % Ytest - Vector de etiquetas de prueba.
11 %
12 % Parametros de salida:
13 % F1 - Valor F1-score del modelo entrenado.
14
15 % Seleccionar las características relevantes
16 Xtrain_selected = Xtrain_std(:, x == 1);
17 Xtest_selected = Xtest_std(:, x == 1);
18
19 % Convertir etiquetas a categoricas para el entrenamiento
20 YTrainCategorical = categorical(Ytrain);
21 YTestCategorical = categorical(Ytest);
22
23 % Definir la red neuronal
24 layers = [
25     featureInputLayer(size(Xtrain_selected, 2)) % Capa de
26         entrada
27     fullyConnectedLayer(round(size(Xtrain_selected, 2) /
28         2)) % Capa oculta con la mitad de las neuronas de
29         entrada
30     reluLayer % Funcion de activacion ReLU
31     fullyConnectedLayer(2) % Capa de salida con dos
32         neuronas (para clasificacion binaria)
33     sigmoidLayer % Funcion de activacion sigmoide
34     classificationLayer]; % Capa de clasificacion
35
36 % Opciones de entrenamiento
37 options = trainingOptions('adam', ...
38     'MaxEpochs', 100, ... % Numero maximo de epocas
39     'MiniBatchSize', 64, ... % Tamaon del mini-lote
40     'Verbose', false, ...
41     'Plots', 'none'); % Sin graficos de progreso
42
43 % Entrenar el modelo
```

```
40 net = trainNetwork(Xtrain_selected, YTrainCategorical,
41                   layers, options);
42 % Evaluar la red
43 YPred = classify(net, Xtest_selected);
44 accuracy = sum(YPred == YTestCategorical) / numel(
45             YTestCategorical);
46 % Calcular F1-score
47 YTestDouble = double(Ytest); % Convertir a doble para
48             calculos
49 YPredDouble = double(YPred == '1'); % Asumiendo que '1'
50             representa la clase positiva
51 % Calcular Precision y Recall
52 TP = sum((YPredDouble == 1) & (YTestDouble == 1));
53 FP = sum((YPredDouble == 1) & (YTestDouble == 0));
54 FN = sum((YPredDouble == 0) & (YTestDouble == 1));
55
56 if TP + FP == 0
57     precision = 0;
58 else
59     precision = TP / (TP + FP);
60 end
61
62 if TP + FN == 0
63     recall = 0;
64 else
65     recall = TP / (TP + FN);
66 end
67
68 if precision + recall == 0
69     F1 = 0;
70 else
71     F1 = 2 * (precision * recall) / (precision + recall);
72 end
```

```

71
72     % Negar F1 para convertirlo en un problema de minimizacion
73     F1 = -F1;
74 end

```

```

function [F1] = mi_fitfunSVM(x, Xtrainstd, Xteststd, Ytrain, Ytest)
vars = [optimizableVariable('BoxConstraint', [1e-4, 1e4], 'Transform', 'log'), ...
optimizableVariable('KernelScale', [1e-4, 1e4], 'Transform', 'log')];
objFcn = makeObjFcn(Xtrainstd(:, x == 1), Ytrain, Xteststd(:, x == 1), Ytest);
results = bayesopt(objFcn, vars, ...
'AcquisitionFunctionName', 'expected-improvement-plus', ...
'MaxObjectiveEvaluations', 20, ...
'IsObjectiveDeterministic', false, ...
'Verbose', 0, 'PlotFcn', []);
bestParams = bestPoint(results);
costMatrix = [0, 1; 5, 0];
SVMModel = fitsvm(Xtrainstd(:, x == 1), Ytrain, 'KernelFunction', 'gaussian', ...
'BoxConstraint', bestParams.BoxConstraint, 'KernelScale', bestParams.KernelScale,
...
'Cost', costMatrix);
[yclass, score] = predict(SVMModel, Xteststd(:, x == 1));
TP = sum((yclass == 1) (Ytest == 1)); FP = sum((yclass == 1) (Ytest ==
0)); FN = sum((yclass == 0) (Ytest == 1));
if TP + FP == 0
precision = 0;
else
precision = TP / (TP + FP);
end
if TP + FN == 0
recall = 0;
else
recall = TP / (TP + FN);

```

```
end
if precision + recall == 0
F1 = 0;
else
F1 = 2 * (precision * recall) / (precision + recall);
end
F1 = -F1;
end
```

Función objetivo del AG para SVM: Función de calculo del F1-score utilizando SVM con optimizacion bayesiana

```
1 function [F1] = mi_fitfunSVM(x, Xtrain_std, Xtest_std, Ytrain,
2     Ytest)
3     % mi_fitfunSVM calcula el F1-score de un modelo SVM con
4     % características seleccionadas
5     % mediante un algoritmo genetico y utilizando optimizacion
6     % bayesiana para hiperparametros.
7     %
8     % Parametros de entrada:
9     % x - Vector binario que indica las características
10    % seleccionadas.
11    % Xtrain_std - Matriz estandarizada de datos de
12    % entrenamiento.
13    % Xtest_std - Matriz estandarizada de datos de prueba.
14    % Ytrain - Vector de etiquetas de entrenamiento.
15    % Ytest - Vector de etiquetas de prueba.
16    %
17    % Parametros de salida:
18    % F1 - Valor F1-score del modelo entrenado.
19
20    % Definir las variables optimizables
21    vars = [optimizableVariable('BoxConstraint', [1e-4, 1e4],
22        'Transform', 'log'), ...
```

```
17         optimizableVariable('KernelScale', [1e-4, 1e4], '
18             Transform', 'log']);
19
20 % Crear la funcion objetivo utilizando los datos de
21     entrenamiento y validacion
22 objFcn = makeObjFcn(Xtrain_std(:, x == 1), Ytrain,
23     Xtest_std(:, x == 1), Ytest);
24
25 % Ejecutar la optimizacion bayesiana
26 results = bayesopt(objFcn, vars, ...
27     'AcquisitionFunctionName', 'expected-improvement-plus'
28     , ...
29     'MaxObjectiveEvaluations', 20, ...
30     'IsObjectiveDeterministic', false, ...
31     'Verbose', 0, 'PlotFcn', []);
32
33 % Obtener los mejores parametros
34 bestParams = bestPoint(results);
35
36 % Entrenar el modelo SVM solo con las características
37     seleccionadas
38 costMatrix = [0, 1; 5, 0];
39 SVMModel = fitcsvm(Xtrain_std(:, x == 1), Ytrain, '
40     KernelFunction', 'gaussian', ...
41     'BoxConstraint', bestParams.BoxConstraint, '
42     KernelScale', bestParams.KernelScale, ...
43     'Cost', costMatrix);
44
45 % Calcular las predicciones para el conjunto de pruebas
46 [yclass, score] = predict(SVMModel, Xtest_std(:, x == 1));
47
48 % Calcular precision, recall y F1
49 TP = sum((yclass == 1) & (Ytest == 1)); % Verdaderos
50     positivos
51 FP = sum((yclass == 1) & (Ytest == 0)); % Falsos positivos
```

```
44     FN = sum((yclass == 0) & (Ytest == 1)); % Falsos negativos
45
46     if TP + FP == 0
47         precision = 0;
48     else
49         precision = TP / (TP + FP);
50     end
51
52     if TP + FN == 0
53         recall = 0;
54     else
55         recall = TP / (TP + FN);
56     end
57
58     if precision + recall == 0
59         F1 = 0;
60     else
61         F1 = 2 * (precision * recall) / (precision + recall);
62     end
63
64     % Negar F1 para convertirlo en un problema de minimizacion
65     F1 = -F1;
66 end
67
68 function objFcn = makeObjFcn(Xtrain, Ytrain, Xval, Yval)
69     % makeObjFcn crea una funcion objetivo para la
70     % optimizacion bayesiana
71     % que entrena un modelo SVM y evalua su F1-score.
72     objFcn = @(z) kfoldLoss(fitcsvm(Xtrain, Ytrain, '
73         KernelFunction', 'gaussian', ...
74         'BoxConstraint', z.BoxConstraint, 'KernelScale', z.
75         KernelScale, ...
76         'CVPartition', cvpartition(Ytrain, 'KFold', 5), 'Cost',
77         , [0, 1; 5, 0]), ...
78         'LossFun', @(y, yfit) -f1Score(y, yfit, Yval));
```

```
75 end
76
77 function score = f1Score(y, yfit, Yval)
78     % f1Score calcula el F1-score para las predicciones de un
       modelo SVM.
79     TP = sum((yfit == 1) & (Yval == 1));
80     FP = sum((yfit == 1) & (Yval == 0));
81     FN = sum((yfit == 0) & (Yval == 1));
82     precision = TP / (TP + FP);
83     recall = TP / (TP + FN);
84     score = 2 * (precision * recall) / (precision + recall);
85 end
```

Función de generación de la población inicial para el algoritmo genético

```
1 function PI = mi_pobini(GenomeLength, FitnessFcn, options, row
  , col)
2     % mi_pobini genera una poblacion inicial para un algoritmo
       genetico.
3     %
4     % Parametros de entrada:
5     %   GenomeLength - Longitud del genoma (numero de
       variables).
6     %   FitnessFcn - Funcion de ajuste utilizada por el
       algoritmo genetico.
7     %   options - Opciones del algoritmo genetico.
8     %   row - Numero de filas en la poblacion (tamano de la
       poblacion).
9     %   col - Numero de columnas en la poblacion (longitud del
       genoma).
10    %
11    % Parametros de salida:
12    %   PI - Matriz de la poblacion inicial, donde cada fila
       representa una solucion potencial.
```

```
13
14     % Inicializar la matriz de la poblacion con ceros
15     PI = zeros(row, col);
16
17     % Para cada individuo en la poblacion
18     for i = 1:row
19         % Seleccionar aleatoriamente 8 genes para
20           establecerlos en 1
21         sel = randperm(col, 8);
22         PI(i, sel) = 1;
23     end
end
```

Apéndice C

Código para el balanceo de clases

C.1. Funcion para balancear las clases utilizando k-means

```
1 function [X_train_balanced, Y_train_balanced] =  
    balancearClasesKMeans(X_train, Y_train, numReplicas,  
    numClusters)  
2     % balancearClasesKMeans balancea las clases en un conjunto  
    de datos de entrenamiento  
3     % utilizando la tecnica de sobremuestreo basada en k-means  
    .  
4     %  
5     % Argumentos de entrada:  
6     % X_train      - Datos de entrenamiento (  
    características).  
7     % Y_train      - Etiquetas de entrenamiento.  
8     % numReplicas  - Numero de muestras replicadas deseado  
    para la clase minoritaria.  
9     % numClusters  - Numero de clusteres a formar en la  
    clase minoritaria.  
10    %  
11    % Argumentos de salida:  
12    % X_train_balanced - Datos de entrenamiento balanceados.
```

```
13 % Y_train_balanced - Etiquetas de entrenamiento
    balanceadas.
14
15 % Identificar los índices para las clases
16 idxClass0 = Y_train == 0;
17 idxClass1 = Y_train == 1;
18
19 % Extraer muestras de cada clase
20 X_class0 = X_train(idxClass0, :);
21 X_class1 = X_train(idxClass1, :);
22
23 % Aplicar k-means para identificar los clusteres en la
    clase minoritaria
24 [~, C] = kmeans(X_class1, numClusters);
25
26 % Sobremuestrear la clase minoritaria seleccionando
    aleatoriamente desde los centroides
27 samples = datasample(C, numReplicas, 'Replace', true);
28
29 % Crear etiquetas para las nuevas muestras
30 Ysamples = ones(numReplicas, 1);
31
32 % Combinar las muestras originales con las nuevas muestras
    sobremuestreadas
33 X_train_balanced = [X_train; samples];
34 Y_train_balanced = [Y_train; Ysamples];
35 end
```

Apéndice D

Código para la optimización de hiperparámetros

Gridsearch realizado para los modelos RF

```
1 %%
2 % En vista de los resultados decepcionantes al buscar los
   hiperparametros optimos
3 % vamos a tratar de realizarlo de una forma mas compleja.
4 %
5 % Espacio de busqueda
6
7 % Numero de arboles
8 numTreesOptions = [5, 7, 9, 10, 15, 25, 50, 100, 200, 300];
9
10 % Maximo numero de divisiones
11 maxNumSplitsOptions = [5, 10, 15, 20, 25, 30, 50];
12
13 % Tamano minimo de las hojas
14 minLeafSizeOptions = [1, 2, 3, 5, 7, 10, 12, 15];
15
16 % Numero de predictores a muestrear
17 numPredictorsOptions = [4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 32, 51];
18
```

```
19 % Opciones de penalizacion
20 penalizationOptions = [1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 50];
21
22 %%
23 % Cargamos los datos
24 load('Particiones/Xtest.mat')
25 load('Particiones/Xtest2.mat')
26 load('Particiones/Xtrain.mat')
27 load('Particiones/Xtrain2.mat')
28 load('Particiones/Ytest.mat')
29 load('Particiones/Ytest2.mat')
30 load('Particiones/Ytrain.mat')
31 load('Particiones/Ytrain2.mat')
32 % [X_train2, Y_train2] = balancearClasesKMeans(X_train2,
33     Y_train2', sum(Y_train2), 4);
34 fprintf('Muertes en test2: %.f\n', sum(Y_test2));
35 sum(Y_train2)
36
37 %%
38 bestF1Score = 0;
39 F1means = [];
40 F1maxs = [];
41 Todos = [];
42
43 for numTrees = numTreesOptions
44     disp(numTrees)
45     for maxNumSplits = maxNumSplitsOptions
46         disp(maxNumSplits)
47         for minLeafSize = minLeafSizeOptions
48             for numPredictors = numPredictorsOptions
49                 for penalization = penalizationOptions
50                     % Definir la matriz de costos
51                     costMatrix = [0, 1; penalization, 0];
52
53                     parfor j = 1:128
```

```
53 % Entrenar el modelo
54 RF_model = TreeBagger(numTrees,
55                       X_train2, Y_train2, ...
56                       'Method', 'classification', ...
57                       'NumPredictorsToSample',
58                       numPredictors, ...
59                       'MaxNumSplits', maxNumSplits, ...
60                       'MinLeafSize', minLeafSize, ...
61                       'FBoot', 1, ...
62                       'Cost', costMatrix);
63
64 % Evaluar el modelo en un conjunto de
65 % validacion
66 [predictions, scores] = predict(
67     RF_model, X_test2);
68 predictions = str2double(predictions);
69
70 % Calcular la matriz de confusion
71 C = confusionmat(Y_test2, predictions)
72     ;
73 TP = C(2, 2);
74 FP = C(1, 2);
75 TN = C(1, 1);
76 FN = C(2, 1);
77
78 % Calcular VPP
79 if TP + FP > 0
80     PPV = TP / (TP + FP);
81 else
82     PPV = 0; % Evitar la division por
83             % cero
84 end
85
86 if TP + FN > 0
87     Recall = TP / (TP + FN);
```

```
82         else
83             Recall = 0; % Evitar la division
                por cero
84         end
85
86         if Recall == 0 || PPV == 0
87             F1Score(j) = 0;
88         else
89             F1Score(j) = 2 * (PPV * Recall) /
                (PPV + Recall);
90         end
91     end
92
93     F1Scoremax = max(F1Score);
94     F1mean = mean(F1Score);
95
96     % Almacenar los maximos y las medias
97     F1maxs = [F1maxs, F1Scoremax];
98     F1means = [F1means, F1mean];
99
100     if F1Scoremax > bestF1Score
101         bestF1Score = F1Scoremax;
102         bestParams = [numTrees, maxNumSplits,
                minLeafSize, numPredictors,
                penalization];
103     end
104 end
105 end
106 end
107 end
108 end
109
110 %%
111
112 % fprintf('Mejor VPP: %.4f\n', bestF1Score);
```

```

113 fprintf('Mejores parametros: Numero de Arboles: %d, Maximo
        Numero de Divisiones: %d, Tamano Minimo de las Hojas: %d,
        Numero de Predictores a Muestrear: %d, Penalizacion: %.2f\n
        ', ...
114     bestParams(1), bestParams(2), bestParams(3), bestParams(4)
        , bestParams(5));

```

Optimizaci3n Bayesaiana para SVM

```

1  % Preprocesamiento de datos utilizando las caracteristicas
    seleccionadas
2  X_train = X_train(:, xopt == 1);
3  X_test = X_test(:, xopt == 1);
4
5  % Estandarizacion de los datos
6  Xtrain_std = zscore(X_train);
7  Means_train = mean(X_train);
8  SDs_train = std(X_train);
9
10 Xtest_std = zeros(size(X_test)); % Inicializar Xtest_std
11 for j = 1:sum(xopt)
12     Xtest_std(:, j) = (X_test(:, j) - Means_train(j)) /
        SDs_train(j);
13 end
14
15 % Especificar los rangos de los hiperparametros
16 vars = [optimizableVariable('BoxConstraint', [1e-4, 1e4], '
        Transform', 'log'), ...
17         optimizableVariable('KernelScale', [1e-4, 1e4], '
        Transform', 'log')];
18
19 % Crear la funcion objetivo utilizando los datos de
    entrenamiento y validacion
20 objFcn = makeObjFcn(Xtrain_std, Y_train, Xtest_std, Y_test);

```

```
21
22 % Ejecutar la optimizacion bayesiana
23 results = bayesopt(objFcn, vars, ...
24     'AcquisitionFunctionName', 'expected-improvement-plus',
25     ...
26     'MaxObjectiveEvaluations', 200, ...
27     'IsObjectiveDeterministic', false, ...
28     'Verbose', 1, ...
29     'PlotFcn', {@plotMinObjective, @plotConstraintModels});
30 % Usar los mejores parametros encontrados para entrenar el
31     modelo final
32
33 % Funcion objetivo para la optimizacion bayesiana
34 function objFcn = makeObjFcn(XTrain, YTrain, XValidation,
35     YValidation)
36     objFcn = @evalFcn;
37     function [score, constraints, UserData] = evalFcn(optVars)
38         % Entrenar el modelo SVM con los parametros dados
39         SVMModel = fitcsvm(XTrain, YTrain, 'KernelFunction', '
40             gaussian', ...
41             'BoxConstraint', optVars.BoxConstraint, '
42             KernelScale', optVars.KernelScale);
43
44         % Predecir las etiquetas del conjunto de validacion
45         YPred = predict(SVMModel, XValidation);
46
47         % Calcular precision, recall y F1-score
48         TP = sum((YPred == 1) & (YValidation == 1)); %
49             Verdaderos positivos
50         FP = sum((YPred == 1) & (YValidation == 0)); % Falsos
51             positivos
52         FN = sum((YPred == 0) & (YValidation == 1)); % Falsos
53             negativos
```

```
48
49     if TP + FP == 0
50         precision = 0;
51     else
52         precision = TP / (TP + FP);
53     end
54
55     if TP + FN == 0
56         recall = 0;
57     else
58         recall = TP / (TP + FN);
59     end
60
61     if precision + recall == 0
62         f1score = 0;
63     else
64         f1score = 2 * (precision * recall) / (precision +
65             recall);
66     end
67     % Devolver el negativo del F1-score porque bayesopt
68     % minimiza
69     score = -f1score;
70     constraints = [];
71     UserData = [];
72 end
```

Apéndice E

Código para la creación de las curvas de supervivencia

Código para la creación de las curvas de supervivencia

```
1 % Cargar el archivo de datos
2 filename = 'TablaKaplan.xlsx';
3 opts = detectImportOptions(filename, 'VariableNamingRule', '
  preserve');
4 data = readtable(filename, opts);
5
6 % Definir las variables de tiempo y evento
7 fecha_inicio = datetime(data.fecha_inicio, 'InputFormat', 'dd/
  MM/yyyy');
8 fecha_exitus = datetime(data.fecha_exitus, 'InputFormat', 'dd/
  MM/yyyy');
9
10 % Manejar los individuos sin fecha de exitus (censurados)
11 es_censurado = isnat(fecha_exitus);
12 fecha_exitus(es_censurado) = datetime('today'); % Usar la
  fecha de hoy para los censurados
13 tiempo = days(fecha_exitus - fecha_inicio) / 365.25; %
  Convertir tiempo a anos
```

```
14 evento = ~es_censurado; % 1 si hubo evento (fecha de exitus
    presente), 0 si censurado
15
16 % Listar todas las variables de interes
17 variables_interes = {'HBt', 'HBm', 'HBmd', 'HLm', 'Hlmax', ...
18                     'SIT90', 'SIT_80', 'SIT_70', 'SIT_60', '
19                     SIT_50', ...
20                     'DSI', 'Indice Apnea', 'Indice Hipoapnea'
    , ...
21                     'IAH', 'IAHRem', 'IAHNoRem', 'IAHSupino',
22                     'ID3', 'CT90'};
23
24 % Convertir variables que son n meros con comas decimales a
    formato adecuado
25 for i = 1:length(variables_interes)
26     var_name = variables_interes{i};
27     data.(var_name) = str2double(strrep(data.(var_name), ',', '
28     '.'));
29 end
30
31 % Generar las graficas de Kaplan-Meier para cada variable de
    inter s
32 for i = 1:length(variables_interes)
33     variable = data.(variables_interes{i});
34
35     % Remover valores NaN
36     valid_idx = ~isnan(variable) & ~isnan(tiempo);
37     variable = variable(valid_idx);
38     tiempo_valid = tiempo(valid_idx);
39     evento_valid = evento(valid_idx);
40
41     % Calcular la mediana si hay suficientes datos
42     if length(variable) >= 2
43         mediana = median(variable);
```

```
42     % Crear un array para almacenar los grupos basados en
        la mediana
43     grupo_mediana = zeros(size(variable));
44
45     % Asignar cada valor de la variable a un grupo basado
        en la mediana
46     grupo_mediana(variable <= mediana) = 1;
47     grupo_mediana(variable > mediana) = 2;
48
49     % Realizar el analisis de regresion de Cox
50     [b, logl, H, stats] = coxphfit(grupo_mediana,
        tiempo_valid, 'Censoring', ~evento_valid);
51
52     % Realizar el analisis Kaplan-Meier para cada grupo
53     figure;
54     hold on;
55     colors = lines(2);
56     labels = {[ <= Mediana (num2str(mediana))], [> Mediana
        (num2str(mediana))]};
57     for j = 1:2
58         % Filtrar los datos para el grupo actual
59         idx = (grupo_mediana == j);
60         tiempo_grupo = tiempo_valid(idx);
61         evento_grupo = evento_valid(idx);
62
63         if sum(idx) > 0 % Verificar si hay datos en el
            grupo
64             % Realizar el analisis Kaplan-Meier
65             [f, x, flo, fup] = ecdf(tiempo_grupo, '
                censoring', ~evento_grupo);
66
67             % Graficar la curva de supervivencia
68             stairs(x, 1-f, 'Color', colors(j,:), '
                LineWidth', 2, 'DisplayName', labels{j});
69         end
```

```
70     end
71
72     % Personalizar el grafico
73     xlabel('Tiempo (anos)');
74     ylabel('Probabilidad de supervivencia');
75     title(['Curvas de Supervivencia Kaplan-Meier para '
76           variables_interes{i}]);
76     legend('show');
77     xlim([0 6]);
78     grid on;
79     hold off;
80
81     % Mostrar el p-valor
82     disp(['P-valor para ' variables_interes{i} ' : '
83           num2str(stats.p)]);
83     else
84         disp(['No hay suficientes datos validos para la
85               variable: ' variables_interes{i}]);
85     end
86 end
```

Bibliografía

- [1] A. Abbasi, S.S. Gupta, N. Sabharwal, V. Meghrajani, S. Sharma, S. Kamholz, et al. A comprehensive review of obstructive sleep apnea. *Sleep Science*, 14:142–154, 2021.
- [2] D.B. Kirsch. Obstructive sleep apnea. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 26(4):908–928, 2020.
- [3] R. Mehra. Sleep apnea and the heart. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86:10–18, 2019.
- [4] M. Gleeson and W.T. McNicholas. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Review*, 31(164), 2022.
- [5] A. Zapater, M. Sánchez-De-La-Torre, I.D. Benítez, A. Targa, S. Bertran, G. Torres, et al. The effect of sleep apnea on cardiovascular events in different acute coronary syndrome phenotypes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(12):1698–1706, 2020.
- [6] C. Turnbull, I. Zaki, and M. Hardinge. Obstructive sleep apnoea. *Medicine*, 48(6):404–411, 2020.
- [7] K.P. Strohl and S. Redline. Sleep medicine reviews. *Sleep Medicine Reviews*, 6(4):281–295, 1996.
- [8] B. Cuneo, A. Lopez-Pineda, and J.J. Soler-Cataluna. Prevalence and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in spain: a cross-sectional study. *Open Respiratory Archives*, 1(2):7–13, 2019.

-
- [9] A.V. Benjafield, N.T. Ayas, P.R. Eastwood, R. Heinzer, M.S.M. Ip, M.J. Morrell, R.K. Malhotra, T. Penzel, J.L. Pepin, P.E. Peppard, S. Sinha, S. Tufik, K. Valentine, and A. Malhotra. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(8):687–698, 2019.
- [10] Chamara V. Senaratna, Jennifer L. Perret, Caroline J. Lodge, Adrian J. Lowe, Bruce E. Campbell, Melanie C. Matheson, Garun S. Hamilton, and Shyamali C. Dharmage. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34:70–81, 2017.
- [11] L. Borsoi, P. Armeni, G. Donin, F. Costa, and L. Ferini-Strambi. The invisible costs of obstructive sleep apnea (osa): systematic review and cost-of-illness analysis. *PLoS One*, 17(5):e0268677, 2022.
- [12] J. Carlos Rejón-Parrilla, Marcial Garau, and Jon Sussex. Obstructive sleep apnoea health economics report consulting report for the british lung foundation. *British Lung Foundation*, 2014.
- [13] M.M. Lyons, N.Y. Bhatt, A.I. Pack, and U.J. Magalang. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. *Respirology*, 25(7):690–702, 2020.
- [14] Daniel J. Gottlieb and Naresh M. Punjabi. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(14):1380–1400, 2020.
- [15] D. Du, G. Zhang, D. Xu, L. Liu, X. Hu, L. Chen, et al. Prevalence and clinical characteristics of sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, 112:282–290, 2023.
- [16] S. A. Martin, S. L. Appleton, R. J. Adams, A. W. Taylor, P. G. Catcheside, A. Vakulin, et al. Nocturia, other lower urinary tract symptoms and sleep dysfunction in a community-dwelling cohort of men. *Urology*, 97:219–226, 2016.
- [17] J. A. Cooksey and J. S. Balachandran. Portable monitoring for the diagnosis of osa. *Chest*, 149(4):1074–1081, 2016.

-
- [18] M. A. Espinosa, P. Ponce, A. Molina, V. Borja, M. G. Torres, and M. Rojas. Advancements in home-based devices for detecting obstructive sleep apnea: A comprehensive study. *Sensors*, 23(23):1–19, 2023.
- [19] American Academy of Sleep Medicine. Obstructive sleep apnea, 2008. <https://www.aasmnet.org>.
- [20] Joseph V. Rundo. Obstructive sleep apnea basics. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86(9):2–9, 2019.
- [21] M.A. Martinez-Garcia, M. Sánchez-de-la Torre, D.P. White, and A. Azarbarzin. Hypoxic burden in obstructive sleep apnea: Present and future. *Archivos de Bronconeumología*, 59(1):36–43, 2023.
- [22] B. Oeverland, O. Skatvedt, K.J. Kvarner, and H. Akre. Pulseoximetry: Sufficient to diagnose severe sleep apnea. *Sleep Medicine*, 3(2):133–138, 2002.
- [23] Amal Jubran. Pulse oximetry. *Critical Care*, 19(1):1–7, 2015.
- [24] S. Wali, B. Abaalkhail, I. Alqassas, F. Alhejaili, D. Spence, and S. Pandi-Perumal. The correlation between oxygen saturation indices and the standard obstructive sleep apnea severity. *Annals of Thoracic Medicine*, 15(2):70–75, 2020.
- [25] R. Budhiraja, P. Budhiraja, and S.F. Quan. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respiratory Care*, 55(10):1322–1330, 2010.
- [26] R. Tkacova, W.T. McNicholas, M. Javorsky, I. Fietze, P. Sliwinski, G. Parati, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the european sleep apnoea database cohort study. *European Respiratory Journal*, 44(4):931–941, 2014.
- [27] A. Malhotra, I. Ayappa, N. Ayas, N. Collop, D. Kirsch, N. McArdle, et al. Metrics of sleep apnea severity: Beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*, 44(7):1–16, 2021.

- [28] A. Kulkas, P. Tiihonen, K. Eskola, P. Julkunen, E. Mervaala, and J. Töyräs. Novel parameters for evaluating severity of sleep disordered breathing and for supporting diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 37(2):135–143, 2013.
- [29] A. Azarbarzin, S.A. Sands, K.L. Stone, L. Taranto-Montemurro, L. Messineo, P.I. Terrill, 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. *European Heart Journal*, 40(14):1149–1157, 2019.
- [30] S. Singh, S. Khan, D. Singh, S. Verma, and A. Talwar. The uses of overnight pulse oximetry. *Lung India*, 37(2):151–158, 2020.
- [31] J. L. Pépin. Clinical relevance of biomarkers in obstructive sleep apnea: hypoxemia beyond the iah and odi. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(1):45–53, 2020.
- [32] R. Tamisier. Hypoxemia in sleep apnea syndrome: beyond the apnea index. *Sleep Medicine Reviews*, 18(5):447–453, 2014.
- [33] MA Martinez-Garcia, M Sánchez-de-la Torre, DP White, and A Azarbarzin. Hypoxic burden in obstructive sleep apnea: present and future. *Archivos de Bronconeumología*, 59(1):36–43, 2023.
- [34] A. Kulkas, P. Tiihonen, K. Eskola, P. Julkunen, E. Mervaala, and J. Töyräs. Novel parameters for evaluating severity of sleep disordered breathing and for supporting diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 37(2):135–143, 2013.
- [35] Ali Azarbarzin, Scott A. Sands, Katie L. Stone, Lisa Taranto-Montemurro, Lara Messineo, Philip I. Terrill, Sonia Ancoli-Israel, Kristine Ensrud, Shaun Purcell, David P. White, Susan Redline, and Andrew Wellman. The hypoxic burden of sleep apnea predicts cardiovascular disease-related mortality: the osteoporotic fractures in men study and the sleep heart health study. *European Heart Journal*, 40(14):1149–1157, 2019.

- [36] A. Azarbarzin, S.A. Sands, D.P. White, S. Redline, and A. Wellman. The hypoxic burden: A novel sleep apnoea severity metric and a predictor of cardiovascular mortality-reply to “the hypoxic burden: Also known as the desaturation severity parameter.”. *European Heart Journal*, 40(35):2994–2995, 2019.
- [37] N.S. Marshall, K.K.H. Wong, P.Y. Liu, S.R.J. Cullen, M.W. Knuiman, and R.R. Grunstein. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The busselton health study. *Sleep*, 31(8):1079–1085, 2008.
- [38] J.M. Marin, S.J. Carrizo, E. Vicente, and A.G.N. Agusti. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet*, 365(9464):1046–1053, 2005.
- [39] I.W. Seetho and J.P.H. Wilding. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome. pages 243–271. 2019.
- [40] B.D. Kent, L. Grote, S. Ryan, J.L. Pépin, M.R. Bonsignore, R. Tkacova, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: The european sleep apnea cohort (esada) study. *Chest*, 146(4):982–990, 2014.
- [41] B.D. Kent, L. Grote, M.R. Bonsignore, T. Saaresranta, J. Verbraecken, P. Lévy, et al. Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in non-diabetic subjects: the esada study. *European Respiratory Journal*, 44:130–139, 2014.
- [42] E. Lindberg, J. Theorell-Haglöw, M. Svensson, T. Gislason, C. Berne, and C. Janson. Sleep apnea and glucose metabolism: A long-term follow-up in a community-based sample. *Chest*, 142(4):935–942, 2012.
- [43] D.W. Hwu, K.D. Lin, K.C. Lin, Y.J. Lee, and Y.H. Chang. The association of obstructive sleep apnea and renal outcomes - a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 18(1):1–10, 2017.
- [44] A. Frost, D. Badesch, J. Simon, R. Gibbs, D. Gopalan, D. Khanna, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2018.

- [45] Y. Yeghiazarians, H. Jneid, J.R. Tietjens, S. Redline, D.L. Brown, N. El-Sherif, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 144(3):e56–e67, 2021.
- [46] K.P. Strohl and S. Redline. Obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews*, 6(4):281–295, 1996.
- [47] C.V. Senaratna, J.L. Perret, C.J. Lodge, A.J. Lowe, B.E. Campbell, M.C. Matheson, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34:70–81, 2017.
- [48] Y. Varol, Z.Z. Uçar, B.O. Arslan, and I. Karasu. Apnea-hypopnea index and the polysomnographic risk factors for predicting 5- to 8-year mortality in patients with osa. *Sleep and Breathing*, 27(2):555–562, 2023.
- [49] S. Dodds, L.J. Williams, A. Roguski, et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea–hypopnoea syndrome: Results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Research*, 6(3):1–10, 2020.
- [50] Jeremy Levy, Daniel Álvarez, Aviv A Rosenberg, Alexandra Alexandrovich, Félix del Campo, and Joachim A Behar. Digital oximetry biomarkers for assessing respiratory function: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *npj Digital Medicine*, 4(1):1–15, 2021.
- [51] MathWorks. *resample: Resample uniform or nonuniform data to a new fixed rate*, 2023. Accessed: 2024-07-17.
- [52] Dominik Linz, Stefan Colling, Wolfgang Nußstein, Kurt Debl, Mathias Hohl, Claudia Fellner, Michael Böhm, Lars S Maier, Okka W Hamer, Stefan Buchner, and Michael Arzt. Nocturnal hypoxemic burden is associated with epicardial fat volume in patients with acute myocardial infarction. *Sleep and Breathing*, 22(3):703–711, 2018.
- [53] Koichi Asano, Yasushi Takata, Yukiko Usui, Kazuo Shiina, Yukihiro Hashimura, Kenji Kato, Harumi Saruhara, and Akira Yamashina. New index for analysis of polysomnography, ‘integrated area of desaturation’, is associated with high

- cardiovascular risk in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Respiration*, 78(3):278–284, 2009.
- [54] Brice Gellen, Florence Canouï-Poitrine, Laurent Boyer, Xavier Drouot, Alban Le Thuaut, Damien Bodez, Anca Covali-Noroc, Marie Pierre Dóрто, Sofiane Guendouz, Stéphanie Rappeneau, et al. Apnea-hypopnea and desaturations in heart failure with reduced ejection fraction: are we aiming at the right target? *International Journal of Cardiology*, 203:1022–1028, 2016.
- [55] Oliver Oldenburg, Beate Wellmann, Achim Buchholz, Thomas Bitter, Hayley Fox, Ulrich Thiem, Dietrich Horstkotte, and Karl Wegscheider. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *European Heart Journal*, 37(21):1695–1703, 2016.
- [56] Stan C Kirby, William McD Anderson, Andrew L Chesson, and Ronald B George. Computer quantitation of saturation impairment time as an index of oxygenation during sleep. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 38(2):107–115, 1992.
- [57] Dominik Linz, Stefan Colling, Wolfgang Nussstein, Kurt Debl, Mathias Hohl, Claudia Fellner, Michael Böhm, Lars S. Maier, Okka W. Hamer, Stefan Buchner, and Michael Arzt. Hypoxic burden and cardiovascular risk in sleep apnea patients. *Sleep and Breathing*, 22(3):703–711, 2018.
- [58] Timo Leppanen, Antti Kulkas, and Juha Toyras. The hypoxic burden: also known as the desaturation severity parameter. *European Heart Journal*, 40(35):2991–2993, 2019.
- [59] A. Azarbarzin, S.A. Sands, K.L. Stone, L. Taranto-Montemurro, L. Messineo, P.I. Terrill, et al. The hypoxic burden of sleep apnea predicts cardiovascular disease-related mortality: The osteoporotic fractures in men study and the sleep heart health study. *European Heart Journal*, 40(14):1149–1157, 2019.
- [60] Richard E. Bellman. *Adaptive Control Processes: A Guided Tour*. Princeton University Press, 1961.

-
- [61] John H. Holland. *Adaptation in Natural and Artificial Systems*. University of Michigan Press, 1975.
- [62] David E. Goldberg. *Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning*. Addison-Wesley, 1989.
- [63] Gustavo E. A. P. A. Batista and Maria Carolina Monard. A study of k-nearest neighbour as an imputation method. *Hispanic American Center for Economic Research*, 2002.
- [64] Nitesh V. Chawla, Kevin W. Bowyer, Lawrence O. Hall, and W. Philip Kegelmeyer. Smote: synthetic minority over-sampling technique. *Journal of Artificial Intelligence Research*, 16:321–357, 2002.
- [65] Leo Breiman. Random forests. *Machine Learning*, 45(1):5–32, 2001.
- [66] MathWorks. *TreeBagger (MATLAB)*. MathWorks, 2024. Accessed: July 19, 2024.
- [67] David W. Hosmer, Stanley Lemeshow, and Rodney X. Sturdivant. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons, 2013.
- [68] Corinna Cortes and Vladimir Vapnik. Support-vector networks. *Machine Learning*, 20(3):273–297, 1995.
- [69] MathWorks. Support vector machine, 2024. Accessed: 2024-07-22.
- [70] Ian Goodfellow, Yoshua Bengio, and Aaron Courville. *Deep Learning*. MIT Press, 2016.
- [71] Luisa Fernanda Gómez Ossa and Verónica Botero Fernández. Análisis comparativo de dos modelos de deforestación: Redes neuronales artificiales y regresión logística. In *La Geoinformación al Servicio de la Sociedad*, Medellín, Colombia, 2014. Sociedad Latinoamericana en Percepción Remota y Sistemas de Información Espacial, Capítulo Colombia.

-
- [72] N. Murata, S. Yoshizawa, and S. I. Amari. Network information criterion—determining the number of hidden units for an artificial neural network model. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 5(6):865–872, 1994.
- [73] James Bergstra and Yoshua Bengio. Random search for hyper-parameter optimization. *Journal of Machine Learning Research*, 13(Feb):281–305, 2012.
- [74] Jasper Snoek, Hugo Larochelle, and Ryan P. Adams. Practical bayesian optimization of machine learning algorithms. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 25:2951–2959, 2012.
- [75] Andy Liaw and Matthew Wiener. Classification and regression by randomforest. *R News*, 2(3):18–22, 2002.
- [76] Tin Kam Ho. Random decision forests. In *Proceedings of 3rd international conference on document analysis and recognition*, volume 1, pages 278–282. IEEE, 1995.
- [77] Karl Pearson. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine*, 50:157–175, 1900.
- [78] H. B. Mann and D. R. Whitney. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18(1):50–60, 1947.
- [79] D. R. Cox. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34(2):187–202, 1972.
- [80] T. M. Therneau and P. M. Grambsch. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer, 2000.
- [81] Yunsoo Kim, June-Young Park, Yeji Jang, Min Hye Kim, Wi-Sun Ryu, Jee Hyun Kim, Hye-Rim Shin, and Tae-Joon Kim. A novel machine learning model to predict obstructive sleep apnea using craniofacial photography with questionnaire. *SLEEP*, 47(Supplement 1):A218, 2024.

-
- [82] Cheng-Yu Tsai, Huei-Tyng Huang, Hsueh-Chien Cheng, Jieni Wang, Ping-Jung Duh, Wen-Hua Hsu, Marc Stettler, Yi-Chun Kuan, Yin-Tzu Lin, Chia-Rung Hsu, et al. Screening for obstructive sleep apnea risk by using machine learning approaches and anthropometric features. *Sensors*, 22(22):8630, 2022.
- [83] Antonino Maniaci, Paolo Marco Riela, Giannicola Iannella, Jerome Rene Lechien, Ignazio La Mantia, Marco De Vincentiis, Giovanni Cammaroto, Christian Calvo-Henriquez, Milena Di Luca, Carlos Chiesa Estomba, et al. Machine learning identification of obstructive sleep apnea severity through the patient clinical features: A retrospective study. *Life*, 13(3):702, 2023.
- [84] Yewen Shi, Yitong Zhang, Zine Cao, Lina Ma, Yuqi Yuan, Xiaoxin Niu, Yonglong Su, Yushan Xie, Xi Chen, Liang Xing, Xinhong Hei, Haiqin Liu, Shinan Wu, Wenle Li, and Xiaoyong Ren. Application and interpretation of machine learning models in predicting the risk of severe obstructive sleep apnea in adults. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 23:230, 2023.
- [85] Germaine Loo, Chieh-Yang Koo, Junjie Zhang, Ruogu Li, Rithi Sethi, Thun-How Ong, Bee-Choo Tai, and Chi-Hang Lee. Impact of obstructive sleep apnea on cardiovascular outcomes in patients treated with percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the sleep and stent study. *Clinical Cardiology*, 37(5):261–269, 2014.