



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina
Escuela de Ingenierías Industriales

Trabajo Fin de Grado
Grado en Ingeniería Biomédica

**Análisis de la señal de variabilidad del ritmo cardiaco para el
fenotipado de la apnea obstructiva del sueño mediante métodos de
*clustering***

Autor:
D. Jesús Crego Ruiz

Tutores:
D. Javier Gómez Pilar
D. Adrián Martín Montero

Valladolid, septiembre de 2025

TÍTULO:	Análisis de la señal de variabilidad del ritmo cardíaco para el fenotipado de la apnea obstructiva del sueño mediante métodos de <i>clustering</i>
AUTOR:	D. Jesús Crego Ruiz
TUTOR/ES:	D. Javier Gómez Pilar D. Adrián Martín Montero
DEPARTAMENTO:	Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática
Tribunal	
PRESIDENTE:	D. Javier Gómez Pilar
SECRETARIO:	D. Gonzalo César Gutiérrez Tobal
VOCAL:	D. Daniel Álvarez González
P. SUPLENTE:	D. Roberto Hornero Sánchez
S. SUPLENTE:	D. Carlos Gómez Peña
FECHA:	Septiembre de 2025
CALIFICACIÓN:	

AGRADECIMIENTOS

Quisiera comenzar expresando mi agradecimiento a mis tutores de TFG, Javier y Adrián, por brindarme la oportunidad de desarrollar este trabajo y por su acompañamiento constante. Su rigor académico, su disponibilidad para resolver dudas y sus consejos precisos han sido fundamentales para la realización de este trabajo.

A mi familia, por escucharme, animarme y apoyarme en cada decisión tomada a lo largo de estos años de carrera. Gracias por la confianza depositada en mí, por celebrar mis pequeños logros y por recordarme siempre que el esfuerzo y la constancia tienen sentido.

A mi pareja, por estar a mi lado en el día a día y darme estabilidad cuando más la necesitaba. Gracias por ayudarme a tomar decisiones con serenidad, por impulsarme a avanzar cuando dudaba y por acompañarme con paciencia en los momentos de mayor intensidad. Tu presencia durante toda esta etapa universitaria ha sido fundamental para mí.

Por último, a mis amigos, tanto de la carrera como del colegio, por estar en las horas de estudio y también en los ratos de descanso y desconexión que tan necesarios han sido. Gracias por los planes improvisados, por los mensajes de ánimo y por recordarme que fuera de los exámenes y los estudios hay vida.

Gracias a todos.

RESUMEN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno heterogéneo cuya estratificación clínica habitual mediante el índice apnea-hipopnea (IAH) resulta limitada. Este trabajo tiene como objetivo identificar fenotipos clínicamente relevantes de pacientes con AOS aplicando algoritmos de *clustering* sobre la señal de variabilidad del ritmo cardíaco (*Heart Rate Variability*, HRV).

Se utilizaron datos de la cohorte Sleep Heart Health Study (SHHS), con 2641 adultos evaluados en dos visitas separadas cinco años (SHHS1 y SHHS2). Se realizó un pre-procesado del electrocardiograma (ECG) junto con una detección de los picos R para obtener la señal HRV, aplicando interpolación a 4 Hz para el análisis frecuencial, y se extrajeron características temporales y espectrales para posteriormente aplicar técnicas de *clustering*. Se compararon 4 métodos de *clustering*: *k-means*, *Density-Based Spatial clustering of Applications with Noise* (DBSCAN), *Gaussian Mixture Models* (GMM) y el Método de Ward, seleccionando el más adecuado según interpretabilidad y concordancia (índice kappa de Cohen).

Los métodos de *clustering* presentaron comportamientos diferenciados en la identificación de fenotipos de AOS. DBSCAN generó un *cluster* dominante con escaso valor fenotípico y el Método de Ward sugirió $k=3$, poco comparable entre visitas. Por otro lado, *k-means* y especialmente GMM mostraron dos fenotipos reproducibles y clínicamente diferenciados, con concordancias notables entre métodos ($\text{kappa} \approx 0,76$ en SHHS1; $\approx 0,64$ en SHHS2). Con GMM se distinguieron: (1) un fenotipo de mayor edad, IAH e índice de arousals más bajos, más sueño profundo, menor tiempo total de sueño y más hipertensión; y (2) un fenotipo más joven, con mayores índices antropométricos, IAH y arousals más altos, menos sueño profundo, mayor tiempo total de sueño y menor hipertensión. La estructura de fenotipos se mantiene entre SHHS1 y SHHS2, con modulación de algunas variables, como el IAH central.

En conjunto, GMM permitió identificar dos fenotipos de AOS clínicamente interpretables, consistentes a lo largo del tiempo. Estos resultados respaldan la utilidad de la HRV para estratificación y seguimiento de pacientes, y sugiere aplicaciones en medicina personalizada de la AOS.

Palabras clave

Apnea obstructiva del sueño, Variabilidad del ritmo cardiaco, Fenotipado, *Clustering*,
Gaussian Mixture Models, *Sleep Heart Health Study*

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a heterogeneous disorder whose usual clinical stratification through the apnea–hypopnea index (AHI) is limited. The aim of this study is to identify clinically relevant phenotypes of OSA patients by applying clustering algorithms to the heart rate variability (HRV) signal.

Data from the Sleep Heart Health Study (SHHS) cohort were used, including 2,641 adults assessed in two visits five years apart (SHHS1 and SHHS2). Electrocardiogram (ECG) preprocessing was performed together with R-peak detection to obtain the HRV signal, applying interpolation at 4 Hz only for spectral analysis. Temporal and frequency features were extracted and subsequently used for clustering. Four clustering methods were compared: k-means, Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise (DBSCAN), Gaussian Mixture Models (GMM), and Ward’s method, selecting the most appropriate one according to interpretability and concordance (Cohen’s kappa index).

The clustering methods showed distinct behaviors in identifying OSA phenotypes. DBSCAN generated a dominant cluster with little phenotypic value, and Ward suggested $k = 3$, which was hardly comparable between visits. k-means and, especially, GMM revealed two reproducible and clinically differentiated phenotypes, with substantial concordance between methods ($\text{kappa} \approx 0.76$ in SHHS1; ≈ 0.64 in SHHS2). With GMM, the following were distinguished: (1) an older phenotype, with lower AHI and arousal index, more deep sleep, shorter total sleep time, and higher hypertension prevalence; and (2) a younger phenotype, with greater anthropometry, higher AHI and arousal index, less deep sleep, longer total sleep time, and lower hypertension prevalence. The phenotype structure was preserved between SHHS1 and SHHS2, with modulation of certain variables, such as central AHI.

Overall, GMM enables the identification of two clinically interpretable OSA phenotypes that are consistent over time. This supports the utility of HRV for patient stratification and follow-up and suggests applications in the personalized medicine of OSA.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea, Heart Rate Variability, Phenotyping, Clustering, Gaussian Mixture Models, Sleep Heart Health Study

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Capítulo 1 - Introducción	1
1.1 Introducción	1
1.2 Estructura del documento	2
1.3 Apnea obstructiva del sueño	4
1.3.1 Introducción	4
1.3.2 Epidemiología	4
1.3.3 Fisiopatología.....	5
1.3.4 Clínica y factores de riesgo	6
1.3.5 Consecuencias y enfermedades asociadas	7
1.3.6 Técnicas de diagnóstico	7
1.3.7 Tratamiento	11
1.4 Inteligencia artificial con aprendizaje no supervisado.....	12
1.4.1 Definición de inteligencia artificial	12
1.4.2 Machine Learning	13
1.4.3 Aprendizaje no supervisado	14
1.4.4 Clustering en la apnea obstructiva del sueño	16
1.5 Hipótesis y objetivos.....	18
1.5.1 Hipótesis	18
1.5.2 Objetivos	18
Capítulo 2 - Sujetos y señales	19
2.1 Introducción	19
2.2 Población bajo estudio	19

2.3 Características de la señal bajo estudio.....	20
Capítulo 3 - Métodos	23
3.1 Pre-procesado y extracción de HRV.....	23
3.2 Extracción de características.....	27
3.2.1 Dominio temporal	27
3.2.2 Dominio frecuencial.....	28
3.3 <i>Clustering</i>	30
3.3.1 K-Means.....	32
3.3.2 DBSCAN	34
3.3.3 GMM.....	37
3.3.4 Método de Ward	38
3.4 Análisis estadístico	39
3.4.1 Estadísticos descriptivos y representación gráfica.....	40
3.4.2 Evaluación de supuestos para inferencia estadística.....	41
3.4.3 Pruebas estadísticas de hipótesis.....	41
3.4.4 Corrección del error por comparaciones múltiples	42
3.4.5 Métricas de concordancia.....	43
Capítulo 4 - Resultados	45
4.1 Análisis descriptivo de las características de HRV	45
4.2 Métodos de <i>clustering</i>	47
4.2.1 Resultados de clustering en SHHS1	48
4.2.2 Resultados de clustering en SHHS2	53
4.2.3 Comparación entre métodos	58
4.3 Caracterización de los fenotipos identificados	61

4.3.1 Fenotipos identificados en SHHS1	61
4.3.2 Fenotipos identificados en SHHS2	64
4.3.3 SHHS1 vs SHHS2.....	66
Capítulo 5 - Discusión	69
5.1 Interpretación del análisis descriptivo de las características de HRV	69
5.1.1 Dominio temporal	69
5.1.2 Dominio frecuencial.....	69
5.2 Evaluación de los métodos de <i>clustering</i> aplicados a los datos de HRV	70
5.3 Interpretación de las características de los fenotipos encontrados	71
5.3.1 Fenotipos encontrados en SHHS1	71
5.3.2 Fenotipos encontrados en SHHS2	72
5.4 Comparativa de fenotipos SHHS1 y SHHS2.....	73
5.5 Comparativa con estudios previos	75
5.6 Potencial utilidad clínica.....	76
5.7 Limitaciones del estudio	78
Capítulo 6 - Conclusiones y líneas futuras	81
6.1 Conclusiones.....	81
6.2 Líneas futuras.....	82
Bibliografía	85
Apéndice A - Glosario de acrónimos.....	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Señal de ECG anotada con ondas características	10
Figura 2.1 Colocación de electrodos para el registro de ECG en la PSG	21
Figura 3.1 Construcción de la señal de HRV (Gómez Pilar, 2013).....	24
Figura 3.2 Señal de HRV con latidos fisiológicamente imposibles.....	25
Figura 3.3 Señal de HRV limpia de artefactos	26
Figura 3.4 Fragmento de una señal de HRV libre de artefactos interpolada a 4 Hz.....	26
Figura 3.5 Gráfica Método del codo	34
Figura 3.6 Representación de los tipos de puntos en el algoritmo DBSCAN (Sarang, 2023).....	35
Figura 3.7 Gráfico de k-distancia para la estimación del parámetro ϵ en DBSCAN (OpenAI, 2025)	37
Figura 3.8 Dendrograma (OpenAI, 2025).....	39
Figura 4.1 Boxplots de características temporales de la población SHHS1 y SHHS2.....	47
Figura 4.2 Boxplots de características frecuenciales de la población SHHS1 y SHHS2	47
Figura 4.3 Gráfico del método del codo para el grupo SHHS1	48
Figura 4.4: Clustering obtenido con la aplicación de k-means sobre las características del grupo SHHS1.	49
Figura 4.5 Gráfico de k-distancia para la estimación del parámetro ϵ para el grupo SHHS1	49
Figura 4.6: Clustering obtenido con la aplicación de DBSCAN sobre las características del grupo SHHS1	50
Figura 4.7: Clustering obtenido con la aplicación de GMM sobre las características del grupo SHHS1	51
Figura 4.8 Dendrograma obtenido con el método de Ward en el grupo SHHS1.....	52
Figura 4.9: Clustering obtenido con la aplicación del método de Ward sobre las características del grupo SHHS1	52

Figura 4.10 Gráfico del método del codo para el grupo SHHS2	53
Figura 4.11: Clustering obtenido con la aplicación de k-means sobre las características del grupo SHHS2	54
Figura 4.12 Gráfico de k-distancia para la estimación del parámetro ϵ para el grupo SHHS2	55
Figura 4.13: Clustering obtenido con la aplicación de DBSCAN sobre las características del grupo SHHS2	55
Figura 4.14: Clustering obtenido con la aplicación de GMM sobre las características del grupo SHHS2	56
Figura 4.15 Dendrograma obtenido con el método de Ward en el grupo SHHS2.....	57
Figura 4.16: Clustering obtenido con la aplicación del método de Ward sobre las características del grupo SHHS2	57
Figura 4.17: Boxplots de variables relacionadas con la respiración y el sueño por cluster.....	62
Figura 4.18: Boxplots de la edad, variables antropométricas y cardiovasculares por cluster	63
Figura 4.19: Porcentaje de pacientes con hipertensión en cada cluster	63
Figura 4.20: Boxplots de variables relacionadas con la respiración, el sueño y cardiovasculares por cluster	65
Figura 4.21: Boxplots de variables antropométricas y edad por cluster	65
Figura 4.22: Porcentaje de pacientes con hipertensión en cada cluster	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1 Características demográficas y clínicas de la población bajo estudio en SHHS1 y SHHS2. Las variables continuas (edad, IAH, IMC) se expresan como mediana [rango intercuartílico]. Las variables categóricas (número de sujetos y sexo) se muestran como frecuencia (porcentaje). SHHS: Sleep Heart Health Study, AOS: apnea obstructive del sueño, IAH: índice apnea-hipopnea, IMC: índice de masa corporal.....	20
Tabla 3.1 Interpretación del índice kappa de Cohen según el grado de concordancia	44
Tabla 4.1 Resumen de características de HRV de la población SHHS1 y SHHS2. Mediana e IQR de cada característica por separado. HRV: variabilidad del ritmo cardiaco, IQR: rango intercuartílico.	45
Tabla 4.2 Número de sujetos asignados a cada cluster por los diferentes métodos de agrupamiento aplicados a las bases de datos SHHS1 y SHHS2. DBSCAN: Density-Based Spatial clustering of Applications with Noise, GMM: Gaussian Mixture Models.....	58
Tabla 4.3: Comparación de significancia estadística entre clusters obtenidos mediante k-means y GMM para las variables más relevantes en el grupo SHHS1. IAH: índice apnea-hipopnea, GMM: Gaussian Mixture Models.	60
Tabla 4.4: Comparación de significancia estadística entre clusters obtenidos mediante k-means y GMM para las variables más relevantes en el grupo SHHS2. IAH: índice apnea-hipopnea. GMM: Gaussian Mixture Models.	60
Tabla 4.5 Mediana e IQR de las variables continuas relevantes y proporción de la variable discreta relevante para la caracterización de los clusters identificados con GMM en el grupo SHHS1. IAH: índice apnea-hipopnea, GMM: Gaussian Mixture Models, IQR: rango intercuartílico.	61
Tabla 4.6 Mediana e IQR de las variables continuas relevantes y proporción de la variable discreta relevante para la caracterización de los clusters identificados con GMM en el grupo SHHS2. IAH: índice apnea-hipopnea, GMM: Gaussian Mixture Models, IQR: rango intercuartílico.	64

Capítulo 1 - Introducción

1.1 Introducción

La Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) es un trastorno crónico con una alta prevalencia caracterizado por episodios recurrentes de bloqueo intermitente de las vías respiratorias superiores durante el sueño (Slowik et al., 2025). Estas interrupciones producen la fragmentación del sueño, hipoxia intermitente, cambios en la presión intratorácica y activación del sistema nervioso simpático (Mediano et al., 2022). Los síntomas más comunes son ronquidos, apneas, *arousals* y somnolencia excesiva diurna (Lv et al., 2023). Tiene un impacto significativo sobre la salud cardiovascular, metabólica y neurocognitiva del paciente, además de aumentar el riesgo de accidentes laborales y de tráfico (Slowik et al., 2025).

Tradicionalmente, el Índice Apnea-Hipopnea (IAH) ha sido el parámetro utilizado para diagnosticar y determinar la severidad de la AOS (Mediano et al., 2022). No obstante, algunos estudios (Keenan et al., 2018; Qin et al., 2024; Ye et al., 2014; Zinchuk et al., 2018) demuestran que este método presenta limitaciones ya que no captura adecuadamente la heterogeneidad clínica de la enfermedad, pudiendo no determinar con precisión el riesgo cardiovascular y metabólico de los pacientes.

Ante esta problemática, se ha sugerido que se puede realizar un fenotipado clínico más preciso utilizando varias señales fisiológicas aparte del IAH. De esta manera, se puede identificar un mayor número de subgrupos clínicamente relevantes, que se diferencian entre ellos en sus síntomas, comorbilidades o respuesta al tratamiento (Qin et al., 2024).

La señal de variabilidad del ritmo cardíaco (*Heart Rate Variability*, HRV) está íntimamente relacionada con la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA). Debido a la relación que hay entre la fisiopatología de la AOS y la activación del sistema nervioso simpático, el estudio de la HRV en este contexto es de gran utilidad (Qin et al., 2024; Sequeira et al., 2019).

Este trabajo propone la utilización de la señal de HRV y la utilización del aprendizaje no supervisado, en concreto *clustering*, para identificar subgrupos de pacientes con AOS que tengan fenotipos clínicamente distintos, aportando así una utilidad clínica relevante.

1.2 Estructura del documento

La estructura de este Trabajo Fin de Grado (TFG) está organizada en los siguientes 6 capítulos:

Capítulo 1: Introducción, en el que se trata la enfermedad bajo estudio, se aborda su epidemiología, fisiopatología, clínica, factores de riesgo, enfermedades asociadas, diagnóstico y tratamiento. Además, se introduce la inteligencia artificial (IA), pilar fundamental en este trabajo. En este mismo sentido, se irán desgranando los diferentes conceptos de IA, para, finalmente, concluir con un apartado en el que se hace una revisión teórica de antecedentes de *clustering* en la AOS. Por último, se define la hipótesis y los objetivos del trabajo.

Capítulo 2: Sujetos y señales, en el que se describe la base de datos empleada (*Sleep Heart Health Study*, SHHS), detallando su diseño original y la justificación de la selección de la población bajo estudio, de la cual se presentan las características demográficas y clínicas en las dos visitas disponibles (SHHS1 y SHHS2). Finalmente, se explican las características de la señal analizada, centrada en el electrocardiograma (ECG), junto con el procedimiento de registro y muestreo, y se enumeran las variables clínicas y fisiológicas utilizadas para el fenotipado.

Capítulo 3: Metodología, donde se describen las distintas etapas metodológicas llevadas a cabo en este trabajo. Se detalla el pre-procesado del ECG y la extracción de la señal de HRV, así como las características calculadas en el dominio temporal y frecuencial, junto con las bandas clásicas y específicas definidas en el contexto de la AOS. Posteriormente, se presentan los algoritmos de *clustering* empleados (*k-means*, *Density-Based Spatial clustering of Applications with Noise* (DBSCAN), *Gaussian Mixture Models* (GMM) y el método de Ward), así como la justificación de su elección y la estrategia para selección el número óptimo de grupos y, finalmente, se describe el análisis estadístico realizado para comparar SHHS1 y SHHS2 y evaluar los fenotipos obtenidos.

Capítulo 4: Resultados, en el que se presentan los hallazgos obtenidos a partir del análisis de la señal de HRV y de la aplicación de los métodos de *clustering*. Primero, se muestra las diferencias descriptivas de las métricas de HRV entre SHHS1 y SHHS2. A continuación, se exponen los resultados de los distintos algoritmos de *clustering* aplicados y se comparan sus rendimientos, identificando a GMM como el más adecuado. Finalmente, se caracterizan los fenotipos obtenidos en ambos grupos y se realiza una comparación longitudinal entre SHHS1 y SHHS2.

Capítulo 5: Discusión, donde se interpretan los resultados obtenidos en este trabajo. En primer lugar, se estudian las diferencias en las métricas de HRV entre SHHS1 y SHHS2, tanto temporales como espectrales. A continuación, se evalúa la utilidad de los distintos algoritmos de *clustering* y se explica por qué finalmente se elige el modelo GMM como el más adecuado para este trabajo. Posteriormente, se presentan los fenotipos clínicos identificados en ambas visitas (SHHS1 y SHHS2), indicando las características que distinguen a cada grupo y comparándolos para valorar cómo evoluciona la cohorte con el paso del tiempo. Más adelante, se contrastan estos resultados con los de estudios previos y se reflexiona sobre la posible utilidad clínica del análisis. Por último, se comentan las limitaciones principales del estudio.

Capítulo 6: Conclusiones y líneas futuras. El documento finaliza con un resumen de las principales conclusiones derivadas del trabajo y planteando diversas líneas de investigación futura orientadas a ampliar y profundizar en el fenotipado de la AOS.

1.3 Apnea obstructiva del sueño

1.3.1 Introducción

La AOS es un trastorno del sueño caracterizado por episodios repetidos de colapso completo (apnea) o parcial (hipopnea) de las vías respiratorias superiores (Slowik et al., 2025). La variable que se utiliza para diagnosticar y establecer la gravedad de la AOS es el IAH, que representa el número de eventos apneicos en una hora de sueño (e/h). Para que un paciente sea diagnosticado de AOS se tiene que cumplir al menos uno de estos dos puntos (Mediano et al., 2022):

1. Presencia de un $IAH \geq 15$ e/h, predominantemente obstructivas.
2. Presencia de un $IAH \geq 5$ e/h y al menos uno de los siguientes factores: somnolencia excesiva diurna, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o disminución de la calidad de vida vinculada al sueño, sin que existan otras causas que lo expliquen.

Los colapsos en el tracto respiratorio superior dan lugar a una disminución en la saturación de oxígeno en sangre, y pueden derivar en el despertar del sueño, provocando que sea fragmentado y no reparador. La clínica principal de esta enfermedad cursa con ronquidos fuertes e interrumpidos, presencia de apneas durante el sueño y somnolencia excesiva diurna (Slowik et al., 2025). La importancia del estudio de la AOS se debe a las consecuencias negativas que tiene esta enfermedad en otros ámbitos de la salud, como en la salud cardiovascular y en los trastornos del comportamiento. Además, tienen un impacto negativo en la calidad de vida y en la seguridad al volante (Slowik et al., 2025).

1.3.2 Epidemiología

Un estudio realizado por Benjafield et al., 2019, estimó que cerca de mil millones de personas con AOS y 425 millones con un curso moderado o grave de la enfermedad. En los últimos años se ha evidenciado un aumento de la prevalencia de la AOS por la epidemia mundial de obesidad (Benjafield et al., 2019), como respalda un estudio realizado por Garvey et al., 2015, en el cual el 41 % de los pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 28 presentaban

la enfermedad y, además, la prevalencia podía alcanzar hasta el 78 % en pacientes derivados para cirugía bariátrica.

También se relaciona el envejecimiento de la población con el aumento de la prevalencia de esta enfermedad (Benjafield et al., 2019). Esto se debe a que con la edad se produce una acumulación de grasa parafaríngea, un alargamiento del paladar blando, así como otros cambios en estructuras adyacentes a la faringe (Garvey et al., 2015). En un estudio realizado por (Senaratna et al., 2017), la prevalencia de la AOS en la población anciana alcanzaba el 90 %, llegando a un 49 % de casos con AOS moderada o grave.

La prevalencia es 2 o 3 veces mayor en hombre que en mujeres. No obstante, el diagnóstico de la AOS en mujeres puede estar infradiagnosticado debido a que no suelen presentar los síntomas clásicos como ronquidos intensos, apneas presenciadas y somnolencia excesiva diurna; es frecuente que padezcan de niveles bajos de energía y fatiga (Garvey et al., 2015). Además, la AOS es más prevalente en mujeres postmenopáusicas que en premenopáusicas (Garvey et al., 2015).

En cuanto a los factores genéticos, Garvey et al., 2015 estimaron que hasta el 40% del riesgo de padecer AOS tienen un componente genético. De este modo, la prevalencia en familiares de primer grado de personas con AOS está entre el 22% y el 84 %. Por último, Benjafield et al., 2019 sugirieron que también hay un componente racial, ya que observaron una mayor prevalencia en la población china, posiblemente relacionada con una vía aérea más estrecha.

Todos los hallazgos comentados anteriormente ponen de manifiesto la marcada heterogeneidad de la AOS, que está influida por factores como la obesidad, la edad, el sexo, la genética y la raza. Esta variabilidad en su presentación y gravedad hace que la valoración exclusivamente a través del IAH resulte insuficiente, por lo que es necesario tener en consideración otros parámetros clínicos y fisiopatológicos para una caracterización más precisa.

1.3.3 Fisiopatología

La AOS se debe principalmente a la obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. Este fenómeno se debe a un desequilibrio entre las fuerzas que tienden a mantenerla cerrada, que son los factores anatómicos, y las que tienden a abrirla, que son la actividad muscular y los centros respiratorios. Por lo tanto, si los factores anatómicos predominan o los musculares son deficitarios,

se producirá el cierre de la vía aérea superior durante el sueño (Mediano et al., 2022) . Los factores anatómicos que intervienen en el estrechamiento son una gran circunferencia de cuello, exceso de tejido blando, estructuras óseas o vasos sanguíneos (Schwab et al., 1995). Estos pueden provocar un aumento de la presión en el tracto respiratorio superior, provocando un colapso faríngeo y un espacio insuficiente para el paso del aire a través de estas vías aéreas.

El desequilibrio entre las fuerzas mencionado anteriormente provoca un aumento de la colapsabilidad de la vía aérea superior, desencadenando una apnea o una hipopnea. Estos episodios dan lugar a una serie de cambios fisiológicos tales como hipoxia, hipercapnia, despertares transitorios (*arousals*), cambios de presión intratorácica y una activación del sistema nervioso simpático. Además, también conllevan cambios biológicos como inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial, entre otros (Mediano et al., 2022).

Si el paciente no tiene la capacidad individual para adaptarse a estos cambios, desarrollará la AOS como enfermedad crónica, con sus consecuencias clínicas y enfermedades asociadas que se mencionarán a continuación (Mediano et al., 2022) .

1.3.4 Clínica y factores de riesgo

Los principales signos y síntomas de la AOS se pueden dividir en nocturnos y en diurnos (Lv et al., 2023). Los síntomas nocturnos son:

- Ronquidos (es el más característico).
- Apneas observadas.
- Microdespertares o *arousals*.
- Otros, como por ejemplo sudoración nocturna, nicturia o sueño inquieto.

Los síntomas diurnos son:

- Somnolencia excesiva diurna: es muy frecuente. Los pacientes tienden a estar cansados, tienen baja concentración y se quedan dormidos fácilmente durante el día.

En cuanto a los factores de riesgo, se pueden dividir en anatómicos y no anatómicos. Los primeros fueron mencionados en el apartado de fisiopatología y son una gran circunferencia de cuello, exceso de tejido blando, estructuras óseas o vasos sanguíneos (Schwab et al., 1995). Por

otro lado, los factores de riesgo no anatómicos que pueden provocar el estrechamiento de la vía aérea superior son la obesidad, el sexo masculino y la edad avanzada, además del embarazo (Slowik et al., 2025). Por último, el consumo de alcohol, de tabaco o de sedantes e hipnóticos pueden ser también un factor a tener en cuenta (Slowik et al., 2025).

1.3.5 Consecuencias y enfermedades asociadas

Gran parte de la importancia clínica de la AOS está relacionada con la asociación de esta enfermedad con otras patologías del ámbito cardiovascular, cerebrovascular, metabólico, neurológico y psiquiátrico, así como con accidentes de tráfico y laborales (Mediano et al., 2022):

- Accidentes de tráfico y laborales.
- Hipertensión arterial (HTA).
- Enfermedad cerebrovascular.
- Arritmias.
- Cardiopatía isquémica.
- Tromboembolia pulmonar.
- Hipertensión arterial pulmonar.
- Insuficiencia cardíaca.
- Diabetes mellitus, síndrome metabólico.
- Cáncer.
- Neurodegeneración.
- Depresión.

1.3.6 Técnicas de diagnóstico

La Asociación Americana de Trastornos del Sueño clasifica las diferentes técnicas utilizadas para el diagnóstico de la AOS en cuatro niveles (De la Huerga López et al., 2006):

- Nivel I: incluye la polisomnografía (PSG) nocturna en laboratorio de sueño

- Nivel II: comprende la PSG con evaluación completa del sueño, pero realizada fuera del laboratorio de sueño, es decir, en el domicilio del paciente o en la unidad de hospitalización. En este nivel no se requiere la presencia física de un técnico.
- Nivel III: se incluyen aquellas técnicas que monitorizan variables cardiorrespiratorias: medición del esfuerzo respiratorio, flujo aéreo, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y ECG.
- Nivel IV: solo se incluyen aquellas técnicas que solo detectan una o dos variables, por ejemplo, pulsioximetría y ECG.

La técnica *gold standard* para el diagnóstico de los trastornos del sueño es la polisomnografía (PSG). En dicha prueba se registran, analizan e interpretan múltiples variables cardiorrespiratorias y neurofisiológicas de manera simultánea durante el sueño, entre las cuales se incluyen (Gottlieb & Punjabi, 2020; Roncero et al., 2022):

- Flujo de aire a través de la nariz
- Esfuerzo respiratorio a través de bandas de inducción torácicas y abdominales
- Saturación de oxihemoglobina mediante pulsioximetría en el dedo
- Ronquidos
- Etapas del sueño (N1, N2, N3, REM) y *arousals* haciendo uso de electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma del mentón
- Señales electrocardiográficas
- Posición corporal
- Movimiento de las piernas

Todas estas variables son medidas en una PSG realizada en un laboratorio de sueño. Una de las principales limitaciones de estas pruebas son los altos costes económicos y los largos tiempos de espera, consecuencia de ello ha sido el aumento en el número de pruebas poligráficas al paciente (Cooksey & Balachandran, 2016). Típicamente en estas pruebas se miden únicamente variables cardiorrespiratorias (Gottlieb & Punjabi, 2020), aunque existen excepciones en las que se miden también parámetros del sueño (Quan et al., 2007).

Como hemos mencionado anteriormente, en una PSG se puede obtener la señal del ECG. Esta señal representa la actividad eléctrica del corazón y se registra a través de electrodos colocados sobre la superficie del cuerpo. Para medir la corriente que va de un electrodo a otro se utilizan las derivaciones (Guyton & Hall, 2016).

En el ECG se observan diferentes ondas, las cuales se corresponden con las fases del ciclo cardiaco, y que se representan en la Figura 1.1 (Merck Manuals, 2024):

- Onda P: refleja la despolarización de las aurículas (su contracción).
- Complejo QRS: refleja la despolarización de los ventrículos (inicio de su contracción)
- Onda T: refleja la repolarización de los ventrículos (su relajación).

A partir de estas ondas se pueden analizar diferentes intervalos y segmentos, los más importantes son (Merck Manuals, 2024):

- Intervalo PR: es el tiempo comprendido entre el inicio de la onda P y el inicio del complejo QRS y refleja la conducción auriculoventricular. Tiene una duración normal de entre 0.1 y 0.2 ms.
- Intervalo QT: es el tiempo comprendido entre el comienzo del complejo QRS y el final de la onda T y refleja la sístole ventricular (eléctrica). La duración normal en adultos es de 350 a 450 ms y, en mujeres, de 360 a 460 ms.
- Segmento ST: desde el final del complejo QRS hasta el inicio de la onda T y representa la despolarización completa del miocardio ventricular.
- Intervalo RR: es el tiempo comprendido entre dos complejos QRS (dos ondas R). Es útil para definir la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Una señal que se puede obtener a través del ECG es la señal de HRV, que se define como la variación de la frecuencia de los latidos del corazón a lo largo de un periodo de tiempo previamente establecido (no excede las 24 horas) analizando periodos circadianos consecutivos. Una de las formas más comunes de medir esta señal es haciendo uso del ECG, en el cual se detecta cada una de las ondas R y se calcula el tiempo entre 2 ondas R consecutivas o intervalo RR. Este intervalo mide el periodo cardiaco y la función inversa mide la frecuencia cardiaca. La señal de HRV es la serie de intervalos RR (Rodas et al., 2008).

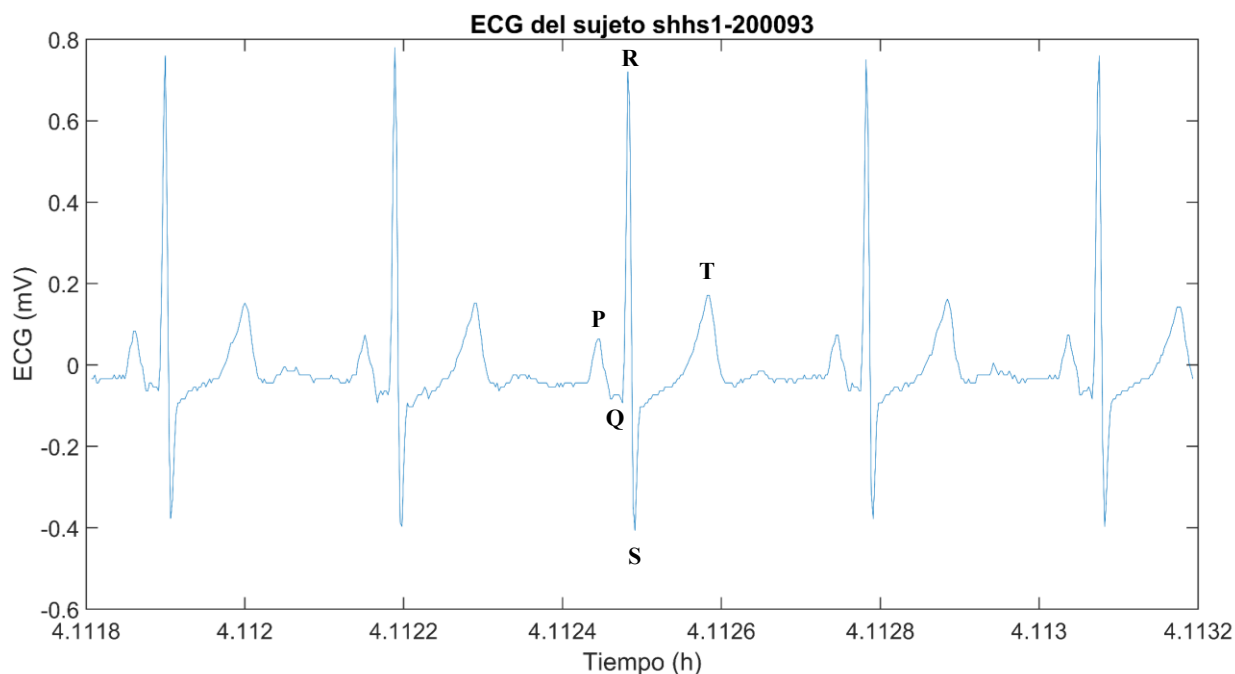


Figura 1.1 Señal de ECG anotada con ondas características

Actualmente, el análisis de la señal de HRV en el contexto de la AOS tiene un gran valor tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de la enfermedad (Sequeira et al., 2019). La HRV, que mide la variabilidad entre latidos cardiacos consecutivos, se puede analizar mediante características temporales y espectrales, así como haciendo uso de herramientas no lineales. Estas características aportan mucha información sobre el SNA ya que están estrechamente relacionadas (Qin et al., 2024). Por otro lado, la AOS está también relacionada con el SNA, ya que las apneas producidas en esta enfermedad conllevan hipoxia e hipercapnia, que generan un aumento en el tono simpático y una reducción relativa de la modulación vagal (Sequeira et al., 2019). Esta activación simpática crónica, contribuye a la aparición de hipertensión, enfermedades cardiovasculares y mayor mortalidad (Qin et al., 2024). En el estudio realizado por Qin et al., 2024 se propone la utilización de la HRV para realizar un fenotipado de la AOS. Esto es útil porque para caracterizar correctamente la enfermedad es necesario algo más aparte del IAH, el cual no capta toda la variabilidad que hay entre los pacientes, y no permite predecir el riesgo cardiovascular o la respuesta al tratamiento.

1.3.7 Tratamiento

La aplicación de presión positiva continua en vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) ha sido la manera tradicional de tratar la AOS. La CPAP es capaz de reducir de manera efectiva el IAH por lo que es considerada la técnica *gold standard*, especialmente en aquellos casos que son moderados o graves (Edwards et al., 2019). A pesar de ello, presenta limitaciones debido a su baja adherencia al tratamiento en muchos pacientes y a que no todos experimentan los mismos beneficios clínicos, siendo un porcentaje significativo de pacientes que no perciben mejoría en los síntomas ni en la calidad de vida (Edwards et al., 2019). El modelo tradicional es único para todos, una vez se ha diagnosticado a un paciente de AOS, se le trata con CPAP y, si el tratamiento no ha sido efectivo, se buscan otras alternativas. No obstante, este enfoque no tiene en cuenta la marcada heterogeneidad clínica y fisiopatológica de la AOS, por lo que resulta insuficiente ya que cada paciente necesita diferentes tipos intensidad de tratamiento (Edwards et al., 2019).

Como se ha mencionado anteriormente, no todos los pacientes responden bien a la aplicación de CPAP, por lo que existen otros tratamientos que se pueden emplear en función de las necesidades y características del paciente. Las medidas generales para tratar la AOS son: pérdida de peso, higiene del sueño, evitar el consumo de alcohol, tabaco, sedantes e hipnóticos, y tratamiento de las comorbilidades asociadas (Mediano et al., 2022). Los dispositivos de avance mandibular (DAM) han sido utilizados por pacientes con AOS leve o moderada, así como aquellos que no toleran la CPAP, obteniendo unos resultados muy positivos en términos de los síntomas de la enfermedad (Mediano et al., 2022). Por otro lado, el abordaje quirúrgico de la AOS es necesario en determinados fenotipos anatómicos, especialmente en aquellos pacientes que presentan obstrucciones estructurales evidentes. En estos casos, se llevan a cabo procedimientos quirúrgicos faríngeos o maxilofaciales con el objetivo de corregir la obstrucción de la vía aérea superior (Mediano et al., 2022). La selección de la técnica quirúrgica se realiza actualmente siguiendo criterios de medicina personalizada, de modo que el procedimiento se adapta a los hallazgos anatómicos y funcionales de cada paciente (Mediano et al., 2022).

Por otra parte, en los últimos años se han propuesto terapias farmacológicas dirigidas a componentes fisiopatológicos distintos de la anatomía. Diversos fármacos, como la acetazolamida o combinaciones de antidepresivos y anticolinérgicos, han mostrado capacidad para reducir el IAH en determinados subgrupos de pacientes, mejorando el control ventilatorio o aumentando el tono

muscular de la vía aérea (Bruyneel, 2023). No obstante, estos tratamientos se plantean habitualmente como estrategias simultáneas al tratamiento con CPAP, y podrían resultar de especial interés en casos de AOS leve o moderada, así como en pacientes con rasgos fisiopatológicos específicos (Bruyneel, 2023).

En resumen, comienza a consolidarse la idea de que la AOS no constituye una entidad clínica homogénea, sino un síndrome heterogéneo con múltiples subtipos clínicos y fisiopatológicos (Edwards et al., 2019). Así, pacientes con un mismo valor de IAH pueden diferir significativamente en la sintomatología, en la presencia de comorbilidades asociadas y en los mecanismos predominantes de la obstrucción (Bruyneel, 2023). Esta variabilidad pone de manifiesto que la aplicación de un tratamiento uniforme para todos los pacientes no resulta una estrategia óptima (Edwards et al., 2019). De este modo, se plantea la necesidad de avanzar hacia un enfoque de tratamiento personalizado, en el cual las decisiones terapéuticas se adapten a las características anatómicas, clínicas y fisiopatológicas concretas de cada paciente.

1.4 Inteligencia artificial con aprendizaje no supervisado

1.4.1 Definición de inteligencia artificial

La IA es una disciplina computacional que posibilita a máquinas y ordenares reproducir la capacidad de un humano para aprender, comprender, resolver problemas, tomar decisiones, ser creativo y ser autónomo (Stryker & Kavlakoglu, 2024).

El concepto de IA es muy amplio y, dentro de esta tecnología, se pueden identificar diversas ramas:

- *Machine Learning* (ML) o “aprendizaje automático”: las máquinas y ordenadores utilizan algoritmos, aprenden igual que los humanos y pueden realizar tareas de forma autónoma. Su rendimiento y precisión mejoran con la experiencia y la exposición a más datos, a partir de los cuales aprenden (IBM, 2021).
- *Deep Learning* (DL) o “aprendizaje profundo”: es una rama del ML que utiliza redes neuronales multicapa, también llamadas profundas, para tomar las decisiones de la misma manera que lo haría el cerebro humano. La principal diferencia con los

algoritmos de ML es la arquitectura, ya que estos primeros utilizan redes simples de una o dos capas, mientras que los de DL utilizan un mayor número de ellas (Holdsworth Jim & Scapicchio Mark, 2024).

La IA tiene aplicaciones en multitud de ámbitos de la vida. En medicina, la IA sirve para el diagnóstico por imagen, predecir enfermedades, robots quirúrgicos o la medicina personalizada, entre otras aplicaciones. Por otro lado, en ingeniería es útil para controlar robots de manera automática, optimizar procesos o para la simulación avanzada de procesos. Por último, en la ingeniería biomédica, campo en el que se engloba este TFG, la IA ha demostrado su utilidad para analizar señales biomédicas, modelar órganos y simular su función biología, diseñar prótesis inteligentes y dispositivos implantables o sistemas de monitoreo en tiempo real para pacientes (Tripathi et al., 2025).

1.4.2 Machine Learning

El Naqa et al., 2015 definen ML como un subcampo de la IA centrado en desarrollar algoritmos y técnicas para que los ordenadores aprendan patrones y tomen decisiones a partir de los datos, sin la intervención humana. Destacan cuatro enfoques:

- Aprendizaje supervisado: en este tipo de enfoque de ML los ejemplos de entrada están asociados con su etiqueta conocida (datos etiquetados). Permite al modelo interpretar similitudes y diferencias de los datos para posteriormente poder predecir o clasificar entradas nuevas que son desconocidas.
- Aprendizaje no supervisado: el modelo se entrena haciendo uso de datos no etiquetados, de manera que no asocia una configuración de entrada específica del sistema con un resultado correcto. El modelo busca patrones intrínsecos o estructuras ocultas en los datos para llegar a la solución correcta.
- Aprendizaje semi-supervisado: el entrenamiento del modelo se realiza haciendo uso tanto de datos etiquetados como de datos no etiquetados. La idea es utilizar la parte etiquetada para ayudar a aprender, y después, aprender de los datos sin etiquetar haciendo uso del conocimiento anterior.

- Aprendizaje por refuerzo: los algoritmos de ML por refuerzo aprenden haciendo uso de un sistema de retroalimentación basado en ensayo y error. Un agente o modelo intenta realizar una secuencia de acciones con la finalidad de maximizar una recompensa acumulada.

1.4.3 Aprendizaje no supervisado

En el aprendizaje no supervisado la máquina recibe únicamente los datos de entrada, sin tener información sobre las salidas objetivo. En este tipo de aprendizaje el objetivo es construir representaciones de la entrada y encontrar patrones en los datos para realizar posteriormente la toma de decisiones, predicción de futuras entradas, comunicación eficiente con otras máquinas, etcétera (Ghahramani, 2003).

Estos tipos de aprendizaje son considerados más naturales en relación con la forma en que los humanos y animales aprenden, ya que no requieren etiquetas ni supervisión explícita. Además, es posible aplicarlos en una extensa cantidad de problemas donde no es posible tener datos etiquetados, ya sea por su alto costo o por la limitada información que nos proporcionan (Murphy, 2012). En este sentido, el aprendizaje no supervisado pretende modelar la distribución de los datos, permitiendo encontrar estructuras subyacentes sin conocer las salidas, supliendo los modelos de las salidas conocidas con modelos de probabilidad multivariados para representar la complejidad de los datos de entrada (Murphy, 2012).

A continuación se describen algunos ejemplos de aprendizaje no supervisado:

Clustering

El *clustering* consiste en dividir el conjunto de datos en diferentes subgrupos llamados *clusters* mediante la identificación de patrones naturales en los datos sin tener etiquetas previas. Hay multitud de técnicas, desde modelos basados en distancias, como *k-means* o *clustering* jerárquico, hasta modelos basados en densidad o probabilísticos. En función del método utilizado, la forma en que los puntos son asignados a un *cluster* será distinta (MathWorks, n.d.).

Algunos ejemplos de aplicaciones de *clustering* son (Murphy, 2012):

- Comercio electrónico: agrupar clientes en función de sus gustos para enviar publicidad personalizada.
- Biología: agrupar datos de citometría de flujo permite descubrir subpoblaciones celulares.
- Medicina: se pueden agrupar pacientes con AOS en función de sus características para encontrar fenotipos clínicos.

Reducción de dimensionalidad

Es una estrategia que se utiliza cuando tenemos un conjunto de datos de alta dimensión, los cuales se proyectan a un subespacio de menor dimensión que capte la estructura esencial de los datos. Las técnicas de reducción de dimensionalidad parten de la idea de que, a pesar de que el conjunto de datos sea muy complejo, existen unos factores latentes que explican la mayor parte de la variabilidad (Murphy, 2012).

Esta estrategia es especialmente útil para la representación de un conjunto de datos complejo, para reducir la carga computacional o para aumentar la precisión de modelos que reciben como entradas los datos en espacio reducido, ya que se elimina información no relevante (Murphy, 2012).

Uno de los métodos más utilizados para la reducción de dimensionalidad es el análisis de componentes principales (*Principal Component Analysis*, PCA) y estas son algunas de sus aplicaciones reales (Murphy, 2012):

- Biología: es utilizada para análisis de datos de *microarrays* de genes, ya que cada uno de los valores registrados es el resultado de la acción conjunta de varios genes correlacionados por compartir las mismas rutas biológicas.
- Procesamiento de lenguaje natural: una de las variantes del PCA, el análisis semántico latente, se utiliza para la recuperación de documentos.
- Gráficos por computadora: los datos obtenidos por captura de movimiento se proyectan a un espacio de baja dimensión para generar animaciones.

1.4.4 Clustering en la apnea obstructiva del sueño

Para dar contexto a este TFG es fundamental revisar estudios previos en los cuales se realiza un fenotipado de la AOS mediante métodos de *clustering*.

El estudio realizado por Ye et al., 2014 sugirió que los estudios de AOS del momento se centraban en un perfil estereotipado de esta enfermedad, pudiendo llevar a un subdiagnóstico de pacientes. Su objetivo fue utilizar técnicas de *clustering* para explorar la heterogeneidad clínica de la AOS y encontrar subgrupos que tuviesen combinaciones distintas de síntomas y comorbilidades. Identificaron 3 *clusters* que, a pesar de no tener diferencias significativas en parámetros típicos de diagnóstico como IAH, índice de desaturación de oxígeno (*Oxygen Desaturation Index*, ODI), edad o sexo, presentan perfiles clínicos diferentes, con implicaciones para el diagnóstico y tratamiento. La diferenciación entre grupos fue en función de si la estructura del sueño estaba alterada o no, si eran más o menos sintomáticos, y si presentaban somnolencia excesiva diurna. Un resultado sorprendente fue que aquellos pacientes menos sintomáticos presentaban mayor carga de comorbilidades tanto cardiovasculares como metabólicas.

Posteriormente, Keenan et al., 2018 buscaron realizar la validación y extensión del estudio previo de Ye et al., 2014, en el cual identificaron 3 fenotipos clínicos de la AOS en población islandesa. La validación consistió en comprobar si los fenotipos obtenidos en dicho estudio previo eran replicables en otras poblaciones más diversas. Para este objetivo, utilizaron el análisis de clases latentes (*Latent Class Analysis*, LCA). La extensión, por su parte, se refería a encontrar nuevos fenotipos que se asociasen con diferencias en comorbilidades o severidad de la AOS. Para este otro objetivo, utilizaron el Criterio de Información Bayesiana (*Bayesian Information Criterion*, BIC). Para realizar el estudio, utilizaron los pacientes originales, nuevos pacientes de Islandia y otra muestra internacional. Obtuvieron los mismos 3 subgrupos que en el estudio previo, los cuales no se distinguían ni por el IAH ni por el ODI. Con la extensión, identificaron 5 *clusters*, pudiendo diferenciar pacientes que tenían síntomas similares pero con causas o perfiles distintos. Por ejemplo, dos pacientes podían presentar somnolencia pero pertenecer a grupos distintos en función de si uno roncaba y el otro no. Finalmente, evidenciaron la heterogeneidad clínica de la AOS más allá del IAH, gracias a que los fenotipos eran reproducibles en varios países y etnias diferentes. Por lo tanto, con estos resultados demostraron que se puede personalizar el tratamiento,

mejorar la detección de casos atípicos como somnolencia sin ronquidos o prever la adherencia al tratamiento, todo ello mediante el fenotipado de la enfermedad.

Por otro lado, en Zinchuk et al., 2018 se afirma que para capturar la complejidad fisiológica de la AOS no es suficiente utilizar el IAH, es necesario realizar un fenotipado más profundo utilizando más parámetros polisomnográficos. Esto puede revelar subgrupos clínicamente relevantes y que pueden estar asociados de manera diferencial con riesgo cardiovascular. El resultado que arrojaron en este estudio fue la identificación de 7 *clusters* utilizando el algoritmo *k-means*. Utilizaron 29 variables polisomnográficas que se agrupaban en alteraciones respiratorias, disautonomía, hipoxemia y arquitectura del sueño. Gracias al fenotipado realizado, pudieron ver qué grupos de pacientes tenían un mayor riesgo cardiovascular, información que no es posible obtener solo con el IAH. Finalmente, propusieron que con este fenotipado se puede mejorar la selección de aquellos pacientes que sí que necesitan tratamiento y aquellos que no.

Por último, en el estudio realizado por Ghorvei et al., 2025 se utilizaron varios métodos de *clustering* para hacer el fenotipado de la AOS con el fin de observar los resultados que arrojaban cada uno de ellos. La motivación de este estudio fue que en estudios previos los resultados cambiaban en función del método. Las técnicas que utilizaron fueron *k-means*, GMM, *fuzzy C-means* y *clustering* jerárquico aglomerativo. De nuevo, pretendían obtener fenotipos relevantes ya que el IAH no capta la heterogeneidad fisiológica de la AOS. Para realizar el estudio utilizaron 42 variables continuas que se dividían en 9 dominios: *Heart Rate Variability* (HRV), arquitectura del sueño, saturación de oxígeno (SpO₂), movimientos periódicos de las piernas (*Periodic Limb Movement*, PLM), *arousals*, resultados del test de vigilancia psicomotora (*Psychomotor Vigilance Test*, PVT), respiración, antropometría y cuestionarios. Las métricas de la HRV utilizadas fueron: media de los intervalos RR, desviación estándar de los intervalos RR (*Standard Deviation of RR intervals*, SDRR), raíz cuadrada de la media de las diferencias sucesivas entre intervalos RR (*Root Mean Square of Successive Differences*, RMSSD), porcentaje de intervalos RR consecutivos que difieren más de 50 ms (*Percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms*, pRR50) y el cociente entre las potencias espectrales en bandas de baja y alta frecuencia (*Low Frequency / High Frequency ratio*, LF/HF ratio). En todos los métodos obtuvieron 5 *clusters* consistentes. No obstante, este trabajo no utilizó la HRV de manera exclusiva sino que la combinó con otros parámetros polisomnográficos y clínicos. De este modo, hasta la fecha no existen

estudios que hayan empleado únicamente la HRV para el fenotipado de la AOS, lo que abre la puerta a explorar esta aproximación como hipótesis principal de este TFG.

1.5 Hipótesis y objetivos

1.5.1 Hipótesis

En este TFG se plantea la hipótesis de que, a partir exclusivamente del análisis de la señal de HRV, es posible identificar fenotipos que tengan una utilidad clínica relevante utilizando técnicas de aprendizaje no supervisado, concretamente de *clustering*.

1.5.2 Objetivos

Objetivo principal

El objetivo principal de este TFG consiste en identificar fenotipos clínicamente relevantes utilizando algoritmos de *clustering* haciendo uso de características, tanto temporales como frecuenciales, de la señal de HRV

Objetivos específicos

Para lograr el objetivo principal del trabajo, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Realizar una revisión bibliográfica de las técnicas de *clustering*, conociendo en profundidad los diferentes enfoques que existen.
- Extraer las características temporales y frecuenciales de la señal de HRV.
- Seleccionar varios métodos de *clustering* y aplicarlos sobre las características de la señal.
- Identificar qué métodos arrojan mejores resultados en nuestro estudio.
- Identificar los sujetos que pertenecen a cada *cluster* y realizar un análisis estadístico de los *clusters* obtenidos para identificar aquellas variables de interés que arrojan diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Capítulo 2 - Sujetos y señales

2.1 Introducción

En este trabajo se ha empleado la base de datos pública *Sleep Heart Health Study* (SHHS). Este es un estudio de cohorte multicéntrico implementado por el National Heart, Lung, and Blood Institute, cuyo objetivo fue estudiar la relación entre trastornos del sueño y enfermedades cardiovasculares. Se puede consultar una descripción detallada del diseño del estudio original y su metodología en (Quan et al., 1997), y la base de datos está disponible públicamente bajo demanda en la plataforma *National Sleep Research Resource* (Zhang et al., 2018), a través del siguiente enlace: <https://sleepdata.org/datasets/shhs>. A partir de esta base de datos, se ha seleccionado un subconjunto de sujetos para analizar la señal de HRV con el objetivo de encontrar patrones fenotípicos en la AOS mediante métodos de *clustering*.

2.2 Población bajo estudio

Los sujetos utilizados en este estudio han sido un total de 2641 procedentes de la base de datos SHHS. Estos pacientes se han seleccionado dado que son aquellos que tienen registros polisomnográficos completos tanto en el momento inicial del estudio (SHHS1) como en una visita de seguimiento (SHHS2), por lo que se puede analizar cómo evolucionan las señales fisiológicas a lo largo del tiempo y ver si hay diferencias interindividuales y longitudinales relacionadas con la AOS.

Este conjunto de datos está compuesto por adultos mayores de 40 años de ambos sexos a los cuales se les realizaron estudios de sueño en su domicilio, recogiendo las señales fisiológicas pertinentes para realizar posteriormente estudios sobre la apnea del sueño y el riesgo cardiovascular. Los sujetos implicados en el estudio eran tanto enfermos como sanos, sin antecedentes de tratamiento para la apnea del sueño, sin traqueotomía y sin oxigenoterapia domiciliaria en el momento del estudio (Quan et al., 1997). En la Tabla 2.1 se presentan las características demográficas y clínicas de la cohorte en las dos visitas del estudio (SHHS1 y SHHS2), clasificadas según la severidad de la AOS determinada por el IAH (Slowik et al., 2025).

Característica	SHHS1				
	Total	AOS negativo (IAH < 5 e/h)	AOS leve (5 ≤ IAH < 15 e/h)	AOS moderada (15 ≤ IAH < 30 e/h)	AOS grave (IAH ≥ 30 e/h)
Sujetos (n)	2641 (100%)	477 (18.1%)	1033 (39.1%)	725 (27.5%)	406 (15.4%)
Edad (años)	62 [15]	57 [15.0]	62 [15.0]	65 [17.0]	65 [14.0]
Hombres (n)	1221 (46.2%)	114 (23.9%)	405 (39.2%)	424 (58.5%)	278 (68.5%)
IAH (e/h)	12.85 [16.17]	3.08 [2.01]	9.45 [4.91]	20.6 [6.37]	40.16 [16.43]
IMC (kg/m2)	27.6 [5.9]	25.4 [5.1]	27.3 [5.6]	28.5 [5.7]	30.2 [6.9]

Característica	SHHS2				
	Total	AOS negativo (IAH < 5 e/h)	AOS leve (5 ≤ IAH < 15 e/h)	AOS moderada (15 ≤ IAH < 30 e/h)	AOS grave (IAH ≥ 30 e/h)
Sujetos (n)	2641 (100%)	461 (17.5%)	983(37.2%)	707 (26.8%)	490 (18.6%)
Edad (años)	68 [16]	62 [16]	67 [15]	69 [15]	71 [14]
Hombres (n)	1221 (46.2%)	106 (23%)	394 (40.1%)	394 (55.7%)	327 (66.7%)
IAH (e/h)	13.5 [17.7]	2.9 [2.3]	9.6 [4.9]	20.8 [6.5]	41.6 [17.9]
IMC (kg/m2)	27.7 [6.2]	25.8 [5.1]	27.2 [5.7]	28.5 [5.8]	29.8 [6.6]

Tabla 2.1 Características demográficas y clínicas de la población bajo estudio en SHHS1 y SHHS2. Las variables continuas (edad, IAH, IMC) se expresan como mediana [rango intercuartílico]. Las variables categóricas (número de sujetos y sexo) se muestran como frecuencia (porcentaje). SHHS: *Sleep Heart Health Study*, AOS: apnea obstructiva del sueño, IAH: índice apnea-hipopnea, IMC: índice de masa corporal.

2.3 Características de la señal bajo estudio

En los registros polisomnográficos del estudio SHHS se registraron múltiples señales fisiológicas: electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma, flujo aéreo nasal-oral, SpO₂, ECG, etc. En este trabajo, se han empleado registros de ECG de los estudios SHHS1 y SHHS2, para posteriormente obtener la señal de HRV que se analizará. En ambos estudios se optó por una derivación bipolar, en la cual se colocaban dos electrodos, uno en la subclavícula derecha y el otro en la izquierda, y un tercer electrodo colocado en el torso, siguiendo las pautas de la *American Academy of Sleep Medicine* (Berry et al., 2020), como se muestra en la Figura 2.1 En cuanto al muestreo de los registros, ambos estudios se registraron a frecuencias de 125-250 Hz.

Además del estudio de esta señal, se han utilizado también un conjunto amplio de variables recopiladas de los pacientes durante el estudio original de SHHS. En concreto, se han seleccionado 74 variables que se consideran relevantes para realizar el fenotipado de la enfermedad. Las

variables seleccionadas pueden clasificarse en antropométricas, métricas cardiacas, factores sociodemográficos, índices de severidad de la AOS, métricas relacionadas con el sueño, antecedentes médicos, hábitos de vida y uso de medicación.

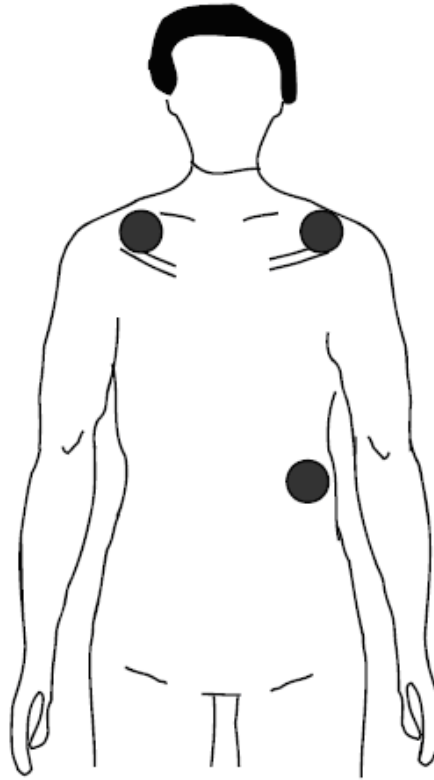


Figura 2.1 Colocación de electrodos para el registro de ECG en la PSG

Capítulo 3 - Métodos

3.1 Pre-procesado y extracción de HRV

Para obtener la señal de HRV es necesario realizar previamente un pre-procesado del ECG y una posterior extracción de HRV a partir del ECG procesado. El punto de partida del presente TFG fueron las señales de ECG ya pre-procesadas, habiéndose realizado la fase de pre-procesado del ECG por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid. No obstante, a continuación se explicará el procedimiento que se llevó a cabo.

El primer paso es eliminar los primeros y los últimos 15 minutos de los registros ECG, ya que suelen ser fragmentos ruidosos con una presencia elevada de artefactos. En este primer paso también nos aseguramos de que los registros duren al menos 3 horas, para que sean representativos del sueño (Martín Montero, 2024).

Para eliminar el ruido de la señal ECG se aplican dos filtros. Un filtro de mediana para eliminar el rizado del complejo QRS y de las ondas P y T y un filtro Butterworth paso-bajo de orden 5 y fase cero con frecuencia de corte 0.8 Hz y cuya finalidad es corregir la línea base, restando el resultado del filtro a la señal ECG original (Martín Montero, 2024).

Posteriormente, se realiza la detección del complejo QRS utilizando un algoritmo basado en la Transformada de Hilbert (Benitez et al., 2001). La transformada se aplica sobre la derivada de la señal ECG, obteniéndose una envolvente analítica que indica las zonas donde hay mayor probabilidad de encontrar picos R. La señal se divide en ventanas temporales adaptativas en las cuales se calcula el valor máximo de la transformada (de la envolvente) y el valor cuadrático medio. Haciendo uso de estos valores, se aplica un umbral dinámico para identificar las regiones que son candidatas a contener un pico R. Para seleccionar el pico R basta con buscar el máximo local en las regiones que superan el umbral. Si la separación entre dos picos R es < 0.2 segundos, es posible que uno de ellos haya sido confundido con una onda T; por ello, ambos picos son eliminados y se conserva el pico con mayor amplitud (Benitez et al., 2001; Martín Montero, 2024).

Tras la inspección visual de los ECGs contenidos en la base de datos, se detectó que era posible que la polaridad del ECG estuviese invertida, de manera que se tomaban los picos Q o S como si fueran picos R. Para solucionar este problema se comprueba la polaridad del ECG y, en

caso de que no sea correcta, se invierte el ECG y se vuelven a detectar los picos R con el algoritmo basado en la Transformada de Hilbert. La verificación de la polaridad de la señal se basa en una regla empírica derivada del conocimiento fisiológico de que la onda T suele ser positiva. Por tanto, si las ondas T son predominantemente negativas, se asume que la señal está invertida.

Para obtener la señal de HRV, se dividen los índices de las posiciones de los picos R obtenidos previamente entre la frecuencia de muestreo del ECG, para obtener los instantes temporales correspondientes. La construcción de esta señal se realiza, como se muestra gráficamente en la Figura 3.1 Construcción de la señal de HRV (Gómez Pilar, 2013) Figura 3.1, de la siguiente manera:

- En el eje de abscisas se representan los instantes temporales en los que ocurren los picos R.
- En el eje de ordenadas se representa el intervalo RR, que se calcula como la diferencia temporal entre un pico R y el anterior.

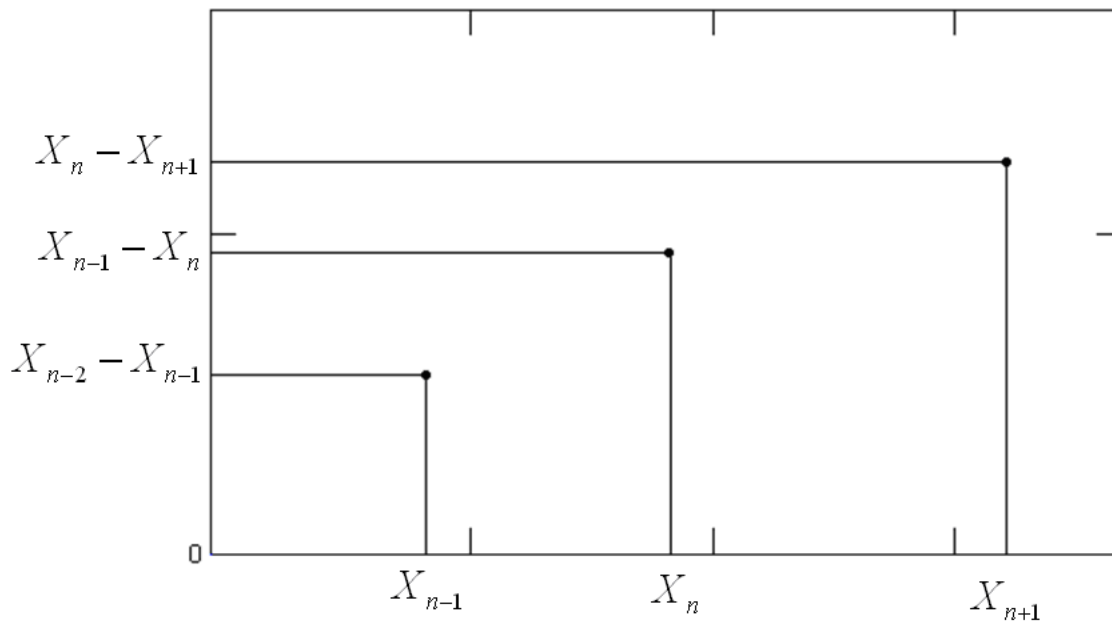


Figura 3.1 Construcción de la señal de HRV (Gómez Pilar, 2013)

Como se observa en la Figura 3.2, la señal de HRV obtenida tiene algunos latidos que son fisiológicamente imposibles. Estos han de ser eliminados, obteniéndose así los intervalos normal-a-normal (intervalos NN), y para ello se siguieron los siguientes criterios (Penzel et al., 2003), eliminando así:

- Intervalos RR fuera del rango fisiológico, es decir, inferiores a 0.33 segundos y superiores a 1.5 segundos.
- Intervalos RR cuya diferencia con el anterior intervalo era mayor a 0.66 segundos.

En la Figura 3.3 se muestra una señal de HRV libre de artefactos obtenida realizando los descartes mencionados anteriormente.

Por último, se realiza una interpolación de la señal para que esta esté muestreada de forma equiespaciada en el tiempo de manera que la obtención de los parámetros frecuenciales pueda realizarse (Gómez Pilar, 2013). En este trabajo, se realiza inicialmente una interpolación a 4 Hz mediante *splines* cúbicos. Sin embargo, se ha detectado empíricamente que, cuando los saltos en la señal son mayores de 2 segundos, esta interpolación puede generar una distorsión muy grande. Por ello, en esos tramos se corrige utilizando interpolación lineal, también a 4 Hz. Un ejemplo de señal de HRV interpolada utilizando la metodología mencionada anteriormente es la que se muestra en la Figura 3.4.

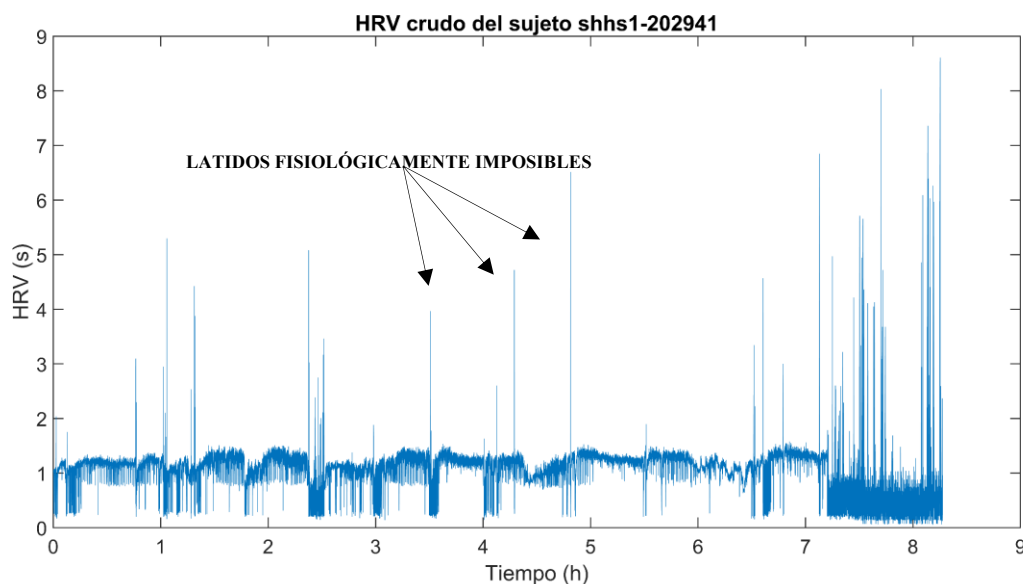


Figura 3.2 Señal de HRV con latidos fisiológicamente imposibles

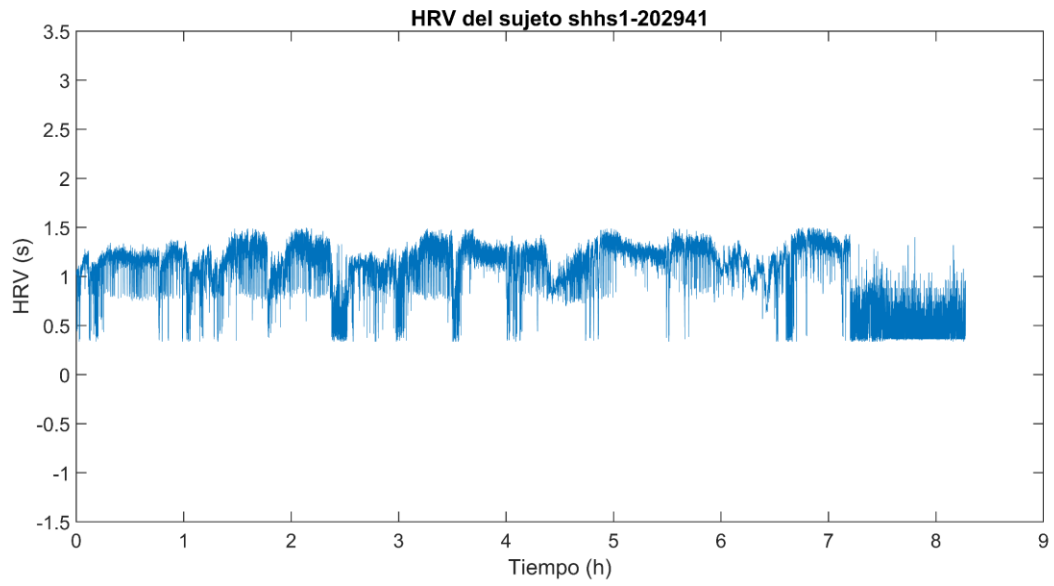


Figura 3.3 Señal de HRV limpia de artefactos

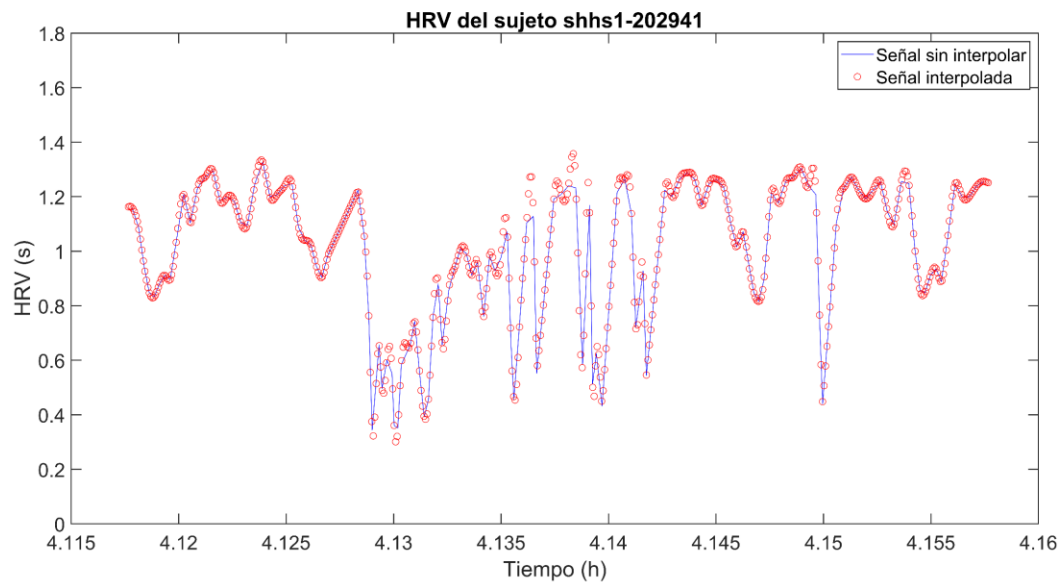


Figura 3.4 Fragmento de una señal de HRV libre de artefactos interpolada a 4 Hz

3.2 Extracción de características

Una de las etapas cruciales del presente TFG es realizar un análisis de la señal de HRV para el fenotipado de la apnea obstructiva del sueño. Así, la etapa de extracción de características de la señal nos permite representar de manera cuantitativa su comportamiento dinámico. Los parámetros numéricos que obtendremos en esta etapa nos permitirán posteriormente realizar el fenotipado de la enfermedad mediante métodos de *clustering*. Se extraerán características tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia, por lo que este apartado se dividirá en 2 subapartados.

3.2.1 Dominio temporal

En el dominio temporal se han calculado, haciendo uso de la señal de HRV limpia sin interpolar, diversas métricas para caracterizar la actividad autonómica que refleja la señal de HRV a lo largo de la noche. Estas características permiten cuantificar la variación de los intervalos entre latidos normales (intervalos NN), por lo que aportan información acerca de la fluctuación global de ritmo cardíaco y de los cambios rápidos a corto plazo (Shaffer & Ginsberg, 2017). En concreto, las métricas analizadas han sido las siguientes:

- **Desviación estándar de las medias de los intervalos NN** (*Standard Deviation of the Averages of NN intervals, SDANN*): se calcula dividiendo la señal en segmentos de 5 minutos, haciendo la media de los intervalos NN y calculando la desviación estándar de esas medias. Esta característica es útil para evaluar la variabilidad entre segmentos, por lo que se relaciona con la variabilidad a largo plazo de HRV (Shaffer & Ginsberg, 2017).
- **Índice de la desviación estándar de los intervalos NN** (*Standard Deviation of NN intervals Index, SDNNI*): en esta métrica se divide también la señal en segmentos de 5 minutos, en los cuales se calcula la desviación estándar de los intervalos NN y, posteriormente, se obtiene la media de esas desviaciones estándar. Es una medida que nos permite evaluar la variabilidad dentro de esos segmentos, por lo que capta cambios rápidos en HRV (corto plazo). En términos clínicos, refleja la influencia del SNA sobre HRV (Shaffer & Ginsberg, 2017).

- **Raíz cuadrada de la media de las diferencias sucesivas al cuadrado** (Root Mean Square of Successive Differences, *RMSSD*): para el cálculo de esta métrica primero se obtienen las diferencias entre intervalos NN consecutivos y, posteriormente, se elevan al cuadrado, se calcula la media de ellos y se extrae la raíz cuadrada de ese promedio. Indica la variabilidad latido a latido de la frecuencia cardíaca y es una medida robusta para analizar los cambios en HRV que están mediados por el nervio vago (estimulación parasimpática) (Shaffer & Ginsberg, 2017).
- **Porcentaje de pares de intervalos NN consecutivos que difieren en más de 50 milisegundos** (*Percentage of successive NN intervals that differ by more than 50 ms, pNN50*): como el nombre indica, esta medida es el porcentaje de intervalos NN adyacentes cuya diferencia es superior a 50 ms. Al igual que RMSSD, aporta información acerca de la variabilidad latido a latido que está relacionada con la modulación vagal (actividad parasimpática). No obstante, se suele preferir RMSSD ya que es una medida más robusta (Shaffer & Ginsberg, 2017).
- **Frecuencia cardíaca media** (*mean Heart Rate, mHR*): es el promedio de la frecuencia cardíaca en cada segmento analizado y se expresa en latidos por minuto (lpm). Se relaciona de manera inversa con la media de intervalos NN (mNN) (Martín Montero, 2024). Es una medida que aporta información vascular general (Palatini & Julius, 1997).

3.2.2 Dominio frecuencial

El análisis de las señales biomédicas en el dominio de la frecuencia es habitual para evaluar dicha señal, en nuestro caso HRV, en determinados rangos de frecuencia que se relacionan con procesos fisiológicos (Martín Montero, 2024). En este trabajo, se utilizó el método de Welch para obtener una estimación de la densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density*, PSD) a partir de la señal de HRV limpia e interpolada (a 4 Hz), como se indicó en el apartado 3.1.

3.2.2.1 Estimación espectral mediante el método de Welch

El enfoque utilizado para estimar la PSD de la señal de HRV ha sido el método de Welch, que se basa en el promedio de periodogramas calculados sobre segmentos solapados de la señal (Welch, 1967). Se utilizó una ventana Hamming de 1200 muestras (ventanas de 5 minutos a una

frecuencia de muestreo de 4 Hz) con un solapamiento del 50% y aplicando una transformada rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform*, FFT) de 2^{11} muestras en cada segmento. Por último, la PSD calculada se dividió por el área total bajo la curva de la PSD para normalizarla, obteniendo la PSD normalizada (PSDn). Esta normalización se realiza para facilitar la comparación entre sujetos ya que permite interpretar a la PSD como una distribución relativa de potencia en frecuencia (Martín Montero, 2024).

3.2.2.2 Bandas de frecuencia y extracción de características

El análisis frecuencial de la señal de HRV se realiza de acuerdo con una serie de bandas de frecuencia clásicas que se definen en base a la actividad normal del SNA. Estas bandas son (Malik et al., 1996):

- Banda de muy baja frecuencia (*Very Low Frequency*, VLF): 0 – 0.04 Hz.
- Banda de baja frecuencia (*Low Frequency*, LF): 0.04 – 0.15 Hz.
- Banda de alta frecuencia (*High Frequency*, HF): 0.15 – 0.4 Hz.

No obstante, en el contexto de la apnea obstructiva del sueño, se definen bandas de frecuencia alternativas que permiten captar mejor las alteraciones del SNA. Estas bandas, definidas en Martín-Montero et al., 2021 para sujetos pediátricos, han sido adaptadas para sujetos adultos y son:

- BWMS (equivalente a BW1): 0.0005 – 0.0045 Hz.
- BWOSA (equivalente a BW2): 0.011 – 0.0465 Hz.
- BWRes (equivalente a ABW3): ± 0.02 Hz alrededor del pico respiratorio dentro del rango HF (0.15 – 0.4 Hz).

Para caracterizar la actividad en estos rangos de frecuencia, se calculó la potencia relativa (*Relative Power*, RP), que es la suma de los valores de amplitud de la PSDn dentro de un rango de frecuencia específico. Las características espectrales extraídas en este trabajo son las que se definen en (Malik et al., 1996; Martín Montero, 2024):

- RP dentro de la banda VLF (RP_{VLF}): su significado fisiológico no está claramente definido, aunque podría estar relacionado con mecanismos de regulación lenta. No

obstante, el SNS podría influenciar en la magnitud y frecuencia de sus oscilaciones. Este parámetro está correlacionado con la *SDNN*.

- RP dentro de la banda LF (RP_{LF}): puede estar relacionado con la actividad del SNP, SNS y de los barorreceptores. También se relaciona con la *SDNN*.
- RP dentro de la banda HF (RP_{HF}): indica cambios en la frecuencia cardiaca causados por la respiración con relación a la actividad del SNP. Se correlaciona con *RMSSD*.
- Ratio LF/HF (LF / HF): se utiliza para evaluar el equilibrio entre el SNS y el SNP. Una disminución de este ratio se debe al aumento de la actividad parasimpática o a una disminución de la simpática, y viceversa.
- Potencia normalizada en LF (LF_n): se calcula como el cociente entre RP_{LF} y la suma de RP_{LF} y RP_{HF} . Se utiliza también para medir el equilibrio entre el SNS y el SNP. La normalización resalta con mayor claridad la activación conjunta y equilibrada de ambos sistemas.
- RP dentro de la banda BWMS (RP_{BWMS}): representa la actividad de la HRV dentro de esta banda. Está relacionada con la macro-estructura del sueño (Martín-Montero et al., 2021).
- RP dentro de la banda BWOSA (RP_{BWOSA}): representa la actividad de la HRV dentro de esta banda. Esta banda se ha relacionado con la repetición de los eventos apneicos en niños (Martín-Montero et al., 2021), y se ha adaptado aquí a la periodicidad de los eventos apneicos en adultos (Berry et al., 2020).
- RP dentro de la banda BWRes (RP_{BWRes}): representa la actividad de la HRV dentro de esta banda. Se ha relacionado con la actividad respiratoria durante el sueño, y es adaptativa a cada individuo, eliminando así la influencia de la edad (Martín-Montero et al., 2021).

3.3 Clustering

El objetivo de este TFG es realizar un fenotipado de la AOS mediante algoritmos de *clustering* aplicados exclusivamente sobre la señal del HRV. Como ya se ha comentado en la introducción, el *clustering* es un método dentro del campo de la minería de datos cuyo fin es formar

grupos o *clusters* a partir de los datos en función de las similitudes que hay entre ellos para poder clasificarlos (Ezugwu et al., 2022). Cuanto mayor sea la similitud intra-*cluster* y mayor sea la diferencia inter-*cluster*, mejor será el agrupamiento.

Hay diversos tipos de *clustering* por lo que, en el presente trabajo, se ha realizado el *clustering* haciendo uso de 4 métodos diferentes: *k-means*, DBSCAN, GMM y el Método de Ward. En función de los resultados obtenidos con cada uno de los métodos, se ha elegido el que mejores resultados ofrecía en nuestro contexto para realizar el fenotipado de la AOS.

Los datos utilizados para realizar el *clustering* han sido las características temporales y espectrales extraídas previamente de los 2641 sujetos, tanto del grupo SHHS1 como del grupo SHHS2. Antes de aplicar los algoritmos de agrupamiento, primero se ha llevado a cabo una normalización de los datos mediante estandarización y después se ha aplicado la técnica de Análisis de Componentes Principales (*Principal Component Analysis*, PCA).

El motivo de realizar una normalización de los datos es que las variables del conjunto de datos pueden tener medias, varianzas y escalas muy diferentes. Algunos métodos de *clustering* (Trebuna et al., 2014), así como el PCA (Hamina, 2024), pueden verse afectados por este motivo, ya que las variables que tienen una mayor escala tienden a dominar el análisis. La finalidad de normalizar es igualar la influencia de todas las variables para obtener resultados más representativos y comparables.

El PCA es una técnica que utiliza principios matemáticos para transformar un conjunto de variables correlacionadas en un nuevo conjunto de variables no correlacionadas llamadas componentes principales. El objetivo principal de esta técnica es reducir la dimensionalidad de los datos, conservando la mayor variabilidad posible (Mishra et al., 2017). En el presente trabajo, la reducción de dimensionalidad mediante PCA se ha aplicado únicamente para proyectar los resultados del *clustering* en un espacio bidimensional (Componente Principal 1 y Componente Principal 2), con el fin de facilitar la interpretación y visualización de los *clusters* previamente obtenidos.

3.3.1 K-Means

K-means es un algoritmo particional de *clustering*. Una de las principales características de estos algoritmos es que tiene que haber como mínimo un objeto o muestra en cada *cluster* y que cada uno de ellos debe pertenecer solo a un grupo, lo que se conoce como *clustering* duro (*hard clustering*) (Nerurkar et al., 2018). Estos algoritmos son semi-supervisados ya que el número de *clusters* es definido previamente. Las estrategias más conocidas para definir el número ideal de *clusters* son el método empírico, el método del codo y el método de la silueta (Nerurkar et al., 2018).

Al igual que el resto de los métodos particionales, *k-means* divide un conjunto de datos en distintos *clusters* y busca minimizar el error cuadrático entre cada punto de datos y la media de su *cluster* correspondiente, denominado centroide. Luego, cada punto de datos es asignado al centroide más cercano (Ikotun et al., 2023). Si representamos un conjunto de datos:

$$X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}, \quad x_i \in R^d \quad (3.1)$$

Este conjunto de datos es dividido en k *clusters*:

$$C = \{c_1, c_2, \dots, c_k\} \quad (3.2)$$

Como se ha mencionado anteriormente, el algoritmo *k-means* busca minimizar la suma total de errores cuadráticos intra-cluster para cada *cluster*, por lo que la función objetivo $J(C)$ es:

$$J(C) = \sum_{j=1}^k \sum_{x_i \in c_j} \|x_i - \mu_j\|^2 \quad (3.3)$$

Donde μ_j es el centroide de cada *cluster* y $\|x_i - \mu_j\|^2$ es la distancia euclidiana al cuadrado entre el punto x_i y el centroide μ_j .

$$\mu_j = \frac{1}{|c_j|} \sum_{x_i \in c_j} x_i \quad (3.4)$$

Donde c_j es el número de puntos en el *cluster* j .

El procedimiento es el siguiente: inicialmente se selecciona de manera aleatoria un número determinado de puntos del conjunto de datos que servirán como centroides iniciales. Después, se evalúa la distancia que hay entre cada dato y los centroides calculados anteriormente, y cada punto se asigna al *cluster* cuyo centroide este más cerca. Posteriormente, se calcula los nuevos centroides para cada *cluster* en función de los puntos que contiene. Este proceso se repite de manera iterativa hasta que los *clusters* no cambien más (Ikotun et al., 2023).

Elección número óptimo de *clusters*

El método del codo ha sido el elegido para la elección del número óptimo de *clusters*. Mediante este método, se selecciona como valor óptimo aquel número en el que añadir más *clusters* deja de mejorar significativamente el rendimiento del modelo (Cui, 2020).

Este método consiste en aplicar *k-means* para distintos valores de k y calcular, para cada uno, la función objetivo $J(C)$ definida en la ecuación 3.3, que es la suma total de errores cuadráticos intra-cluster para cada *cluster*. A medida que se incrementa k , el valor de $J(C)$ disminuye porque los puntos de cada *cluster* están más cerca de su centroide. A pesar de que el error disminuya con el aumento de k , esto no significa que siempre implique una mejora significativa en la calidad del agrupamiento. El objetivo es buscar un equilibrio entre complejidad del modelo y calidad del agrupamiento (Cui, 2020).

Una vez aplicado *k-means* para cada valor de k , este método propone representar los valores de k frente a su correspondiente error y buscar el punto donde la disminución de este comienza a estabilizarse, es decir, identificar el punto de inflexión de la gráfica, como se observa en la Figura 3.5 (Cui, 2020).

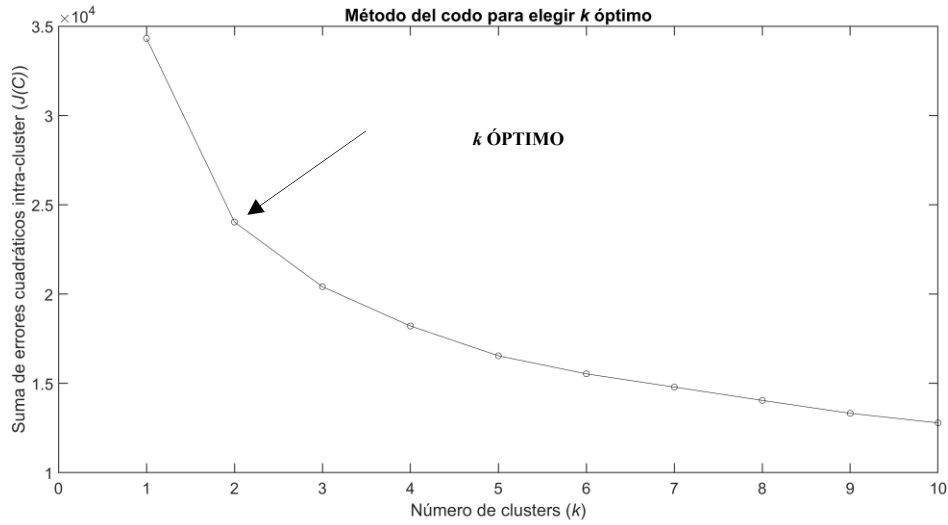


Figura 3.5 Gráfica Método del codo

3.3.2 DBSCAN

DBSCAN es un método de *clustering* basado en densidad en el cual los datos se agrupan en función de la densidad local de los puntos. Los puntos que tienen muchos vecinos cercanos son agrupados en un mismo *cluster* mientras que los que no tienen vecinos cercanos dentro de un cierto radio se consideran como valores atípicos (*outliers*) (Sarang, 2023).

Este método presenta dos ventajas: es robusto frente a los valores atípicos y no requiere definir previamente el número de *clusters*, lo que es muy útil si se desconoce la estructura subyacente de los datos (Sarang, 2023).

En este algoritmo, los puntos del conjunto de datos se clasifican en tres categorías, como se refleja en Figura 3.6: puntos núcleo (*core point*), puntos frontera (*border point*) y puntos de ruido (*noise point*). Para ello, se definen dos parámetros clave: ϵ (radio de vecindad) y *minPts* (mínimo número de vecinos requeridos). Un punto se considera núcleo cuando tiene al menos *minPts* vecinos dentro de su radio ϵ . Un punto de borde es aquel que se encuentra dentro del radio ϵ de otro punto núcleo pero que no cumple por sí mismo la condición de núcleo (es decir, tiene menos de *minPts* vecinos). Por último, si un punto no tiene ningún otro punto dentro del radio ϵ , es considerado punto de ruido o outlier (Sarang, 2023).

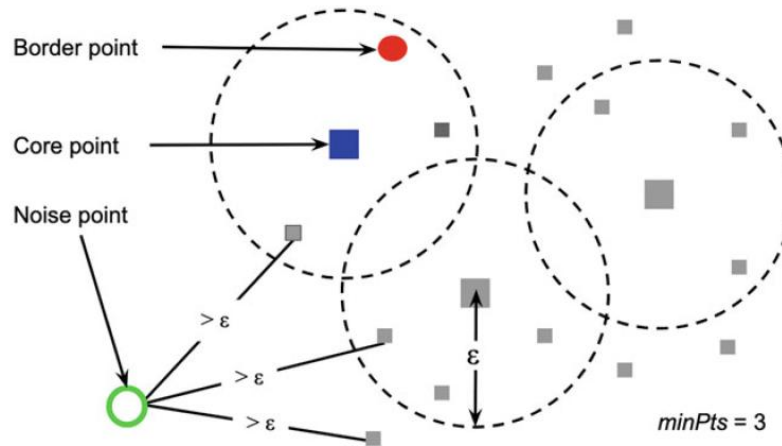


Figura 3.6 Representación de los tipos de puntos en el algoritmo DBSCAN (Sarang, 2023)

Para construir los *clusters*, DBSCAN se basa en los conceptos de alcanzabilidad y conectividad por densidad. Un punto se considera directamente alcanzable desde un núcleo si se encuentra dentro de su radio de vecindad ϵ . Si existe una secuencia de puntos núcleo que conecta un punto inicial p con otro punto q , se dice que q es alcanzable por densidad desde p , incluso si q no es un punto núcleo (Sarang, 2023). La conectividad por densidad permite definir la extensión de un *cluster*: dos puntos se consideran conectado por densidad si ambos son alcanzables desde un tercer punto común. Esta relación de conectividad permite identificar los límites de un *cluster* ya que todos los puntos conectados por densidad entre si forman parte del mismo *cluster*. Además, cualquier punto que sea alcanzable por densidad desde el *cluster* se incorpora a él (Sarang, 2023).

Las etapas del algoritmo, por tanto, son las siguientes (Sarang, 2023):

1. Establecer los parámetros ϵ y $minPts$.
2. Seleccionar aleatoriamente un punto del conjunto de datos.
3. Si este punto cumple la condición de núcleo, se comienza a formar un nuevo *cluster*.
4. Los puntos vecinos que también sean núcleo se agregan al mismo *cluster*.
5. El *cluster* se amplía de manera recursiva aplicando el mismo procedimiento.
6. El proceso finaliza cuando se hayan evaluado todos los puntos.

Algunos puntos que inicialmente han sido clasificados como *outliers*, pueden incorporarse a algún *cluster* si posteriormente se verifica que son alcanzables por densidad desde una región densa (Sarang, 2023).

Elección de los parámetros *minPts* y ε

Uno de los parámetros que hay que definir previamente en este algoritmo de *clustering* es *minPts*. Este representa el número mínimo de puntos necesarios, incluyéndose a sí mismo, dentro de un radio determinado, para que se le considere un punto núcleo. La elección del valor de este parámetro se ha determinado siguiendo una heurística propuesta por Sander et al., 1998, quienes recomiendan establecerlo en función de la dimensionalidad del conjunto de datos. En concreto proponen el valor de $minPts = 2 * dimensión$. Por lo tanto, como nuestra base de datos son las características temporales, que son 5, y espectrales, que son 8, la dimensión es 13 y *minPts* es 26.

Por otro lado, para calcular el valor de ε se ha utilizado la técnica del gráfico de distancias *k*-vecinas ordenadas (*sorted k-distance plot*). En este gráfico, se observa la transición entre puntos de baja y alta densidad. En nuestro caso, para cada punto del conjunto de los datos, se calcula la distancia al *k*-ésimo vecino más cercano, siendo *k* nuestro valor previamente definido como *minPts*. Las distancias obtenidas se ordenan de forma descendente, generando una curva en la que los valores más altos, considerados como ruido, aparecen al inicio, y están seguidos de valores menores que representan zonas más densas, es decir, posibles *clusters*. Esta técnica fue propuesta originalmente por Ester et al., 1996 como un método visual para estimar un valor apropiado de ε .

Estas distancias se representan en un gráfico en el que en el eje X se tienen los índices de los puntos ordenados y en el eje Y los valores de las distancias correspondientes. La curva desciende de manera muy brusca en una primera fase y seguidamente aparece una zona más estable denominada valle. En este gráfico, se puede identificar un punto umbral que se corresponde con la máxima distancia del *cluster* menos denso que aún debe considerarse como parte del agrupamiento. Este punto se toma como valor óptimo de ε .

En la Figura 3.7, este umbral se representa como el primer punto del valle, es decir, el punto inmediatamente posterior al descenso brusco. En este punto se pasa del conjunto de puntos considerados como ruido a aquellos que forman los *clusters*. La elección del punto umbral se ha hecho de manera interactiva, eligiendo el punto en el que previsiblemente empezaba el valle.

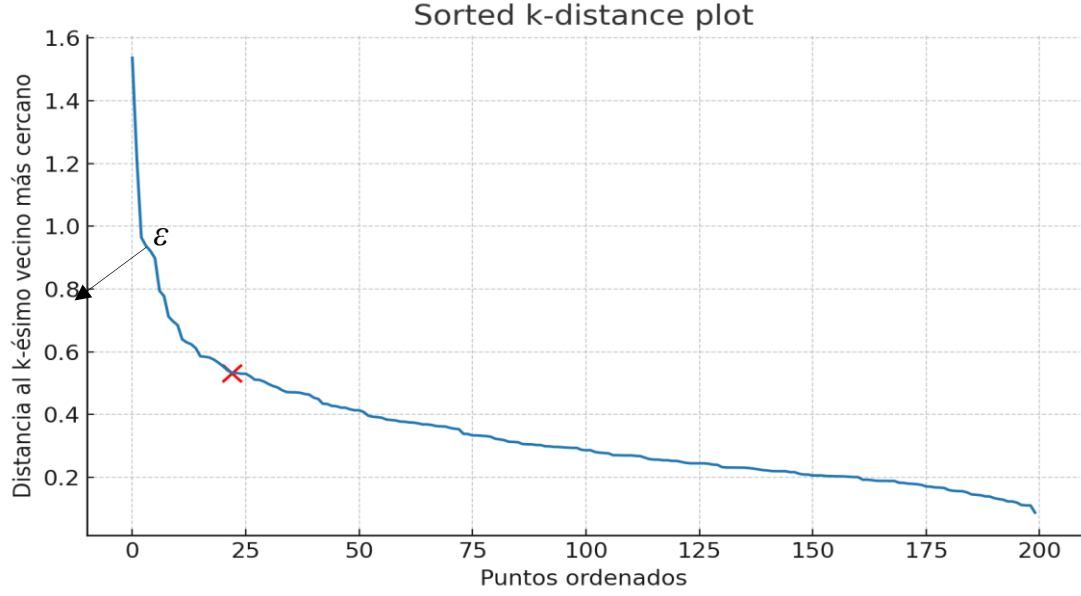


Figura 3.7 Gráfico de k -distancia para la estimación del parámetro ε en DBSCAN (OpenAI, 2025)

3.3.3 GMM

El *clustering* mediante un modelo de GMM utiliza un enfoque probabilístico que permite agrupar los datos en *clusters* asumiendo que los datos fueron generados por una combinación de varias distribuciones normales. Cada punto de los datos tiene una probabilidad de pertenecer a cada *cluster*, lo que permite una asignación más flexible respecto de algoritmos como *k-means*, que realizan clasificaciones más estrictas (Bishop, 2006).

Para modelar este proceso, GMM introduce una variable latente que representa a qué *cluster* pertenece cada observación, aunque no se conoce de forma explícita. La distribución total de los datos se modela como una combinación lineal de varias distribuciones normales o gaussianas (una por *cluster*), cada una con su propia media y matriz de covarianza (Bishop, 2006). Esta mezcla se representa mediante la siguiente ecuación:

$$p(x) = \sum_{k=1}^K \pi_k \mathcal{N}(x \mid \mu_k, \Sigma_k) \quad (3.5)$$

Donde π_k es el peso del *cluster* k , y $\mathcal{N}(x \mid \mu_k, \Sigma_k)$ es la densidad de la distribución normal correspondiente. μ_k y Σ_k son la media y la matriz de covarianza del *cluster* k .

El algoritmo *Expectation-Maximitation* (EM) se utiliza para ajustar los parámetros. Es un proceso iterativo que alterna entre dos pasos:

1. Calcular las probabilidades de que cada punto pertenezca a cada *cluster* (paso de expectación).
2. Actualizar los parámetros (π_k , μ_k y Σ_k) de las distribuciones en función de esas probabilidades (paso de maximización).

Cada iteración de este algoritmo mejora la verosimilitud del modelo y este proceso se repite hasta que los cambios son mínimos (Bishop, 2006).

3.3.4 Método de Ward

El último algoritmo que se ha aplicado en este trabajo ha sido un método de *clustering* jerárquico, el método de Ward. El *clustering* jerárquico agrupa los datos en una estructura jerárquica, representada mediante un dendrograma (Figura 3.8), que muestra cómo y cuándo se combinan los *clusters* en función de su similitud (Joshua Noble, 2024).

Este tipo de *clustering* se divide en dos enfoques principales: el aglomerativo, que parte considerando cada elemento como un *cluster* individual y los va fusionando sucesivamente, y el divisivo, que comienza con todos los datos en un solo *cluster*, y los va separando hasta formar *clusters* individuales (Hair et al., 2019).

Una forma de medir la similitud entre *clusters* es a través de la distancia entre ellos. Según cómo se defina esta distancia, existen distintos métodos aglomerativos (Hair et al., 2019):

- *Single linkage*: usa la distancia mínima entre los puntos más próximos de dos *clusters*.
- *Complete linkage*: toma la distancia máxima entre los puntos más alejados de dos *clusters*.
- *Average linkage*: usa la media de todas las distancias entre los pares de puntos de ambos *clusters*.
- Método del centroide: mide la distancia entre los centroides de cada *cluster*.

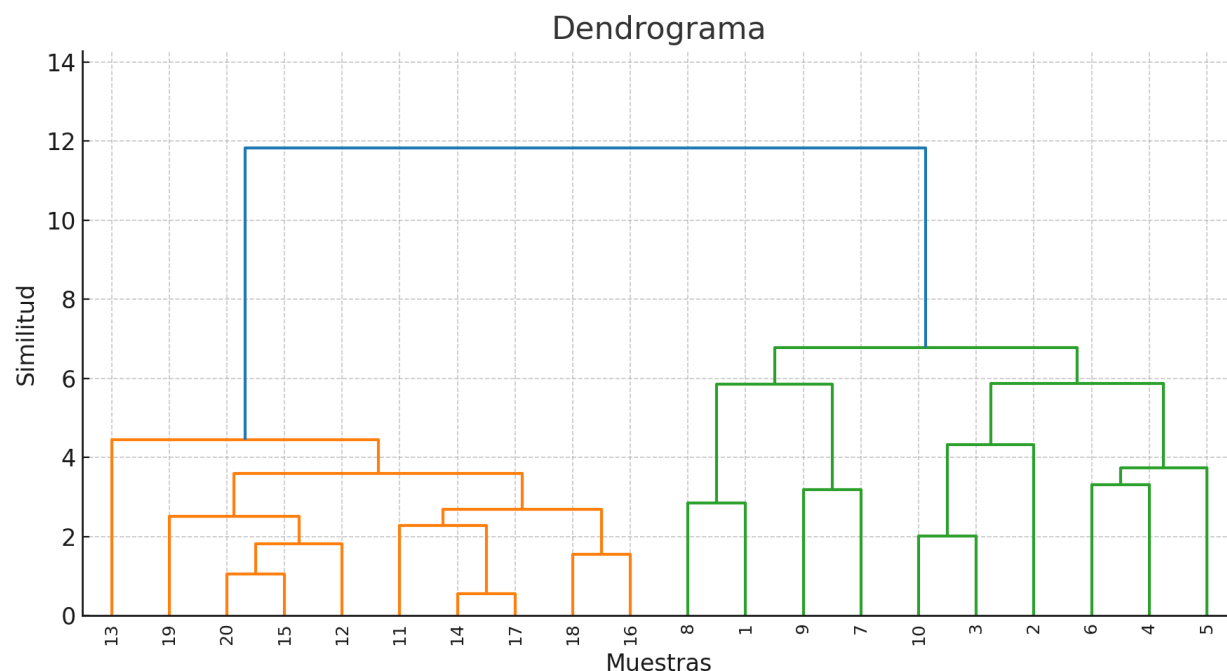


Figura 3.8 Dendrograma (OpenAI, 2025)

Sin embargo, en este trabajo no se ha escogido ninguno de estos métodos, se ha escogido el método de Ward. En lugar de basarse en distancias, busca minimizar la varianza interna de los grupos al fusionarlos, es decir, se fusionan aquellos *clusters* cuya unión produzca el menor incremento posible de la suma de cuadrados intra-cluster (Penn State University, 2024). La selección del método de Ward está respaldada por su uso en estudios previos (Bailly et al., 2016) (Ida et al., 2022), en los que se aplicaba este método para realizar el fenotipado clínico de la AOS. Ambos estudios abordan la heterogeneidad clínica de los pacientes con AOS con el objetivo de identificar fenotipos más precisos, lo que permitiría mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento de esta enfermedad.

3.4 Análisis estadístico

Una vez extraídas las características tanto de SHHS1 como de SHHS2, y aplicado los algoritmos de *clustering* a dichas características para obtener diferentes subgrupos de pacientes, es necesario realizar un análisis estadístico. Este nos servirá para ver si encontramos diferencias significativas entre las características temporales y espectrales de SHHS1 respecto de las de SHHS2. También se debe analizar si hay diferencias significativas en las características

antropométricas, métricas cardíacas, factores sociodemográficos, índices de severidad de la AOS, métricas relacionadas con el sueño, antecedentes médicos, hábitos de vida y uso de medicación de los *clusters* obtenidos, por un lado de SHHS1 y, por otro lado, de SHHS2. Esto nos será útil para escoger qué método ofrece mejores resultados para realizar la discusión final de los fenotipos encontrados en función de los *clusters*.

Para realizar los análisis estadísticos correspondientes se han utilizado estadísticos descriptivos y representaciones gráficas mediante *boxplots*, así como pruebas estadísticas basadas en el *p*-valor, como el test de Wilcoxon o el test U de Mann-Whitney. También se han utilizado métricas de concordancia como el índice kappa de Cohen.

3.4.1 Estadísticos descriptivos y representación gráfica

Para realizar el análisis descriptivo de los datos, se utilizaron diversos estadísticos que nos proporcionaron una visión detallada de las características principales del conjunto de datos.

Para las variables continuas se calcularon los siguientes estadísticos:

- Mediana: es una medida de tendencia central que divide el conjunto de datos en dos partes iguales. Es decir, es el valor central del conjunto ordenado de observaciones de la variable (Posada Hernández, 2016).
- Rango intercuartílico (*Interquartile Range*, IQR): es una medida de dispersión que representa el rango en el que se encuentra el 50% central de los datos. Se calcula como la diferencia entre el tercer cuartil (Q3) y el primer cuartil (Q1) (Posada Hernández, 2016).

Para las variables discretas se calculó el siguiente estadístico:

- Proporción relativa: es una medida que indica la frecuencia de una categoría en relación con el total de observaciones (Posada Hernández, 2016). Se puede expresar en porcentaje o como valor entre 0 y 1.

Una vez calculados los estadísticos, se pueden realizar representaciones gráficas haciendo uso de ellos:

Las variables continuas se representaron mediante *boxplots*. Estos diagramas permiten visualizar la distribución de los datos, mostrando la mediana, los cuartiles (la caja se corresponde con el IQR) y los posibles *outliers*. Es útil para comparar la simetría y la dispersión de distintas variables o grupos (Martínez González et al., 2018).

Por otro lado, las variables discretas se representan mediante gráficos de barras apiladas que permiten representar de manera visual la proporción relativa de cada categoría dentro de los *clusters* (Posada Hernández, 2016).

3.4.2 Evaluación de supuestos para inferencia estadística

Para hacer uso de los test estadísticos es fundamental evaluar si se cumplen o no dos conceptos fundamentales: la normalidad del conjunto de datos y la homogeneidad de varianzas u homocedasticidad entre los grupos comparados.

Test de Lilliefors: nos permite comprobar si el conjunto de datos sigue una distribución normal, y lo hace estimando dicha distribución sin necesidad de conocer sus parámetros (Lilliefors, 1967). Se estableció un umbral de significación $\alpha = 0.05$ por lo que, si el p -valor obtenido es < 0.05 , existen evidencias suficientes para rechazar la hipótesis de normalidad.

Test de Levene: nos permite comprobar si los grupos son homocedásticos, es decir, si sus varianzas son homogéneas. Esta prueba permite evaluar si muestras diferentes tienen varianzas similares desde un punto de vista estadístico (Levene, 1960). Se estableció un umbral de significación $\alpha = 0.05$, por lo que un p -valor < 0.05 indica una evidencia suficiente para rechazar la hipótesis de homocedasticidad.

3.4.3 Pruebas estadísticas de hipótesis

Para verificar las diferencias entre grupos se han utilizado las siguientes pruebas estadísticas: el test de Wilcoxon y el test U de Mann-Whitney.

Test de Wilcoxon: es una prueba no paramétrica, lo que significa que no requiere que el conjunto de datos cumpla los supuestos de normalidad y homocedasticidad. Se utiliza para

muestras pareadas o dependientes y permite determinar si existe una diferencia significativa en las características o variables entre dos grupos (Wilcoxon, 1945). El test se ha llevado a cabo bajo un nivel de significación $\alpha = 0.05$ y, por lo tanto, un p -valor < 0.05 rechaza la hipótesis nula y hay diferencias significativas en la variable bajo estudio. En este trabajo, esta prueba ha sido utilizada para contrastar características de SHHS1 y SHHS2.

Test de U de Mann-Whitney: es una prueba no paramétrica utilizada para observaciones no pareadas o independientes y sirve para determinar si existen o no diferencias significativas entre dos grupos (Mann & Whitney, 1947). Se ha fijado un nivel de significación $\alpha = 0.05$, por tanto, un p -valor < 0.05 indica que sí que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en dicha variable. En este trabajo, esta prueba se ha utilizado para comparar los *clusters* obtenidos mediante algunos de los métodos de agrupamiento.

3.4.4 Corrección del error por comparaciones múltiples

En el análisis estadístico de los *clusters* obtenidos se realizan un gran número de comparaciones, lo que puede conducir a que aumente la probabilidad de obtener falsos positivos, es decir, que se detecten diferencias significativas cuando realmente no las hay. En estadística, el concepto que se utiliza para describir esta problemática se denomina error tipo 1.

Para mitigar este problema, se aplican correcciones estadísticas como Bonferroni o la tasa de descubrimiento falso (*False Discovery Rate*, FDR), que se puede controlar con varios procedimientos y, en este trabajo, se empleó el de Benjamini-Hochberg. Se utilizó FDR en lugar de Bonferroni porque muestra un buen balance entre errores tipo I y tipo II, al controlar la proporción de falsos positivos sin reducir en exceso la potencia estadística, a diferencia del segundo que tiene a ser más conservador (Benjamini & Hochberg, 1995; Narum, 2006). Además, el número de comparaciones era muy elevado por lo que, en estas situaciones, se prefiere el uso de FDR al ser menos conservador.

FDR es un método que se utiliza para calcular la proporción esperada de falsos positivos entre el número total de resultados significativos. Es decir, si $Q = \frac{FP}{FP+VP}$, es decir, la proporción

de diferencias significativas indicadas como falsas entre el total de diferencias significadas indicadas, FDR es el valor esperado de Q (Benjamini & Hochberg, 1995).

En nuestro estudio, se utilizó el método de Benjamini-Hochberg (BH), que controla la FDR a nivel del umbral de significación α , fijado en 0.05 para este estudio. Este procedimiento consiste en (Benjamini & Hochberg, 1995):

1. Ordenar de menor a mayor todos los p -valores obtenidos con el test U de Mann-Whitney.
2. Calcular los umbrales BH para cada posición i :

$$Umbral_i = \frac{i}{m} * \alpha \quad (3.6)$$

siendo m el número total de p -valores.

3. Comparar todos los p -valores con su correspondiente umbral:

$$p - valor_i \leq Umbral_i \quad (3.7)$$

4. Encontrar el p -valor más grande que cumple la condición anterior. Todos los anteriores serán considerados como significativos.

3.4.5 Métricas de concordancia

Por último, se ha utilizado una métrica de concordancia, el índice kappa de Cohen (k). Esta medida estadística se utiliza para medir el grado de coincidencia entre dos evaluadores de elementos categóricos o clasificados. La principal diferencia con la medida del porcentaje de concordancia es que k tiene en cuenta la posibilidad de que el acuerdo se produzca por casualidad (Warrens, 2008).

El índice kappa de cohen se calcula mediante la siguiente fórmula (Sim & Wright, 2005):

$$k = \frac{P_0 - P_c}{1 - P_c} \quad (3.8)$$

Donde P_0 es la proporción de coincidencias observadas y P_c es la proporción de coincidencias esperados por azar.

A continuación, se presenta la Tabla 3.1 que refleja la interpretación de los valores de este índice, que se ha realizado siguiendo (Landis & Koch, 1977), y que establecen la relación entre el valor de la métrica y el grado de concordancia.

En este trabajo esta métrica se ha utilizado para estudiar el grado de coincidencia entre las etiquetas de los sujetos obtenidas al aplicar los *clustering* con 2 métodos distintos.

Índice kappa de Cohen	Grado de concordancia
< 0.00	Nulo
0.00 - 0.20	Leve
0.21 – 0.40	Aceptable
0.41 – 0.60	Moderado
0.61 – 0.80	Notable
0.81 – 1.00	Casi perfecto / Excelente

Tabla 3.1 Interpretación del índice kappa de Cohen según el grado de concordancia

Capítulo 4 - Resultados

4.1 Análisis descriptivo de las características de HRV

Se ha realizado en primer lugar un análisis descriptivo de las características de la señal de HRV detalladas en el apartado anterior en el que se comparan los dos registros temporales diferentes que tenemos de la base de datos SHHS, es decir, SHHS1 y SHHS2.

Para saber que test estadístico utilizar, primero se verificó si se podía asumir normalidad y homocedasticidad utilizando el Test de Lilliefors y el Test de Levene respectivamente. Los resultados fueron negativos en la mayoría de las características por lo que no se podía asumir ninguna de las dos. Tras comprobar que los datos no cumplían los criterios de normalidad y homocedasticidad, se ha aplicado el Test de Wilcoxon, que es no paramétrico y se utiliza cuando las muestras son pareadas, sobre las características de SHHS1 y de SHHS2. Como apoyo al análisis, se representaron los datos mediante *boxplots* para cada característica y se calculó la mediana y el IQR. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 4.1.

Característica	SHHS1	SHHS2	<i>p</i> -valor
<i>SDANN</i>	0.073 [0.041]	0.108 [0.080]	< 0.05
<i>SDNNI</i>	0.068 [0.037]	0.073 [0.043]	< 0.05
<i>RMSSD</i>	0.067 [0.051]	0.087 [0.060]	< 0.05
<i>pNN50</i>	0.060 [0.085]	0.087 [0.098]	< 0.05
<i>mHR</i>	66.609 [11.482]	68.810 [12.248]	< 0.05
<i>RP_{VLF}</i>	0.487 [0.228]	0.396 [0.234]	< 0.05
<i>RP_{LF}</i>	0.228 [0.073]	0.222 [0.065]	< 0.05
<i>RP_{HF}</i>	0.196 [0.130]	0.248 [0.138]	< 0.05
<i>LF/HF</i>	1.148 [0.809]	0.895 [0.522]	< 0.05
<i>LFn</i>	0.534 [0.167]	0.472 [0.139]	< 0.05
<i>RP_{BWMS}</i>	0.094 [0.057]	0.084 [0.062]	< 0.05
<i>RP_{BWOSA}</i>	0.283 [0.126]	0.230 [0.124]	< 0.05
<i>RP_{BWRes}</i>	0.003 [0.002]	0.003 [0.001]	< 0.05

Tabla 4.1 Resumen de características de HRV de la población SHHS1 y SHHS2. Mediana e IQR de cada característica por separado. HRV: variabilidad del ritmo cardíaco, IQR: rango intercuartílico.

Analizaremos primero las características temporales. Todas ellas han mostrado diferencias estadísticamente significativas (p -valor < 0.05). Además, la mediana de todos los parámetros de SHHS2 ha aumentado respecto de SHHS1. Por último, todos los IQR han sido también mayores en SHHS2, lo que refleja que en estos datos hay una mayor dispersión.

En cuanto a las características espectrales, de nuevo todas muestran diferencias estadísticamente significativas, aunque en este caso las variaciones en la mediana y en el IQR son distintas. La mediana de los parámetros RP_{VLF} , RP_{LF} , LF/HF , LFn , RP_{BWMS} , RP_{BWOSA} es mayor en los sujetos SHHS1 que en los sujetos SHHS2, mientras que el IQR no presenta apenas diferencias notables. Por otro lado, la mediana de RP_{HF} aumenta en SHHS2 en comparación con SHHS1. Por último, RP_{BWRes} no mostró un cambio en su mediana, pero sí una ligera reducción en el rango intercuartílico.

En la Figura 4.1 se observa que los IQR de las características temporales en el grupo SHHS2 son más amplios que en SHHS1, lo que indica que la dispersión de los datos en el segundo grupo es mayor. Además, vemos que la distribución de los valores de SHHS2 se ha desplazado hacia valores superiores, evidenciando un aumento global de las características temporales de HRV en el segundo grupo.

En la Figura 4.2 se observa que las únicas dos características espectrales en las que la distribución de los datos muestra valores mayores en SHHS2 son RP_{HF} y RP_{BWRes} . En el caso de la primera, además, se observa un aumento en los valores de la distribución en el grupo SHHS2 respecto de SHHS1. Del mismo modo, no se observan apenas diferencias en el tamaño de las cajas, lo que indica que la dispersión de los datos de ambos grupos es similar.

En conclusión, podemos afirmar que todas las características de HRV calculadas presentan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos SHHS1 y SHHS2.

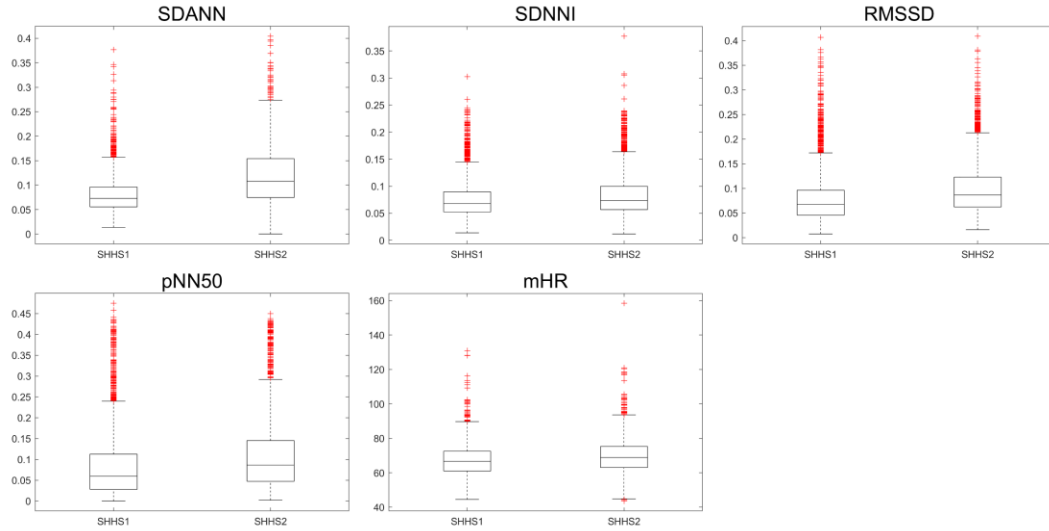


Figura 4.1 Boxplots de características temporales de la población SHHS1 y SHHS2

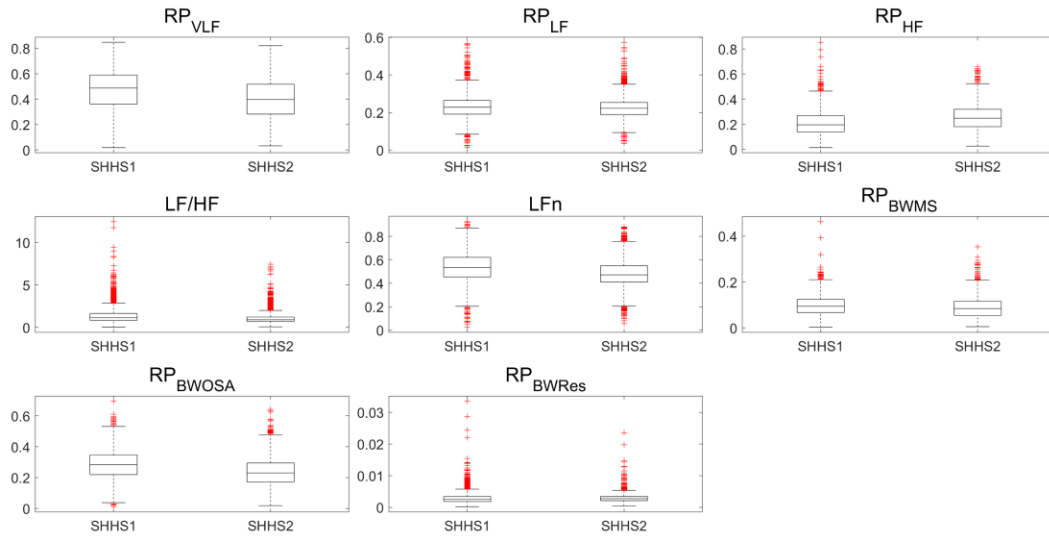


Figura 4.2 Boxplots de características frecuenciales de la población SHHS1 y SHHS2

4.2 Métodos de *clustering*

Una vez extraídas las características de la señal de HRV, el siguiente paso fue aplicar los métodos de *clustering*. Como se ha comentado previamente, se aplicaron 4 métodos de *clustering* sobre ellas: *k-means*, DBSCAN, GMM y el método de Ward. En este apartado se presentan los resultados obtenidos con estos métodos al aplicarlos sobre las características de los grupos SHHS1

y SHHS2. Se utilizaron los datos normalizados para aplicar los métodos de *k-means*, DBSCAN y Ward, ya que en los tres se calculan distancias. Por otro lado, se aplicó GMM sobre los datos sin normalizar. Por último, como ya se ha detallado en el apartado de metodología, la representación se hizo utilizando la técnica de PCA, proyectando las dos primeras componentes principales.

4.2.1 Resultados de clustering en SHHS1

K-means

Antes de aplicar *k-means*, se aplicó el método del codo para calcular el número óptimo de *clusters*. En la Figura 4.3 se observa la representación de dicho método, en la cual vemos que el codo se encuentra en $k = 2$.

Una vez determinado el número óptimo de *clusters*, se ha aplicado el método de *k-means*, cuyos resultados se visualizan en la Figura 4.4. Se obtienen dos grupos claramente diferenciados en función de las características de HRV extraídas. El *cluster* 1 (azul) cuenta con 954 sujetos (36%) y el 2 (rojo) con 1687 sujetos (64%).

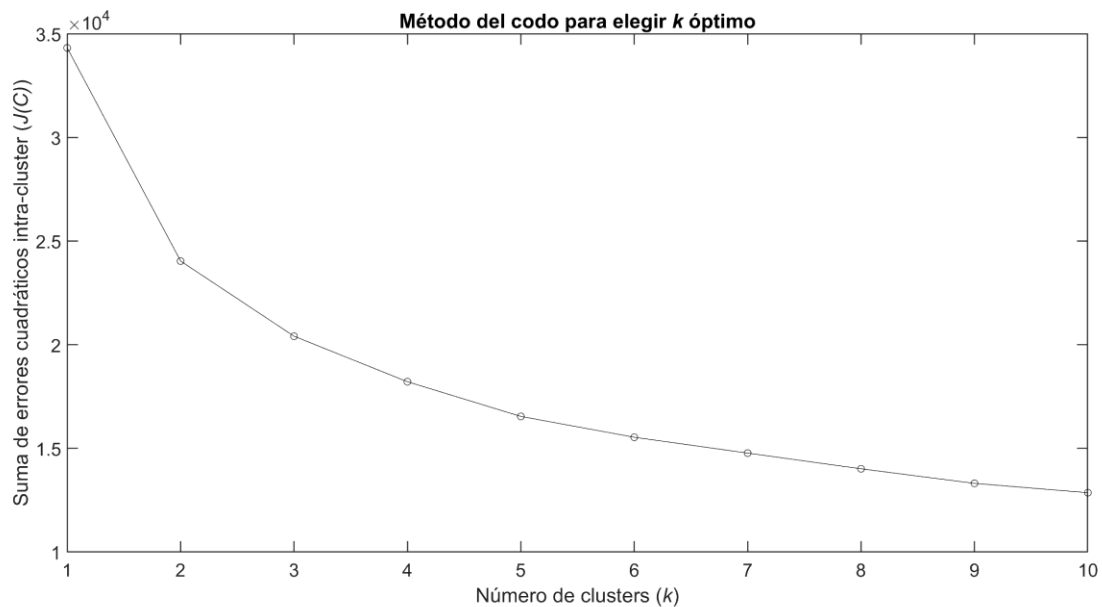


Figura 4.3 Gráfico del método del codo para el grupo SHHS1

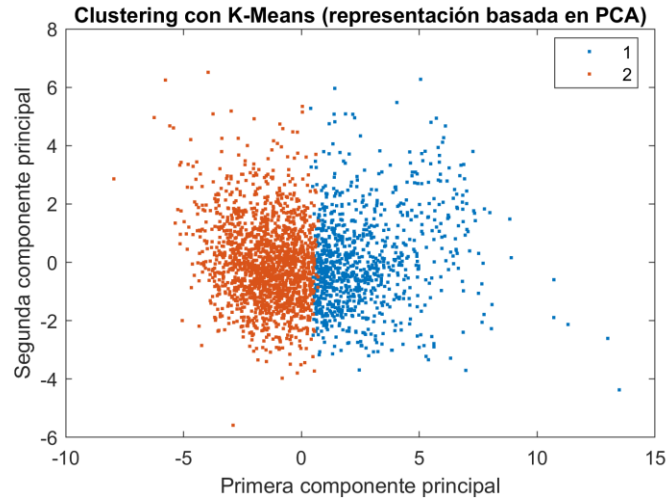


Figura 4.4: *Clustering* obtenido con la aplicación de *k-means* sobre las características del grupo SHHS1.

DBSCAN

Para aplicar el método de *clustering* DBSCAN se deben determinar previamente dos parámetros que son *minPts* y ε , ya explicados en el apartado de metodología. El primero se calculó como el doble de las dimensiones del conjunto de datos ($minPts = 26$), y ε se obtuvo mediante la técnica del gráfico *sorted k-distance plot* explicado previamente, a partir del cual se escogió manualmente el valor del radio de vecindad $\varepsilon = 3.1041$ (Figura 4.5).

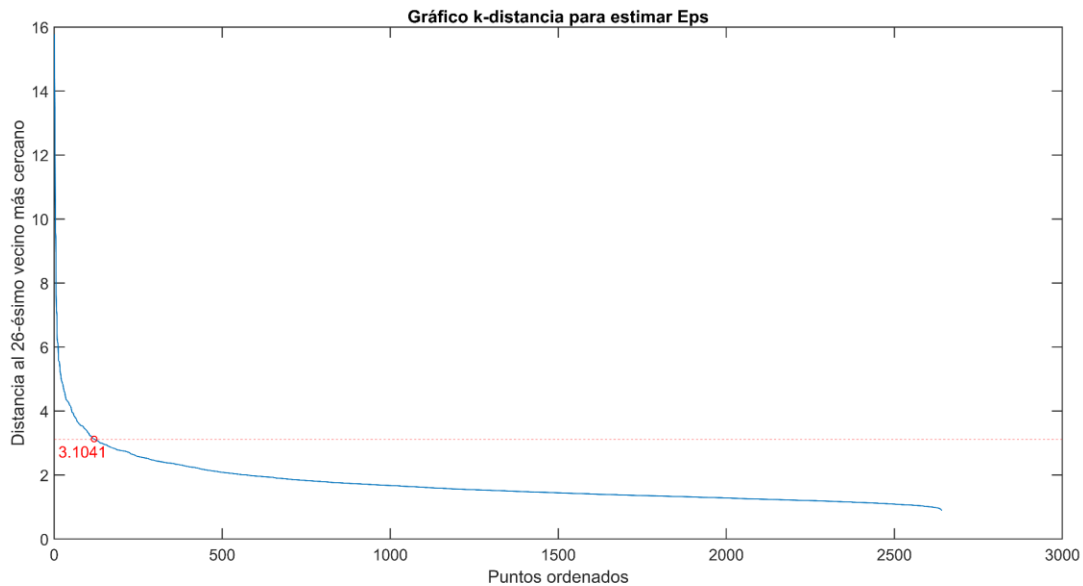


Figura 4.5 Gráfico de *k-distancia* para la estimación del parámetro ε para el grupo SHHS1

Una vez determinados los valores óptimos de estos dos parámetros, se aplicó el método DBSCAN y se obtuvieron los resultados de la Figura 4.6. En este caso, se observan también dos grupos. El *cluster* principal, que está etiquetado como 1, incluye a 2602 sujetos (99%). El resto de los sujetos, que son 39 (1%) y están etiquetados como -1, son considerados outliers o ruido, es decir, no han sido asignados a ningún *cluster* porque no cumplen los criterios de densidad definidos. Se puede apreciar que los resultados están claramente desbalanceados.

GMM

El siguiente método que se aplicó fue GMM. Al igual que en *k-means*, es necesario fijar previamente el número óptimo de *clusters*. Para facilitar la posterior comparación entre los métodos aplicados en este trabajo, se utilizó el mismo número de *clusters* que en *k-means*.

En la Figura 4.7 se muestran los resultados obtenidos al aplicar GMM. Los dos grupos obtenidos están claramente diferenciados. El *cluster* 1 (azul) cuenta con 1209 pacientes (46%) y el 2 (rojo) con 1432 (54%).

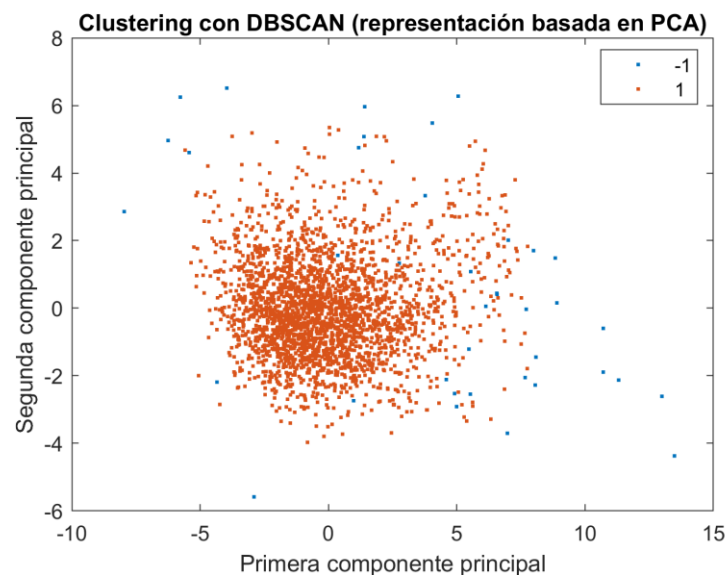


Figura 4.6: *Clustering* obtenido con la aplicación de DBSCAN sobre las características del grupo SHHS1

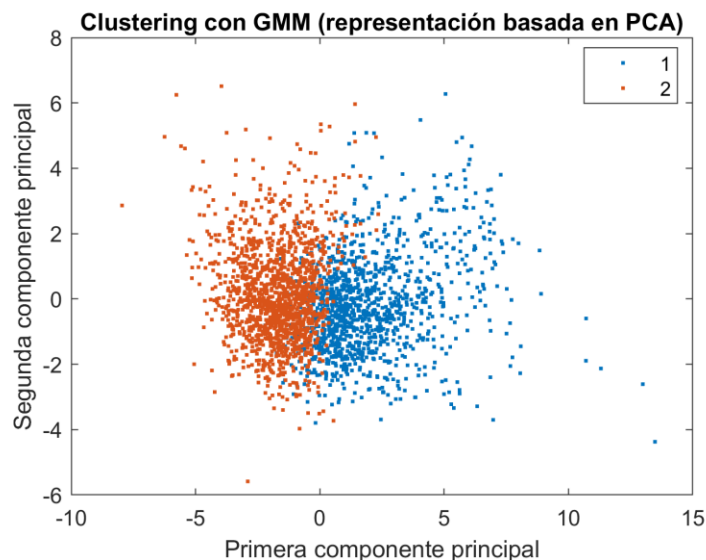


Figura 4.7: *Clustering* obtenido con la aplicación de GMM sobre las características del grupo SHHS1

Método de Ward

El último método que se aplicó fue el método de Ward. Al igual que en *k-means* y en GMM, es necesario fijar previamente el número de *clusters*. Sin embargo, en este caso no se decidió escoger el mismo número de *clusters* que en estos dos métodos ya que, al representar el dendrograma (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), se apreciaban claramente 3 *clusters* y no 2.

Una vez determinado el número óptimo de *clusters*, se aplica el método de Ward sobre las características del grupo SHHS1. Los resultados obtenidos se muestran gráficamente en la Figura 4.9. En el *cluster* 1 (azul) hay 1499 sujetos (57%), en el 2 (rojo) 889 (34%), y en el 3 (amarillo) 253 (9%).

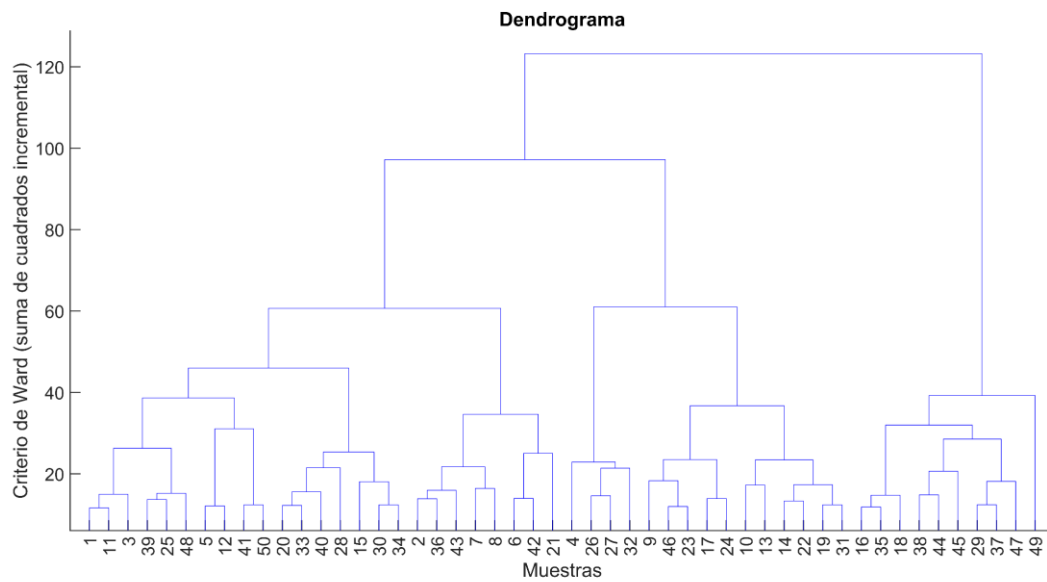


Figura 4.8 Dendrograma obtenido con el método de Ward en el grupo SHHS1

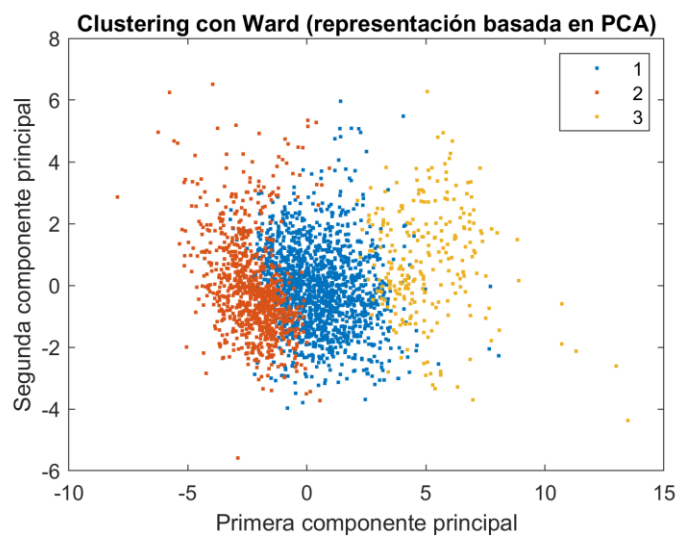


Figura 4.9: *Clustering* obtenido con la aplicación del método de Ward sobre las características del grupo SHHS1

4.2.2 Resultados de clustering en SHHS2

K-means

En la Figura 4.10 se representa la gráfica del método del codo para el grupo SHHS2. Nuevamente, el número óptimo de *clusters* es $k = 2$.

De nuevo, una vez determinado el número óptimo de *clusters*, se aplica el método de *k-means*, cuyos resultados se visualizan en la Figura 4.11. Se obtienen dos grupos claramente diferenciados y balanceados en función de las características de HRV extraídas. El *cluster* 1 (azul) cuenta con 1193 sujetos (45%) y el 2 (rojo) con 1448 sujetos (55%).

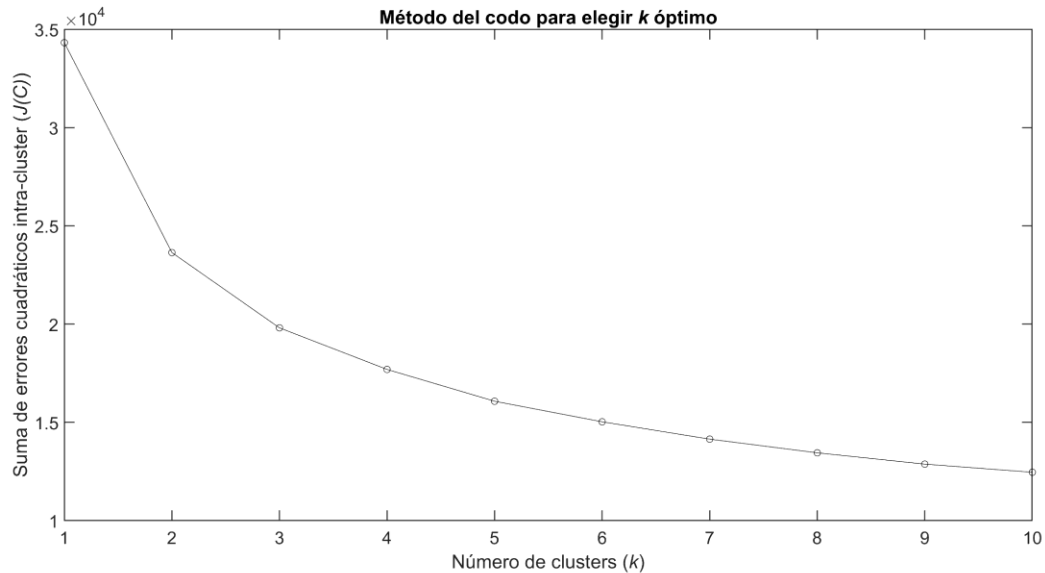


Figura 4.10 Gráfico del método del codo para el grupo SHHS2

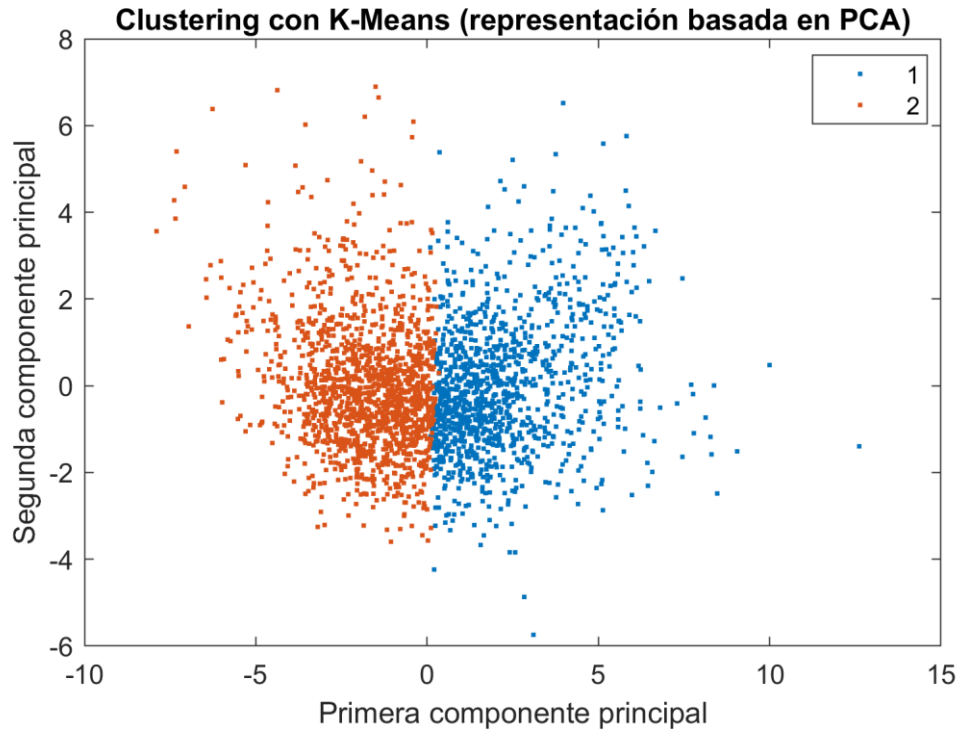


Figura 4.11: *Clustering* obtenido con la aplicación de *k-means* sobre las características del grupo SHHS2

DBSCAN

Para SHHS2 se calcularon de nuevo los parámetros *minPts* y ε . El valor del primero era el mismo que en SHHS1 porque la dimensión del conjunto de características sigue siendo 13. En cuanto al valor de ε , se aplicó el mismo método que en el grupo anterior y se fijó en $\varepsilon = 2.7176$ (Figura 4.12).

Los resultados obtenidos al aplicar DBSCAN se muestran en Figura 4.13. Al igual que en el caso del primer grupo, se observan 2 grupos muy desbalanceados, uno principal (rojo) y el otro de ruido (azul). En el *cluster* principal hay 2595 sujetos (99%) y 46 son considerados outliers (1%).

GMM

En la aplicación del método GMM al grupo SHHS2 se utilizó nuevamente $k = 2$ *clusters*. La Figura 4.14 muestra los resultados obtenidos con este algoritmo. Al igual que en *k-means*, los dos grupos obtenidos están claramente diferenciados y balanceados. El *cluster* 1 (azul) cuenta con 1612 pacientes (61%) y el 2 (rojo) con 1029 (39%).

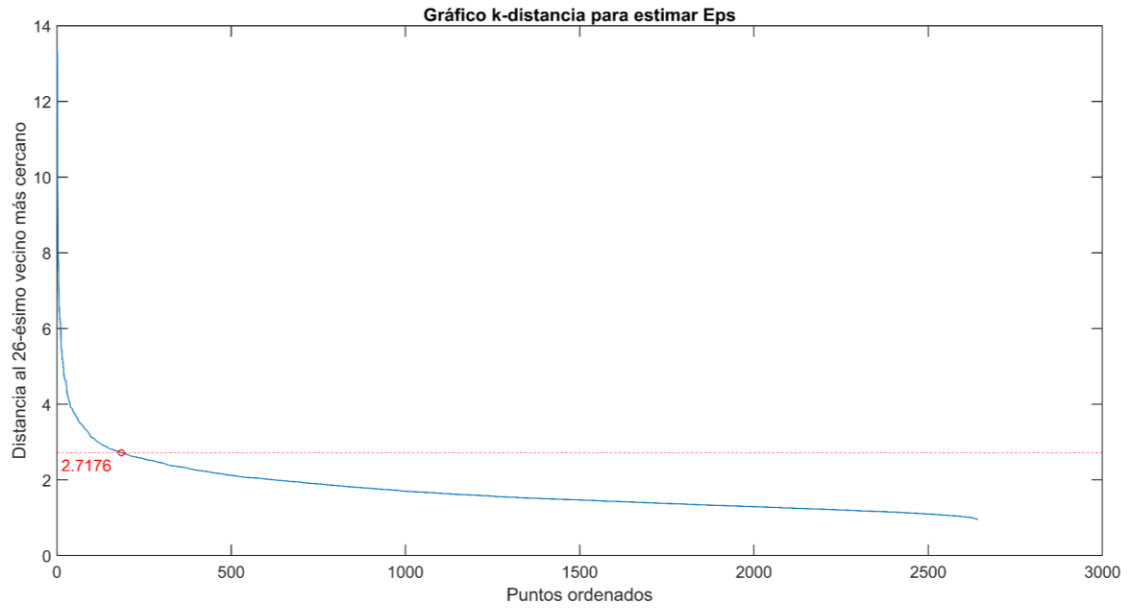


Figura 4.12 Gráfico de k -distancia para la estimación del parámetro ε para el grupo SHHS2

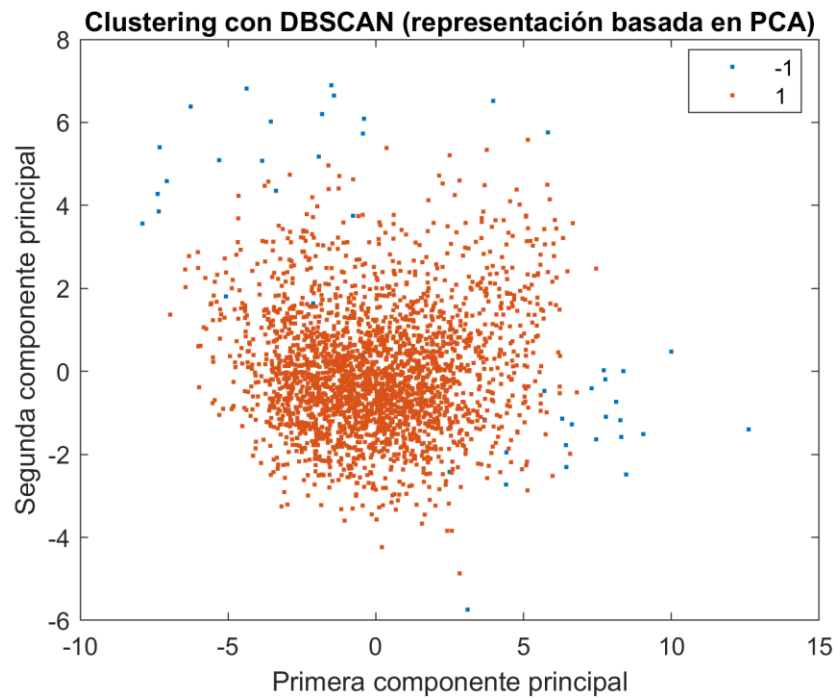


Figura 4.13: *Clustering* obtenido con la aplicación de DBSCAN sobre las características del grupo SHHS2

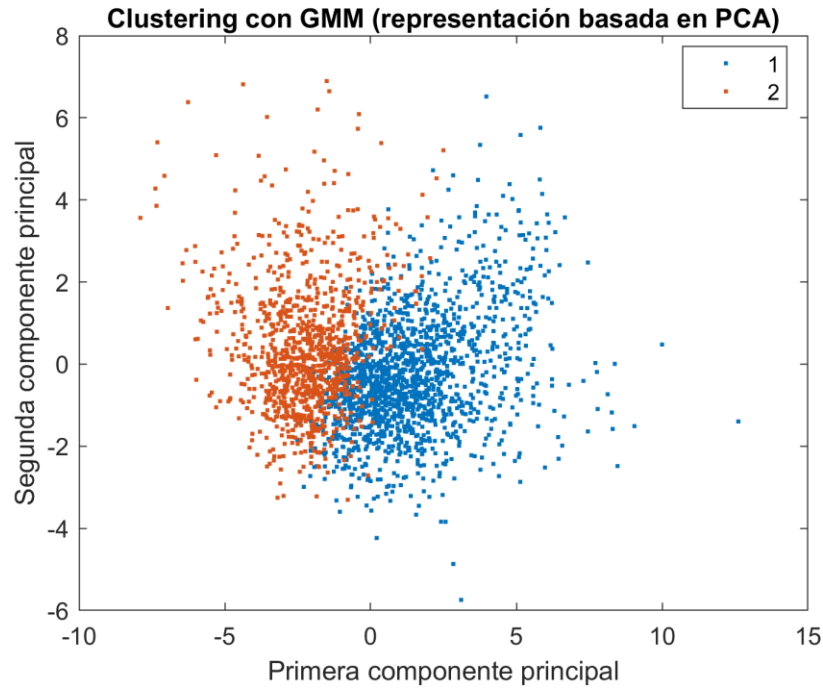


Figura 4.14: *Clustering* obtenido con la aplicación de GMM sobre las características del grupo SHHS2

Método de Ward

Por último, se aplicó el método de Ward. Al igual que en SHHS1, se utilizó el dendrograma (Figura 4.15) para determinar el número óptimo de *clusters*, obteniendo $k = 3$.

Posteriormente, se aplicó el método de Ward a las características de SHHS2 y se obtuvieron los resultados mostrados en Figura 4.16. En el *cluster* 1 (azul) hay 1585 sujetos (60%), en el 2 (rojo) 704 (27%), y en el 3 (amarillo) 352 (13%).

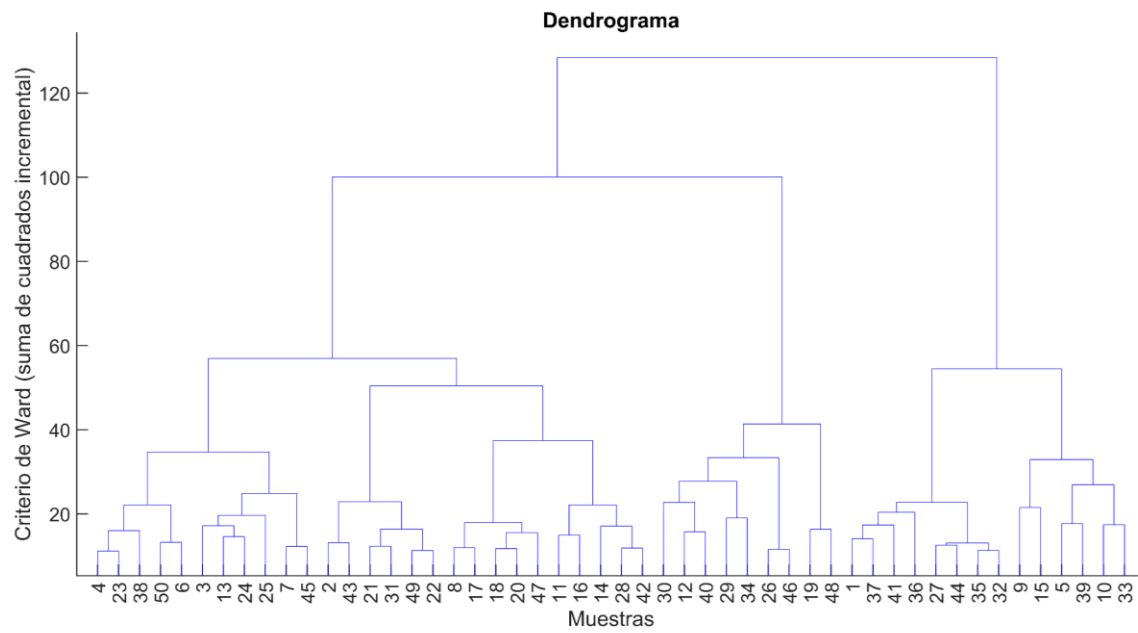


Figura 4.15 Dendrograma obtenido con el método de Ward en el grupo SHHS2

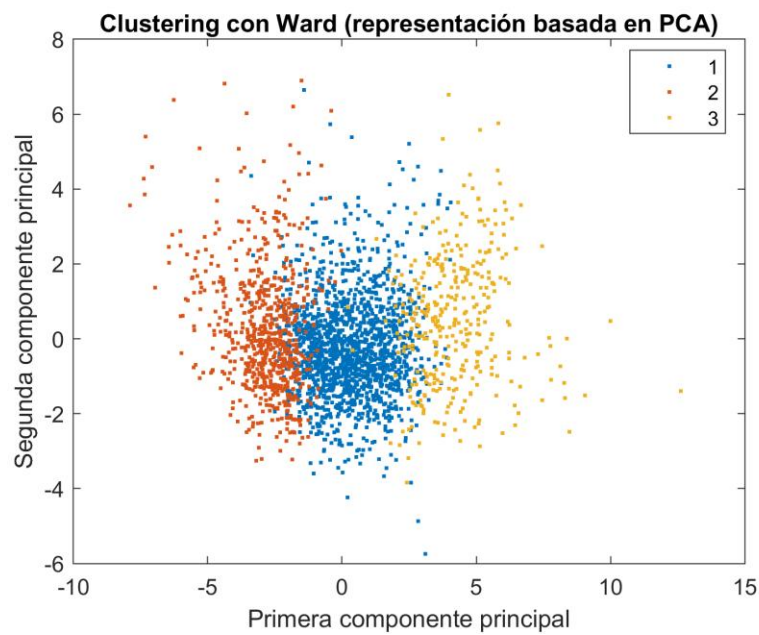


Figura 4.16: *Clustering* obtenido con la aplicación del método de Ward sobre las características del grupo SHHS2

4.2.3 Comparación entre métodos

A continuación, se realiza una comparación entre los algoritmos de *clustering* utilizados para ver cuál es el que mejores resultados arroja en nuestro caso de estudio. En la Tabla 4.2 se muestran los resultados cuantitativos de todos los métodos utilizados, tanto para SHHS1 como para SHHS2.

El primer método que se descarta a primera vista es DBSCAN. En nuestro estudio, este algoritmo identifica un único *cluster* principal, por lo que no es útil para nuestro objetivo principal del trabajo, que es el fenotipado de la AOS.

Los otros tres métodos sí que ofrecen unos resultados consistentes, tanto visual como numéricamente. No obstante, como solo nos vamos a quedar con uno de ellos, el siguiente método que se descarta es el método de Ward. El motivo es que, observando la estructura jerárquica que muestra el dendrograma, lo correcto era escoger 3 *clusters*, mientras que en los otros dos métodos se formaron únicamente 2. A pesar de que casi todos los sujetos se agrupan en los *clusters* azul y rojo, no sería correcto forzar a formar únicamente dos *clusters* (amarillo + azul y rojo), ya que se rompería la segmentación más natural del dendrograma, lo que comprometería la calidad del agrupamiento. Por lo tanto, siguiendo una coherencia metodológica, los métodos *k-means* y GMM parecen los más adecuados.

	SHHS1			SHHS2		
	<i>Cluster</i> azul	<i>Cluster</i> rojo	<i>Cluster</i> amarillo	<i>Cluster</i> azul	<i>Cluster</i> rojo	<i>Cluster</i> amarillo
<i>k-means</i>	954	1687	—	1193	1448	—
DBSCAN	39	2602	—	46	2595	—
GMM	1209	1432	—	1612	1029	—
Ward	1499	889	253	1585	704	352

Tabla 4.2 Número de sujetos asignados a cada *cluster* por los diferentes métodos de agrupamiento aplicados a las bases de datos SHHS1 y SHHS2. DBSCAN: *Density-Based Spatial clustering of Applications with Noise*, GMM: Gaussian Mixture Models.

Como se ha explicado anteriormente, tanto *k-means* como GMM ofrecen unos resultados correctos visual y numéricamente. A simple vista, es difícil decidir cuál puede ser el que nos arroje unos resultados más útiles para el fenotipado de la AOS. Es por ello que, para decidir qué método es más conveniente, se ha realizado un análisis estadístico de los *clusters* obtenidos con ambos métodos. De este modo, se han analizado las 74 variables que se clasifican en antropométricas, métricas cardíacas, factores sociodemográficos, índices de severidad de la AOS, métricas relacionadas con el sueño, antecedentes médicos, hábitos de vida y uso de medicación.

Antes de evaluar las diferencias estadísticamente significativas entre las características de los *clusters* obtenidos, se lleva a cabo el cálculo del índice kappa de Cohen, que nos permite medir el grado de concordancia entre dos clasificadores, en nuestro caso entre los resultados obtenidos mediante *k-means* y GMM. El objetivo es ver cómo de similares son las divisiones generadas por los dos métodos. El valor de los índices ha sido el siguiente:

- El índice kappa de Cohen entre los resultados de *k-means* y GMM para el grupo SHHS1 es $k = 0.7557$.
- El índice Kappa de Cohen entre los resultados de *k-means* y GMM para el grupo SHHS2 es $k = 0.6374$.

En ambos grupos de sujetos se observa un nivel de concordancia notable (Tabla 3.1).

A continuación, se realiza la comparación entre los resultados obtenidos con un test de hipótesis. Como ya se ha comentado, para determinar si los datos seguían una distribución normal y eran homocedásticos, se aplicaron el test de Lilliefors y el test de Levene, cuyo resultado indicó que no se podían asumir ninguna de las dos. En este caso, las muestras son pareadas, por lo que se ha utilizado el test U de Mann-Whitney, fijando de nuevo un umbral de significación $\alpha < 0.05$ tras aplicar la corrección FDR.

En el caso de SHHS1, con *k-means* se obtienen 18 variables con diferencias significativas mientras que con GMM se obtienen 28. En la Tabla 4.3 se muestra una comparación de los resultados estadísticos obtenidos con ambos métodos, en las características más relevantes que han mostrado diferencias estadísticamente significativas.

Los subgrupos obtenidos con GMM ofrecen diferencias significativas en un mayor número de características que los obtenidos con *k-means*. En el contexto de este trabajo, que se centra en

fenotipado de la AOS, es muy útil que GMM detecte como relevantes las variables que aporta la información acerca del IAH, el tiempo total de sueño y el % del tiempo en la fase de sueño profundo. Por lo tanto, en base a estos resultados, consideramos que el método GMM es el más apropiado en nuestro estudio.

En el caso de SHHS2, con *k-means* se obtienen 29 variables con diferencias significativas mientras que con GMM se obtienen 28. En la Tabla 4.4 se muestra una comparación de los resultados estadísticos obtenidos con ambos métodos, en las características más relevantes.

Características	Comparación	
	<i>k-means</i>	GMM
Edad	$p < 0.05$	$p < 0.05$
IAH (apneas + hipopneas)	<i>No significativo</i>	$p < 0.05$
IAH obstructivo (apneas obstructivas + hipopneas)	<i>No significativo</i>	$p < 0.05$
IAH central (apneas centrales + hipopneas)	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Índice de <i>arousals</i>	<i>No significativo</i>	$p < 0.05$
Altura	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Peso	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Circunferencia del cuello	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Presión diastólica	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Hipertensión	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Tiempo total de sueño	$p < 0.05$	$p < 0.05$
% del tiempo en fase 3 (sueño profundo)	<i>No significativo</i>	$p < 0.05$

Tabla 4.3: Comparación de significancia estadística entre *clusters* obtenidos mediante *k-means* y GMM para las variables más relevantes en el grupo SHHS1. IAH: índice apnea-hipopnea, GMM: *Gaussian Mixture Models*.

Características	Comparación	
	<i>K-means</i>	GMM
Edad	$p < 0.05$	$p < 0.05$
IAH central (apneas centrales + hipopneas)	<i>No significativo</i>	$p < 0.05$
Altura	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Peso	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Circunferencia del cuello	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Presión diastólica	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Hipertensión	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Tiempo total de sueño	$p < 0.05$	$p < 0.05$
% del tiempo en fase 3 (sueño profundo)	<i>No significativo</i>	$p < 0.05$

Tabla 4.4: Comparación de significancia estadística entre *clusters* obtenidos mediante *k-means* y GMM para las variables más relevantes en el grupo SHHS2. IAH: índice apnea-hipopnea, GMM: *Gaussian Mixture Models*.

Tras realizar el análisis estadístico, observamos que ambos métodos detectan casi el mismo número de variables estadísticamente significativas. Al igual que en SHHS1, en GMM se observan diferencias significativas en el IAH, en el tiempo total de sueño y en el % de tiempo en fase de sueño profundo, lo cual nos es muy útil para el fenotipado de la enfermedad. Por lo tanto, de nuevo, consideramos que el método GMM es el más apropiado en nuestro estudio.

4.3 Caracterización de los fenotipos identificados

Una vez determinado que el método que ofrece los mejores resultados para nuestro estudio es GMM, se realiza una caracterización de los fenotipos identificados, tanto para SHHS1 como para SHHS2. Se utilizaron las variables más relevantes que presentaron diferencias significativas, presentadas en la Tabla 4.3 para SHHS1 y en la Tabla 4.4 para SHHS2. Para realizar el análisis descriptivo, se calculó la mediana y el IQR de cada variable y se representaron con *boxplots*, en función de si la variable es continua o discreta.

4.3.1 Fenotipos identificados en SHHS1

Para el conjunto de datos SHHS1, GMM diferenció dos fenotipos distintos representados como *cluster 1* (azul) y *cluster 2* (rojo). La mediana e IQR de las variables relevantes que presentaron diferencias entre un grupo y otro se muestran en la Tabla 4.5.

Características	GMM	
	<i>Cluster 1</i> (azul)	<i>Cluster 2</i> (rojo)
Edad	65.0 [16.0]	60.0 [15.0]
IAH (apneas + hipopneas)	12.0 [15.4]	13.5 [16.5]
IAH obstructivo (apneas obstructivas + hipopneas)	11.8 [15.1]	13.3 [16.2]
IAH central (apneas centrales + hipopneas)	10.1 [12.3]	11.4 [12.8]
Índice de arousals	16.4 [10.8]	16.6 [10.8]
Altura	165.5 [13.4]	168.3 [14.9]
Peso	76.4 [21.8]	78.2 [20.0]
Circunferencia del cuello	37.0 [6.0]	38.0 [6.5]
Presión diastólica	71.0 [14.2]	73.0 [13.0]
Tiempo total de sueño	366.0 [84.2]	384.0 [75.0]
% del tiempo en fase 3 (sueño profundo)	17.4 [15.7]	17.0 [15.2]
% de pacientes con hipertensión	42.51	32.61

Tabla 4.5 Mediana e IQR de las variables continuas relevantes y proporción de la variable discreta relevante para la caracterización de los *clusters* identificados con GMM en el grupo SHHS1. IAH: índice apnea-hipopnea, GMM: *Gaussian Mixture Models*, IQR: rango intercuartílico.

El *cluster* 1 se caracteriza por una mayor edad en comparación con el *cluster* 2 (Tabla 4.5 y Figura 4.18; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Los IAH son ligeramente más bajos en el primer grupo, al igual que el índice de *arousals* y el tiempo total de sueño (Tabla 4.5 y Figura 4.17). Por otro lado, el % de sueño profundo es mayor en este grupo (Tabla 4.5 y Figura 4.17). En cuanto a las variables antropométricas (altura, peso y circunferencia del cuello) y la presión diastólica, también son menores en el grupo 1 (Tabla 4.5 y Figura 4.18). Por último, el % de hipertensos en el *cluster* 1 es mayor que en el 2 (Tabla 4.5 y Figura 4.19). En cuanto a la dispersión de los datos, se observa que en las variables respiratorias y del sueño (Figura 4.17) y en la edad (Figura 4.18) es muy similar en ambos grupos. Esto no ocurre en el resto de las variables que se muestran en la Figura 4.18, ya que en las variables de la circunferencia del cuello y de la altura hay una mayor variabilidad inter-sujeto en el grupo 2. Por otro lado, en el peso y en la presión diastólica ocurre lo contrario, hay una mayor dispersión en el grupo 1 (Figura 4.18).

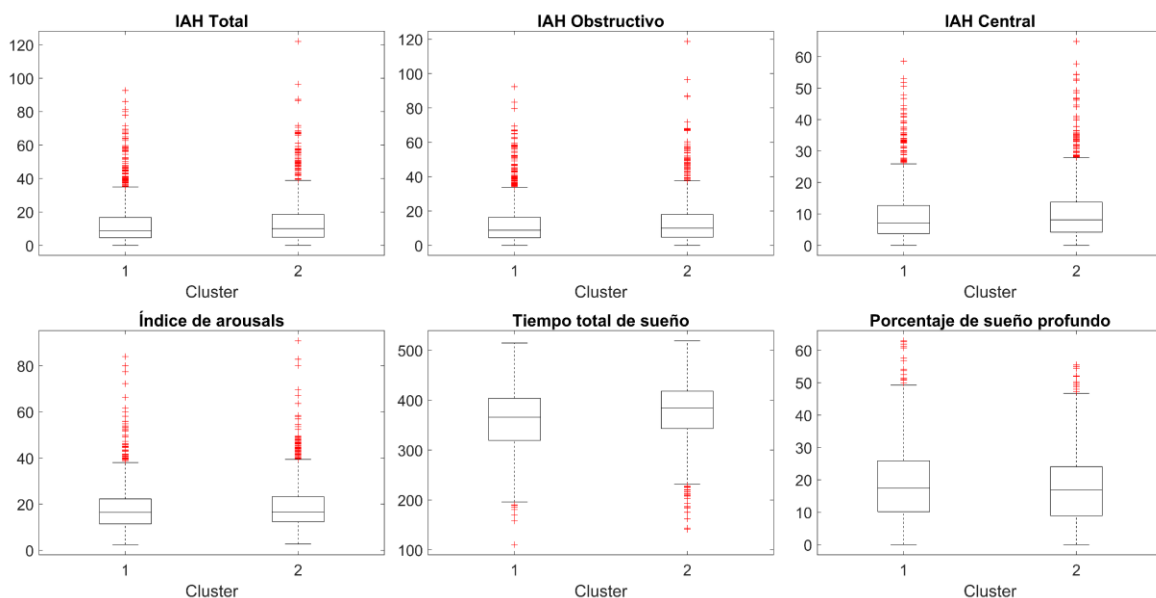


Figura 4.17: *Boxplots* de variables relacionadas con la respiración y el sueño por *cluster*

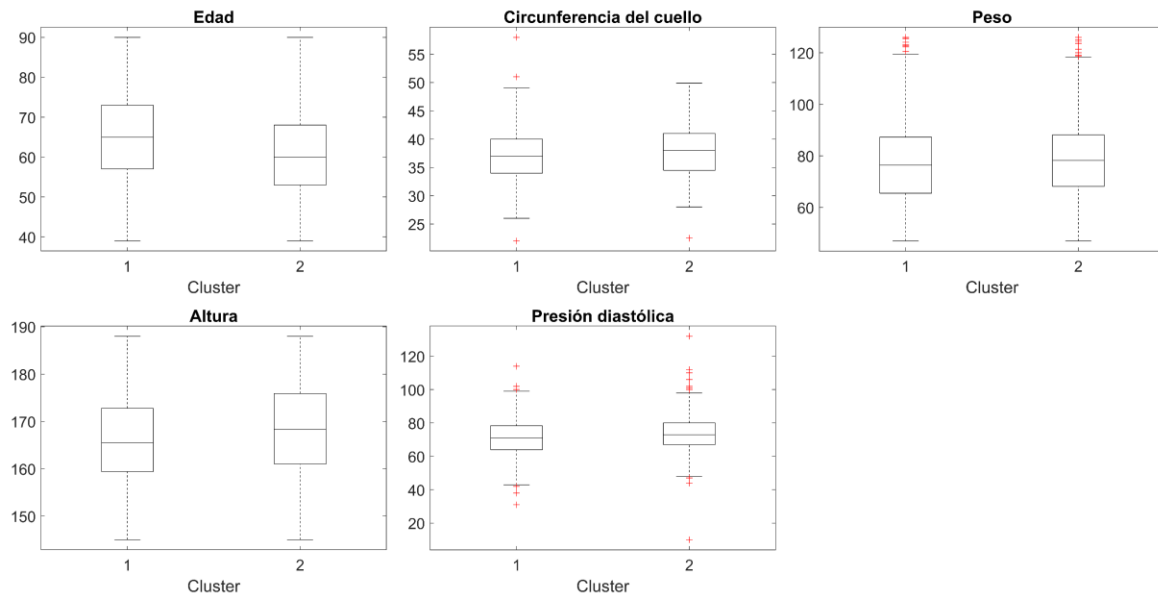


Figura 4.18: *Boxplots* de la edad, variables antropométricas y cardiovasculares por *cluster*

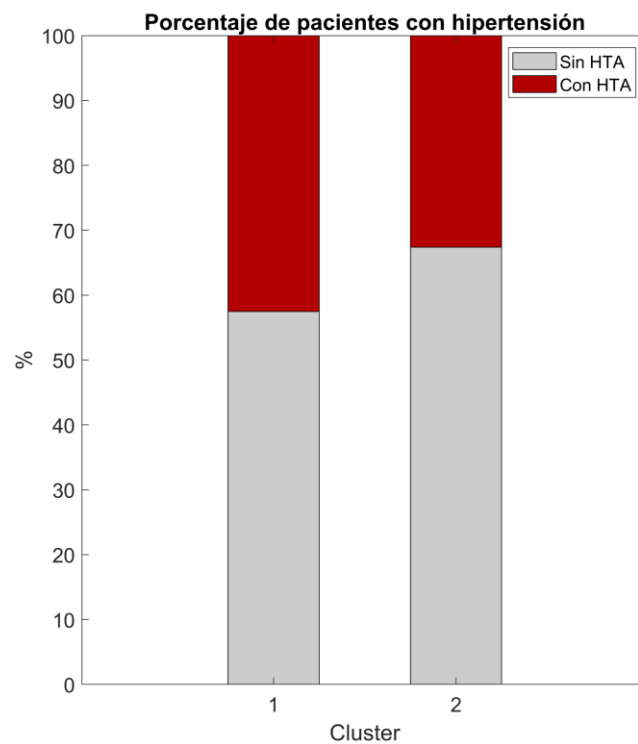


Figura 4.19: Porcentaje de pacientes con hipertensión en cada *cluster*

4.3.2 Fenotipos identificados en SHHS2

En el conjunto de datos SHHS2, GMM identificó nuevamente dos fenotipos diferenciados que se representan como *cluster 1* (azul) y *cluster 2* (rojo). Los valores de la mediana e IQR de las variables relevantes con diferencias significativas en un grupo y otro se muestran en la Tabla 4.6.

El patrón de diferencias en la edad, variable respiratoria, características antropométricas, presión diastólica, porcentaje de pacientes hipertensos y parámetros del sueño entre un *cluster* y otro es idéntico a la base de datos SHHS1 (Tabla 4.6, Figura 4.20, Figura 4.21; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y Figura 4.22). En cuanto a la dispersión en los datos, en el IAH central, presión diastólica (Figura 4.20) y circunferencia del cuello (Figura 4.21) es muy similar en ambos grupos. En cuanto a las variables relacionadas con el sueño (Figura 4.20), al igual que en el peso y en la edad (Figura 4.21) la dispersión en los datos del *cluster 1* es mayor que en el 2. Por otro lado, en la altura (Figura 4.21) la dispersión en los datos del grupo 2 es mayor.

Características	GMM	
	<i>Cluster 1</i>	<i>Cluster 2</i>
Edad	70.0 [17.0]	64.0 [13.0]
IAH central (apneas centrales + hipopneas)	11.0 [13.3]	12.3 [14.3]
Altura	164.4 [13.6]	168.0 [14.2]
Peso	77.0 [22.9]	80.2 [21.0]
Circunferencia del cuello	36.7 [6.0]	38.0 [6.0]
Presión diastólica	70.0 [13.0]	72.0 [12.0]
Tiempo total de sueño	373.0 [89.5]	391.0 [76.0]
% del tiempo en fase 3 (sueño profundo)	16.0 [16.0]	15.0 [14.2]
% de pacientes con hipertensión	58.56	45.87

Tabla 4.6 Mediana e IQR de las variables continuas relevantes y proporción de la variable discreta relevante para la caracterización de los *clusters* identificados con GMM en el grupo SHHS2. I AH: índice apnea-hipopnea, GMM: *Gaussian Mixture Models*, IQR: rango intercuartílico.

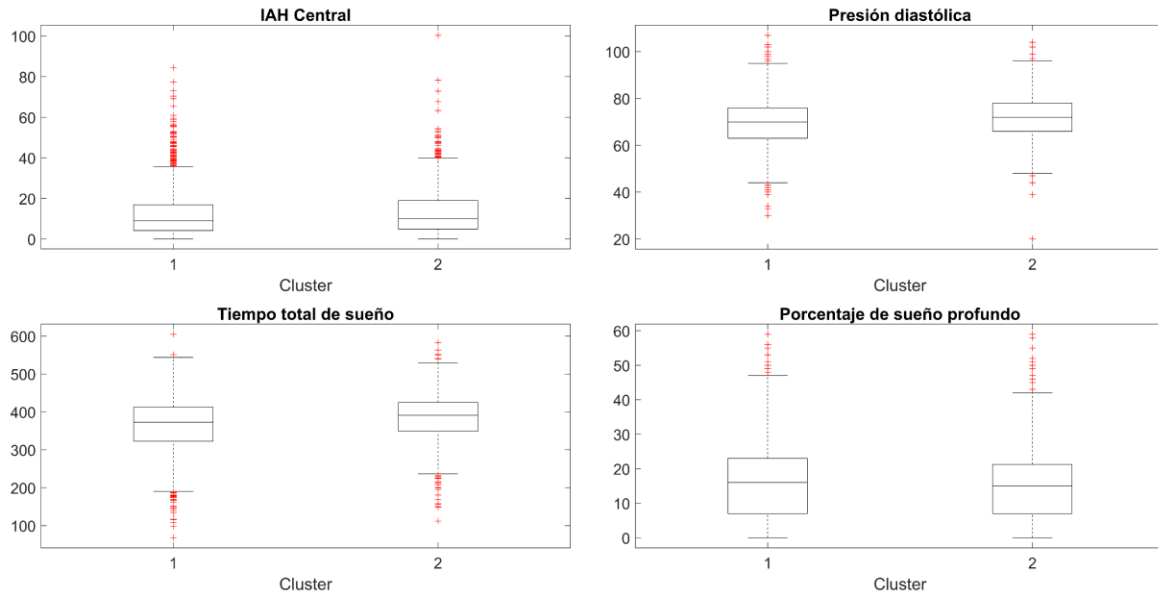


Figura 4.20: *Boxplots* de variables relacionadas con la respiración, el sueño y cardiovasculares por *cluster*

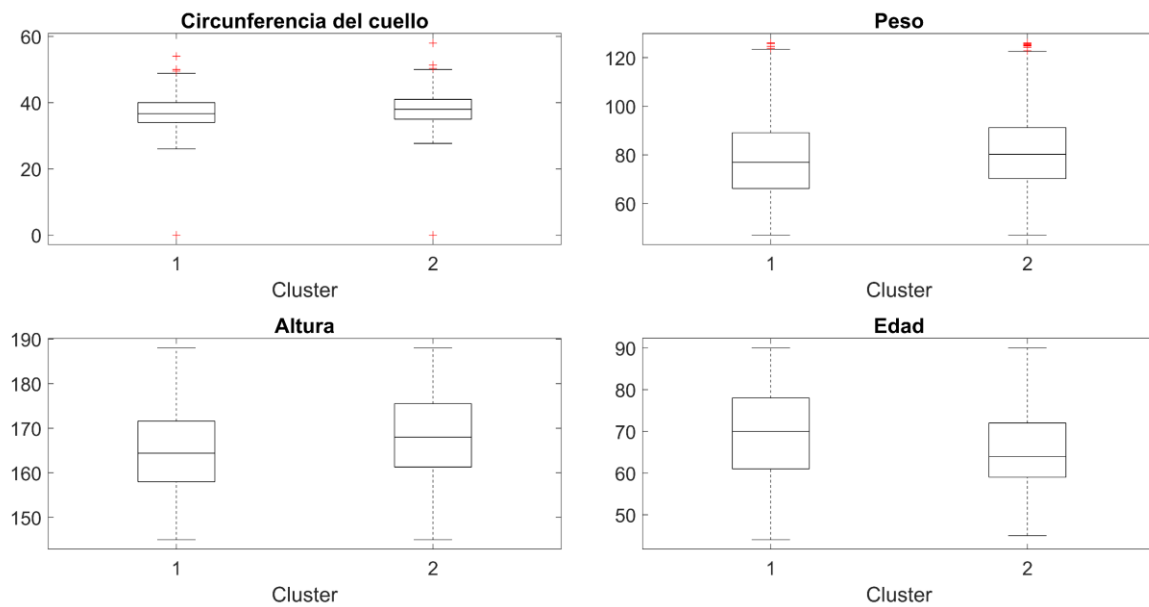


Figura 4.21: *Boxplots* de variables antropométricas y edad por *cluster*

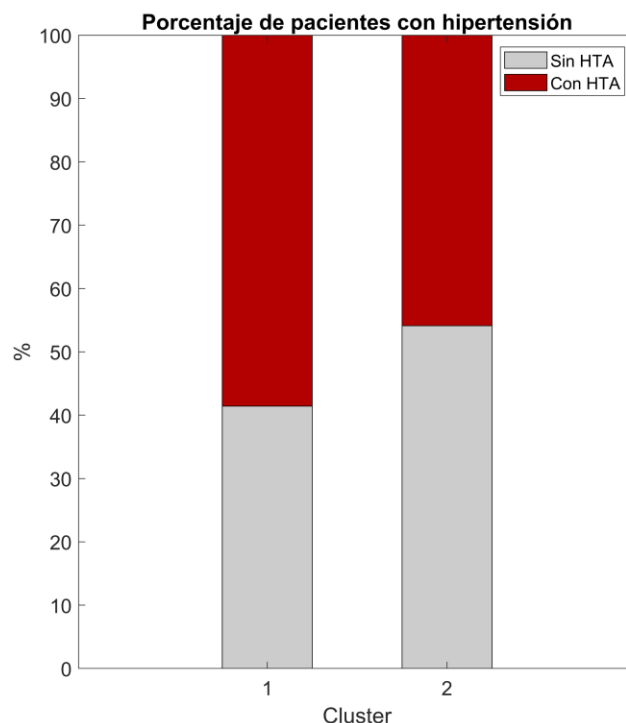


Figura 4.22: Porcentaje de pacientes con hipertensión en cada *cluster*

4.3.3 SHHS1 vs SHHS2

En este apartado nos centraremos en comparar los fenotipos identificados en el grupo SHHS1 con los obtenidos en SHHS2. Para ello, se analizan las características que aparecen en la Tabla 4.5 y en la Tabla 4.6.

Como ya se ha comentado anteriormente, el patrón de diferencias en las variables entre los *clusters* en SHHS1 y en SHHS2 es muy similar. No obstante, se pueden identificar algunas variaciones en los valores de estas variables al comparar ambas bases de datos:

- **Edad:** como la base de datos SHHS2 está formada por los mismos sujetos que la de SHHS1, pero con registros tomados 5 años después, el aumento de la mediana es de 5 años en el *cluster* 1 y de 4 en el *cluster* 2. En cuanto al IQR, aumenta muy ligeramente en el *cluster* 1 y disminuye en el *cluster* 2, lo que refleja cambios leves en la dispersión de edades dentro de cada grupo.

- **IAH:** en el grupo SHHS1 se observan diferencias entre *clusters* tanto en el IAH obstructivo como en el IAH central, y por tanto también en el IAH total. Sin embargo, en el grupo SHHS2 solo hay diferencia significativa en el IAH central. Este último, aumenta tanto en el *cluster* 1 como en el *cluster* 2 en la base de datos SHHS2 respecto a SHHS1, acompañado también de un aumento en la dispersión (IQR) que indica una mayor variabilidad interindividual.
- **Índice de arousals:** solo muestra diferencias significativas en el grupo SHHS1.
- **Variables antropométricas (altura, peso y circunferencia del cuello):** en las tres se observan diferencias entre *clusters* en ambas bases de datos. Tanto la altura como la circunferencia del cuello muestran cambios mínimos entre los *clusters* de SHHS1 y SHHS2. Sin embargo, en cuanto al peso, sí se aprecia un ligero aumento en SHHS2, así como mayor dispersión en los datos.
- **Presión diastólica:** en el grupo SHHS2 se observa una disminución de los valores en comparación con SHHS1, así como una menor dispersión entre los datos.
- **Tiempo total de sueño:** se observa un aumento tanto en el *cluster* 1 como en el *cluster* 2 en el grupo SHHS2 respecto de SHHS1. La dispersión en los datos también aumenta, especialmente en el *cluster* 1, lo que indica una mayor variabilidad entre individuos en ese grupo.
- **% del tiempo en sueño profundo:** en el grupo SHHS2 hay una disminución en ambos *clusters* respecto de SHHS1. La dispersión aumenta ligeramente en el *cluster* 1, pero disminuye en el *cluster* 2.
- **% de pacientes hipertensos:** aumenta notablemente tanto en el *cluster* 1 como en el *cluster* 2 en el grupo SHHS2 respecto de SHHS1.

Capítulo 5 - Discusión

5.1 Interpretación del análisis descriptivo de las características de HRV

5.1.1 Dominio temporal

Las métricas $SDANN$ y $SDNNI$ miden la variabilidad a largo y corto plazo respectivamente. Un aumento en ambas en el grupo SHHS2 respecto de SHHS1 indica que, en el seguimiento, los sujetos presentaron una mayor variabilidad tanto a nivel global como en periodos cortos de tiempo (Shaffer & Ginsberg, 2017). No obstante, el incremento es más notable en $SDANN$, lo que refleja una variabilidad más amplia entre segmentos de 5 minutos (Tabla 4.1).

Por su parte, el incremento en las métricas de $RMSSD$ y $pNN50$, que reflejan la relación entre la HRV y la modulación parasimpática, implican un aumento de activación parasimpática con el seguimiento en la población bajo estudio. (Shaffer & Ginsberg, 2017). Por último, se observa también un incremento en mHR , lo cual indica una mayor carga cardiovascular general en la segunda medición (Palatini & Julius, 1997) (Tabla 4.1).

5.1.2 Dominio frecuencial

Los parámetros RP_{VLF} y RP_{LF} fueron más altos en SHHS1 que en SHHS2 y están principalmente relacionados con la actividad del SNS y con mecanismos de regulación lenta, de manera que sugieren una menor contribución simpática en el segundo grupo (Malik et al., 1996; Martín Montero, 2024). Las métricas LF / HF y LF_n también son mayores en la primera visita, lo que indica un mayor equilibrio hacia la actividad simpática en ese momento (Malik et al., 1996; Martín Montero, 2024) (Tabla 4.1). En contraste, RP_{HF} , relacionada con la influencia de la respiración y la actividad parasimpática en la variabilidad (Malik et al., 1996; Martín Montero, 2024), fue mayor en SHHS2, lo que supone un mayor peso parasimpático en este grupo (Tabla 4.1), siendo coherente con lo observado en las métricas temporales. Todos estos resultados llevan a la misma conclusión: en el seguimiento la modulación autonómica fue distinta, con una mayor contribución parasimpática.

En cuanto a las métricas en las bandas específicas definidas en el contexto de la AOS, los valores de RP_{BWMS} y de RP_{BWOSA} fueron mayores en SHHS1, lo que conlleva una menor fragmentación del sueño y una menor carga de eventos apnéicos en el seguimiento respectivamente (Martín-Montero et al., 2021). Por último, RP_{BWRes} , métrica calculada en la banda respiratoria adaptativa, no varió entre SHHS1 Y SHHS2, lo que sugiere que los cambios ocurridos en la cohorte están más relacionados con la parte autonómica que en la señal respiratoria en sí (Tabla 4.1).

En resumen, el análisis descriptivo mostró diferencias significativas en todas las métricas de HRV, tanto temporales como frecuenciales, entre SHHS1 y SHHS2. En la segunda visita se observaron incrementos en medidas asociadas a la variabilidad global y a la modulación parasimpática, lo cual no coincide con lo descrito previamente en la literatura, donde lo esperado sería una disminución de la HRV y de la actividad parasimpática con el envejecimiento (Jandackova et al., 2016). Por lo tanto, los cambios observados parecen deberse más a la heterogeneidad de la cohorte y a modificaciones en el estilo de vida que al efecto de la edad en sí mismo.

5.2 Evaluación de los métodos de *clustering* aplicados a los datos de HRV

En el presente TFG se han aplicado cuatro algoritmos de *clustering* con el fin de encontrar fenotipos de pacientes con AOS a partir de las características de la señal de HRV. Una vez aplicados, se realizó un análisis de los resultados obtenidos con cada uno de los métodos y se observó que únicamente dos de ellos, *k-means* y GMM, ofrecieron una segmentación en *clusters* coherente y potencialmente útil para el objetivo principal de este trabajo. Los otros dos métodos, DBSCAN y el método de Ward, resultaron menos apropiados. En el caso del primero, el algoritmo dividió al conjunto total de pacientes de manera muy desequilibrada, de manera que casi todos ellos estaban agrupados en un mismo *cluster*, y el resto estaban categorizados como ruido. Este comportamiento hace complicada la identificación posterior de subgrupos clínicamente diferenciables, lo que motivó su exclusión del análisis posterior. Por otro lado, el método de Ward sí que ofreció una estructura jerárquica útil, pero esta sugería la existencia de tres *clusters*, comprometiendo así la comparación directa con *k-means* y GMM, que identificaron 2 *clusters* únicamente. Forzar la reducción a dos *clusters* hubiera implicado perder la segmentación más natural de los datos, por lo que este método fue también descartado.

En cuanto a los métodos *k-means* y GMM, se aplicó el índice kappa de Cohen para observar la concordancia entre ellos y se obtuvo un resultado notable (Tabla 3.1). No obstante, a pesar de ser ambos técnicamente válidos, al realizar el análisis estadístico de los *clusters* obtenidos con cada uno de los dos métodos, se observaron diferencias relevantes entre ellos. El algoritmo GMM ofreció una mejor caracterización y una mayor relevancia clínica, identificando diferencias estadísticamente significativas en variables de especial interés en el contexto del fenotipado de la AOS, como por ejemplo, el IAH, el tiempo total de sueño o el porcentaje de sueño profundo (Slowik et al., 2025). Por su parte, *k-means* ofrecía también diferencias significativas en un buen número de variables, pero estas eran principalmente antropométricas y cardiovasculares.

Por lo tanto, puede afirmarse que GMM es el método más adecuado de entre los métodos aplicados para lograr el objetivo de este TFG, ya que presenta una buena capacidad para capturar diferencias en variables directamente relacionadas con la severidad y la fisiopatología de la AOS (Slowik et al., 2025). Esto lo posiciona como una herramienta con un mayor potencial interpretativo y con aplicabilidad clínica en el fenotipo de la AOS.

5.3 Interpretación de las características de los fenotipos encontrados

La aplicación de GMM permitió identificar 2 fenotipos diferentes tanto en SHHS1 como en SHHS2, los cuales muestran patrones consistentes.

5.3.1 Fenotipos encontrados en SHHS1

Fenotipo 1 (*cluster* azul): individuos de mayor edad, con AOS leve (IAH total, central y obstructivo menores), menor índice de arousals, menor valor en las características antropométricas (peso, altura y circunferencia del cuello), menor tiempo total de sueño, mayor tiempo de sueño profundo, menor valor de presión diastólica y mayor proporción de pacientes con hipertensión (Tabla 4.5).

Fenotipo 2 (*cluster* rojo): individuos más jóvenes, con AOS leve (IAHs mayores), mayor índice de *arousals*, mayor valor en las características antropométricas, mayor tiempo total de sueño, menor tiempo de sueño profundo, mayor valor de presión diastólica y menor proporción de pacientes con hipertensión (Tabla 4.5).

Los pacientes con el fenotipo 1 reflejan un perfil en el que la expresión clínica de la AOS leve está condicionada por los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento y por la comorbilidad cardiovascular. En este grupo, la mayor prevalencia de hipertensión se explica por la edad avanzada, donde la AOS leve se añade a los cambios vasculares propios del envejecimiento y a la acumulación de factores de riesgo (Garvey et al., 2015; Mediano et al., 2022). Además, la presencia de una presión diastólica más baja en comparación con el otro grupo puede atribuirse al aumento de la rigidez arterial asociada al envejecimiento, fenómeno que eleva la presión sistólica y reduce la diastólica (Guyton & Hall, 2016; Pinto, 2007). Por lo tanto, este patrón refleja de manera más evidente el impacto del envejecimiento vascular que la influencia directa de los eventos respiratorios. Por otro lado, el hallazgo de un mayor porcentaje de sueño profundo en los individuos de este grupo resulta llamativo, ya que lo habitual es una reducción progresiva del sueño profundo con la edad (Li et al., 2018). No obstante, esto se puede explicar por una menor fragmentación del sueño, explicada por un menor índice de *arousals* ligado a la reducción en el IAH (Khot et al., 2016).

En cuanto a los individuos con el fenotipo 2, la presencia de una mayor masa corporal y circunferencia del cuello sugieren un fenotipo más influido por los factores anatómicos que favorecen el colapso de la vía aérea superior (Benjafield et al., 2019; Garvey et al., 2015; Schwab et al., 1995). Este colapso lleva a un mayor número de eventos respiratorios, evidenciado además por el IAH mayor en este segundo grupo. Estos eventos conducen a una arquitectura del sueño más fragmentada, que se evidencia con una menor proporción de sueño profundo.

En resumen, a pesar de que ambos grupos presentan un IAH en rango leve, estos se pueden agrupar en dos fenotipos claramente diferenciados: uno marcada por la edad avanzada y la comorbilidad cardiovascular, y otro definido por los valores elevados de las características antropométricas, que favorecen un fenotipo más obstructivo y una arquitectura de sueño más fragmentada (Garvey et al., 2015; Schwab et al., 1995; Zinchuk et al., 2018).

5.3.2 Fenotipos encontrados en SHHS2

Fenotipo 1 (*cluster* azul): individuos de mayor edad, con AOS leve (IAH central menor), menor valor en las características antropométricas, menor tiempo total de sueño, mayor tiempo en

sueño profundo, menor valor de presión diastólica y mayor proporción de pacientes con hipertensión (Tabla 4.6).

Fenotipo 2 (*cluster* rojo): individuos más jóvenes, con AOS leve (IAH central mayor), mayor valor en las características antropométricas, mayor tiempo total de sueño, menor tiempo de sueño profundo, mayor valor de presión diastólica y menor proporción de pacientes con hipertensión (Tabla 4.6).

En conjunto, estos fenotipos obtenidos del conjunto de datos de seguimiento SHHS2 reproducen el mismo patrón descrito en SHHS1. La diferencia fundamental con respecto a SHHS1 es que las variables respiratorias presentan menor capacidad de discriminación entre *clusters*, manteniéndose significativas únicamente las diferencias en el IAH central.

5.4 Comparativa de fenotipos SHHS1 y SHHS2

Los patrones generales de fenotipado identificados en SHHS1 y SHHS2 se mantienen estables a pesar de que el estudio se haya realizado con registros separados por cinco años. En ambas cohortes se obtienen dos perfiles bien definidos: un fenotipo más envejecido, caracterizado por menores valores antropométricos, mayor prevalencia de hipertensión y menor tiempo total de sueño, frente a un fenotipo más joven, con mayores medidas antropométricas, menor prevalencia de hipertensión y una carga respiratoria relativamente más elevada. La obtención de unos resultados consistentes sugiere que los fenotipos identificados reflejan características clínicas estables de la AOS.

Aun así, el paso del tiempo modula la magnitud y dispersión de varias variables y no todas las que presentaban diferencias significativas inicialmente lo hacen en el seguimiento, de manera que la discriminación no es exactamente igual entre SHHS1 y SHHS2.

En el ámbito respiratorio, los *clusters* obtenidos en SHHS1 presentaban diferencias significativas en el IAH total, obstructivo y central, mientras que los obtenidos en SHHS2 solo lo hacían en el IAH central, lo que sugiere una evolución del fenotipo respiratorio obstructivo a otro más predominantemente central. Esto concuerda con el estudio realizado por (Chowdhuri et al., 2018), en el cual se describe que la edad incrementa la propensión a desarrollar apneas centrales durante el sueño sin movimiento ocular rápido (*Non-Rapid Eye Movement*, NREM), por una menor

reserva de CO₂ a medida que los individuos envejecen. Además, los valores del IAH central en los individuos del grupo de seguimiento son más elevados en ambos *clusters* y presenta una mayor dispersión, lo que refleja un incremento de la carga respiratoria y una mayor variabilidad interindividual con el paso del tiempo. Por otro lado, el índice de *arousals* presentaba diferencias significativas entre los *clusters* obtenidos en SHHS1, mientras que en SHHS2 pierde significación, lo que refuerza la idea de una menor capacidad discriminativa de las variables respiratorias en dicho grupo.

En cuanto a las variables del sueño, se evidencia que el tiempo total de sueño experimenta un pequeño incremento en ambos *clusters* de SHHS2, acompañado de una mayor dispersión en los valores de dicha variable, mientras que el porcentaje de sueño profundo disminuye respecto a los registros obtenidos en SHHS1. De acuerdo con la literatura, donde se sugiere que el proceso de envejecimiento se asocia de manera consistente con una reducción progresiva del sueño de ondas lentas (fase 3 del sueño profundo), lo segundo resulta coherente (Li et al., 2018). Sin embargo, los resultados del tiempo total de sueño se contradicen con la literatura, que sugiere que con el envejecimiento este tiempo disminuiría (Li et al., 2018). Los resultados de nuestro estudio se pueden deber a que, como se dijo anteriormente, algunos sujetos han podido mejorar después del primer registro PSG al cambiar sus hábitos de vida, mientras que otros han podido empeorar significativamente, lo que lleva a un aumento de la variabilidad entre individuos y a la posibilidad de obtener unos valores de tiempo total de sueño mayores en el grupo SHHS2.

Del mismo modo, la prevalencia de hipertensión arterial se incrementa de forma considerable en ambos *clusters* durante SHHS2, hallazgo que resulta consistente con la evolución natural que experimenta la cohorte hacia una mayor carga de comorbilidades cardiovasculares como consecuencia del envejecimiento y del tiempo transcurrido durante el seguimiento (Palatini & Julius, 1997; Pinto, 2007).

En relación con las variables antropométricas, los valores tanto del peso como de la circunferencia del cuello se mantienen relativamente estables entre SHHS1 y SHHS2, especialmente en la segunda. Esto puede contribuir a que la AOS sea menos obstructiva (Schwab et al., 1995).

En conjunto, estos resultados indican que, aunque la estructura general de los fenotipos se mantiene estable, los cinco años transcurridos entre SHHS1 y SHHS2 introducen modificaciones

significativas tanto en la magnitud como en la variabilidad de las características que los definen. La pérdida de capacidad discriminativa observada en algunas variables respiratorias, el aumento en la prevalencia de hipertensión y la reducción del sueño profundo reflejan la naturaleza dinámica de la AOS (Benjafield et al., 2019) . Además, estos hallazgos ponen de manifiesto el impacto que ejercen tanto el proceso de envejecimiento como los factores clínicos y terapéuticos en la evolución que experimentan los pacientes a lo largo del tiempo de seguimiento (Lv et al., 2023).

5.5 Comparativa con estudios previos

En el presente TFG, se aplicó el método de *clustering* GMM sobre la señal de HRV en las cohortes, SHHS1 y SHHS2, identificando dos fenotipos claramente diferenciados. La caracterización se basó principalmente en la edad, variables del sueño, variables antropométricas y proporción de pacientes hipertensos. Teniendo en cuenta otros parámetros estudiados, ambos fenotipos presentaban AOS leve y tenían la presión diastólica dentro del rango normal de valores. Aunque se identificaron menos subgrupos que en otros trabajos, esta aproximación presenta la ventaja de su simplicidad y de la utilización de una única señal fisiológica fácilmente accesible.

Los estudios desarrollados por Keenan et al., 2018; Ye et al., 2014 se basaron en cuestionarios de síntomas y en variables clínicas para aplicar *clustering*, utilizando la técnica de análisis de clases latentes. Los grupos se diferenciaban en función de la somnolencia excesiva diurna, la presencia de insomnio o la baja sintomatología, sin existir necesariamente diferencia en el IAH. Esto concuerda con nuestro trabajo, en el que el IAH no es el rasgo definitorio de los *clusters*. Además, también indicaban la hipertensión como comorbilidad relevante dentro de los subgrupos, al igual que en nuestro trabajo. A diferencia de estos estudios, en nuestro análisis no se utilizaron cuestionarios, sino marcadores fisiológicos derivados de HRV, lo cual permite una caracterización objetiva de la actividad autonómica.

En Zinchuk et al., 2018 se propuso la utilización de 29 variables polisomnográficas para realizar un fenotipado más profundo, identificando siete *clusters* asociados de forma diferencial con el riesgo cardiovascular. Asimismo, dichos *clusters* se distinguen por diferencias en las variables relacionadas con la arquitectura del sueño, lo que concuerda con nuestro estudio, en el cual también observamos diferencias significativas entre *clusters* en dichas variables. Por otro

lado, Ghorvei et al., 2025 evaluaron distintos algoritmos de *clustering* sobre un conjunto amplio de variables obtenidas de PSG multivariadas y, en todos los casos, encontraron cinco *clusters* consistentes. Más allá de los número de *clusters*, sus subgrupos se distinguen por variables de arquitectura del sueño, antropometría y perfil cardiometabólico, al igual que nuestro trabajo. Esto pone de manifiesto que el número de fenotipos está condicionado fundamentalmente por el conjunto de variables analizadas y no tanto por el algoritmo empleado. En nuestro caso, la utilización exclusiva de HRV explica la obtención de dos subgrupos clínicamente interpretables. Las diferencias metodológicas entre el presente TFG y los estudios previos podrían explicar las diferencias entre los fenotipos encontrados, dificultando una comparación más exhaustiva.

Recientemente, Gomez-Pilar et al., 2025 han propuesto una metodología basada en redes de correlación entre sujetos utilizando exclusivamente la señal de SpO₂. En este trabajo, se aplicaron redes de correlación basadas en SpO₂, encontrando tres subgrupos con diferencias significativas en 35 variables clínicas, antropométricas y del sueño, incluyendo el IAH, la circunferencia del cuello y la presión arterial. Esto concuerda con nuestro estudio, en el que también estas variables clínicas marcan diferencias entre grupos. Finalmente, los resultados obtenidos por Gomez-Pilar et al., 2025 muestran que, incluso con una sola señal, es posible obtener una segmentación más detallada mediante técnicas avanzadas de análisis de redes.

A diferencia de los trabajos mencionados, este análisis incorpora la perspectiva longitudinal gracias a la disponibilidad en SHHS2, lo cual permite evaluar la estabilidad temporal de los fenotipos. Mientras que los estudios previos se basan en cohortes transversales, la posibilidad de realizar un seguimiento a los pacientes en el tiempo constituye una aportación novedosa. En definitiva, nuestro método basado en HRV y GMM ofrece una clasificación menos estratificada, pero con una elevada interpretabilidad clínica y un potencial relevante en términos de seguimiento poblacional.

5.6 Potencial utilidad clínica

Como se mencionaba previamente en este TFG, el IAH por sí solo no logra capturar toda la variabilidad fisiopatológica ni pronóstica entre pacientes (Keenan et al., 2018; Ye et al., 2014; Zinchuk et al., 2018). En este contexto, el fenotipado basado en el análisis de la señal HRV puede

ser una estrategia prometedora al identificar patrones de disfunción autonómica que se relacionan con diferencias clínicas y de riesgo (Huang et al., 2018; Sequeira et al., 2019). Lejos de plantearse como un reemplazo del IAH, este enfoque adquiere su mayor valor cuando se utiliza de manera complementaria, ya que la combinación de ambos parámetros ofrece una caracterización más completa del paciente y refuerza la capacidad de estratificación y de toma de decisiones en AOS. Los dos fenotipos identificados en este estudio ponen de manifiesto la heterogeneidad clínica de la AOS más allá del IAH, reforzando la idea de que pacientes con un grado de apnea similar pueden presentar riesgos y manifestaciones muy distintos (Ye et al., 2014; Zinchuk et al., 2018).

En este sentido, la existencia de un fenotipo más envejecido, con mayor prevalencia de hipertensión y un perfil de sueño menos favorable, sugiere la necesidad de priorizar la evaluación cardiovascular y de implementar monitorización longitudinal de la HRV como indicador dinámico de disfunción autonómica. Esta propuesta resulta viable ya que la señal HRV se puede derivar del registro ECG, el cual está disponible tanto en PSG convencional como en estudios domiciliarios (Cooksey & Balachandran, 2016; Gottlieb & Punjabi, 2020).

En relación con el tratamiento, aunque la CPAP es el tratamiento de referencia, no garantiza una respuesta homogénea en todos los pacientes. En este contexto, el fenotipado basado en el análisis de la señal HRV puede contribuir a identificar qué subgrupos se beneficiarán más de esta intervención y en cuáles conviene priorizar otras alternativas como dispositivos de avance mandibular, farmacoterapia o cirugía (Bruyneel, 2023; Edwards et al., 2019; Mediano et al., 2022). En este sentido, en aquellos pacientes con un fenotipo más “cardiovascular”, como es el caso del fenotipo 1, se podría priorizar CPAP, ya que en pacientes con AOS e hipertensión se han descrito descensos relevantes de la presión arterial con dicho tratamiento (Martínez-García et al., 2013). Este planteamiento se integra en el marco emergente de medicina personalizada en AOS, donde la caracterización de fenotipos fisiopatológicos constituye la base para adaptar terapias a perfiles individuales (McNicholas & Korkalainen, 2023).

Por último, el análisis comparado entre SHHS1 y SHHS2 muestra que, aunque la estructura general de los fenotipos se mantiene, el paso del tiempo introduce cambios clínicamente relevantes, como un aumento de hipertensión, variaciones en parámetros del sueño y menor capacidad discriminativa en algunas métricas respiratorias. Esto refuerza el papel de HRV como

marcador dinámico de progresión y de respuesta al tratamiento, siendo una señal adecuada para incorporarse en protocolos de seguimiento periódico (Benjafield et al., 2019).

5.7 Limitaciones del estudio

A pesar de la utilidad de los resultados obtenidos en el presente TFG, el estudio presenta una serie de limitaciones que hay que mencionar. .

En primer lugar, el análisis de *clustering* realizado ha permitido identificar únicamente dos fenotipos principales. Aunque los resultados obtenidos han sido clínicamente interpretables y consistentes, podrían no reflejar toda la heterogeneidad subyacente en la AOS. En este sentido, tener solo dos grupos puede limitar la estratificación clínica de pacientes, especialmente en terapias personalizadas, por lo que la búsqueda de un mayor número de grupos mediante otras técnicas de *clustering* podría ayudar a predecir mejor la respuesta a distintos tratamientos.

En segundo lugar, otra limitación centrada en la metodología de *clustering* está en que el número de grupos y los parámetros de los modelos condicionan en gran medida la estructura final de los *clusters*. A pesar de que se han aplicado criterios heurísticos y comparativos, no hay un estándar universalmente aceptado a la hora de definir los parámetros, por lo que la solución obtenida puede considerarse algo arbitraria. Además, los resultados obtenidos pueden variar en función de si se usan diferentes inicializaciones o métricas de distancia, lo que genera incertidumbre.

Otra limitación relevante está en que la metodología se centró exclusivamente en características de la HRV, por lo que, a pesar de la utilidad clínica de los resultados obtenidos, no se han tenido en consideración otras señales obtenidas con la PSG, como el flujo aéreo o la saturación de oxígeno. Integrar información de diferentes señales podría aportar una visión más completa de la fisiopatología de la AOS y obtener un fenotipado más robusto. Además, estas señales respiratorias nos proporcionan información directa sobre eventos respiratorios y calidad de sueño.

Así mismo, en el análisis de la señal de HRV se han calculado únicamente métricas temporales y espectrales, dejando de lado otras dimensiones que pueden aportar mucha información como el análisis no lineal. La utilización de este tipo de métricas podría hacer que los

algoritmos de *clustering* sean capaces de capturar subgrupos más complejos o con distinta relevancia clínica.

Capítulo 6 - Conclusiones y líneas futuras

6.1 Conclusiones

Este TFG ha cumplido con éxito el objetivo principal planteado: identificar, mediante técnicas de *clustering* aplicadas a las señal de HRV, *clusters* de pacientes con AOS con distinto perfil clínico. Las conclusiones generales obtenidas son las siguientes:

- Se han identificado dos fenotipos principales mediante GMM, que muestran diferencias consistentes en la edad, las medidas antropométricas, el IAH (ambos grupos con AOS leve), la arquitectura del sueño y el perfil de tensión arterial.
 - Fenotipo 1: se asocia a mayor edad, menor antropometría, menor IAH, mayor proporción de sueño profundo y mayor prevalencia de hipertensión arterial.
 - Fenotipo 2: corresponde a pacientes más jóvenes, con mayor antropometría, valores más elevados de IAH y una arquitectura de sueño menos favorable, con menor cantidad de sueño profundo.
- El estudio demuestra que técnicas de *clustering* aplicadas a la HRV permiten descubrir subgrupos clínicamente interpretables. En este sentido, el método GMM se ha mostrado más adecuado que otros algoritmos de *clustering* como *k-means*, DBSCAN o el método de Ward, ya que genera grupos mejor definidos y clínicamente interpretables.
- La replicación de los fenotipos en dos visitas separadas de la misma cohorte, una de las contribuciones del presente TFG, confirma que los resultados son consistentes y estables en el tiempo. El enfoque longitudinal del estudio, todavía poco habitual en la literatura sobre fenotipado de la AOS, aporta mayor solidez a los hallazgos y ofrece una perspectiva dinámica de la enfermedad.
- En conjunto, los hallazgos muestran que la HRV puede ser una estrategia útil y sencilla de aplicar para complementar la evaluación de la AOS, aportando información adicional sobre la heterogeneidad de los pacientes que no queda reflejada únicamente en el IAH. De hecho, el uso exclusivo de HRV ha demostrado

ser suficiente para identificar patrones relevantes, lo que refuerza su potencial como biomarcador para una estratificación más precisa de los pacientes con AOS.

- La aplicación de HRV para identificar fenotipos clínicamente interpretables refuerza su potencial como biomarcador para avanzar hacia la medicina personalizada en la AOS. Permite orientar de manera más precisa la estratificación de pacientes, el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas.
- Aunque el estudio se ha realizado con una cohorte concreta, los resultados sientan las bases para futuras investigaciones en poblaciones más amplias y diversas, lo que permitiría validar y generalizar los hallazgos a otros contextos clínicos y demográficos.

6.2 Líneas futuras

Durante el desarrollo de este TFG, se han identificado varias y prometedoras líneas de investigación a explorar en el futuro:

- **Determinación del número óptimo de *clusters*.** En el presente trabajo se ha considerado un número fijo de agrupaciones, pero el uso de criterios estadísticos como el AIC o el BIC aplicados a los modelos GMM podría sugerir una partición alternativa. De este modo sería posible descubrir nuevos subgrupos de pacientes y aportar una visión más detallada de la heterogeneidad de la AOS.
- **Relación entre número de fenotipos y severidad de la AOS.** Aunque la base de datos incluía sujetos con AOS moderada y severa, los *clusters* obtenidos reflejaron principalmente características de AOS leve. Futuras investigaciones podrían centrarse en identificar fenotipos que recojan también esos niveles de gravedad, lo que aportaría una caracterización más completa de la enfermedad.
- **Profundización en la caracterización de la HRV.** Una posible línea futura es la aplicación de medidas no lineales y técnicas tiempo-frecuencia para capturar aspectos de la dinámica autonómica que no se reflejan en los índices clásicos.

- **Relación de los fenotipos con los síntomas clínicos.** Otra posible línea futura sería comprobar si los fenotipos identificados tienen alguna relación con algunos de los síntomas de la AOS, como por ejemplo, la somnolencia excesiva diurna o el impacto en la calidad de vida, ya que esto permitiría valorar si los fenotipos tienen implicaciones clínicas reales de manera que se pueda entender mejor el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bailly, S., Destors, M., Grillet, Y., Richard, P., Stach, B., Vivodtzev, I., Timsit, J.-F., Lévy, P., Tamisier, R., & Pépin, J.-L. (2016). Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis. *PLOS ONE*, 11(6), e0157318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157318>
- Benitez, D., Gaydecki, P. A., Zaidi, A., & Fitzpatrick, A. P. (2001). The use of the Hilbert transform in ECG signal analysis. *Computers in Biology and Medicine*, 31(5), 399–406. [https://doi.org/10.1016/S0010-4825\(01\)00009-9](https://doi.org/10.1016/S0010-4825(01)00009-9)
- Benjafield, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., Heinzer, R., Ip, M. S. M., Morrell, M. J., Nunez, C. M., Patel, S. R., Penzel, T., Pépin, J.-L., Peppard, P. E., Sinha, S., Tufik, S., Valentine, K., & Malhotra, A. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(8), 687–698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. In *J. R. Statist. Soc. B* (Vol. 57, Issue I). <https://academic.oup.com/jrsssb/article/57/1/289/7035855>
- Berry, R. B., Quan, S. F., & Abreu, A. (2020). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications* (Version 2.6). American Academy of Sleep Medicine.
- Bishop, C. M. (2006). *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer.
- Bruyneel, M. (2023). Obstructive sleep apnea phenotypes eligible for pharmacological treatment. *Frontiers in Sleep*, 2. <https://doi.org/10.3389/frsle.2023.1261276>
- Chowdhuri, S., Pranathiageswaran, S., Loomis-King, H., Salloum, A., & Badr, M. S. (2018). Aging is associated with increased propensity for central apnea during NREM sleep. *Journal of Applied Physiology*, 124(1), 83–90. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00125.2017>
- Cooksey, J. A., & Balachandran, J. S. (2016). Portable Monitoring for the Diagnosis of OSA. *Chest*, 149(4), 1074–1081. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1076>
- Cui, M. (2020). Introduction to the K-Means Clustering Algorithm Based on the Elbow Method. *Accounting, Auditing and Finance*, 1(1), 5–8. <https://doi.org/10.23977/accaf.2020.010102>

- De la Huerga López, A., Carreño Beltrán, A., González Martínez, F., & Salcedo Posadas, A. (2006). *Diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en la infancia. Polisomnografía nocturna. Valor de las pruebas de cribado*. 64(9), 428–432.
- Edwards, B. A., Redline, S., Sands, S. A., & Owens, R. L. (2019). More Than the Sum of the Respiratory Events: Personalized Medicine Approaches for Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(6), 691–703. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0014TR>
- El Naqa, I., Li, R., & Murphy, M. J. (Eds.). (2015). *Machine Learning in Radiation Oncology: Theory and Applications*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-18305-3>
- Ester, M., Kriegel, H.-P., Sander, J., & Xu, X. (1996). A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise. In E. ; H. J. ; F. U. Simoudis (Ed.), *Proceedings of the Second International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (KDD-96)* (pp. 226–231). AAAI Press.
- Ezugwu, A. E., Ikotun, A. M., Oyelade, O. O., Abualigah, L., Agushaka, J. O., Eke, C. I., & Akinyelu, A. A. (2022). A comprehensive survey of clustering algorithms: State-of-the-art machine learning applications, taxonomy, challenges, and future research prospects. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 110, 104743. <https://doi.org/10.1016/j.engappai.2022.104743>
- Garvey, J. F., Pengo, M. F., Drakatos, P., & Kent, B. D. (2015). Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. In *Journal of Thoracic Disease* (Vol. 7, Issue 5, pp. 920–929). Pioneer Bioscience Publishing. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52>
- Ghahramani, Z. (2003). Unsupervised learning. In O. Bousquet, U. von Luxburg, & G. Rätsch (Eds.), *Advanced Lectures on Machine Learning* (pp. 72–112). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-28650-9_4
- Ghorvei, M., Karhu, T., Hietakoste, S., Ferreira-Santos, D., Hrubos-Strøm, H., Isind, A. S., Biedebach, L., Nikkonen, S., Leppänen, T., & Rusanen, M. (2025). A comparative analysis of unsupervised machine-learning methods in PSG-related phenotyping. *Journal of Sleep Research*, 34(3). <https://doi.org/10.1111/jsr.14349>

- Gómez Pilar, J. (2013). *Extracción y clasificación de características del electrocardiograma y la variabilidad del ritmo cardíaco. Aplicación al síndrome de la apnea-hipopnea del sueño*. Universidad de Valladolid.
- Gomez-Pilar, J., Martín-Montero, A., Vaquerizo-Villar, F., Domínguez-Guerrero, M., Ferreira-Santos, D., Pereira-Rodrigues, P., Gozal, D., Hornero, R., & Gutiérrez-Tobal, G. C. (2025, July). Phenotypic Characterization of Sleep Apnea Using Clusters Derived from Subject-Based SpO₂ Weighted Correlation Networks. *Proceedings of the 47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 2025)*.
- Gottlieb, D. J., & Punjabi, N. M. (2020). Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea. *JAMA*, 323(14), 1389. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3514>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016). *Tratado de fisiología médica* (13th ed.). Elsevier.
- Hair, J. F., Babin, B. J., Anderson, R. E., & Black, W. C. (2019). *Multivariate Data Analysis* (8th ed.).
- Hamina, s. (2024). Data Reduction Using Principal Component Analysis: Theoretical Underpinnings and Practical Applications in Public Health. *Journal of Contemporary Medical Education*, 14(1), 01–14.
- Holdsworth Jim, & Scapicchio Mark. (2024, June 17). *¿Qué es el deep learning?* IBM Think. <https://www.ibm.com/es-es/think/topics/deep-learning>
- Huang, Z., Goparaju, B., Chen, H., & Bianchi, M. (2018). Heart rate phenotypes and clinical correlates in a large cohort of adults without sleep apnea. *Nature and Science of Sleep*, Volume 10, 111–125. <https://doi.org/10.2147/NSS.S155733>
- IBM. (2021, September 22). *What is machine learning?* <https://www.ibm.com/think/topics/machine-learning>
- Ida, H., Suga, T., Nishimura, M., & Aoki, Y. (2022). Unique clinical phenotypes of patients with obstructive sleep apnea in a Japanese population: a cluster analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 18(3), 895–902. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9752>

- Ikotun, A. M., Ezugwu, A. E., Abualigah, L., Abuhaija, B., & Heming, J. (2023). K-means clustering algorithms: A comprehensive review, variants analysis, and advances in the era of big data. *Information Sciences*, 622, 178–210. <https://doi.org/10.1016/j.ins.2022.11.139>
- Jandackova, V. K., Scholes, S., Britton, A., & Steptoe, A. (2016). Are changes in heart rate variability in middle-aged and older people normative or caused by pathological conditions? Findings from a large population-based longitudinal cohort study. *Journal of the American Heart Association*, 5(2). <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002365>
- Joshua Noble. (2024, August 5). *¿Qué es el clustering jerárquico?* <https://www.ibm.com/es-es/think/topics/hierarchical-clustering>
- Keenan, B. T., Kim, J., Singh, B., Bittencourt, L., Chen, N.-H., Cistulli, P. A., Magalang, U. J., McArdle, N., Mindel, J. W., Benediktsdottir, B., Arnardottir, E. S., Prochnow, L. K., Penzel, T., Sanner, B., Schwab, R. J., Shin, C., Sutherland, K., Tufik, S., Maislin, G., ... Pack, A. I. (2018). Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis. *Sleep*, 41(3). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx214>
- Khot, S. P., Davis, A. P., Crane, D. A., Tanzi, P. M., Li Lue, D., Claflin, E. S., Becker, K. J., Longstreth, W. T., Watson, N. F., & Billings, M. E. (2016). Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Stroke Rehabilitation: A Pilot Randomized Sham-Controlled Trial. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(07), 1019–1026. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5940>
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*, 33(1), 159. <https://doi.org/10.2307/2529310>
- Levene, H. (1960). Robust tests for equality of variances. In I. Olkin, S. G. Ghurye, W. Hoeffding, W. G. Madow, & H. B. Mann (Eds.), *Contributions to probability and statistics: Essays in honor of Harold Hotelling* (pp. 278–292). Stanford University Press.
- Li, J., Vitiello, M. V., & Gooneratne, N. S. (2018). Sleep in Normal Aging. *Sleep Medicine Clinics*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.001>
- Lv, R., Liu, X., Zhang, Y., Dong, N., Wang, X., He, Y., Yue, H., & Yin, Q. (2023). Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 8, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01496-3>

- Malik, M., Bigger, J. T., Camm, A. J., Kleiger, R. E., Malliani, A., Moss, A. J., & Schwartz, P. J. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17(3), 354–381. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). 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. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177730491>
- Martín Montero, A. (2024). *Heart Rate Variability Analysis in Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Automated Signal Processing to Identify Biomarkers and Help in the Diagnosis*. Universidad de Valladolid.
- Martínez González, M. Á., Sánchez-Villegas, A., Toledo Atucha, E. A., & Faulín Fajardo, J. (2018). *Bioestadística amigable* (3ª). Elsevier España.
- Martínez-García, M.-A., Capote, F., Campos-Rodríguez, F., Lloberes, P., Díaz de Atauri, M. J., Somoza, M., Masa, J. F., González, M., Sacristán, L., Barbé, F., Durán-Cantolla, J., Aizpuru, F., Mañas, E., Barreiro, B., Mosteiro, M., Cebrián, J. J., de la Peña, M., García-Río, F., Maimó, A., ... Montserrat, J. M. (2013). Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. *JAMA*, 310(22), 2407. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281250>
- Martín-Montero, A., Gutiérrez-Tobal, G. C., Kheirandish-Gozal, L., Jiménez-García, J., Álvarez, D., del Campo, F., Gozal, D., & Hornero, R. (2021). Heart rate variability spectrum characteristics in children with sleep apnea. *Pediatric Research*, 89(7), 1771–1779. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01138-2>
- MathWorks. (n.d.). *Clustering*. <https://es.mathworks.com/discovery/clustering.html>
- McNicholas, W. T., & Korkalainen, H. (2023). Translation of obstructive sleep apnea pathophysiology and phenotypes to personalized treatment: a narrative review. *Frontiers in Neurology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1239016>
- Mediano, O., González Mangado, N., Montserrat, J. M., Alonso-Álvarez, M. L., Almendros, I., Alonso-Fernández, A., Barbé, F., Borsini, E., Caballero-Eraso, C., Cano-Pumarega, I., de Carlos Villafranca, F., Carmona-Bernal, C., Carrillo Alduenda, J. L., Chiner, E., Cordero

- Guevara, J. A., de Manuel, L., Durán-Cantolla, J., Farré, R., Franceschini, C., ... Egea, C. (2022). Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Archivos de Bronconeumología*, 58(1), 52–68. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.017>
- Merck Manuals. (2024). *Electrocardiografía*. https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-cardiovasculares/pruebas-y-procedimientos-cardiovasculares/electrocardiograf%C3%ADa?utm_source=chatgpt.com
- Mishra, S., Sarkar, U., Taraphder, S., Datta, S., Swain, D., Saikhom, R., Panda, S., & Laishram, M. (2017). Principal Component Analysis. *International Journal of Livestock Research*, 1. <https://doi.org/10.5455/ijlr.20170415115235>
- Murphy, K. P. (2012). *Machine learning: A probabilistic perspective*. MIT Press.
- Narum, S. R. (2006). Beyond Bonferroni: Less conservative analyses for conservation genetics. *Conservation Genetics*, 7(5), 783–787. <https://doi.org/10.1007/s10592-005-9056-y>
- Nerurkar, P., Shirke, A., Chandane, M., & Bhirud, S. (2018). Empirical Analysis of Data Clustering Algorithms. *Procedia Computer Science*, 125, 770–779. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2017.12.099>
- OpenAI. (2025). *ChatGPT (versión GPT-5)*. OpenAI. <https://chat.openai.com>
- Palatini, P., & Julius, S. (1997). Heart rate and the cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*, 15(1), 3–17.
- Penn State University. (2024). 14.4 - Agglomerative Hierarchical Clustering. <https://online.stat.psu.edu/stat505/lesson/14/14.4>
- Penzel, T., Kantelhardt, J. W., Grote, L., Peter, J. H., & Bunde, A. (2003). Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(10), 1143–1151. <https://doi.org/10.1109/TBME.2003.817636>
- Pinto, E. (2007). Blood pressure and ageing. *Postgraduate Medical Journal*, 83(976), 109–114. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.048371>
- Posada Hernández, G. J. (2016). *Elementos básicos de estadística descriptiva para el análisis de datos: guía práctica*. Fundación Universitaria Luis Amigó.

- Qin, H., Fietze, I., Mazzotti, D. R., Steenbergen, N., Kraemer, J. F., Glos, M., Wessel, N., Song, L., Penzel, T., & Zhang, X. (2024). Obstructive sleep apnea heterogeneity and autonomic function: a role for heart rate variability in therapy selection and efficacy monitoring. *Journal of Sleep Research*, 33(1). <https://doi.org/10.1111/jsr.14020>
- Quan, S. F., Howard, B. V., Iber, C., Kiley, J. P., Nieto, F. J., O'Connor, G. T., Rapoport, D. M., Redline, S., Robbins, J., Samet, J. M., & Wahl, P. W. (1997). The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep*, 20(12), 1077–1085.
- Quan, S. F., O'Connor, G. T., Quan, J. S., Redline, S., Resnick, H. E., Shahar, E., Siscovick, D., & Sherrill, D. L. (2007). Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep and Breathing*, 11(3), 149–157. <https://doi.org/10.1007/s11325-006-0095-5>
- Rodas, G., Ramos-Castro, J., & Capdevila Ortís, L. (2008). *Variabilidad de la frecuencia cardíaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (I) Carles Pedret Clínica Diagonal. Barcelona*. <https://www.researchgate.net/publication/46727114>
- Roncero, A., Castro, S., Herrero, J., Romero, S., Caballero, C., & Rodriguez, P. (2022). [Obstructive Sleep Apnea]. *Open Respiratory Archives*, 4(3), 100185. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100185>
- Sander, J., Ester, M., Kriegel, H.-P., & Xu, X. (1998). *Density-Based Clustering in Spatial Databases: The Algorithm GDBSCAN and its Applications*.
- Sarang, P. (2023). *Thinking Data Science*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-02363-7>
- Schwab, R. J., Gupta, K. B., Geftter, W. B., Metzger, L. J., Hoffman, E. A., & Pack, A. I. (1995). Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152(5), 1673–1689. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.5.7582313>
- Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C., Hamilton, G. S., & Dharmage, S. C. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. In *Sleep Medicine Reviews* (Vol. 34, pp. 70–81). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>

- Sequeira, V. C. C., Bandeira, P. M., & Azevedo, J. C. M. (2019). Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Science*, 12(03), 214–221. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190082>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Sim, J., & Wright, C. C. (2005). The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Physical Therapy*, 85(3), 257–268. <https://doi.org/10.1093/ptj/85.3.257>
- Slowik, J. M., Sankari, A., & Collen, J. F. (2025). Obstructive Sleep Apnea. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459252/#:~:text=Obstructive%20sleep%20apnea%20,options%20include%20continuous%20positive%20airway>
- Stryker, C., & Kavlakoglu, E. (2024, August 9). *¿Qué es la inteligencia artificial (IA)?* <https://www.ibm.com/es-es/think/topics/artificial-intelligence>
- Trebuna, P., Halcinova, J., Fil'o, M., & Markovic, J. (2014). The importance of normalization and standardization in the process of clustering. *2014 IEEE 12th International Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics (SAMI)*, 381–385. <https://doi.org/10.1109/SAMI.2014.6822444>
- Tripathi, D., Hajra, K., Mulukutla, A., Shreshtha, R., & Maity, D. (2025). Artificial Intelligence in Biomedical Engineering and Its Influence on Healthcare Structure: Current and Future Prospects. *Bioengineering*, 12(2), 163. <https://doi.org/10.3390/bioengineering12020163>
- Warrens, M. J. (2008). On the Equivalence of Cohen's Kappa and the Hubert-Arabie Adjusted Rand Index. *Journal of Classification*, 25(2), 177–183. <https://doi.org/10.1007/s00357-008-9023-7>
- Welch, P. (1967). The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, 15(2), 70–73. <https://doi.org/10.1109/TAU.1967.1161901>
- Wilcoxon, F. (1945). Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6), 80. <https://doi.org/10.2307/3001968>

- Ye, L., Pien, G. W., Ratcliffe, S. J., Björnsdottir, E., Arnardottir, E. S., Pack, A. I., Benediktsdottir, B., & Gislason, T. (2014). The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1600–1607.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00032314>
- Zhang, G.-Q., Cui, L., Mueller, R., Tao, S., Kim, M., Rueschman, M., Mariani, S., Mobley, D., & Redline, S. (2018). The National Sleep Research Resource: towards a sleep data commons. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 25(10), 1351–1358.
<https://doi.org/10.1093/jamia/ocy064>
- Zinchuk, A. V, Jeon, S., Koo, B. B., Yan, X., Bravata, D. M., Qin, L., Selim, B. J., Strohl, K. P., Redeker, N. S., Concato, J., & Yaggi, H. K. (2018). Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 73(5), 472–480.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210431>

APÉNDICES

Apéndice A - Glosario de acrónimos

AOS	Apnea Obstructiva del Sueño
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
BWMS	Banda específica de HRV asociada a la macro-estructura del sueño; 0,0005-0,0045 Hz
BWOSA	Banda de HRV que capta la periodicidad de los eventos apneicos; 0,011-0,0465 Hz
BWRes	Banda respiratoria adaptativa
DAM	Dispositivo de Avance Mandibular
DBSCAN	<i>Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise</i>
ECG	Electrocardiograma
GMM	<i>Gaussian Mixture Models</i>
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
HF	High Frequency
IA	Inteligencia Artificial
IAH	Índice Apnea–Hipopnea
IMC	Índice de Masa Corporal
IQR	<i>Interquartile Range</i>
LF	Low Frequency
LF / HF	Cociente entre potencias LF y HF
LFn	Potencia normalizada en LF
mHR	<i>mean Heart Rate</i>
NN	Intervalos <i>normal-to-normal</i>

PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
pNN50	<i>Percentage of successive NN intervals that differ by more than 50 ms.</i>
PSD	<i>Power Spectral Density</i>
PSDn	PSD normalizada
PSG	Polisomnografía
RMSSD	<i>Root Mean Square of Successive Differences</i>
RP	<i>Relative Power</i>
SDANN	<i>Standard Deviation of the Averages of NN intervals</i>
SDNNI	<i>Standard Deviation of NN intervals Index</i>
SHHS	<i>Sleep Heart Health Study</i>
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNP	Sistema Nervioso Parasimpático
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SpO₂	Saturación de oxígeno periférica, medida por pulsioxímetro
TFG	Trabajo Fin de Grado
VLF	<i>Very Low Frequency</i>