



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**PREVALENCIA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA:
ESTUDIO CON PERSPECTIVA DE GÉNERO
MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

Prevalence of aortic stenosis: a gender-based analytical
perspective through artificial intelligence

Autora: Laura Crego Robles

Tutor: Pedro Luis Sánchez Fernández

Cotutores: Antonio Sánchez-Puente, Pablo Pérez Sánchez

Facultad de medicina. Grado en Medicina. Curso 2022-2023.

El camino más fiable es el que se abre hacia dentro si cierras los ojos
“El evangelio”, Elisa Victoria

A Pedro Luis, por confiar tanto en mí.

A Pablo y Antonio, por su paciencia.

Y a todas las mujeres que hicieron y hacen ciencia, por allanarnos el camino a las que
venimos detrás.

ÍNDICE

<i>ABREVIATURAS</i>	5
<i>RESUMEN</i>	7
<i>ABSTRACT</i>	8
<i>INTRODUCCIÓN</i>	9
LA ESTENOSIS AÓRTICA	10
LA INVESTIGACIÓN CON PERSPECTIVA DE GÉNERO	10
LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL	11
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	14
<i>HIPÓTESIS</i>	14
<i>OBJETIVOS</i>	14
OBJETIVO PRINCIPAL	14
OBJETIVOS SECUNDARIOS	14
<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	16
POBLACIÓN DEL ESTUDIO	16
DEFINICIÓN DE ESTENOSIS AÓRTICA	16
RECOGIDA DE DATOS	17
DISEÑO	17
SUBGRUPOS DE VARIABLES ANALIZADAS	17
ANÁLISIS DE LOS DATOS	18
ASPECTOS ÉTICOS	20
<i>RESULTADOS</i>	22
ANÁLISIS DESCRIPTIVO	22
ESTUDIO SEGREGADO POR SEXO	29
<i>DISCUSIÓN</i>	32
LIMITACIONES	34
<i>CONCLUSIONES</i>	36
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	38
<i>ANEXOS</i>	42
FLUJO DE TAREAS EN APRENDIZAJE AUTOMÁTICO	42
CÁLCULO DE LOS INTERVALOS DE CONFIANZA	43



ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AIT: accidente isquémico transitorio

ALT: alanina aminotransferasa

AST: aspartato aminotransferasa

AUC: área bajo la curva ROC

EA: estenosis aórtica

ECG: electrocardiograma

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FC: frecuencia cardíaca

HDL: *high-density lipoprotein*

HTA: hipertensión arterial

IA: inteligencia artificial

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*

LDL: *low-density lipoprotein*

MEDAS: *Mediterranean Diet Adherence Screening*

MET: unidad de medida del índice metabólico

NT-proBNP: *N terminal prohormone of brain natriuretic peptid*

PCR: proteína C reactiva

QTc: intervalo QT corregido

RFA: reactantes de fase aguda

ROC: curva de la característica operativa del receptor

RR: intervalo RR'

SpO₂: saturación parcial de oxígeno

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TFG: trabajo de fin de grado

TSH: *thyroid-stimulating hormone*

TV: television

VI: ventrículo izquierdo



RESVMEN

RESUMEN

Introducción y objetivos: La estenosis aórtica (EA) constituye la valvulopatía más frecuente en nuestro medio; afección cuya prevalencia se estima en aumento debido al envejecimiento de la población. Asocia además una gran carga de enfermedad, ya que una vez establecida, la EA acaba siendo grave en el 50% de los casos. El objetivo de este trabajo consiste en determinar, por un lado, la prevalencia de la EA en la provincia de Salamanca y, por otro, que factores se le asocian y si éstos son diferentes entre géneros.

Material y métodos: El presente es un estudio descriptivo, transversal, cuya muestra es la base de datos del estudio SALMANTICOR, con 2063 individuos. Para un primer análisis descriptivo de la cohorte se empleó la estadística clásica mediante el programa SPSS. En un segundo análisis, se desarrollaron diferentes modelos predictivos de inteligencia artificial de aprendizaje automático empleando la regresión logística y el *random forest* en grupos temáticos de variables. Mediante *permutation importance* se determinaron las variables más relevantes en cada uno de ellos para elaborar un modelo final de predicción. Por último, se dividió la cohorte en mujeres y hombres para elaborar modelos independientes.

Resultados: La prevalencia de la EA en la cohorte es del 3,3%. Según la estadística inferencial, esta patología se asocia con la edad, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, insuficiencia renal y el tabaquismo. Las prevalencias fueron similares entre ambos sexos. Los modelos desarrollados con aprendizaje automático con mayor predicción fueron los que incluían factores de riesgo clásicos, antecedentes y datos de la exploración física. El modelo final obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,840 con el clasificador *random forest*. En el desarrollo y evaluación exclusivos con mujeres, el poder de predicción ascendió hasta un AUC de 0,879, mientras que en varones se perdió poder de predicción, con un 0,809 de AUC en el mejor de los casos.

Conclusiones: El uso de inteligencia artificial ha permitido elaborar un modelo con capacidad de predicción para la EA. En este estudio se refleja que el poder de predicción aumenta al elaborar un modelo específico para la población femenina. La menor potencia del modelo específico para varones sugiere la existencia de nuevos determinantes desconocidos con un mayor peso en esta población.

Palabras clave: estenosis aórtica, prevalencia, perspectiva de género, inteligencia artificial

ABSTRACT

Background and objectives: Aortic stenosis (AS) represents the most common valve disease in developed countries and its prevalence is expected to increase due to the population ageing. It also carries a great morbidity, since once it is established, up to 50% of cases will end up being severe. The aim of this project is to determine, on the one side, the prevalence of AS in the province of Salamanca and, on the other side, what factors are associated and whether these are different between genders.

Material and methods: This is a descriptive, cross-sectional study, whose database is the one obtained from the SALMANTICOR study, consisting of 2063 individuals. Initially, a descriptive analysis was carried out with the SPSS program using classical statistics. Secondly, different predictive models were developed with artificial intelligence, machine learning algorithms, using random forest and logistic regression on thematic clusters of variables. Through the permutation importance method, the most significant variables were determined and were later used in a final predictive model. Lastly, the cohort was divided to develop specific models for each gender.

Results: AS has a 3,3% prevalence in this sample. According to inferential statistics, this disease is linked to ageing, hypertension, diabetes, dyslipidemia, renal failure and smoking. Prevalences were similar in both sexes. The machine learning models with better predictive power were those of classical cardiovascular risk factors, medical history, and physical exam findings. The final model achieved a 0,840 AUC using random forest. The model exclusively developed with women had an even better predictive power, with a 0,879 AUC; whereas the model for men lost some of that predictive power with a AUC of 0,809 in the best of cases.

Conclusions: The use of artificial intelligence allowed for the development of a model capable of predicting the presence of AS. This study found that designing a specific model for women bettered the predictive power of the algorithm. The more discrete results in the model specifically developed for men suggest the existence of other factors related to aortic stenosis in this population yet to be found.

Key words: aortic stenosis, prevalence, gender perspective, artificial intelligence



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

LA ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis aórtica (EA) constituye tanto la valvulopatía más frecuente como la que mayor número de intervenciones requiere en los países desarrollados. Dos estudios poblacionales estiman la prevalencia de EA en España en un 3-4% en mayores de 65 años, aumentando hasta un 7-13% en los mayores de 85(1, 2). En países occidentales, la causa más frecuente de EA ha dejado de ser la reumática en favor de la degenerativa(3). Es por ello que se estima un aumento de la prevalencia en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población (1, 3).

En la EA degenerativa subyace una fibrocalcificación del tejido valvular que resulta en una restricción progresiva a la apertura de la válvula durante la sístole (4). Una vez comenzado este proceso, la mayoría de los pacientes acaba desarrollando una EA grave(5). Los factores de riesgo asociados a esta progresión incluyen variaciones anatómicas (válvula aórtica bicúspide), factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia...), factores hemodinámicos, edad, sexo y genética (variantes en NOTCH1 y genes de la familia GATA) (3, 6).

Esta obstrucción a la salida del volumen sistólico supone un aumento de la poscarga, que según la ley de Frank-Starling, con el tiempo desencadena una hipertrofia concéntrica compensadora del ventrículo izquierdo (VI)(7). Esto se acompaña de una disfunción diastólica del VI, dilatación auricular e hipertensión pulmonar. Eventualmente, se produce la claudicación del VI entrando el corazón en fallo sistólico.

El hallazgo más característico es un soplo mesosistólico de alta frecuencia en el foco aórtico, en *crescendo-disminuyendo* que se irradia típicamente a carótidas. La tríada clásica sintomática se compone de angina, síncope y disnea; todos ellos en relación con el esfuerzo(8). Si bien la EA puede permanecer asintomática durante años, cuando aparece la clínica, la supervivencia se estima en un 50% a los dos años(5).

LA INVESTIGACIÓN CON PERSPECTIVA DE GÉNERO

Desde la publicación de las diferencias del IAM entre hombres y mujeres en 1991 por Bernadine Healy, la perspectiva de género ha ido implantándose poco a poco en medicina

(9). Se trata de una dimensión de la investigación centrada en describir las diferencias en presentación, diagnóstico, tratamiento, prevención y pronóstico de una misma enfermedad entre mujeres y hombres(10). Estas diferencias deben ser tenidas en cuenta en el manejo de los pacientes con EA, especialmente si son mujeres(11).

A pesar de ser más frecuente en varones, las mujeres, con una mayor esperanza de vida, suponen un porcentaje significativo de los pacientes con EA(11). Para la misma área valvular aórtica y repercusión hemodinámica, las mujeres son mayores y más frágiles que los hombres, tienen un mayor riesgo quirúrgico y presentan más frecuentemente hipertensión, EPOC y anemia. Suelen debutar con disnea, mientras que los hombres lo hacen con angina. Las mujeres con EA presentan un 31% menos de mortalidad por todas las causas a 4 años; aunque estas diferencias se deben a enfermedad aterosclerótica y no a la EA per se (12).

LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La inteligencia artificial (IA) hace referencia a las técnicas computacionales que imitan los procesos cognitivos humanos incluyendo el aprendizaje automático (*machine learning*) y el aprendizaje profundo (*deep learning*). El aprendizaje automático permite a los algoritmos modificarse de manera autónoma en base a patrones detectados dentro del conjunto de datos (13) . El aprendizaje profundo se engloba dentro del anterior y se caracteriza por emplear redes neuronales artificiales, capaces de llevar a cabo procesamiento de mucha mayor complejidad (14).

La IA se puede utilizar para modelar un conjunto de datos de manera similar a los modelos estadísticos, con la diferencia de tener por objetivo la predicción: elaborar un algoritmo que permita estimar datos de ciertas categorías de las que no disponemos de toda la información; mientras que la estadística clásica busca la inferencia: extrapolar los datos de la muestra a una población; mientras que la segunda busca la predicción (14). En función de la variable objetivo, se emplean algoritmos de clasificación o regresión.

La IA es una disciplina en auge que ha llegado a la medicina para quedarse(15). Son numerosos los ejemplos de su aplicación dentro de las ciencias de la salud: reconocimiento automático de voz, algoritmos de diagnóstico o recomendación, visión

artificial y análisis de imagen...(13) Más concretamente en el ámbito de la cardiología, la IA ha permitido desarrollar algoritmos que estiman la función cardíaca a través de ecocardiogramas(16), que orientan el diagnóstico y manejo agudo de enfermedades genéticas(17), que procesan el lenguaje natural para identificar casos de EA(18) o que mejoran la predicción del riesgo cardiovascular(19).

An anatomical illustration of a human heart, showing the four chambers (right and left atria and ventricles) and the major blood vessels (superior and inferior vena cava, aorta, and pulmonary arteries/veins). The heart is rendered in a realistic style with various shades of red, pink, and brown, and white outlines for the vessels. It is positioned centrally on the page.

JVSTiFICACiÓN, HiPÓTESis Y OBJETiVOS

JVSTiFiCACiÓN

La EA constituye la valvulopatía más frecuente en nuestro medio. Dado que en su etiopatogenia está implicado el envejecimiento, se prevé un aumento de la prevalencia en los próximos años, y con ello, de la carga de enfermedad asociada. Conocer los determinantes relacionados con esta patología permitiría un mejor diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

HiPÓTESis

Existen determinantes de la EA aún no descritos que pueden ayudar a definir qué pacientes son susceptibles de desarrollar dicha patología y cómo influir en la historia natural de la enfermedad. Estos factores implicados se comportan de manera diferente en hombres y mujeres.

OBJETiVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Describir los determinantes asociados al desarrollo de la EA a partir del análisis de una cohorte poblacional.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Establecer si la EA presenta determinantes diferentes entre hombres y mujeres y, describir estas diferencias.
- Elaborar un modelo predictivo con IA en base a los determinantes más relevantes.
- Evaluar si la predicción aumenta al construir sendos modelos de IA para mujeres y hombres por separado.



MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La cohorte empleada para este trabajo de fin de grado (TFG) ha sido la obtenida del estudio SALMANTICOR, un estudio descriptivo transversal poblacional sobre la prevalencia de la enfermedad cardíaca estructural en Salamanca. La muestra fue diseñada para ser representativa de la demografía de la provincia(20). Para ello, se contactaron 3564 individuos mayores de 18 años con tarjeta sanitaria del área de salud de toda la provincia de Salamanca; de los cuales, tras dar su consentimiento informado, 2063 formaron parte de la cohorte final de estudio(20). La figura 1 muestra los exámenes a los que fue sometido cada individuo participante. El estudio comenzó la evaluación y recogida de datos en 2015 y se prolongó hasta finales de 2018.

HISTORIA CLÍNICA	Factores de riesgo e historia clínica no cardiovascular Historia clínica cardiovascular Medicación habitual
EXPLORACIÓN FÍSICA	Medidas antropométricas (peso, talla, perímetro abdominal) Constantes vitales (TAS, TAD, FC, SpO ₂) Auscultación cardiopulmonar Exploración vascular (dispositivo VASERA)
CUESTIONARIOS	Sociodemográfico De hábitos alimentarios y estilos de vida De adherencia a la dieta mediterránea (MEDAS)(21) De actividad física (IPAQ)(22)
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	Ecocardiograma 2D + Doppler Electrocardiograma 12 derivaciones Análisis de sangre periférica (hemograma, bioquímica, marcadores hepáticos, RFA, etc.)

Fig 1. Tareas realizadas en la recogida de datos para el estudio SALMANTICOR.

DEFINICIÓN DE ESTENOSIS AÓRTICA

Para el presente estudio, la variable objetivo es presencia de EA, extraída del estudio ecocardiográfico y que se configura como una variable cualitativa dicotómica. Se considera la presencia de EA ante la medición de una velocidad transvalvular pico >2m/s. La gravedad de esta no fue tomada en cuenta en el análisis.

RECOGIDA DE DATOS

La variable EA pudo ser categorizada en toda la población salvo en 8 participantes, que pudieron ser cumplimentados revisando las imágenes ecocardiográficas almacenadas del estudio SALMANTICOR para este TFG.

DISEÑO

El planteado es un estudio descriptivo transversal y poblacional. Con una N= 2063, siendo 68 los casos de EA y 1995 los controles y un total de 137 variables analizadas en cada individuo.

SUBGRUPOS DE VARIABLES ANALIZADAS

- Variable objetivo: EA (incluido en todos los modelos de IA).
- Factores de riesgo cardiovascular: sexo, edad, estatus de tabaquismo, exfumador o no, número de cigarrillos al día, años fumando, consumo de vino, consumo de cerveza, consumo de chupitos, consumo de copas, consumiciones semanales de alcohol, IMC, hipercolesterolemia, hipertensión arterial (HTA), HTA en tratamiento, diabetes, dislipemia.
- Antecedentes
 - Personales: ictus/accidente isquémico transitorio (AIT), vasculopatía, insuficiencia renal, cáncer, anemia/sangrados, enfermedad reumatológica/inmunológica, EPOC, asma, deterioro cognitivo/demencia, depresión, ansiedad, alergias alimentarias.
 - Familiares: de infarto o angina, de muerte súbita.
- Hábitos alimentarios: consumo de complementos alimenticios, consumo de pan con las comidas, consumo de bebidas azucaradas/zumos, cantidad de sal, raciones de pan, litros de agua/día, número de comidas fuera de casa/semana, horas de sueño/día, total puntos MEDAS (*Mediterranean Diet Adherence Screening*), raciones de cerdo/semana, raciones de embutido/semana, raciones de queso curado/semana, raciones de patatas/semana, aceite de oliva como grasa principal, cantidad de aceite de oliva/día, raciones de verdura u hortalizas/día, piezas de fruta/día, raciones de carne roja/día, raciones de mantequilla/día, vino a diario, bebidas carbonatadas/día, raciones de legumbres/semana, raciones de pescado o marisco/semana, raciones de repostería comercial/semana, consumo preferente de

carne blanca, consumo de frutos secos/semana, consumo de vegetales cocinados/pasta/arroz, agua con las comidas, vino con las comidas, cerveza con las comidas, consumo de café, consumo de té, duerme la siesta, tiene mascota, pasea la mascota, lee el etiquetado, alergias alimentarias.

- Comidas y estilo de vida: minutos sentado/día hábil, total MET(unidad de medida del índice metabólico)/semana, nivel de actividad, mantiene su peso estable a lo largo del tiempo, intento de reducir su peso, preocupación por la alimentación, conoce estilos de vida cardiosaludables, lleva a cabo estilos de vida cardiosaludables, desayuno, media mañana, comida, merienda, cena, recena, número de comidas total.
- Exploración física: tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), frecuencia cardiaca (FC), saturación de O₂ (SpO₂), soplo sistólico, soplo diastólico, índice tobillo brazo (ITB) derecho e izquierdo, rigidez arterial derecha e izquierda, síncope, fatiga.
- ECG: FC, RR basado en ritmo, RR en ms, RR basado en QTc, diferencia del intervalo RR, diferencia del RR basado en QTc, ritmo basado en RR medido, ritmo basado en QTc, intervalo QT, QTc, QTc basado en ritmo, intervalo PR, ángulo QRS, anchura onda P.
- Laboratorio: creatinina, glucosa, colesterol, HDL (*high-density lipoprotein*), LDL (*low-density lipoprotein*), triglicéridos, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), proteína C reactiva (PCR), hierro, ferritina, troponina, hormona tiroestimulante (TSH), *N terminal prohormone of brain natriuretic peptid* (NT-proBNP), hemoglobina glicosilada, GDF-15.
- Sociodemografía: número de hijos, número de personas en el hogar, horas de televisión (TV)/semana, ingresos totales de la familia.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se empleó el programa SPSS 25 (IBM) para realizar un estudio descriptivo inicial de una selección de las variables en función de la presencia o no de EA, en la población del SALMANTICOR. Para ello, cuando las variables eran cualitativas, se empleó el test estadístico Chi Cuadrado y se expresaron como casos totales y porcentaje del total. Las cuantitativas se estudiaron mediante el test t-Student, realizándose también el test de Levene de igualdad de las varianzas, y se expusieron como media y desviación estándar.

Se consideraron las diferencias estadísticamente significativas si $p < 0,005$. A continuación, se llevó a cabo este análisis descriptivo, siguiendo el mismo procedimiento, pero en mujeres y hombres por separado.

El análisis con IA de los datos empleó la plataforma KoopaML, una herramienta de aprendizaje automático diseñada por GRIAL, un grupo de investigadores de la USAL, en conjunto con el servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca, con el objetivo que profesionales de ciencias de la salud con limitados conocimientos de programación pudieran emplear IA en sus investigaciones(23).

KoopaML requiere para su funcionamiento el empleo de datos en formato csv (*comma separated values*) separado por el carácter “;”, por lo que el set de datos del SALMANTICOR, almacenado en Excel, tuvo que ser transformado. El siguiente paso consistió en rellenar los datos faltantes de la muestra, empleando para ello la moda en las variables cualitativas y la media en las cuantitativas.

La siguiente etapa de procesamiento de los datos incluyó un paso fundamental en la elaboración de algoritmos de IA: separar un conjunto de test. De esta manera, la IA desarrollará un algoritmo predictivo en base a un conjunto de datos “de entrenamiento” y probará su capacidad predictiva en otro conjunto cuyos valores desconoce, “de test”, que se estableció en un 30% del total.

A continuación, se determinó el algoritmo de predicción y de evaluación del modelo. Se emplearon dos modelos de clasificación, al ser EA una variable categórica, *Random Forest* y regresión logística(24). Para evaluar la capacidad de predicción de los algoritmos se empleó el área bajo la curva de la característica operativa del receptor (AUC-ROC) y la *permutation importance*. El AUC refleja la capacidad de predicción del modelo, relacionando de manera gráfica la sensibilidad y especificidad del modelo. 0,5 es el valor nulo (el modelo no predice). La *permutation importance* se emplea para cuantificar la importancia de las variables en dicho algoritmo. Se calcula midiendo cuanto varía la predicción de un modelo al cambiar aleatoriamente un dato.

Debido al gran volumen de variables, éstas se subdividieron en conjuntos temáticos para crear modelos independientes. Por último, siguiendo la metodología anterior, se elaboró un modelo final con las variables más significativas, elegidas en base a la *permutation importance* y, posteriormente, sendos modelos entrenados y testados en hombres y mujeres por separado.

ASPECTOS ÉTICOS

Para su inclusión, los participantes del SALMANTICOR tuvieron que firmar el consentimiento informado del estudio; en el que corroboraban haber sido notificados de los objetivos del mismo, así como de los riesgos y beneficios que entrañaban las exploraciones complementarias y de sus derechos y obligaciones, siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. El 29 de septiembre de 2014 el estudio fue valorado favorablemente por el Comité Ético de Investigación del CAUSA.



RESULTADOS

RESVLTAOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En la siguiente tabla (**tabla 1**) se exponen las características más relevantes de la cohorte completa en función de la variable EA, así como en hombres y mujeres por separado. Las variables cualitativas se muestran como número de casos y porcentaje del total. Las variables cuantitativas se muestran como media y desviación estándar.

La prevalencia de EA en nuestra muestra es del 3,3%. Los individuos con EA son 20 años mayores de media que los que no presentan la valvulopatía y viven con mayor frecuencia en un medio rural. No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres. Además, son también pacientes más hipertensos, diabéticos y dislipémicos que la población no afectada, así como presentan con menos frecuencia un ritmo sinusal. Como antecedentes relevantes, surgen la insuficiencia renal, las enfermedades autoinmunes y el ictus. No se han encontrado diferencias entre grupos en cuanto al nivel de actividad, las horas de sueño o el grado de adherencia a la dieta mediterránea. La variable número de hijos resulta estadísticamente significativa, aunque ésta podría relacionarse con una mayor edad de los individuos con EA. A nivel de laboratorio, también parece asociarse a niveles superiores de creatinina, NT-proBNP, GDF15, troponina y Hb₁AC.

En el estudio específico en mujeres, aquellas con EA beben menos, diferencia no observada en la población general. También son más diabéticas e hipertensas, pero no más dislipémicas. Tener una enfermedad autoinmune o insuficiencia renal tampoco se asocia a EA en las mujeres. En la población masculina, la prevalencia de EA es superior (3,6%). La diabetes no se asocia a la EA en este grupo, mientras que el tabaquismo y la EPOC sí, aunque inversamente. Las enfermedades reumatológicas y la dislipemia vuelven a surgir como estadísticamente significativas, así como la presencia de ritmo sinusal. Los parámetros de laboratorio asociados son los mismos que en la población general, excepto por la Hb₁AC, la glucosa y la creatinina, que no parecen presentarse con mayor frecuencia.

		POBLACIÓN TOTAL			MUJERES			HOMBRES		
		EA NO (N=1995, 96,7%)	EA SÍ (N=68, 3,3%)	P	EA NO (N=1084; 97%)	EA SÍ (N=34; 3%)	P	EA NO (N=910; 96,4%)	EA SÍ (N=34; 3,6%)	P
SEXO	Mujeres	1084 (54,4%)	34 (50%)	0,478						
EDAD		55,6±16 (54,4%)	75,3±9 (50%)	0,000	54,9±16 817 (75,4%)	77±10	0,000	56,4±16,4 619 (68%)	73,5±9,1 17 (50%)	0,000
ÁMBITO	Urbano	1436 (72%)	33 (48,5%)	0,000		16 (47,1%)	0,000			0,028
IMC		26,4±4,6	27,4±3,5	0,016	25,7±4,7	26,9±3	0,036	27,2±4,3	28±3,9	0,246
CONSUMISIONES ALCOHOL/SEMANA		6,5±9,3	5,7±10,8	0,464	3,2±5,4	0,6±1,9	0,000	10,4±11,2	10,7±13,5	0,899
HIPER COLESTEROLEMIA	Sí	835 (46,2%)	32 (47,1%)	0,000	458 (46%)	13 (43,3%)	0,774	377 (46,5%)	19 (63,3%)	0,069
DIABETES MELLITUS	Sí	208 (10,6%)	19 (27,9%)	0,000	87 (8,1%)	11 (32,4%)	0,000	121 (13,5%)	8 (23,8%)	0,099
TABAQUISMO	Sí	404 (20,3%)	3 (4,4%)	0,000	193 (17,8%)	2 (5,9%)	0,071	211 (23,2%)	1 (2,9%)	0,005
HTA	Sí	841 (42,2%)	51 (75%)	0,000	386 (35,6%)	26 (76,5%)	0,000	455 (50%)	25 (73,5%)	0,001
DISLIPEMIA	Sí	816 (42,8%)	38 (58,5%)	0,012	435 (41,5%)	17 (53,1%)	0,188	381 (44,5%)	31 (63,6%)	0,03
ICTUS	Sí	54 (2,7%)	7 (10,4%)	0,000	31 (2,9%)	4 (12,1%)	0,003	23 (2,5%)	3 (8,8%)	0,028
VASCULOPATÍA	Sí	102 (5,1%)	3 (4,5%)	0,811	51 (4,7%)	1 (3%)	0,651	51 (5,6%)	2 (5,9%)	0,950
INSUFICIENCIA RENAL	Sí	24 (1,2%)	5 (7,5%)	0,000	12 (1,1%)	1 (3%)	0,311	12 (1,3%)	4 (11,8%)	0,000
DEMENCIA	Sí	15 (0,8%)	1 (1,5%)	0,497	9 (0,8%)	1 (2,9%)	0,599	6 (0,7%)	1 (2,9%)	0,128
EPOC	Sí	52 (2,6%)	5 (7,4%)	0,019	16 (1,5%)	1 (2,9%)	0,492	36 (4%)	1 (2,9%)	0,026
ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA	Sí	155 (7,8%)	11 (16,4%)	0,011	108 (10%)	5 (15,2%)	0,322	47 (5,2%)	6 (17,6%)	0,002

Tabla 1. Análisis descriptivo de la muestra SALMANTICOR en conjunto y hombres y mujeres por separado.

MET/SEMANA	1590±1102	1492±1086	0,471	1400±909	1202±811	0,210	1817±1260	1783±1251	0,875
MIN SENTADO/DÍA	180,7±138,6	267,4±120,6	0,432	273±131,5	270±129	0,896	290±146	265±114	0,319
NÚMERO DE COMIDAS/DÍA	4±1	4±1	0,982	4±1	4,7±1	0,141	4±1	7±1,5	0,184
PREOCUPA	Sí	879 (44,1%)	0,000	573 (52,9%)	4 (11,8%)	0,000	306 (33,6%)	5 (14,7%)	0,021
CUMPLE	Sí	1494 (75%)	0,052	845 (78%)	27 (79,4%)	0,847	649 (71,3%)	31 (91,2%)	0,011
HORAS DE SUEÑO		7±1,3	0,330	7±1,3	7,2±1,4	0,300	7,1±1,3	7,1±1,6	0,725
ADHERENCIA		7,9±1,9	0,026	8±1,9	8,29±1,9	0,427	7,8±1,9	8,6±1,1	0,015
TAS		139,7±19,1	0,000	137,9±20,5	154,3±26,8	0,001	141,9±16,9	153,5±21,8	0,005
ITB D		1,1±0,1	0,044	1,1±0,1	1±0,1	0,107	1,1±0,11	1,1±0,2	0,133
ITB I		1,1±0,1	0,004	1,1±0,1	1±0,1	0,084	1,09±0,1	1±0,2	0,019
RITMO SINUSAL	No	96 (4,8%)	0,000	48 (4,4%)	7 (20,6%)	0,005	48 (5,3%)	5 (14,7%)	0,019
HUJOS		1,6±1,4	0,002	1,7±1,3	2,4±1,6	0,003	1,6±1,4	1,9±1,3	0,131
CREATININA		0,9±0,2	0,06	0,8±1,2	0,9±0,3	0,010	0,1±0,2	1,1±0,6	0,478
GLUCOSA		82,9±33,5	0,019	78,7±28,3	96,6±32,4	0,006	87,5±38,4	94,1±44,9	0,441
COLESTEROL		183,3±34,2	0,759	186,6±33,4	197±44	0,307	179,3±34,8	167±34,1	0,110
HDL		53,8±14,2	0,827	59,3±14,3	56,22±16,2	0,337	47,1±10,9	50,5±11,4	0,157
LDL		106,1±28,7	0,359	106,5±28,8	106,1±35	0,958	105,53±28,49	95,8±23,4	0,206
TRIGLICÉRIDOS		117,1±69,1	0,511	102,7±61,1	145,5±88,3	0,044	134,59±74,16	104,1±44,9	0,062
FERRITINA		183,1±193,2	0,883	105,2±96,2	140,7±114,8	0,105	277,5±234,75	232,3±207	0,384
TROPONINA		6,4±8,1	0,000	5,3±5,3	12,4±9,5	0,003	7,76±10,08	13,6±9,1	0,008
NT-PROBNP		97,9±266,4	0,000	108±258,3	530,8±639,3	0,008	85,7±275,7	384,1±563,2	0,025
HB ₁ AC		5,5±0,6	0,009	5,4±0,5	5,8±0,4	0,001	5,5±0,6	5,6±0,3	0,589
GDF15		889,5±790,7	0,000	846,8±830,1	1567,6±803,9	0,000	941,4±737,4	104,1±44,9	0,022

Tabla 1. Análisis descriptivo de la muestra SALMANTICOR en conjunto y hombres y mujeres por separado (2ª parte).

La siguiente tabla (**tabla 2**) ilustra la capacidad predictiva de la *regresión logística (LR)* y *del random forest (RF)*, medidas como área bajo la curva ROC, y sendas 3 variables más significativas, obtenidas mediante permutación de las variables, para los diferentes subconjuntos temáticos de variables creados, en toda la muestra y en mujeres y hombres por separado.

Globalmente, el modelo con mejor capacidad de predicción es el de exploración física, con un AUC de 0,835 en la muestra general, llegando a un 0,895 con *random forest* en los hombres y 0,840 en mujeres. En éstas se alcanzan mejores predicciones con los factores de riesgo clásicos, siendo su AUC de 0,886 con regresión logística. En la población general *random forest* consigue un AUC de 0,830, mientras que en los hombres cae a 0,730.

Los siguientes modelos con mayor rendimiento son los realizados con antecedentes personales, con un AUC de 0,786 que decae ligeramente en los modelos específicos por sexo, y el de datos de laboratorio, que predice mucho mejor en mujeres (AUC=0,860) que en varones (AUC=0,690). Los restantes predicen escasamente, especialmente el de ECG, con AUC próximos al valor nulo (0,5). Los modelos que incluyen hábitos alimentarios y comidas y estilos de vida predicen ligeramente mejor cuando son entrenados y testados exclusivamente en mujeres.

	MUESTRA TOTAL				MUJERES				HOMBRES			
	ROC LR	ROC RF	PI LR	PI RF	ROC LR	ROC RF	PI LR	PI RF	ROC LR	ROC RF	PI LR	PI RF
FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS	0,793	0,830	1.Edad 2.Dislipemia 3.Años fumando	1. Edad 2. Cerveza 3. Tabaquismo activo	0,886	0,719	1. Edad 2. Alcohol/Semana 3. Dislipemia	1. Edad 2. Exfumador 3. Vino	0,730	0,659	1. Años fumando 2. Edad 3. Tto TA	1. Edad 2. Colesterol 3. DM
ANTECEDENTES PERSONALES	0,786	0,779	1. HTA en tratamiento 2. Dislipemia 3. Cardiopatía	1. HTA en tratamiento 2. Hipercolesterolemia 3. Asma	0,716	0,683	1. Tto TA 2. Cardiopatía 3. Dislipemia	1. Cardiopatía 2. Ictus 3. DM	0,725	0,658	1. Cardiopatía 2. Tto TA 3. Depresión	1. Cardiopatía 2. Reuma 3. Cáncer
DATOS DE LABORATORIO	0,605	0,732	1. NT-proBNP 2. Colesterol 3. Troponina	1. Hierro 2. NT-proBNP 3. HbA _{1c}	0,693	0,860	1. NT-proBNP 2. GDF15 3. Triglicéridos	1. NT-proBNP 2. Hierro 3. Colesterol	0,603	0,690	1. NT-proBNP 2. Triglicéridos 3. Ferritina	1. NT-proBNP 2. Ferritina 3. HDL
EXPLORACIÓN FÍSICA	0,814	0,835	1. Soplo sistólico 2. TAS 3. TAD	1. Soplo sistólico 2. Fatiga 3. TAD	0,841	0,831	1. Soplo sistólico 2. TAS 3. Fatiga	1. Soplo sistólico 2. Fatiga 3. ITB D	0,879	0,895	1. Soplo sistólico 2. Rigidez I 3. Soplo diastólico	1. Soplo sistólico 2. TAS 3. Rigidez D
COMIDAS Y ESTILOS DE VIDA	0,683	0,627	1. Preocupa 2. Conoce 3. Cumple	1. Preocupa 2. MET/semana 3. Merienda	0,726	0,529	1. Preocupa 2. Conoce 3. Recena	1. Preocupa 2. Conoce 3. Comidas en total	0,590	0,471	1. Cumple 2. Comidas en total 3. Preocupa	1. Cumple 2. Reducir peso 3. Merienda
ECG	0,572	0,710	1. Intervalo QT 2. Intervalo RR 3. QTc según ritmo	1. Intervalo PR 2. RR según QTc 3. Ritmo según QTc	0,565	0,657	1. QTc Bazett 2. Intervalo RR 3. Anchura onda P	1. Ritmo según RR 2. Ritmo sinusal	0,563	0,514	1. RR según ritmo 2. QTc Bazett 3. Intervalo QT	1. Intervalo PR 2. QTc Bazett 3. Anchura onda P

Tabla 2. Análisis mediante IA de subconjuntos temáticos de variables en la muestra total, mujeres y hombres

En base a las variables más significativas obtenidas en los diferentes modelos, se ha creado un modelo final con el objetivo de aumentar el poder predictivo. Las variables ECG se excluyeron debido al escaso poder de predicción observado. También la presencia de soplo sistólico, debido a ser la manifestación más característica de la exploración física de una EA. En las siguientes figuras se muestran las curvas ROC para *random forest* y regresión logística.

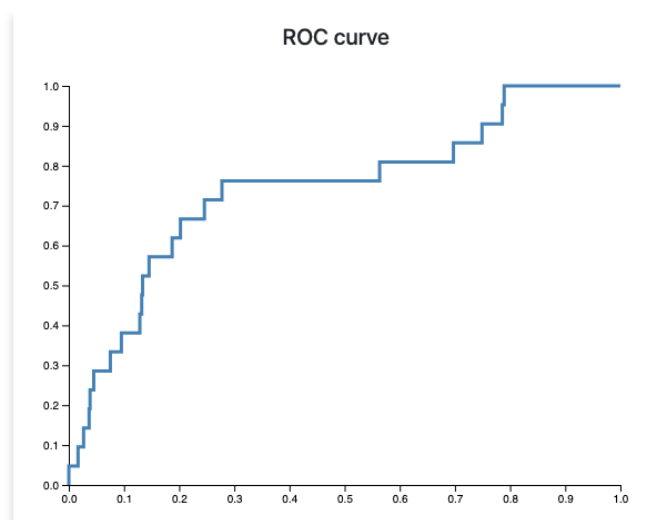


Fig 2. Curva ROC del modelo final desarrollado con regresión logística. AUC ROC= 0,744

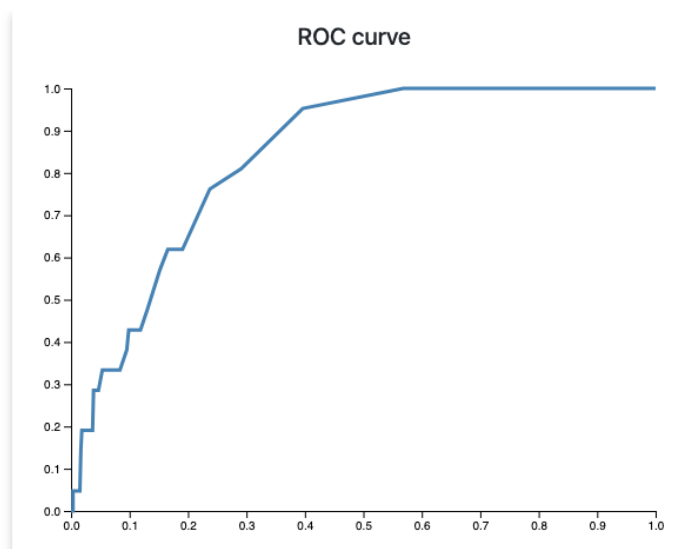


Fig 3. Curva ROC del modelo final desarrollado con *random forest*. AUC ROC= 0,840

ESTUDIO SEGREGADO POR SEXO

Además de un modelo general para toda la población, se desarrollaron para hombres y mujeres, por separado, empleando la selección anterior de las variables más relevantes según la *permutation importance* obtenida.

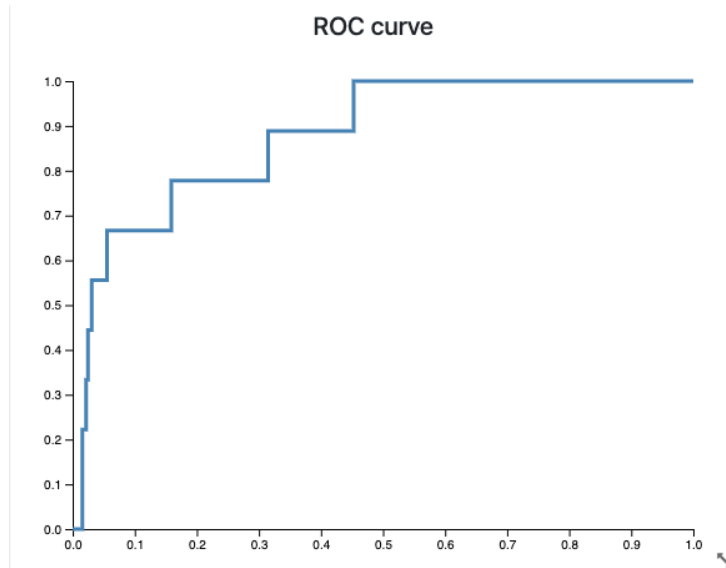


Fig 3 Curva ROC del modelo final desarrollado con regresión logística y, entrenado y testado en mujeres. AUC ROC= 0,879.

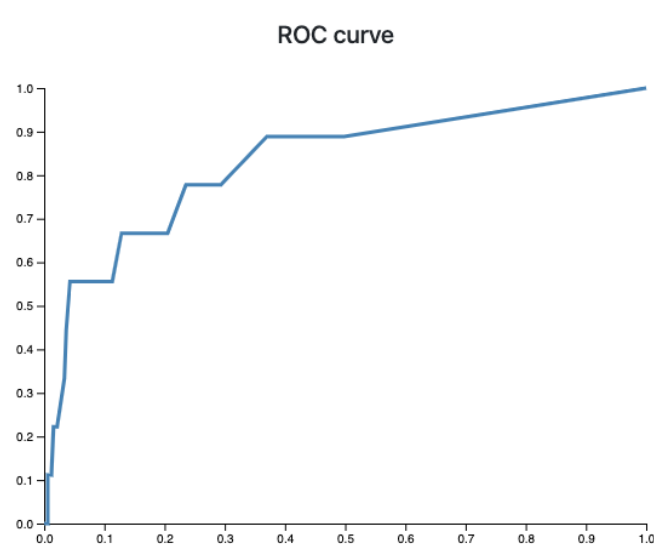


Fig 4. Curva ROC del modelo final desarrollado con *random forest* y, entrenado y testado en mujeres. AUC ROC= 0,828.

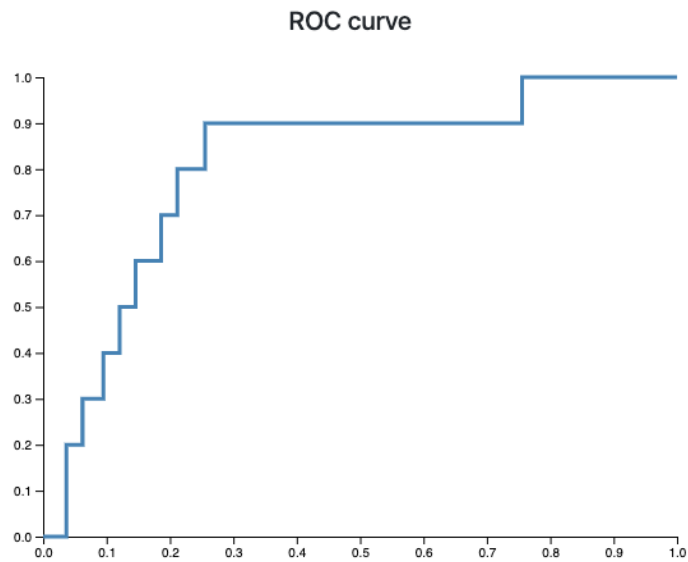


Fig 5 Curva ROC del modelo final desarrollado con regresión logística y, entrenado y testado en hombres. AUC ROC= 0,809

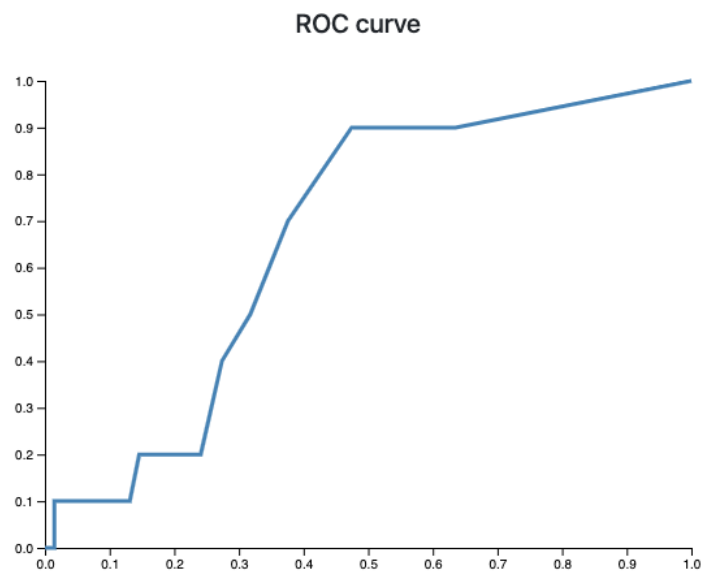


Fig 6. Curva ROC del modelo final desarrollado con *random forest* y, entrenado y testado en hombres. AUC ROC= 0,668



DISCUSIÓN

La prevalencia de EA en nuestra población es similar a la observada en estudios previos de cohortes españolas(1, 2). Sin embargo, los estudios mencionados incurrían en ciertos sesgos. Ramos-Jiménez et al. obtuvieron su muestra a raíz de los individuos que acudían a dos centros de salud a vacunarse de la gripe, lo que podría suponer un sesgo de selección(1). Ferreira-González et al. muestrearon su cohorte en el área metropolitana de Barcelona, quedando la población rural sin representación(2). Bajo nuestro conocimiento, este es el estudio poblacional español sobre EA más completo hasta la fecha. Realizado con una muestra diseñada para ser representativa de la población adulta de Salamanca, se incluyeron individuos desde los 18 años de áreas tanto rurales como urbanas. Además, no sólo se tuvieron en cuenta factores de riesgo cardiovasculares o datos de laboratorio, sino también el estilo de vida y la actividad física, entre otros(20).

Hemos considerado imprescindible incluir la perspectiva de género en este TFG. Como se ha comentado anteriormente, el objetivo del estudio era hacer un análisis lo más detallado posible de los determinantes de la EA. Asumir que dichos determinantes se comportan de igual manera en hombres y mujeres implica un sesgo de género(25).

El sexo se refiere a “las características biológicas de hombres y mujeres, niñas y niños, en términos de órganos reproductivos y funciones basadas en la fisiología y los cromosomas”. Estadísticamente, se trata como una variable dicotómica. El género comprende el conjunto de creencias socioculturales y políticas que determinan las relaciones entre mujeres y hombres. El género varía entre culturas y en el espacio y tiempo. Al contrario que el sexo, el género, al considerarse un espectro, se suele expresar como variable continua. Sexo y género interactúan y ocasionan variaciones en la expresión de los diferentes estados de salud y enfermedad(25).

Son numerosos los ejemplos en la literatura de estudios realizados con muestras exclusivamente masculinas que después se extrapolaron a las mujeres. El paradigma de este fenómeno es el llamado “Síndrome Yentl”, descrito por Bernadine Healy, que reflejaba como las manifestaciones del infarto agudo de miocardio son diferentes en la población femenina y que usar los mismos criterios diagnósticos que para los hombres implicaba un infradiagnóstico(9).

En referencia a los resultados principales de este TFG, los modelos para toda la población estudiada con mayor predicción de presentar EA corresponden a los de factores de riesgo clásicos, exploración física y antecedentes personales. Este resultado se corresponde con lo descrito en la literatura previamente(4-6). Por un lado, es conocido que los factores de riesgo clásicos tales como la hipertensión arterial, la dislipemia o el tabaquismo también lo son para la EA(6) y así lo refleja la permutación de las variables en los modelos de factores de riesgo clásicos y antecedentes personales. La edad aparece de manera constante como una de las variables más importantes, lo que también coincide con la etiopatogenia descrita de la enfermedad(4-6). Huelga mencionar que una de las variables incluidas en el modelo de antecedentes era la existencia de cardiopatía. Es preciso tener en cuenta que los datos disponibles no nos permiten conocer si este antecedente es la propia EA, si ésta fue descubierta durante el SALMANTICOR o si existe una cardiopatía además de la EA. Por otro lado, el modelo exploración física debe gran parte de su potencia predictiva a la presencia de un soplo sistólico, lo cual es una manifestación de la propia enfermedad, más que un determinante de la misma.

Los datos de laboratorio predicen especialmente bien en las mujeres, siendo el NT-proBNP, marcador de insuficiencia cardíaca, la variable más relevante. Los datos electrocardiográficos parecen los menos útiles a la hora de predecir EA en base a nuestros resultados. Resulta llamativo teniendo en cuenta que existen otros estudios que, empleando IA, son capaces de clasificar a los pacientes con EA a partir del electrocardiograma(26). Kwon et al describen AUC en sus algoritmos de hasta 0,860 (con una sensibilidad del 80% y especificidad del 78%) muy superior a nuestros datos, que en muchas ocasiones se acercan al valor nulo. (27). El área bajo la curva ROC del modelo que incluye los datos de laboratorio es discreta en la población general, si bien es cierto que estas variables contaban con muchos datos faltantes. Los hábitos alimentarios y de estilo de vida parecen tener una capacidad predictiva media.

El modelo final tuvo mejor rendimiento mediante *random forest*, siendo su área bajo la curva ROC de 0,840. La edad se corrobora como el determinante con mayor peso, le sigue la presencia de hipertensión arterial y aparecen otros como el índice tobillo-brazo o el número de hijos, hasta ahora con menor relevancia.

Cuando el modelo predictivo se diseña exclusivamente en las mujeres, la capacidad de predicción mejora, llegando el AUC hasta el 0,828 con *random forest* e incluso a un 0,879 con la regresión logística. No sucede así con los varones. Los modelos diseñados y entrenados en la población presentan peor capacidad de predicción, no sólo en comparación con los de las mujeres, sino incluso con la población general. El AUC de la regresión logística cae a 0,809; siendo aún más llamativa la AUC obtenida con el *random forest*, de tan sólo 0,688.

La explicación a este hallazgo tan significativo es la buena representación de las mujeres en la cohorte estudiada; donde su porcentaje mayor representa la realidad poblacional de la provincia. Disponer de una N mayor permite a los algoritmos tener una mayor cantidad de datos con la que entrenar, por lo que su predicción tiende a mejorar. No obstante, es probable que los determinantes relacionados con la EA sean diferentes entre hombres y mujeres. Los recogidos en este trabajo predicen de manera fiable en las mujeres, mientras que en los hombres probablemente existan otros cuya ausencia en este estudio implica un descenso en el poder predictivo de nuestro algoritmo.

LIMITACIONES

El reducido número de casos de EA en la cohorte supone un problema de datos desbalanceados en los que la IA supone una ventaja frente a la estadística clásica. Sin embargo, se asume un riesgo de sobreajuste, por el cual el algoritmo desarrollado pudiera desempeñar muy bien con los datos disponibles pero no rinda tan bien en otras muestras. Asimismo, el diseño del estudio es transversal y descriptivo. De ello se extrae, por un lado, la incapacidad de establecer causalidad entre los determinantes estudiados y la EA. Al carecer de seguimiento, no es posible conocer la presencia o no de estos determinantes antes del diagnóstico de EA. Las conclusiones deben ceñirse a establecer asociación.

La plataforma KoopaML presenta algunas limitaciones en sí misma. Los métodos de validación empleados no incluyen técnicas más sofisticadas como la validación cruzada. Los resultados de predicción, por otro lado, no se muestran con intervalos de confianza (ver anexo). Si tuviéramos en cuenta intervalos de confianza las diferencias observadas entre hombres y mujeres probablemente no alcanzarían significancia estadística.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La prevalencia de la EA en la provincia de Salamanca es del 3,3%, similar a lo descrito para la población española.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de la EA entre hombres y mujeres.
- En esta cohorte, los determinantes más relevantes son la edad y los factores de riesgo clásicos como la hipertensión o la diabetes.
- Los pacientes con EA presentan con mayor frecuencia un ritmo no sinusal y valores alterados de troponina, GDF15, NT-proBNP y hemoglobina glicosilada.
- El empleo de algoritmos de IA ha permitido elaborar un modelo con poder predictivo para EA.
- La elaboración de un algoritmo exclusivo para mujeres aumenta la capacidad de predicción de la EA en esta población.
- La EA en los varones parece relacionarse con otros determinantes no estudiados en este trabajo y la capacidad de predicción en este grupo es más discreta.



BIBLIOGRAPHY

1. Ramos Jiménez J, Hernández Jiménez S, Zamorano Gómez JL. A campaign for early detection of aortic stenosis. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(3):146-7.
2. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1022-30.
3. Ramos J, Monteagudo JM, González-Alujas T, Fuentes ME, Sitges M, Peña ML, et al. Large-scale assessment of aortic stenosis: facing the next cardiac epidemic? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(10):1142-8.
4. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin*. 2020;38(1):1-12.
5. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, Niepmann ST, Zietzer A, Adam M, et al. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(4):885-900.
6. Dutta P, James JF, Kazik H, Lincoln J. Genetic and Developmental Contributors to Aortic Stenosis. *Circ Res*. 2021;128(9):1330-43.
7. Delicce A, Amgad M. Physiology, Frank Starling Law. In: Publishing S, editor. *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
8. Boskovski MT, Gleason TG. Current Therapeutic Options in Aortic Stenosis. *Circ Res*. 2021;128(9):1398-417.
9. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(4):274-6.
10. Lippi D, Bianucci R, Donell S. Gender medicine: its historical roots. *Postgraduate Medical Journal*. 2019;96(1138).
11. Steeds RP, Messika-Zeitoun D, Thambyrajah J, Serra A, Schulz E, Maly J, et al. IMPULSE: the impact of gender on the presentation and management of aortic stenosis across Europe. *Open Heart*. 2021;8(1).
12. Shan Y, Pellikka PA. Aortic stenosis in women. *Heart*. 2020;106(13):970-6.
13. Dorado-Díaz PI, Sampedro-Gómez J, Vicente-Palacios V, Sánchez PL. Applications of Artificial Intelligence in Cardiology. The Future is Already Here. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(12):1065-75.

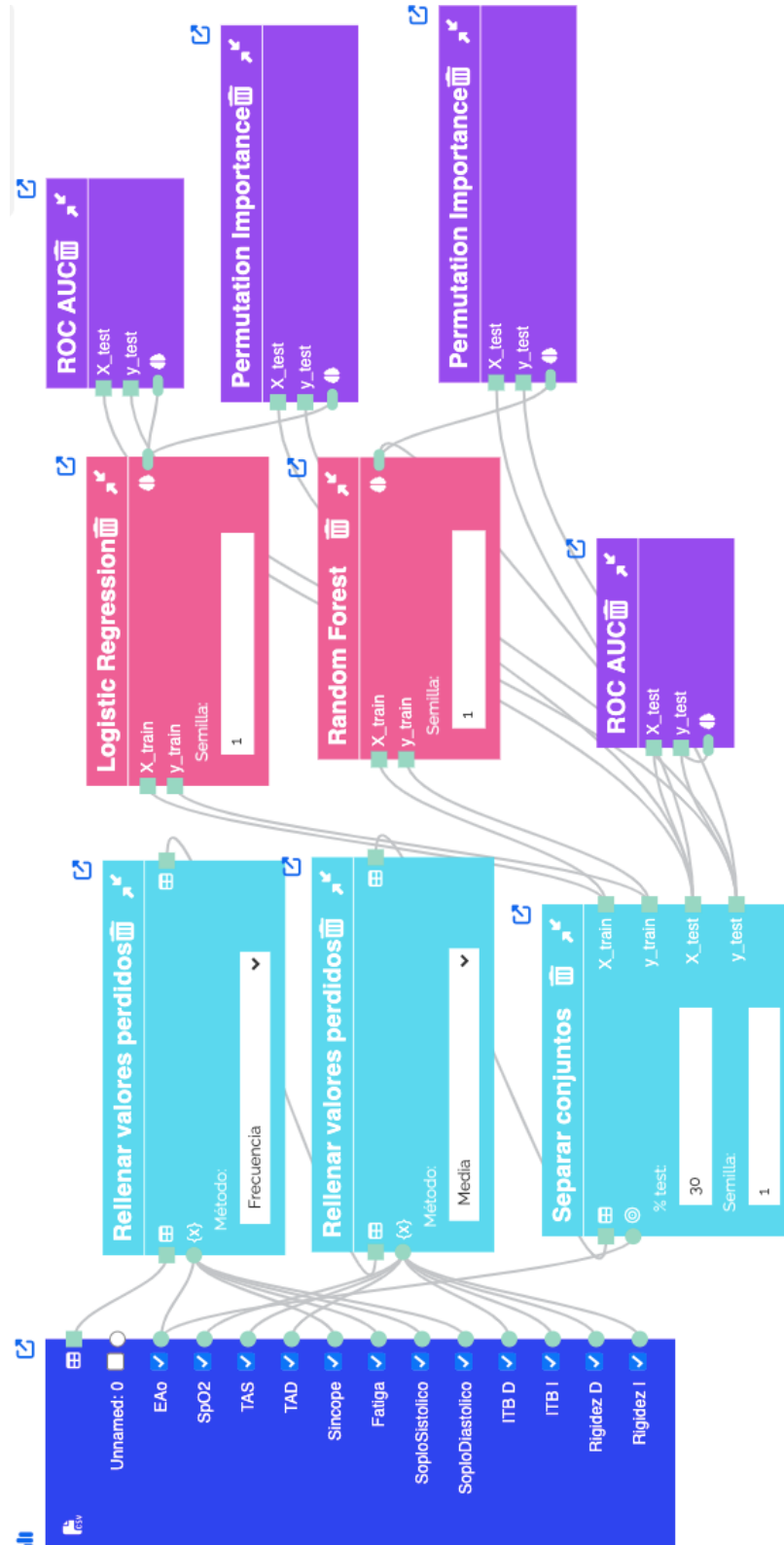
14. Dorado P, Sánchez Puente A, Sampedro Gómez J. 46: Inteligencia artificial. In: Jiménez Navarro M, editor. Investigación para la salud: Editorial Médica Panamericana; 2022.
15. Sánchez PL. Inteligencia artificial y cardiología. *Cardiología hoy*. 2022;2-24.
16. Ouyang D, He B, Ghorbani A, Yuan N, Ebinger J, Langlotz CP, et al. Video-based AI for beat-to-beat assessment of cardiac function. *Nature*. 2020;580(7802):252-6.
17. Owen MJ, Lefebvre S, Hansen C, Kunard CM, Dimmock DP, Smith LD, et al. An automated 13.5 hour system for scalable diagnosis and acute management guidance for genetic diseases. *Nat Commun*. 2022;13(1):4057.
18. Solomon MD, Tabada G, Allen A, Sung SH, Go AS. Large-scale identification of aortic stenosis and its severity using natural language processing on electronic health records. *Cardiovasc Digit Health J*. 2021;2(3):156-63.
19. Weng SF, Reps J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One*. 2017;12(4):e0174944.
20. Melero-Alegria JI, Cascon M, Romero A, Vara PP, Barreiro-Perez M, Vicente-Palacios V, et al. SALMANTICOR study. Rationale and design of a population-based study to identify structural heart disease abnormalities: a spatial and machine learning analysis. *BMJ Open*. 2019;9(2):e024605.
21. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
22. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:115.
23. García-Peñalvo FJ, Vázquez-Ingelmo A, García-Holgado A, Sampedro Gómez J, Sánchez-Puente A, Vicente-Palacios V, et al. KoopaML: A Graphical Platform for Building Machine Learning Pipelines Adapted to Health Professionals. *International Journal of Interactive Multimedia and Artificial Intelligence*. 2023.
24. Dorado P, Sánchez Puente A, Sampedro Gómez J. 47: Aplicaciones Prácticas de Inteligencia Artificial. In: Jiménez Navarro M, editor. Investigación para la salud: Editorial Médica Panamericana; 2022.

25. Cantero MTR. Perspectiva de género en medicina. Barcelona: Fundación Dr. Antoni Esteve; 2019.
26. Hata E, Seo C, Nakayama M, Iwasaki K, Ohkawauchi T, Ohya J. Classification of Aortic Stenosis Using ECG by Deep Learning and its Analysis Using Grad-CAM. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2020;2020:1548-51.
27. Kwon JM, Lee SY, Jeon KH, Lee Y, Kim KH, Park J, et al. Deep Learning-Based Algorithm for Detecting Aortic Stenosis Using Electrocardiography. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e014717.
28. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143(1):29-36.



ANEXOS

FLUJO DE TAREAS EN APRENDIZAJE AUTOMÁTICO



CÁLCULO DE LOS INTERVALOS DE CONFIANZA

Para calcular el intervalo de confianza del área bajo la curva ROC, podemos utilizar el método descrito por Hanley et al, que nos permite calcular la varianza de esta medida(28). A representa el área bajo la curva ROC. m y n representan el número de casos negativos y positivos en el conjunto de datos de test. P_{xx}y y P_{xy}y representan la probabilidad de que nuestro modelo ordene de manera correcta dos sujetos positivos y uno negativo elegidos al azar, y dos negativos y uno positivo, respectivamente.

$$A = 0,84$$

$$n = 68 * 0,3 = 20,4$$

$$m = 1995 * 0,3 = 598,5$$

$$P_{xx}y = A / (2 - A) = 0,72$$

$$P_{xy}y = 2 * A^2 / (1 + A) = 0,77$$

$$\sigma^2 = (A * (1 - A) + (m - 1) * (p_{xx}y - A^2) + (n - 1) * (p_{xy}y - A^2)) / (m * n) = 0,001$$

La desviación estándar es la raíz de la varianza, y es igual 0.03. Un intervalo de confianza al 95% se obtiene a 1.96 desviaciones estándar de valor central. Si el área bajo la curva ROC es 0,84, entonces el intervalo de confianza es 0,78-0,90.