

Aprendizaje automático interpretable para la caracterización onconutricional individual mediante XGBoost y valores de Shapley: desarrollo exploratorio del ION-Score© como herramienta de análisis continuo

Manuela Ibáñez Valenzuela

Grado en Estadística Aplicada, Facultad de Estudios Estadísticos, UCM · Madrid · Fundadora, NDStats Analytics©

22 de junio de 2026

INFO

Palabras clave:

ION-Score©; XGBoost; SHAP; Shapley; onconutrición; NHANES; N-OncoBC©; NDStats Analytics©

ABSTRACT

Se presenta el desarrollo exploratorio del ION-Score© (Individualized Onconutritional Score), un índice onconutricional continuo construido sobre biomarcadores de analítica rutinaria y modelado mediante gradient boosting (XGBoost) con valores de Shapley (SHAP) para su interpretabilidad individual. El pipeline se implementa en R sobre datos NHANES 2015–2023 (N=1.796 participantes con cáncer autorreportado de cualquier tipo), integrando tres ciclos bienales. El ION-Score© pondera cinco índices hematoinflamatorios y nutricionales (NLR, PNI, HALP, albúmina sérica y LMR) con pesos derivados de hazard ratios pooled en supervivencia global procedentes de meta-análisis publicados. El modelo XGBoost alcanza $R^2=0,996$ y $RMSE=1,31$ puntos en test. Un análisis de sensibilidad (M2_06c) que reentrenan el modelo excluyendo los índices compuestos como predictores confirma que la circularidad estructural es mínima ($\Delta R^2=0,006$) y que los índices actúan como agregadores estables de señal biológica real. El análisis SHAP identifica el PNI como biomarcador dominante en importancia global y variable de interacción estructural en NLR y HALP, con punto de neutralidad coincidente con el corte clínico validado ($PNI \approx 50$). Se implementa un análisis counterfactual individual basado en incrementos terapéuticos validados (ESPEN 2021): la mejora del PNI presenta el mayor impacto poblacional estimado ($\Delta ION=-9,6$; 98,0% mejoran); la intervención integral combinada se asocia con $\Delta ION=-21,2$ (99,8% mejoran). El trabajo se enmarca en N-OncoBC© / NDStats Analytics©.

Este trabajo constituye una prueba de concepto en fase primaria de desarrollo y presenta las limitaciones metodológicas inherentes a dicha etapa: diseño transversal sin seguimiento longitudinal, diagnóstico oncológico autorreportado no verificado, heterogeneidad tumoral de la muestra, ausencia de validación externa en cohortes clínicas independientes, y las restricciones analíticas propias de un proyecto de investigación independiente en fase precompetitiva sin financiación externa. Estas limitaciones se comunican explícitamente como parte de una práctica científica responsable en investigación exploratoria, cuyo objetivo es la generación de hipótesis y la demostración de viabilidad metodológica, no la confirmación clínica.

1. Introducción

1.1 Contexto clínico: malnutrición oncológica

La malnutrición oncológica es uno de los determinantes más relevantes del pronóstico en pacientes con cáncer. Su prevalencia varía entre el 20% y el 70% según el tipo tumoral, el estadio y los criterios diagnósticos empleados, alcanzando las cifras más elevadas en tumores del tracto gastrointestinal, cabeza y cuello, y pulmón [1]. Las guías ESPEN establecen con grado de evidencia A que el estado nutricional al diagnóstico es un predictor independiente de supervivencia global, de toxicidad al tratamiento y de calidad de vida, con independencia del estadio tumoral [1,2]. La caquexia cancerosa — síndrome metabólico complejo caracterizado por pérdida progresiva de masa muscular con o sin pérdida de masa grasa, inflamación sistémica crónica y resistencia anabólica — se estima responsable de entre el 20% y el 30% de las muertes por cáncer de forma directa o indirecta [2].

El entorno metabólico generado por el tumor plantea un desafío interpretativo específico: la inflamación sistémica crónica desplaza simultáneamente los valores de referencia de múltiples biomarcadores nutricionales, haciendo que la

albúmina, la transferrina o el colesterol reflejen el estado inflamatorio tanto o más que el estado nutricional real del paciente. En este contexto, el análisis univariante de biomarcadores individuales no solo es insuficiente sino potencialmente engañoso, al no capturar la interacción entre los dominios inflamatorio, inmunológico y nutricional que define el fenotipo onconutricional del paciente [3].

Los índices compuestos hematoinflamatorios —NLR, PNI, HALP, mGPS, CONUT— emergen precisamente como respuesta a esta limitación, integrando dos o más biomarcadores para capturar simultáneamente el estado inflamatorio y el estado nutricional. Su valor pronóstico independiente en supervivencia global está ampliamente documentado en meta-análisis de decenas de miles de pacientes oncológicos [4,5,6,7,8]. Sin embargo, estos índices se calculan e interpretan de forma aislada en la práctica clínica y en la investigación, sin un marco integrador que los pondere conjuntamente según su relevancia relativa, que cuantifique su contribución individual al estado onconutricional global del paciente, ni que traduzca su combinación en un output continuo e individualizado accionable clínicamente.

1.2 Valores de Shapley y teoría de juegos

Los valores de Shapley, procedentes de la teoría de juegos cooperativos (Shapley, 1953) [10], ofrecen una solución formalmente rigurosa al problema de la explicabilidad en modelos de ML. El valor de Shapley de una variable representa su contribución marginal promedio a la predicción calculada sobre todas las posibles combinaciones de variables [11]. En el contexto onconutricional, los biomarcadores pueden conceptualizarse como jugadores en un juego cooperativo donde el resultado —el estado onconutricional— es producto de su interacción conjunta. El valor SHAP de cada biomarcador captura su contribución individual controlando por todas las posibles combinaciones con el resto, resolviendo el problema de multicolinealidad inherente a los paneles clínicos con rigor axiomático (eficiencia, simetría, linealidad, dummy).

1.3 NDStats Analytics© y N-OncoBC©

NDStats Analytics© es una plataforma modular SaMD en desarrollo concebida como herramienta de apoyo al diagnóstico nutricional para profesionales sanitarios cualificados. Su función es transformar los datos de analíticas convencionales de laboratorio en información nutricional estructurada y accionable mediante análisis estadístico multivariante de paneles de biomarcadores clínicos. Su principio rector — *El dato mide, el contexto diagnostica* — define una filosofía centrada en la individualización del paciente frente a la agrupación poblacional. La arquitectura se articula como un árbol de módulos clínicos especializados por área patológica, contruidos sobre un núcleo estadístico común (NDStats Core©). N-Onco© es la rama especializada en onconutrición, de la que derivan módulos específicos por tipo tumoral — entre ellos N-OncoBC©, con foco en carcinoma de mama — dado que cada subtipo genera un entorno metabólico e inflamatorio propio que requiere biomarcadores prioritarios, índices compuestos e interpretaciones clínicas diferenciadas. N-Onco© constituye el módulo MVP del árbol y el objeto del presente trabajo.

Este trabajo es una investigación independiente a título personal de la autora, sin representar a ningún grupo de investigación ni institución externa.

2. Fuente de datos y muestra analítica

2.1 NHANES: naturaleza y limitaciones

Los datos proceden de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), encuesta poblacional transversal administrada por el NCHS/CDC de Estados Unidos, con diseño muestral complejo, estratificado y multietápico [13]. Tres advertencias metodológicas oficiales del CDC son especialmente relevantes para el presente trabajo.

Ponderación muestral no aplicada. Las Analytic Guidelines del CDC advierten explícitamente que el análisis correcto de datos NHANES requiere incorporar los pesos muestrales, el diseño estratificado y el clustering para producir estimaciones representativas de la población estadounidense. En el presente trabajo no se aplicaron pesos muestrales, decisión metodológicamente justificada dado que el objetivo no es generar estimaciones poblacionales sino construir un modelo de individualización del riesgo onconutricional a nivel de paciente. Como consecuencia, los

resultados no son generalizables a la población civil no institucionalizada de Estados Unidos y los rangos de referencia del ION-Score© son específicos de la cohorte analítica interna utilizada.

Estandarización bajo normativa estadounidense, no europea. Los métodos analíticos, rangos de referencia y protocolos de laboratorio de NHANES responden a los estándares del sistema sanitario estadounidense y la regulación de la FDA, que difieren de los estándares europeos (SEQC, EFLM) y de la práctica clínica de la Unión Europea. Las unidades de medida (nmol/L vs ng/mL para vitamina D), los rangos de referencia ajustados por la distribución demográfica estadounidense y los métodos de medición de determinados biomarcadores pueden presentar discrepancias sistemáticas respecto a los laboratorios clínicos europeos. Esta limitación es especialmente relevante dado que N-OncoBC© está concebido para aplicación en el contexto sanitario europeo y requerirá recalibración en cohortes clínicas locales.

Población de referencia exclusivamente estadounidense.

NHANES representa a la población civil no institucionalizada de Estados Unidos. La composición étnica, el perfil dietético, el acceso a la atención sanitaria y el estadio de diagnóstico habitual de esta población difieren sustancialmente de la población oncológica europea. Los rangos de referencia del ION-Score© derivados de esta cohorte no son directamente transferibles al contexto clínico europeo sin validación externa en cohortes locales con datos verificados de estadificación y tratamiento.

2.2 Ciclos y muestra analítica

Tres ciclos bienales: NHANES 2015–2016 (479 casos), 2017–2018 (498 casos) y 2021–2023 (819 casos). El ciclo 2013–2014 fue excluido por ausencia de PCR ultrasensible estándar. Muestra analítica final: 1.796 participantes adultos (≥ 20 años) con cáncer autorreportado, laboratorio completo y PCR disponible, tras exclusión de 3 sujetos con valores biológicamente imposibles.

3. El ION-Score©: construcción del índice onconutricional

3.1 Fundamento, posicionamiento metodológico y decisiones de diseño del ION-Score©

El ION-Score© (Individualized Onconutritional Score) es un índice compuesto continuo (0–100) que representa el riesgo onconutricional individual relativo a la cohorte. Es imprescindible establecer su naturaleza con precisión: no es una propuesta clínica validada ni un estándar diagnóstico. Es una herramienta estadística de investigación exploratoria en fase primaria de desarrollo, construida íntegramente sobre evidencia publicada en meta-análisis, diseñada para servir como variable respuesta continua del modelo XGBoost y habilitar la aplicación de valores de Shapley individuales sobre cada biomarcador del panel. Su valor metodológico no reside en los pesos que lo componen — derivados de la literatura — sino en el framework de interpretabilidad individual que su existencia como variable respuesta continua hace posible.

El presente trabajo representa una de las primeras aproximaciones formalizadas al problema de la individualización onconutricional mediante aprendizaje

automático interpretable en el contexto del proyecto NDStats Analytics©. En esta fase inicial, la construcción de un índice ponderado constituye la solución metodológicamente más parsimoniosa para generar una variable respuesta continua sobre la que explorar la viabilidad del pipeline completo. No obstante, el enfoque de ponderación fija presenta una limitación conceptual reconocida: asume que la relevancia relativa de cada componente es constante entre pacientes, tipos tumorales y contextos clínicos, cuando la evidencia sugiere que esta relevancia es heterogénea y dependiente del contexto. La ponderación óptima de los biomarcadores onconutricionales en un paciente individual puede diferir sustancialmente de los pesos poblacionales derivados de meta-análisis, y es además sensible al juicio clínico experto — distintos especialistas en nutrición oncológica pueden asignar relevancias subjetivamente diferentes a los mismos biomarcadores en función de su experiencia acumulada, sin que ninguna de esas asignaciones sea necesariamente incorrecta. Alternativas más sofisticadas quedan fuera del alcance de esta fase exploratoria por las restricciones de datos y recursos propias de un proyecto en fase precompetitiva. El análisis de sensibilidad con pesos iguales ($r=0,998$) confirma que los resultados son robustos a la especificación concreta de los pesos, lo que refuerza la validez exploratoria del índice con independencia de la discusión sobre su esquema de ponderación óptimo.

3.2 Componentes, pesos y fórmula

Los cinco componentes se seleccionaron por su respaldo en meta-análisis pan-cáncer. Los pesos se derivan de HR pooled en OS normalizados (Tabla 1).

Componente	Meta-análisis de referencia	HR poolado	N pacientes	Dirección	Peso (%)
NLR	Meta-análisis pan-cáncer 2020–2023; HR=1,92 (1,70–2,17)	1,92	>100.000	↑=peor	22,8%
Albúmina	Gupta et al. 2010; HR=1,88 (1,44–2,45)	1,88	15.506	↓=peor	22,3%
PNI	Nozoe et al. pan-cáncer; HR=1,80 (1,59–2,04)	1,80	3.414	↓=peor	21,4%
HALP	28 estudios, 13.038 pac.; HR=1,61 (1,44–1,81)	1,61	13.038	↓=peor	19,1%
LMR	Ni et al. 2016, 56 estudios; HR efectivo=1,69 (inv.)	1,69	20.248	↓=peor	14,4%*

Tabla 1. Componentes del ION-Score©. *Peso reducido por heterogeneidad (I^2 elevada). Fórmula: $ION-Score© = 100 \times [0,228 \times NLR^n + 0,223 \times ALB^{Inv} + 0,214 \times PNI^{Inv} + 0,191 \times HALP^{Inv} + 0,144 \times LMR^{Inv}]$. Normalización por percentil rank. Sensibilidad pesos iguales: $r=0,998$

4. Metodología estadística

4.1 Preprocesamiento

Winsorizing en p99 sobre muestra oncológica para NLR, LMR, PNI, HALP, PLR, PCR, neutrófilos, linfocitos, monocitos, creatinina, leucocitos, ALT y AST. Imputación por mediana con variable indicadora para missing 0,1–12,7%. Cálculo de índices compuestos NLR, PLR, LMR, PNI, HALP, De Ritis, BUN/Creatinina, mGPS y CONUT.

4.2 Modelo XGBoost

Regresión (reg:squarederror) sobre 1.796 oncológicos. ION-Score© como variable respuesta. Split 70/30 estratificado. Hiperparámetros: eta=0,05; max_depth=4; subsample=0,8; colsample_bytree=0,8; min_child_weight=10; gamma=1; early stopping 50 rondas (649 óptimas). set.seed(2026). 37 variables predictoras.

4.3 Valores de Shapley (TreeSHAP) y counterfactual

SHAP calculados con TreeSHAP [12] (shapviz, R). Para cada paciente, cada variable recibe un valor SHAP en unidades ION-Score©. El counterfactual simula incrementos clínicamente validados (ESPEN 2021): NLR -0,5; LMR +1,0; albúmina +0,5 g/dL; PNI +5 pts; HALP +0,15; Hgb +1,0 g/dL.

4.4 Análisis de sensibilidad (M2_06c)

Para verificar el impacto de la circularidad estructural del ION-Score© (construido con variables que también son predictoras), se reentrenó el modelo excluyendo los 9 índices compuestos como predictores (NLR, PLR, LMR, PNI, HALP, De Ritis, BUN/Creat, mGPS, CONUT). Se compararon métricas y se calculó la correlación entre valores SHAP de ambos modelos para cada biomarcador crudo.

5. Resultados

5.1 Distribución del ION-Score©

Distribución aproximadamente uniforme (media=50,0; mediana=49,5; SD=22,0; rango 0,3–98,8). Correlación entre versión con pesos por metaanálisis y pesos iguales: $r=0,998$.

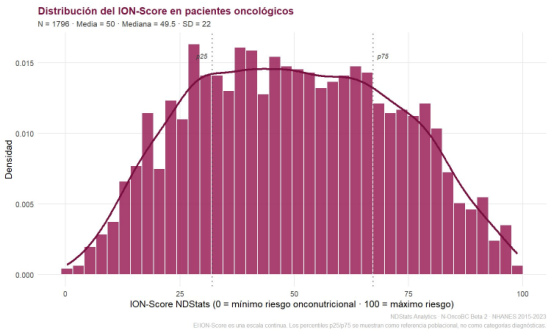


Figura 1. Distribución del ION-Score© (N=1.796). Los percentiles p25/p75 se muestran como referencia poblacional continua, no como categorías diagnósticas.

5.2 Rendimiento del modelo XGBoost

RMSE train=0,47; RMSE test=1,31; MAE test=1,01; R^2 test=0,996. Ajuste lineal en toda la escala 0–100 sin sesgo sistemático. El R^2 elevado refleja principalmente la

naturaleza de la variable respuesta (percentil rank), no circularidad — véase análisis de sensibilidad en Sección 5.6.

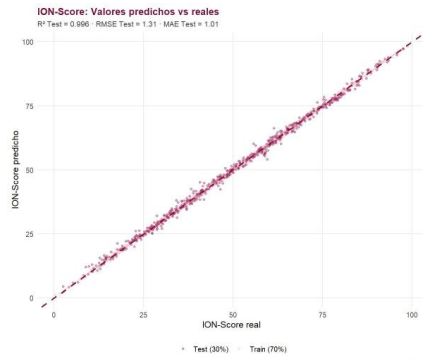


Figura 2. ION-Score© predicho vs real. R^2 test=0,996; RMSE test=1,31 puntos.

5.3 Importancia SHAP global

PNI domina la importancia SHAP global (~12), con NLR y HALP en segundo y tercer lugar (~5,5 cada uno). Albúmina y LMR en cuarto y quinto lugar. Los componentes crudos del hemograma aparecen con importancia menor, consistente con su señal capturada por los índices compuestos.

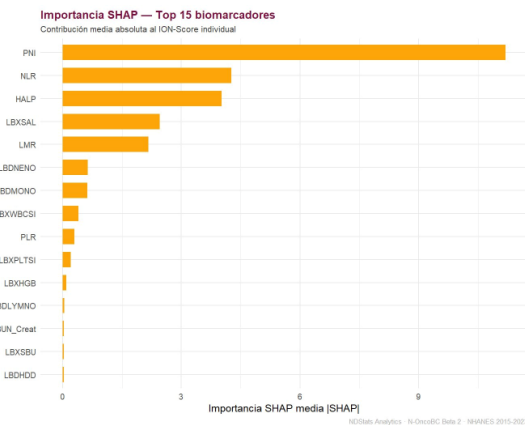


Figura 3. Importancia SHAP global — Top 15 biomarcadores.

5.4 SHAP Beeswarm

Todas las direcciones son biológicamente coherentes: NLR alto, PNI bajo, HALP bajo, albúmina baja y LMR bajo aumentan el ION-Score©. No se detectan inversiones de dirección en el top 15.

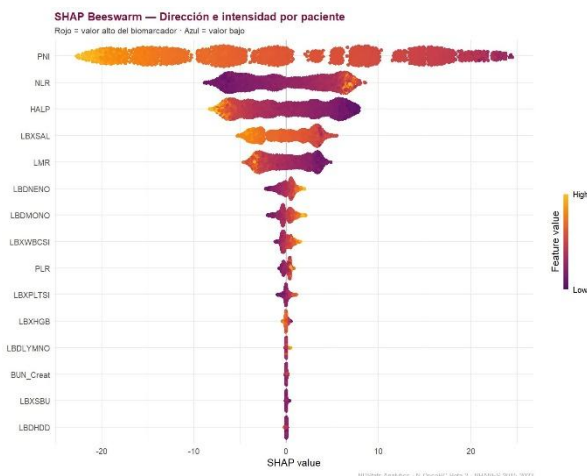


Figura 4. SHAP Beeswarm — dirección e intensidad por paciente.

5.5 SHAP Dependence plots

PNI: relación monotonía lineal, neutralidad SHAP en $PNI \approx 50$ (corte clínico validado), interacción con linfocitos. NLR: relación sigmoidea con inflexión en $NLR \approx 2,5$, saturación a partir de $NLR > 5$, interacción con PNI. HALP: relación inversa logarítmica, mayor sensibilidad en $HALP < 0,5$, interacción con PNI. PNI aparece como variable de interacción dominante en los tres gráficos.

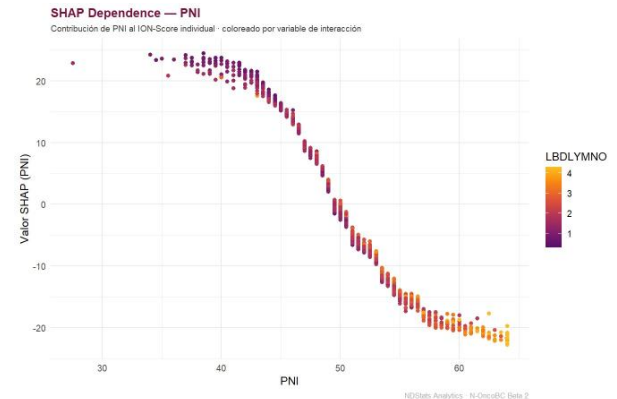


Figura 4. SHAP Beeswarm — dirección e intensidad por paciente.

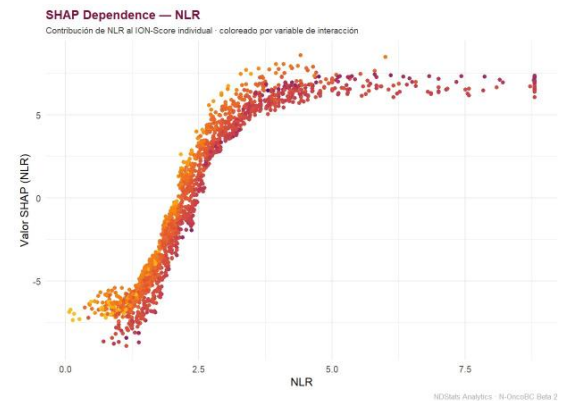


Figura 5b. SHAP Dependence NLR. Variable de interacción: PNI.

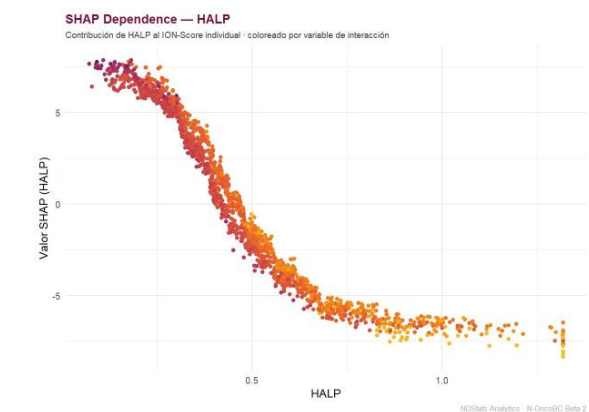


Figura 5c. SHAP Dependence HALP. Variable de interacción: PNI.

5.6 Waterfalls SHAP individuales

Se ilustran tres perfiles representativos de la cohorte por percentil de ION-Score© (Figuras 6a–6c), demostrando la capacidad de individualización del framework.

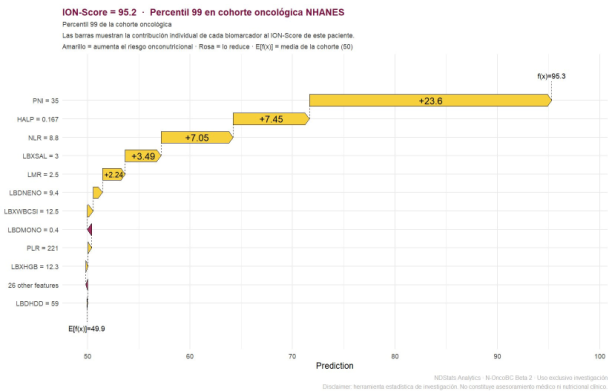


Figura 6a. Waterfall p99 (ION=95,2). Inmunodesnutrición severa: PNI=35 (+23,6 pts).

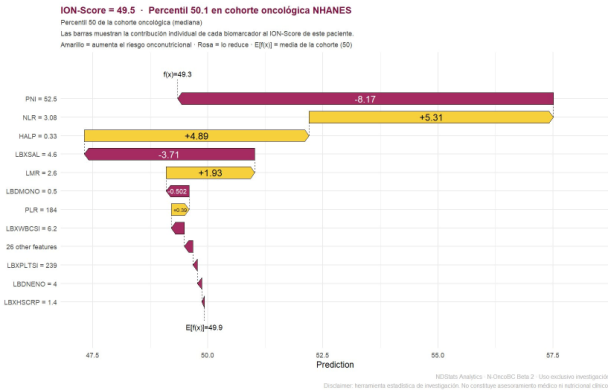


Figura 6b. Waterfall p50 (ION=49,5). Perfil mixto: PNI protector vs NLR/HALP de riesgo.

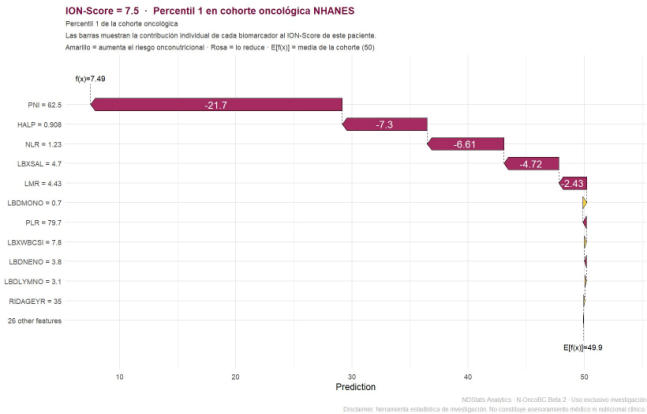


Figura 6c. Waterfall p1 (ION=7,5). Estado onconutricional óptimo.

5.7 Análisis counterfactual

Jerarquía de intervenciones: PNI ($\Delta=-9,6$; 98% mejoran) > Albúmina~HALP ($\Delta\approx-3,1$) > NLR ($\Delta=-2,1$) > LMR ($\Delta=-1,8$) >> Hemoglobina ($\Delta=-0,1$). Intervención combinada: $\Delta=-21,2$ pts (99,8% mejoran).

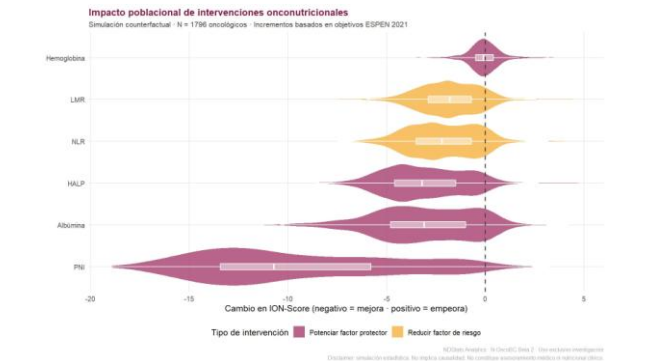


Figura 7. Impacto counterfactual poblacional (N=1.796). Disclaimer: simulación estadística, no análisis causal.

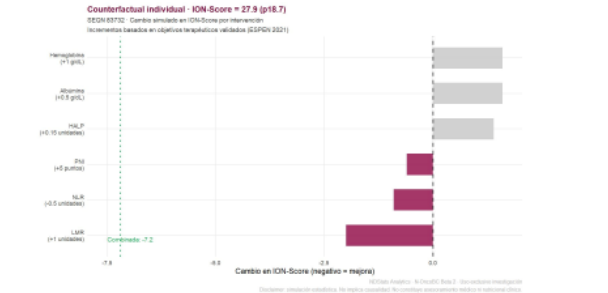


Figura 8. Counterfactual individual (SEQN 83732, hombre, 62 años, ION=27,9/p18,7).

5.8 Análisis de sensibilidad: modelo sin índices compuestos (M2_06c)

Para cuantificar el impacto de la circularidad estructural, se reentrenó el modelo excluyendo los 9 índices compuestos como predictores, manteniendo el mismo ION-Score© como variable respuesta y los mismos hiperparámetros.

Métrica	CON índices (M2_06)	SIN índices (M2_06c)
RMSE train	0,475	0,550
RMSE test	1,31	2,27
MAE test	1,01	1,66
R ² test	0,996	0,990
ΔR^2 (caída)	—	0,006 (0,6 pp)

Tabla 2. Comparación de métricas entre modelo CON y SIN índices compuestos. La caída de R² es de solo 0,6 puntos porcentuales.

La correlación entre los valores SHAP de los biomarcadores crudos en ambos modelos revela dos grupos diferenciados (Figura 9): los biomarcadores que entran directamente en los índices (albúmina $r=0,963$; neutrófilos $r=0,953$; monocitos $r=0,972$; plaquetas $r=0,917$; hemoglobina $r=0,918$) muestran correlación SHAP muy alta — señal idéntica entre modelos. Los leucocitos totales ($r=0,002$) no tienen señal propia relevante en ningún modelo, consistente con su información ya capturada por los subtipos.

Correlación SHAP entre modelo CON y SIN índices compuestos

Cada punto = un paciente. Diagonal = correlación perfecta. Amarillo = regresión lineal.

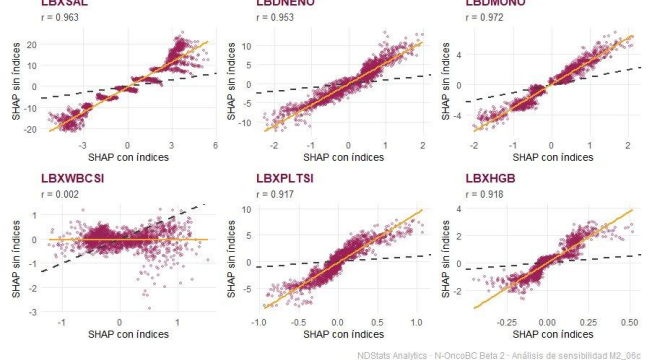


Figura 9. Correlación SHAP por biomarcador entre modelo CON índices (M2_06) y SIN índices (M2_06c). Cada punto = un paciente. Diagonal = correlación perfecta. Amarillo = regresión lineal. LBXSAL ($r=0,963$), LBDNENO ($r=0,953$), LBDMONO ($r=0,972$), LBPLTSI ($r=0,917$) y LBXHGB ($r=0,918$) muestran

señal idéntica entre modelos. LBXWBCSI ($r=0,002$) confirma ausencia de señal independiente.

6. Discusión

6.1 Contribución principal: individualización mediante SHAP

El valor metodológico central es el framework que transforma un índice onconutricional compuesto en un output individualizable mediante valores de Shapley. La diferencia entre 'este paciente tiene NLR=2,7' y 'el NLR contribuye +5,6 puntos al ION-Score© de 27,9 (p18,7), siendo el factor de mayor potencial de intervención' es sustancial clínicamente. El primero es un dato; el segundo es información accionable.

6.2 El R^2 elevado: análisis y explicación

El $R^2=0,996$ del modelo original tiene dos causas identificadas y cuantificadas mediante el análisis de sensibilidad M2_06c:

Causa 1 — Naturaleza de la variable respuesta (dominante): el ION-Score© es una transformación por percentil rank de los propios biomarcadores, generando una variable respuesta suave y ordenada que un modelo de gradient boosting con suficiente capacidad aproxima con alta precisión. Esta es la causa principal del R^2 elevado.

Causa 2 — Circularidad estructural (marginal): el modelo tiene acceso simultáneo al ION-Score© y a sus componentes. Sin embargo, el análisis M2_06c demuestra que esta causa contribuye solo $\Delta R^2=0,006$ — prácticamente irrelevante. El R^2 ya era 0,990 sin ningún índice compuesto como predictor.

6.3 Validación por análisis de sensibilidad: los índices como agregadores estables

El análisis M2_06c aporta tres hallazgos adicionales con valor metodológico independiente:

- Los biomarcadores componentes de los índices (neutrófilos, monocitos, albúmina, plaquetas, hemoglobina) tienen correlación SHAP $r > 0,91$ entre modelos CON y SIN índices. Los índices compuestos los agregan sin distorsión — actúan como agregadores eficientes de señal biológica real.
- Sin los índices compuestos, la varianza SHAP individual de linfocitos aumenta hasta ± 40 puntos (vs ± 25 con PNI). Los índices estabilizan la explicación individual — ventaja clínica para el output de N-OncoBC© donde la interpretabilidad por paciente es prioritaria.
- Edad (RIDAGEYR, $r=-0,411$) y ciclo NHANES (SDDSRVYR) emergen con señal propia sin los índices. Esto sugiere que los índices compuestos absorben parcialmente la varianza temporal y etaria — resultado que merece exploración en versiones futuras del modelo.

6.4 PNI como variable central

PNI emerge como biomarcador dominante en importancia SHAP global y como variable de interacción estructural en NLR y HALP, confirmando hallazgos del modelo previo (Beta 1) en muestra 3× mayor. Su neutralidad SHAP coincide con el corte clínico PNI ≈ 50 de la literatura [5].

6.5 Limitaciones

- Diseño transversal sin seguimiento longitudinal, estadificación ni datos de tratamiento.
- Heterogeneidad oncológica: MCQ220 incluye todos los tipos de cáncer autorreportados.
- El R^2 elevado refleja principalmente la naturaleza de la variable respuesta (percentil rank), no capacidad predictiva sobre un outcome clínico externo.
- Análisis counterfactual no causal: simulación de sensibilidad, no predicción de efectos de intervenciones reales.
- Muestra exclusivamente estadounidense (NHANES).

7. Conclusiones

- El framework XGBoost + SHAP transforma un índice onconutricional compuesto en un output continuo e individualizable: ION-Score© + waterfall SHAP por paciente.
- El análisis de sensibilidad M2_06c confirma que los índices compuestos actúan como agregadores estables de señal biológica real ($\Delta R^2=0,006$ al eliminarlos) y que estabilizan la explicación SHAP individual.
- PNI emerge como biomarcador onconutricional dominante y variable de interacción estructural en NLR y HALP. Neutralidad SHAP en PNI ≈ 50 , coincidente con el corte clínico validado.
- La fundamentación en teoría de juegos cooperativos (Shapley, 1953) ofrece rigor matemático para la distribución de la contribución explicativa entre biomarcadores.
- Jerarquía counterfactual: PNI ($\Delta=-9,6$) > Albúmina $\approx$ HALP ($\Delta\approx-3,1$) > NLR ($\Delta=-2,1$) > LMR ($\Delta=-1,8$) >> Hemoglobina ($\Delta=-0,1$).
- Intervención integral combinada: mejora media estimada $\Delta=-21,2$ pts (99,8% mejoran).

8. Líneas de desarrollo futuro

Los resultados del presente trabajo, en tanto que prueba de concepto en fase exploratoria, permiten identificar con claridad las limitaciones que deberán abordarse en iteraciones sucesivas del modelo y las direcciones prioritarias de desarrollo del proyecto NDStats Analytics©.

En el plano de los datos, el paso metodológico más crítico es la validación externa del pipeline en una cohorte clínica española con datos verificados de estadificación tumoral, tratamiento activo y seguimiento longitudinal. Solo a partir de ese punto puede hablarse de una herramienta con pretensión clínica real. En paralelo, la especialización del modelo en carcinoma de mama — el módulo N-OncoBC© en su concepción original — requiere la incorporación de biomarcadores específicos del subtipo tumoral (receptores hormonales, HER2, Ki67) como variables de contexto clínico dinámico, así como la ampliación del panel analítico a marcadores no disponibles en NHANES: prealbúmina, IL-6, TNF- α , composición corporal por DEXA e índice

creatinina-altura. La disponibilidad de datos longitudinales por paciente abriría además la posibilidad de detectar trayectorias de deterioro onconutricional antes de que crucen umbrales clínicos de alarma, que es precisamente el horizonte de mayor valor clínico del sistema.

En el plano del modelo, la limitación más relevante a resolver es la sustitución del índice ponderado como variable respuesta por un outcome clínico externo verificado — supervivencia global, toxicidad al tratamiento o respuesta a neoadyuvancia — lo que eliminaría la circularidad estructural por diseño y dotaría al modelo de capacidad predictiva real sobre variables de relevancia clínica directa. En paralelo, se plantea la exploración de esquemas de ponderación adaptativos al contexto clínico, con pesos diferenciados por subtipo tumoral, fase de tratamiento y comorbilidades, que superen la limitación de la ponderación fija poblacional discutida en la Sección 3. Desde el punto de vista de la interpretabilidad, la incorporación de valores de Shapley de interacción (SHAP interaction values) permitiría cuantificar formalmente la interacción LMR×PNI identificada en el presente trabajo como hallazgo con potencial publicable independiente, mientras que la exploración de arquitecturas NetShap (Sun & Liu, 2024) abriría la posibilidad de modelar la red completa de interacciones entre biomarcadores como grafo, incorporando la estructura biológica conocida entre paneles hematológicos, inflamatorios y nutricionales. Finalmente, el módulo NDStats I+D contempla el desarrollo de modelos de imputación longitudinal basados en históricos individuales de pacientes, con el objetivo de estimar biomarcadores no medidos en cada visita a partir de correlaciones aprendidas del propio paciente a lo largo del tiempo.

8. Referencias

- [1] Muscaritoli M et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):2898–2913.
- [2] Arends J et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017;36(1):11–48.
- [3] Al Murri AM et al. GPS in metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2006;94(2):227–230.
- [4] Gu XB et al. NLR in NSCLC: meta-analysis. *Scientific Reports*. 2015;5:12493.
- [5] Nozoe T et al. PNI prognostic significance: meta-analysis. *DARE*. NBK242512.
- [6] HALP score meta-analysis — 13.110 pac. *Eur J Surgical Oncology*. 2022. doi:10.1016/j.ejso.2022.09.009
- [7] Ni XJ et al. LMR prognostic role: 56 estudios, 20.248 pac. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0165521.
- [8] Ethier JL et al. NLR and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Research*. 2017;19(1):2.
- [9] European Commission. Regulation (EU) 2017/745 (MDR). 2017.
- [10] Shapley LS. A value for n-person games. *Contributions to the Theory of Games*. 1953;2:307–317.
- [11] Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions. *NeurIPS*. 2017;30:4765–4774.
- [12] Lundberg SM et al. Explainable AI for trees. *Nature Machine Intelligence*. 2020;2:56–67.

[13] CDC. National Health and Nutrition Examination Survey. www.cdc.gov/nchs/nhanes. Accessed June 2026.

[14] Sun Y, Liu Z. NetShap. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2024;257:108444.

[15] Lin J et al. Low PNI predicts poor survival in breast cancer. *PLOS ONE*. 2023;18(1):e0280669.

[16] Prasetya RDA et al. PNI and CONUT in breast cancer survival. *PLOS ONE*. 2024. PMC10758813.

© 2026 Manuela Ibáñez Valenzuela · NDStats Analytics©.