



Hospital Universitario
Virgen Macarena

**DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA
HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO
INTELIGENTE BASADA EN
INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA
PREDECIR EL DETERIORO COGNITIVO
ASOCIADO A HIPOACUSIA EN
PACIENTES CON O SIN SOLUCIONES
AUDITIVAS**



Financiado por
la Unión Europea
NextGenerationEU



Plan de
Recuperación,
Transformación
y Resiliencia



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE ASUNTOS ECONÓMICOS
Y TRANSFORMACIÓN DIGITAL

SECRETARÍA DE ESTADO
DE DIGITALIZACIÓN
E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

PreDECOHIC: Desarrollo y validación de una herramienta de diagnóstico inteligente basada en inteligencia artificial para predecir el deterioro cognitivo asociado a hipoacusia en pacientes con o sin soluciones auditivas

Protocolo de Investigación Clínica

Título del Proyecto: Desarrollo y validación de una herramienta de diagnóstico inteligente basada en Inteligencia Artificial para predecir el deterioro cognitivo asociado a hipoacusia en pacientes con o sin soluciones auditivas

Título corto: PreDECOHIC

Fecha: 22 de noviembre de 2022

Patrocinador MED-EL ELEKTROMEDIZINISCHE GERATE GESSELLSCHAFT mbH Sucursal en España, sociedad española con domicilio en Tres Cantos, Madrid, C/ Ronda de Poniente nº 2 y Código de Identificación Fiscal W0381075A.

Esta investigación clínica se llevará a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, Buenas Prácticas Clínicas y cualquier normativa autonómica o nacional, según corresponda.

Patrocinador	<p>MED-EL ELEKTROMEDIZINISCHE GERATE GESSELLSCHAFT mbH Sucursal en España.</p> <p>C/ Ronda de Poniente nº 2, Tres Cantos, Madrid.</p> <p>Código de Identificación Fiscal W0381075A.</p>
Investigadora Coordinadora	<p>Dra. Marta Bastarrica Martí</p> <p>Ingeniera en Electrónica por la Universidad de Granada en 2004.</p> <p>Diploma de Especialización en Audiología por la Fundación General de la Universidad de Salamanca en 2005.</p> <p>marta.bastarrica@medel.com</p>
Servicios estadísticos	<p>Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen Macarena</p>
Versión	<p>2.0 (22 de noviembre de 2022)</p>

Acuerdo del investigador

Aprobación y declaración del Investigador Coordinador

Con mi firma abajo, confirmo mi revisión y aprobación de este Protocolo de Investigación Clínica (PIC).

También confirmo que me adheriré estrictamente a los requisitos del centro y me comprometeré a asegurarme de que todo el personal con responsabilidades delegadas en la realización de este PIC haya leído, entendido y se adhiera estrictamente a los requisitos. Este PIC no se implementará sin la aprobación previa por escrito del Comité de Ética, las autoridades nacionales competentes aplicables y el Patrocinador. Si se hacen necesarias enmiendas a este Protocolo, se obtendrán la aprobación por escrito del Comité de Ética y cualquier autoridad nacional de competencia aplicable antes de que los cambios se implementen clínicamente según la enmienda, excepto en circunstancias de emergencia para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos.

Nombre	Título
Dra. Marta Bastarrica Martí	Investigadora Coordinadora
Firma	Fecha

Declaración del Investigador Principal

Con mi firma abajo, confirmo que he leído, entendido y cumpliré estrictamente los requisitos establecidos en este documento. Me comprometo a asegurar que todo el personal con responsabilidades delegadas en la conducción de este PIC también ha leído, entendido y cumplirá estrictamente los requisitos del mismo. Este PIC no se implementará sin la aprobación previa por escrito del Comité de Ética, las autoridades nacionales competentes correspondientes y el Patrocinador. Si es necesario modificar este Protocolo, se obtendrá la aprobación por escrito del Comité de Ética y de las autoridades nacionales competentes correspondientes antes de que los cambios se implementen clínicamente según la modificación, excepto en circunstancias de emergencia para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos.

Nombre	Dr. Francisco Ropero Romero
Título	Investigador Principal
Nombre del centro investigador	Hospital Universitario Virgen Macarena
Dirección del centro investigador	Avenida Dr. Fedriani nº 3.41009, Sevilla, España
Nombre	Dr. Alberto Moreno Conde
Título	Coinvestigador Principal
Nombre del centro investigador	Hospital Universitario Virgen Macarena
Dirección del centro investigador	Avenida Dr. Fedriani nº 3.41009, Sevilla, España

Equipo investigador

- **Francisco Ropero Romero (FRR):** investigador principal.
 - **Formación:** Médico Especialista en Otorrinolaringología. Responsable de la Unidad de Implantes Cocleares del Hospital Universitario Virgen Macarena. Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud.
 - **Experiencia profesional:** Miembro del grupo de investigación de "Enfermedades otorrinolaringológicas e inflamatorias de las vías respiratorias superiores", adscrito al IBIS (Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla), participando como investigador en el grupo IMAS0075 (Abordaje multidisciplinar de la patología rinosinusal y de base de cráneo) y como investigador en el grupo PAIDI CTS1037, después de haber liderado el grupo PAIDI CTS 935 (Estudio y análisis de la variabilidad en la práctica clínica). Autor de 4 publicaciones sobre audiología y participante en 3 proyectos de innovación vinculados al impacto audiológico y en calidad de vida de los implantes cocleares. Especial dedicación en el área de la realidad virtual aplicada a la planificación quirúrgica con imágenes en 3 dimensiones y cirugía virtual, participando como investigador en el proyecto PIN-0097-2020 (OTOVIRT: Cirugía virtual para el entrenamiento por simulación y el ensayo preoperatorio en cirugía otológica y en cirugía endoscópica endonasal), con desarrollo de herramientas hápticas para su utilización con la cirugía virtual.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el trabajo de campo, análisis de resultados, validación de la herramienta, redacción del informe final y difusión.
- **Alberto Moreno Conde (AMC):** coinvestigador principal.
 - **Formación:** Ingeniero de Telecomunicación con especialidad en Electrónica por la Universidad de Sevilla y Máster en Health Informatics por el Trinity College University. Doctor en Informática Médica otorgado por la University College London sobre la definición y validación de un marco de calidad sobre interoperabilidad semántica para los sistemas de Health.
 - **Experiencia profesional:** investigador especializado en el modelado de información clínica para sistemas de Historia Clínica Electrónica. Técnico responsable de Innovación en el Hospital Universitario Virgen Macarena y miembro del Grupo de Investigación e Innovación en Informática e Ingeniería Biomédicas y Economía de la Salud del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Vocal en el Comité Técnico de Normalización de AENOR CTN 139 de Tecnologías de la Información y las comunicaciones para la salud e ISO TC215 Health Informatics. Ha sido investigador principal de 2 proyectos de investigación financiados por el Instituto de Salud Carlos III y 3 proyectos de innovación financiados por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía y ha participado como investigador en otros 32 proyectos de concurrencia competitiva. De todos ellos destacan los proyectos europeos sobre realidad virtual aplicada a los programas de rehabilitación de pacientes con ictus (REWIRE), robótica (CLARC), dispositivos de monitorización de pacientes cardíacos (Health at Home) y sobre comunicación entre sistemas de Historia Digital de Salud: EURO-CAS(H2020), epSOS (CIP) ANTILOPE (CIP), Semantic Health Net (FP7) y EXPAND (CIP). Ha sido durante los últimos 3 años ponente invitado en el Máster de Informática Médica en University College London y del Grado de Ingeniería de la Salud en la Universidad de Sevilla. Posee la certificación de especialista en el estándar HL7 CDA y es miembro de la EN13606 Association, donde lideró el grupo de trabajo sobre CDA & arquetipos. Ha sido miembro del Comité de Gestión de la Acción COST IS1303 sobre iniciativas en el campo de la genómica para la salud de los ciudadanos a través de iniciativas público-privadas (2013-2017). Miembro del comité editorial del European Institute for Innovation through Health Data. Colaborador de la Plataforma de Dinamización e Innovación de las capacidades industriales del SNS y su transferencia efectiva al sector productivo (código PT20/00088) promovida por el Instituto de Salud Carlos III. Autor de 14 publicaciones (6 con factor de impacto), 55 contribuciones a congresos y 2 registros de propiedad intelectual. (Índice H=5; 4 publicaciones en Q1 en el área de Medical Informatics con factor de impacto agregado de 11.494; 1 publicación en Q1 en el área de Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging con F.I. 4.258; 1 publicación en Q2 en el área de Rehabilitation con F. I. 2.208).
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el diseño del protocolo, elaboración del cronograma, trabajo de campo, análisis de resultados, validación de la herramienta, redacción del informe final y difusión.

- **Jesús Moreno Conde (JMC):** investigador colaborador.
 - **Formación:** Ingeniero de Telecomunicación Especialidad Telemática. Máster en Ingeniería y Tecnología del Software.
 - **Experiencia profesional:** responsable del Departamento de Innovación del Hospital Universitario Virgen Macarena. Trabajó en FADA-CATEC (Centro Avanzado de Tecnologías Aeroespaciales), dentro del Área de Automatización y Robótica, participando en proyectos nacionales e internacionales relacionados con el desarrollo de sistemas robóticos integrados. Responsable del diseño, desarrollo e implantación de la plataforma ITCBio (Plataforma de apoyo a la investigación clínica y traslacional) que presta servicio a más de 45 proyectos de investigación (16 de ellos son ensayos clínicos) con más de 300 usuarios y 30.000 pacientes registrados. Las principales funcionalidades son el registro de información clínica de los pacientes en base a los requisitos de protección de datos establecidos por el Reglamento General de Protección de Datos, la reusabilidad de la información clínica, soporte a la decisión clínica y la explotación/análisis de la información. Experto en lenguajes de programación (C, HTML, Java, Javascript, XML, JSON y assembler), lenguajes de modelado (UMLyBPMN), motores de reglas basados en Drools y entorno de desarrollo Eclipse. Experto en software matemático Matlab, bases de datos y sistemas gestores basados en sentencias SQL (Oracle, Postgres y MySQL) y bases de datos documentales no relacionales (MongoDB) y servidores web Apache servidores de aplicación JBoss. Experiencia con perfiles y estándares de interoperabilidad de HL7 (protocolo CCOW, Clinical Context Object Workgroup), IHE (perfiles IHE Cross-Enterprise Document Sharing y Patient Identifier Cross-Referencing), ISO (ISO 13606) y CDISC (Operational Data Model) y con la plataforma de integración Mirth Connect. Autor de 12 artículos en revistas incluidas en el JCR. Participación en 16 proyectos de investigación e innovación. Autor de 1 patente.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el diseño del protocolo, trabajo de campo, análisis de resultados, validación de la herramienta, redacción del informe final y difusión.
- **Serafín Sánchez Gómez (SSG):** investigador colaborador.
 - **Formación:** Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla. Especialista en Otorrinolaringología. Experto Universitario en Gestión Sanitaria por la Universidad de Granada. Diploma en Gestión Sanitaria por la Escuela Andaluza de Salud Pública.
 - **Experiencia profesional:** Jefe de Servicio y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla desde 2006. Profesor Asociado de Otorrinolaringología de la Universidad de Sevilla desde 2005. Autor de 53 artículos en revistas científicas indexadas y revisadas por pares, 3 libros completos y 16 capítulos de libro. La mayor parte de su investigación de mayor calidad se ha desarrollado desde su doctorado, publicando desde entonces artículos con factor de impacto en el JCR: 2 Q1, 6 Q2 y 1 Q4. Es investigador principal de los Proyectos PIN-0460-2017, PIN-0097-2020: OTOVIRT y DTS21/00180. **Es coautor del artículo *Loss of Smell and Taste Can Accurately Predict COVID-19 Infection: A Machine-Learning Approach*, publicado en 2021 en el *Journal of Clinical Medicine* (Q1 del JCR).** Es investigador principal de 18 ensayos clínicos oficiales contratados entre diversas empresas y FISEVI (Fundación Pública para la Gestión de la Investigación en la provincia de Sevilla), 1 en Fase II, 16 en Fase III y 1 en Fase IV. Estos ensayos clínicos han tenido lugar en 3 líneas de investigación: 1) rinosinusitis crónica con y sin poliposis nasosinusal; 2) patología crónica del oído; 3) implantes audiológicos. Desde 2019 lidera como Investigador Responsable el Grupo de investigación de "Enfermedades otorrinolaringológicas e inflamatorias de las vías respiratorias superiores", adscrito al IBIS (Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla), participando como Co-investigador responsable en el grupo IMAS0075 (Abordaje multidisciplinar de la patología rinosinusal y de base de cráneo) y como investigador en el grupo PAIDI CTS1037, después de haber liderado el grupo PAIDI CTS 935 (Estudio y análisis de la variabilidad en la práctica clínica). Es presidente de la Comisión de Formación de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello desde el año 2015. Es coordinador de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía para la evaluación de Proyectos de Innovación. Es integrador de evaluadores de Proyectos de Investigación del Instituto de Salud Carlos III, siendo también miembro de su Comité Estratégico de evaluación.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el diseño del protocolo, elaboración del cronograma, asignación de tareas, supervisión del trabajo de campo, análisis de resultados, redacción del informe final y difusión.

- **Marta Álvarez Cendrero (MAC):** investigadora colaboradora.
 - **Formación:** Graduada en Medicina por la Universidad de Extremadura. Autora del Trabajo de Fin de Grado titulado “Utilidad de la frecuencia de 12 kHz en la evaluación de la audición” con el que obtuvo una puntuación de 9’9 sobre 10 en el Curso académico 2018-2019 en la Universidad de Extremadura.
 - **Experiencia profesional:** Médico Interno Residente de Otorrinolaringología en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el trabajo de campo, análisis de resultados, validación de la herramienta, redacción del informe final y difusión
- **Juan Manuel Herrerías Esteban (JMHE):** investigador colaborador.
 - **Formación:** formado como médico, lleva dedicado profesionalmente a la tecnología desde el año 2000, con especial dedicación a la tecnología aplicada en el ámbito sanitario. Máster en Dirección de Sistemas y Tecnologías de la Información y las Comunicaciones para la Salud organizado por la Escuela Nacional de Sanidad (ENS), en colaboración con la Sociedad Española de Informática de la Salud.
 - **Experiencia profesional:** Subdirector responsable de Procesos en Salud Digital e Innovación del Hospital Universitario Virgen Macarena. Miembro del Servicio de Tecnologías del Hospital Universitario Virgen Macarena, Responsable Provincial de Proyectos y Gestión de Tecnologías de la Información para la provincia de Sevilla. Participación en numerosos proyectos de I+D+i, especialmente en los relacionados con la Telemedicina. Uno de ellos (Telederma) se ha incorporado como solución regional corporativa para el Servicio Andaluz de Salud. En el momento actual participa como investigador en varios proyectos de innovación e investigación.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el diseño del protocolo, análisis de resultados, validación de la herramienta, redacción del informe final y difusión.
- **Beatriz Tena García (BTG):** investigadora colaboradora.
 - **Formación:** Licenciada en Enfermería y Ciencias de la Salud. Diplomada en Magisterio, especialidad de Educación Especial. Máster Universitario en Dirección y Gestión de Centros Sanitarios por la Universidad del Atlántico Medio. Experta Universitaria en Promoción de la Salud en Centros Educativos y Hospitalarios. Experta Universitaria en Gestión en Cuidados y Experta Universitaria en Género y Salud por la Universidad de Granada. Máster de Farmacoterapia para Enfermería por la Universidad de Valencia.
 - **Experiencia profesional:** enfermera especialista en Audiología en la Unidad de Implantes Cocleares del Hospital Universitario Virgen Macarena. Coordinadora del Programa de Implantes Cocleares de Andalucía Occidental. Miembro del grupo de investigación de "Enfermedades otorrinolaringológicas e inflamatorias de las vías respiratorias superiores", adscrito al IBIS (Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla). Autora de 10 artículos en revistas indexadas y de 3 capítulos de libros. Investigadora Principal de 1 proyecto de Innovación (PIN-0020-2016: Impacto de una Unidad Integral de atención a pacientes traqueotomizados en la mejora de la calidad asistencial y la eficiencia de la gestión sanitaria). Participación en 5 proyectos de innovación e investigación y en 5 ensayos clínicos como investigadora colaboradora.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el trabajo de campo, análisis de resultados, redacción del informe final y difusión.
- **María Eugenia Acosta Mosquera (MEAM):** investigadora colaboradora.
 - **Formación:** Licenciada en Enfermería y Ciencias de la Salud. Doctora en Enfermería, Fisioterapia y Podología por la Universidad de Sevilla. Diplomada en Antropología Social y Cultural.
 - **Experiencia profesional:** enfermera especialista en Audiología en la Unidad de Implantes Cocleares del Hospital Universitario Virgen Macarena. Autora de 14 artículos en revistas indexadas. Participación como investigadora colaboradora en 7 proyectos de innovación e investigación financiados en concurrencia competitiva.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el diseño del protocolo, trabajo de campo, análisis de resultados, redacción del informe final y difusión.

- **Manuel Lazo Maestre (MLM):** investigador colaborador.
 - **Formación:** Ingeniero en Telecomunicación. Máster en Ingeniería Biomédica y Salud Digital por la Universidad de Sevilla.
 - **Experiencia profesional:** experto en gestión de imágenes 3D e impresión en 3D con Ultimaker Cura y configuración básica del firmware Marlin. Programador en tecnologías Quental con Pytesseract y TensorFlow. Usuario del robot NAO como guía para Kinect en desarrollos tecnológicos aplicados a la salud. Experto en Arduino, Raspberry Pi y microcontroladores como la familia PIC de Microchip. Experto en lenguajes de programación: C, Python, M, Java, JavaScript, HTML, XML, PHP, SQL, Processing, Bash, Dart,Flutter.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el trabajo de campo y en la validación de la herramienta.
- **Ana María Picazo Reina (AMPR):** investigadora colaboradora.
 - **Formación:** Técnico en Audiología Protésica. Actualmente se encuentra realizando el Grado de Ingeniería de la Salud en la Universidad de Sevilla.
 - **Experiencia profesional:** experta en diagnóstico audiológico, realización de potenciales evocados auditivos corticales y selección y seguimiento de pacientes con implantación coclear en el Hospital Universitario Virgen Macarena durante 2 años.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el trabajo de campo.
- **Sergio Blanco Trejo (SBT):** investigador colaborador.
 - **Formación:** Graduado en Ingeniería de la Salud. Doctor en Ingeniería Mecánica y Organización Industrial por la Universidad de Sevilla con la Tesis Doctoral “Análisis de imágenes en 4D y radioterapia estereotáctica para cáncer de pulmón de células grandes”. Trabajo de Fin de Grado en el Departamento de Electrónica y Electromagnetismo de la Universidad de Sevilla.
 - **Experiencia profesional:** experto en bases de datos y diseño de software. Becario FPI del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España en el Departamento de Ingeniería Aeroespacial y Mecánica de Fluidos de la Universidad de Sevilla. Experto en desarrollo de scripts en Matlab para simulaciones numéricas, en investigación de síntesis de fibra para medicina regenerativa y en análisis de bioseñales en la enfermedad de Parkinson. Experto en manejo de archivos DICOM y NifTI para imágenes biomédicas y datos clínicos. Experto en Assembler, C/C++, Java, Arduino, Matlab/Octave, ImageJ, PsPice, SAGE, Rstudio.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el trabajo de campo y en la validación de la herramienta.
- **Raquel Ariadne Briones Sánchez (RABS):** investigadora colaboradora.
 - **Formación:** Licenciada en Pedagogía por el Instituto de Ciencias y Estudios Superiores de Tamaulipas, Mexico. Máster en Bioestadística aplicada en Ciencias de la Salud por la Universidad de Sevilla.
 - **Experiencia profesional:** experta en bioestadística y *data entry*.
 - **Labor en el Proyecto:** participa en el trabajo de campo y en la validación de la herramienta.

Tabla de contenido

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	1
ACUERDO DEL INVESTIGADOR.....	3
APROBACIÓN Y DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR COORDINADOR.....	3
DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL.....	3
EQUIPO INVESTIGADOR.....	4
1. DEFINICIONES Y ABREVIATURAS.....	10
2. SINOPSIS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	13
3. CALENDARIO DE EVENTOS Y CRONOGRAMA.....	17
4. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	18
4.1. Convocatoria.....	18
4.2. Antecedentes que justifican el interés por desarrollar una innovación basada en inteligencia artificial para la predicción del deterioro cognitivo asociado a hipoacusia.....	20
4.2.1 Relación entre Hipoacusia y Deterioro Cognitivo.....	20
4.2.2 Conceptualización del Término ‘Precoz’ en Referencia al Criterio de ‘Detección Precoz’.....	25
4.2.3 Aplicación y experiencias previas de la Inteligencia Artificial en la Detección Precoz del Deterioro Cognitivo.....	31
4.3. Justificación del estudio.....	34
5. OBJETIVOS.....	35
5.1 Objetivo Principal.....	35
5.2 Objetivos Secundarios.....	35
5.3 Objetivos Exploratorios.....	36
6. HIPÓTESIS.....	36
7. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	36
7.1 Diseño General.....	36
7.1.1 Tipo de estudio.....	36
7.1.2 Justificación del diseño.....	36
7.2 Sujetos.....	37
7.2.1 Criterios de inclusión.....	37
7.2.2 Criterios de exclusión.....	37
7.2.3 Número requerido de sujetos (tamaño de la muestra).....	38
7.2.4 Población vulnerable.....	38
7.2.5 Reclutamiento y duración del estudio.....	38
7.2.6 Criterios para la retirada de los sujetos.....	39
7.2.7 Procedimiento de aleatorización.....	39
7.2.8 Procedimiento de cegado.....	39
7.2.9 Atención médica tras la investigación.....	39
7.3 Ejecución del estudio y procedimientos.....	39
7.3.1 Elegibilidad.....	39
7.3.2 Estudio de los participantes y procedimientos.....	40
7.3.2.1 Variables y datos de estudio. Cuestionarios y encuestas.....	40
7.3.2.2 Variables y datos de estudio. Encuestas.....	45
7.3.2.3 Adecuación de la administración de los cuestionarios y encuestas a la edad de los sujetos y a sus condiciones clínicas.....	45

7.3.2.4	Secuencia de la administración de los cuestionarios y encuestas y estimación del consumo de tiempo	46
7.3.2.5	Variables y datos de estudio de la historia clínica	47
7.3.3	Aplicación de la herramienta de Inteligencia Artificial y desarrollo relacionado	48
7.3.3.1	Arquitecturas orientadas a la privacidad	49
7.3.4	Recursos disponibles	52
7.3.5	Nivel de calidad de los datos	53
7.4	Análisis de los resultados	53
7.4.1	Análisis Exploratorio de Datos	53
7.4.2	Análisis descriptivo	53
7.4.3	Análisis inferencial bivariante	53
7.4.4	Análisis multivariante	53
7.4.5	Validación de los modelos predictivos en el entorno real de toma de decisiones	54
7.4.6	Pilotaje y evaluación del sistema de ayuda a la decisión	54
7.5	Papel del patrocinador en la realización de la investigación clínica	54
8.	RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA	55
8.1	Anticipación sobre los beneficios clínicos	55
8.2	Anticipación sobre los eventos adversos	55
8.3	Riesgos asociados a la participación en la investigación	55
8.4	Mitigación de riesgos	56
8.5	Justificación del balance entre riesgos y beneficios	56
9.	ESTUDIO ESTADÍSTICO	56
9.1	Consideraciones generales	56
9.2	Métodos estadísticos y análisis de los resultados	56
10.	PROCESO DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	57
11.	DESVIACIONES DEL PROTOCOLO	57
12.	GESTIÓN DE DATOS	57
13.	SEGURIDAD DE LOS DATOS	58
13.1	Seguridad en el ámbito de los datos	58
13.2	Seguridad en el ámbito de las comunicaciones	58
13.3	Seguridad física	58
14.	CONFIDENCIALIDAD	59
15.	PLAN DE TRABAJO	59
16.	APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA Y LAS AUTORIDADES REGULADORAS	61
17.	SUSPENSIÓN DE LA PARTICIPACIÓN O TERMINACIÓN PREMATURA	61
18.	ENMIENDAS AL PROTOCOLO	61
19.	MANTENIMIENTO Y CONSERVACIÓN DE REGISTROS	61
20.	POLÍTICA DE PUBLICACIÓN	62
21.	DECLARACIONES DE CUMPLIMIENTO	62
22.	CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD	62
22.1	Monitorización	62
22.2	Auditorías	62
23.	MARCAS COMERCIALES Y DERECHOS DE AUTOR	62
24.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1. Definiciones y Abreviaturas

Abreviatura	Descripción
AA (ML)	Aprendizaje Automatizado (<i>Machine Learning</i>)
AED (EDA)	Análisis Exploratorio de Datos (<i>Exploratory Data Analysis</i>)
AF (FL)	Aprendizaje Federado (<i>Federated Learning</i>)
ANS (USL)	Aprendizaje No Supervisado (<i>UnSupervised Learning</i>)
AP (DL)	Aprendizaje Profundo (<i>Deep Learning</i>)
AS (SL)	Aprendizaje Supervisado (<i>Supervised Learning</i>)
ABC (AUC)	Área Bajo la Curva (<i>Area Under the Curve</i>)
ATL	Audiometría Tonal Liminar
Big data	Datos masivos, macrodatos
BOE	Boletín Oficial del Estado
BA (RF)	Bosque Aleatorio (<i>Random Forest</i>)
BUP	Bachillerato Unificado Polivalente
CDAPM (HHIE-S)	Cuestionario de Discapacidad Auditiva para el Cribado de Personas Mayores (<i>Hearing Handicap Inventory for the Elderly-Screening</i>)
CBG (GBI)	Cuestionario de Beneficios de Glasgow (<i>Glasgow Benefit Inventory</i>)
CDA (THI)	Cuestionario de Discapacidad por Acúfenos (<i>Tinnitus Handicap Inventory</i>)
CDV (DHI)	Cuestionario de Discapacidad por Vértigo (<i>Dizziness Handicap Inventory</i>)
CE	Comité de Ética
CEMPC (SPMSQ)	Cuestionario de Estado Mental Portátil Corto de Pfeiffer (<i>Short Portable Mental State Questionnaire</i> de Pfeiffer)
CHAECA-12 (Sp-SSQ12)	Cuestionario sobre el Habla, Audición Espacial y Cualidades Auditivas versión 12 (<i>Speech, Spatial and Qualities Hearing Scale Questionnaire v. 12</i>)
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10
COU	Curso de Orientación Universitaria
CSF-36	Cuestionario Breve de Salud 36 (<i>Short Form 36, SF-36</i>)
CSPS (APSQ)	Cuestionario de Satisfacción del Procesador de Sonido (<i>Audio Processor Satisfaction Questionnaire</i>)
dB	Decibelio
DCL (MCI)	Deterioro Cognitivo Leve (<i>Mild Cognitive Impairment</i>)
DCLa (aMCI)	Deterioro Cognitivo Leve amnésico (<i>Amnesic Mild Cognitive Impairment</i>)
DCLna (naMCI)	Deterioro Cognitivo Leve no amnésico (<i>Non Amnesic Mild Cognitive Impairment</i>)
DCLm	Deterioro Cognitivo Leve multidominio
DM	Diabetes Mellitus
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECA-R (ACE-R)	Evaluación Cognitiva de Addenbrooke Revisada (<i>Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised</i>)
ECI (ICA)	Evaluación Cognitiva Integrada (<i>Integrated Cognitive Assessment</i>)
ECVPV	Enfermedad Cerebrovascular de Pequeño Vaso
EDC (CPS)	Escala de Desempeño Cognitivo (<i>Cognitive Performance Scale</i>)
EDS-15 (GDS-15)	Escala de Depresión Geriátrica versión 15 (<i>Geriatric Depression Scale</i>)
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EIAVD (AIVD)	Escala Instrumental de Actividades de la Vida Diaria Instrumental (<i>Activities of Daily Living Scale</i>)

ESO	Educación Secundaria Obligatoria
EDG (GDS)	Escala de Deterioro Global de Reisberg (<i>Global Deterioration Scale</i>)
EAFM (PASE)	Escala de Actividad Física para Mayores (<i>Activity Scale for the Elderly</i>)
FADA-CATEC	Fundación Andaluza para el Desarrollo Aeroespacial y el Centro Avanzado de Tecnologías Aeroespaciales
FAIGESCO	Fundación Andaluza para la Investigación y Gestión del Conocimiento en Otorrinolaringología
FCI	Formulario de Consentimiento Informado
FEIC (eCRF)	Formulario Electrónico de Informe de Casos (<i>electronic Case Report Form</i>)
FERD (eDCF)	Formulario Electrónico de Recogida de Datos (<i>electronic Data Collection Form</i>)
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HL (NA)	<i>Hearing Level</i>
HTA	Hipertensión Arterial
HUVM	Hospital Universitario Virgen Macarena
Hz	Hertzio
IA (AI)	Inteligencia Artificial (<i>Artificial Intelligence</i>)
ICC	Índice Cintura Cadera
I + D	Investigación y Desarrollo
ICSIA (HISQUI)	Índice de Calidad del Sonido del Implante Auditivo (<i>Hearing Implant Sound Quality Index</i>)
IUS-3 (HUI-3)	Marca 3 del Índice de Utilidad de Salud (<i>Health Utility Index Mark 3</i>)
lpm	Latidos por minuto
LOE	Lesión Ocupantes de Espacio
MEC	MiniExamen Cognoscitivo de Lobo
MED-EL	MED-EL ELEKTROMEDIZINISCHE GERATE GESSELLSCHAFT mbH Sucursal en España
MMSE	<i>Minimental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
ms	Milisegundo
MVS (SVM)	Máquina de Soporte Vectorial (<i>Support Vector Machine</i>)
NA	No Aplicable
NAF (PAL)	Nivel de Actividad Física (<i>Physical Activity Level</i>)
NPT (TRL)	Nivel de Preparación Tecnológica (<i>Technology Readiness Level</i>)
OCDE (OECD)	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (<i>Organisation for Economic Cooperation and Development</i>)
OEAET (TEOAE)	Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (<i>Transient Evoked Acoustic Otoemissions</i>)
ORL	Otorrinolaringología, otorrinolaringólogo/a
OMS (WHO)	Organización Mundial de la Salud (<i>World Health Organization</i>)
PDCB (Mini-Cog)	Prueba de detección cognitiva breve (<i>Quick Screening for Early Dementia Detection</i>)
PEAC (CEAP)	Potenciales Evocados Auditivos Corticales (<i>Auditory Evoked Cortical Potentials</i>)
PEAEE (ASSEP)	Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable (<i>Auditory Steady-State Evoked Potentials</i>)
PEATC (AEBP)	Potenciales Evocados Auditivos del Tronco Cerebral (<i>Auditory Evoked Brainstem Potentials</i>)
PEG (XGB)	Potenciación Extrema del Gradiente (<i>XG-Boost, Extreme Gradient Boost</i>)
PLN (NLP)	Procesamiento del Lenguaje Natural (<i>Natural Language Processing</i>)

PreDECOHIC	Desarrollo y validación de una herramienta de diagnóstico inteligente basada en inteligencia artificial para predecir el deterioro cognitivo asociado a hipoacusia en implantados cocleares
PREU	Curso Preuniversitario
PSDS (DSST)	Prueba de Sustitución de Dígitos por Símbolos (<i>Digit Symbol Substitution Test</i>)
PT (TMT)	Prueba de los Trazados (<i>Trail Making Test</i>)
PT (WP)	Paquete de Trabajo (<i>Work Package</i>)
RDI (ROI)	Región de Interés (<i>Region of Interest</i>)
RL (LR)	Regresión Logística (<i>Logistic Regression</i>)
RIAF (FLAIR)	Recuperación de la Inversión Atenuada por Fluidos (<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMD (DWI or DW-MRI)	Resonancia Magnética Ponderada por Difusión (<i>Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging</i>)
RME (EPI)	Resonancia Magnética Ecoplanar (<i>Echo Planar Imaging</i>)
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
s	Segundo (unidad de tiempo)
SAOS	Síndrome de Apnea Obstruktiva durante el Sueño
SE	Sensibilidad
SAHS	Síndrome de Apnea Hipopnea durante el Sueño
SP	Especificidad
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences®</i>
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TEP (PET)	Tomografía por Emisión de Positrones (<i>Positron Emission Tomography</i>)
UBE	Unidad de Bebida Estándar
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPN	Valor Predictivo Positivo

2. Sinopsis de la Investigación Clínica

Título del proyecto de investigación	Desarrollo y validación de una herramienta de diagnóstico inteligente basada en inteligencia artificial para predecir el deterioro cognitivo asociado a hipoacusia en pacientes con o sin soluciones auditivas.
Título corto	Inteligencia artificial predictora de deterioro cognitivo en implantados cocleares.
Código	PreDECOHIC
Tipo de estudio	Estudio observacional prospectivo unicéntrico.
Resumen de la investigación	<p>La hipoacusia adquirida es una de las patologías más frecuentes entre las personas de mediana edad y que se va incrementando con el envejecimiento. La hipoacusia no tratada en estas edades con alguna solución auditiva (cirugía, audífonos, implante de conducción ósea o implante coclear) es responsable de hasta el 9 % de las personas que desarrollarán un deterioro cognitivo.</p> <p>La identificación precoz de este grupo de personas permitiría ayudar proactivamente a la toma de decisiones para la adopción de una solución auditiva y evitar que se produzca el deterioro cognitivo y su impacto devastador en la persona y en la necesidad de consumo de recursos sanitarios y sociales durante mucho tiempo.</p> <p>Esta investigación aprovecha el desarrollo de modelos predictivos de inteligencia artificial para evaluar su capacidad de predecir precozmente el deterioro cognitivo asociado a la hipoacusia ante cada caso individual.</p> <p>Se espera que la investigación planteada aporte marcadores audiológicos, de estado cognitivo, de comorbilidades y de neuroimagen suficientes para enriquecer el aprendizaje automatizado de la herramienta de inteligencia artificial y disponga de modelos con una capacidad predictiva superior al 80 %.</p> <p>Para ello se plantea una investigación prospectiva en la que se utilizarán 125 pacientes diagnosticados de hipoacusia y sometidos a una implantación coclear a una edad superior a los 55 años a los que se les solicitará la cumplimentación de cuestionarios y encuestas sobre su calidad auditiva, estado cognitivo, comorbilidades y hábitos tóxicos para completar un estudio audiológico ampliado y un estudio de neuroimagen por RMN con objeto de obtener una caracterización exhaustiva que permita mejorar la capacidad predictiva de la herramienta mediante técnicas de análisis basadas en machine learning e inteligencia artificial.</p>
Período estimado de reclutamiento (incluye el período de validación clínica de la herramienta)	Noviembre 2022-diciembre 2024.
Número de sujetos planificado	125 sujetos.
Duración estimada de la investigación en cada sujeto	<p>Se estima en 90-180 minutos el tiempo que puede tardar el sujeto en completar los cuestionarios y las encuestas, además del tiempo que tarda el sujeto en recibir, completar y devolver el formulario de consentimiento informado.</p> <p>La realización de la RMN se estima en 35 minutos más el tiempo de desplazamiento.</p>
Número de centros de investigación planificados	1 centro: Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Criterios de inclusión	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sujetos mayores de 55 años en el momento del inicio de la recogida de datos (nacidos en 1962 o antes), de ambos sexos, que cumplan uno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Sujetos normoacúsicos. 1.2. Sujetos con un grado de hipoacusia de tipo moderado o superior en el momento del diagnóstico de la hipoacusia ≥ 40 dB en alguno de sus oídos. 1.3. Sujetos hipoacúsicos con diagnóstico documentado de algún grado de deterioro cognitivo o sin documentación de deterioro cognitivo. 1.4. Sujetos hipoacúsicos sin ningún tipo de ayuda auditiva y sujetos hipoacúsicos con algún tipo de ayuda auditiva (cirugía, audífono, implante de conducción ósea, implante coclear). 2. Los datos de la historia clínica estarán disponibles durante todo el período definido de recogida de datos. 3. Los sujetos están dispuestos y son capaces de dar su consentimiento informado por escrito para la realización de cuestionarios, encuestas, estudio audiológico ampliado y RMN. 4. Los sujetos dominan el idioma español utilizado para la cumplimentación de los cuestionarios del estudio.
Criterios de exclusión	<ol style="list-style-type: none"> 1. Personas menores y mayores de 55 años que hayan sido intervenidas del oído por patologías no audiológicas. 2. Personas afectas de patologías oncológicas, malformaciones hereditarias o enfermedades neurológicas degenerativas con afectación del oído. 3. Personas con hipoacusia hereditaria congénita y no congénita. 4. Personas que hayan sido diagnosticadas de deterioro cognitivo en alguno de sus grados previamente a la presentación de la hipoacusia. 5. Sujetos que no pueden o no quieren cumplir con los requisitos del estudio según lo determine el investigador. 6. Personal del centro del investigador directamente afiliado a este estudio y/o sus familias inmediatas; la familia inmediata se define como un cónyuge, padre, hijo o hermano. 7. Empleados de FAIGESCO, de MEDEL o empleados de organizaciones de investigación por contrato o contratistas contratados por FAIGESCO para los fines de este estudio. 8. Personas que, cumpliendo los criterios de inclusión, se encuentren en el momento de su selección para el estudio afectas de algún tipo de enfermedad en fase terminal que impida un razonable seguimiento a largo plazo.
Objetivos y Puntos Finales (Variables)*	
Objetivo Principal	Punto Final Principal (Primary Endpoint)
OP Definir y evaluar modelos de inteligencia artificial para profesionales y pacientes para la ayuda a la toma de decisiones sobre la adopción de soluciones auditivas en personas que padecen una hipoacusia en las edades medias de la vida sobre el riesgo de sufrir deterioro cognitivo con una probabilidad superior al 80 %.	Porcentaje de personas mayores de 55 años caracterizadas con una probabilidad superior al 80 % de sufrir deterioro cognitivo en un futuro por padecer una hipoacusia en las edades medias de la vida tras la aplicación de la herramienta de modelos predictivos de inteligencia artificial.
Objetivos Secundarios	Puntos Finales Secundarios (Secondary Endpoints)
OS1. Evaluar la calidad de la percepción auditiva	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HHIE-S ▪ SSQ-12 ▪ Tinnitus Handicap Inventory (THI) ▪ Cuestionario Nijmegen para implante coclear (CNIC)

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HISQUI-19 ▪ Audio Processor Satisfaction Questionnaire (APSQ)
OS2. Evaluar el equilibrio y la postura	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dizziness Handicap Inventory (DHI) ▪ Test Up & Go (TGUG)
OS3. Evaluar la calidad del sueño	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP) ▪ Escala de Somnolencia de Epworth (ESE)
OS4. Evaluar el estado del olfato	<ul style="list-style-type: none"> ▪ University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) ▪ Sniffin' Sticks Test (SST)
OS5. Evaluar el estado cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala de Pfeiffer (SPSMQ) ▪ Mini - Mental State Examination (MMSE) ▪ Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST) ▪ Trail Making Test (TMT) ▪ Prueba de detección cognitiva breve (Mini-Cog) ▪ Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R)
OS6. Evaluar la calidad de vida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SF-36 ▪ Health Utility Index Mark 3 (HUI-3) ▪ Glasgow Benefit Inventory (GBI) ▪ European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
OS7. Evaluar la depresión y la soledad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geriatric Depression Scale (GDS-15) ▪ Jong's scale (JS)
OS8. Evaluar la actividad física, la autonomía y el grado de dependencia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Índice de Barthel (IB) ▪ Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) ▪ Physical Activity Level (PAL) ▪ Cuestionario de Actividad Física (PASE)
OS9. Determinar las variables que aumentan o reducen el riesgo de deterioro cognitivo en personas hipoacúsicas en sus edades medias de la vida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Factores epidemiológicos y demográficos de edad, sexo, código postal, hábitat, asistencia/apoyo familiar, nivel educacional, lenguaje, actividad laboral regular entre 45-65 años, número de años trabajados entre los 45-65 años, actividad laboral ▪ Historia familiar de demencia ▪ Hábitos tóxicos de alcohol y tabaco ▪ Comorbilidades clínicas metabólicas, neurológicas, cardiovasculares, endocrinológicas, respiratorias, psiquiátricas, hematológicas, infecciosas ▪ Condiciones de peso, altura, índice de masa corporal, cintura, cadera, índice cintura-cadera (ICC), frecuencia cardíaca en reposo, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, genética ▪ Cuestionario de Adherencia a la Vida Mediterránea
OS10. Evaluar la influencia de variables sobre la toma de decisiones de adopción de ayudas auditivas que culminan en la aparición o evitación de un deterioro cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Condiciones de accesibilidad sanitaria ▪ Condiciones de accesibilidad económica ▪ Condiciones de patrón de práctica médica ▪ Condiciones de prioridad personal ▪ Condiciones de respuesta tecnológica a las necesidades auditivas y de inteligibilidad

<p>OS11. Evaluar la necesidad de disponer de fuentes multimodales que puedan ofrecer información suficientemente relevante para alimentar la herramienta de inteligencia artificial</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Número de casos con las distintas fuentes de datos completas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Datos epidemiológicos y demográficos ○ Datos clínicos de comorbilidades y hábitos tóxicos ○ Datos de condiciones físicas y nutrición ○ Datos audiológicos ○ Datos de calidad de la percepción auditiva ○ Datos de equilibrio ○ Datos de olfato ○ Datos de calidad de vida ○ Datos de sueño ○ Datos de depresión ○ Datos de actividad física, autonomía y dependencia ○ Datos de estado cognitivo ○ Datos de neuroimagen ○ Datos de ayudas auditivas
<p>OS12. Evaluar el impacto en la calidad de vida y en el deterioro cognitivo de los marcadores de deterioro cognitivo específicos de la población implantada coclear</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Datos audiológicos ▪ Datos de calidad de vida ▪ Datos de utilización del implante coclear ▪ Datos de apoyo laboral y social
<p>OS13. Definir modelos predictivos asociados al nivel de riesgo de deterioro cognitivo mediante la aplicación de técnicas de minería de datos e inteligencia artificial en el estudio de la influencia de las características clínicas de pacientes hipoacúsicos mayores de 55 años.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Algoritmos de inteligencia artificial <ul style="list-style-type: none"> ○ Machine learning (ML) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Logistic Regression (LR) ▪ Random Forest (RF) ▪ Support Vector Machine (SVM) ▪ XG-Boost (XGB) ○ Deep Learning (DL)
<p>OS14. Implementar y validar los modelos predictivos en un sistema de ayuda a la decisión para profesionales sanitarios y pacientes en una aplicación móvil</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Validación de los algoritmos predictivos basados en inteligencia artificial: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leave-one-out validation ○ K-fold validation
<p>Objetivos Exploratorios</p>	<p>Puntos Finales Exploratorios</p>
<p>Estimar el impacto social de la adopción de decisiones sobre ayudas auditivas para evitar el deterioro cognitivo</p>	<p>Número de personas hipoacúsicas en riesgo de deterioro cognitivo que evitarían el deterioro cognitivo por la adopción de ayudas auditivas en la edad media de la vida</p>
<p>Estimar la necesidad de financiación que podrían destinar las administraciones sanitarias, económicas y de asuntos sociales para proporcionar ayudas auditivas puntuales (tanto la cirugía reconstructiva otológica como los implantes auditivos o la adquisición de audífonos constituyen una actuación única en la mayoría de las personas hipoacúsicas) en contraposición al coste global que les supondría la atención continuada de personas con deterioro cognitivo potencialmente evitable</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coste acumulado en euros de las distintas ayudas auditivas ▪ Coste acumulado en euros de la atención sanitaria y social de los casos de deterioro cognitivo ▪ Coste acumulado en euros de la atención sanitaria y social de los casos potencialmente evitables de deterioro cognitivo



PreDECOHIC: Desarrollo y validación de una herramienta de diagnóstico inteligente basada en inteligencia artificial para predecir el deterioro cognitivo asociado a hipoacusia en pacientes con o sin soluciones auditivas

*Punto final (*endpoint*): el concepto de punto final se asocia habitualmente a los resultados finales que se observan a la finalización de un ensayo clínico, en contraposición a la situación de partida (*baseline*). En las investigaciones observacionales se admite la equiparación del concepto de punto final con el de acontecimiento clínico, y equiparable al criterio de ‘valoración’ e incluso con el de ‘variable’¹.

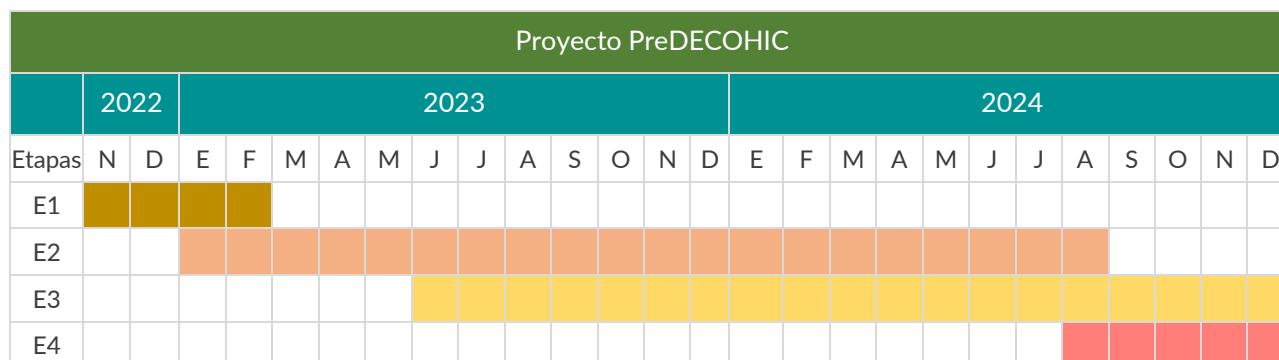
3. Calendario de eventos y Cronograma

La siguiente Tabla muestra los distintos ítems que se asocian a cada etapa del proyecto según se detalla la metodología.

	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4
Tareas	Elegibilidad de sujetos según los criterios de inclusión y de exclusión. Consentimiento Informado. Reclutamiento, aleatorización y cegamiento de los casos incluidos (seudonimización).	Revisión sinóptica de las historias clínicas para el registro de datos de las variables. Trabajo de campo para la realización de pruebas audiológicas y la administración de cuestionarios y encuestas y la tabulación de sus resultados. Realización de los estudios de neuroimagen y tabulación de los resultados	Aplicación de la herramienta de inteligencia artificial a los resultados intermedios obtenidos para entrenamiento de la herramienta.	Análisis de los datos: exploratorio, descriptivo, inferencial. Validación de la herramienta de inteligencia artificial. Determinación de la capacidad predictiva de la herramienta de inteligencia artificial.
Participantes	Investigadores del centro y sujetos.	Investigadores del centro y sujetos. Centro de RMN	Investigadores del centro.	Investigadores del centro.
Datos	NA	Información multimodal recogida. Cuaderno electrónico de datos (plataforma multimodal).	Información multimodal recogida Explotación progresiva de datos. Análisis intermedio de datos.	Explotación de datos. Análisis final de datos. Validación de la herramienta de inteligencia artificial.
Ubicación de los investigadores y de los datos	HUVM	HUVM	HUVM	HUVM
Temporización de la recogida de datos	Tras la aprobación del protocolo por el Comité de Ética. Inicio en noviembre de 2022 y fin en febrero de 2023.	Desde enero de 2023 hasta agosto de 2024.	Desde junio de 2023 hasta diciembre de 2024.	Desde agosto de 2024 hasta diciembre de 2024.
Hitos	Reclutamiento de 125 sujetos.	Recogida de información de las variables de 125 sujetos.		Determinación de la capacidad predictiva de la herramienta de inteligencia artificial.

El siguiente diagrama de Gantt presenta la secuenciación de Actividades a realizar en el Proyecto y cuyo tamaño representa su duración en términos temporales en relación con el calendario completo del Proyecto.

Existen momentos de solapamiento de tareas en algunas fases de las etapas, puesto que corresponden a las fases preliminares de dichas etapas o bien a que pueden llevarse a cabo sin la necesidad de disponer de la totalidad de los datos, dado que el desarrollo y validación de la herramienta de inteligencia artificial precisa de un entrenamiento progresivo en función de la aportación adicional de nuevos datos. Precisamente la obtención de capacidades predictivas intermedias constituye una valiosa información de cuantificación de la evolución de la capacidad predictiva de la herramienta de inteligencia artificial.



4. Antecedentes y justificación

4.1. Convocatoria

La Secretaría de Estado de Digitalización e Inteligencia Artificial del Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital convocó la concesión de ayudas con fondos europeos NextGenerationEU de la Unión Europea y cofinanciación con fondos europeos del Mecanismo para la Recuperación y Resiliencia (MRR) para financiar proyectos del Programa Misiones de I+D en Inteligencia Artificial 2021 en el BOE Núm. 152, de 26 de junio de 2021, en el marco de la Agenda España Digital 2025 y de la Estrategia Nacional de Inteligencia Artificial, publicando la Resolución de Convocatoria de la Orden ETD/668/2021, de 25 de junio, por la que se establecían las bases reguladoras.

El 16 de diciembre de 2021 se publicó la Resolución definitiva de concesión de ayudas para esta Convocatoria de Misiones de I+D en Inteligencia Artificial 2021 (en https://portalayudas.mineco.gob.es/misiones-ia-2021/concesion/2021/Documents/Resolucion_Global_Misiones%20IA%202021.pdf y <https://portalayudas.mineco.gob.es/misiones-ia-2021/concesion/2021/Documents/Listado%20de%20proyectos%20estimados%20por%20puntuación.pdf>), resultando financiados únicamente 5 Proyectos:

1. RED FEDERADA DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA ACELERAR LA INVESTIGACIÓN SANITARIA. Proyecto Coordinado por GMV SOLUCIONES GLOBALES INTERNET, S.A.U.
2. INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO TEMPRANO DE ENFERMEDADES CON GRAN PREVALENCIA EN ENVEJECIMIENTO. Proyecto Coordinado por ALTRAN INNOVACIÓN, S.L. (actualmente convertida en CAPGEMINI)
3. TECNOLOGIAS INTELIGENTES AVANZADAS PARA LA TRANSICIÓN ENERGÉTICA SOSTENIBLE. Proyecto Coordinado por IBERDROLA ESPAÑA S.A.U.
4. AGRARIA - INTELIGENCIA ARTIFICIAL APLICADA A LA CADENA DE VALOR DE LA PRODUCCIÓN AGRARIA 2050. Proyecto Coordinado por GMV SOLUCIONES GLOBALES INTERNET, S.A.U.
5. DIPCAN - DIGITALIZACIÓN Y MANEJO INTEGRAL DE LA MEDICINA PERSONALIZADA. Proyecto Coordinado por EUROFINS MEGALAB, S.A.U.

El Proyecto INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO TEMPRANO DE ENFERMEDADES CON GRAN PREVALENCIA EN EL ENVEJECIMIENTO se presentó dentro de un Consorcio de 15 instituciones públicas, fundaciones privadas y empresas en el que cada partícipe del Consorcio planificó el desarrollo de un Paquete de Trabajo (PT) o *Work Package* (WP) independiente pero solidario con respecto al proyecto global.

Los paquetes de trabajo comprenden tanto aspectos transversales para todos los demás paquetes como aspectos específicos de enfermedades prevalentes en el envejecimiento:

- PT1: Prof. Ricard Martínez (Universitat de Valencia)
- PT2: Prof. José Luis Salmerón (Capgemini)
- PT3: Dra. M^a de la Vega Rodrigálvarez (ITAINNOVA)
- PT4: Dr. Javier Mínguez (BIT&BRAIN)
- PT5: Dr. Diego Torricelli (CSIC)
- PT6: Dr. Ángel Lanás (IIS)
- PT7: Dr. Aureli Soria-Frisch (STARLAB)
- PT8: Dr. Serafín Sánchez (FAIGESCO)
- PT9: Prof. José Luis Salmerón (Capgemini)

El Paquete de Trabajo 8 (PT8) corresponde al DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO INTELIGENTE BASADA EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA PREDECIR EL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A HIPOACUSIA y se encuentra asignado a la Fundación Andaluza para la Investigación y Gestión del Conocimiento en Otorrinolaringología (FAIGESCO).

FAIGESCO es una entidad sin ánimo de lucro constituida oficialmente como Fundación el día 17 de enero de 2012, otorgando escritura de constitución el Sr. Notario de Sevilla, D. Manuel García del Olmo y Santos, quedando finalmente inscrita en la Sección de Fundaciones docentes, científicas, de investigación y de desarrollo tecnológico del Registro de Fundaciones de Andalucía el día 12 de marzo de 2013, con el número SE-1358 de la Unidad Registral de Sevilla. FAIGESCO sitúa su sede oficial en la sede del Real e Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Sevilla, en la Avenida de la Borbolla número 47 de Sevilla, con el código postal 41013. FAIGESCO dispone del CIF G91987941 para todas sus actividades. FAIGESCO acredita una relevante y consolidada trayectoria investigadora y de formación, que le ha hecho adquirir un elevado prestigio en el campo de la Otorrinolaringología a nivel andaluz, nacional e internacional. Se puede ampliar el conocimiento de la Fundación FAIGESCO a través de su página web <https://faigesco.es>

En la Memoria aprobada por la Secretaría de Estado de Digitalización e Inteligencia Artificial del Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital, FAIGESCO incluyó a MED-EL (abreviatura de MED-EL ELEKTROMEDIZINISCHE GERATE GESSELLSCHAFT mbH Sucursal en España) como entidad que se responsabilizaría de llevar a cabo el estudio clínico de validación de la herramienta de inteligencia artificial que desarrollaría previamente FAIGESCO en un colectivo muy específico de personas con hipoacusia sometidas a implantación coclear.

La empresa MED-EL es una empresa multinacional austriaca con sucursal en España dedicada al diseño, fabricación y distribución de Implantes Cocleares. La empresa MED-EL actuará de patrocinador para la realización de un estudio prospectivo consistente en la validación de la innovación tecnológica de herramienta de inteligencia artificial en los grupos de pacientes determinados por los criterios de inclusión, específicamente en el grupo de pacientes con implante coclear, dada su trayectoria de más de 40 años en este campo. Se puede ampliar el conocimiento de la Fundación FAIGESCO a través de su página web <https://www.medel.com/es-es>

El Investigador Principal del Hospital Universitario Virgen Macarena Dr. Francisco Ropero Romero es Facultativo Especialista de Área del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen Macarena y responsable de la Unidad de Implantes cocleares del HUV Macarena. El Servicio de ORL dispone de una Unidad de Audiología referente a nivel nacional y de una base de datos muy extensa de registros audiológicos, encontrándose acreditado por el Servicio Andaluz de Salud para la implantación coclear en niños y en adultos desde

2008. En este tiempo se ha convertido en el principal centro implantador de España por número de implantaciones totales anuales y el que mayor número de implantes cocleares ha colocado en personas mayores de 55 años. Ha sido galardonado en 2017 con el Premio Médico por la Asociación Española de Implantados Cocleares (AICE) por la destacada capacidad integradora escolar, social y laboral de los pacientes sordos implantados cocleares conseguida con su Programa de Implantes Cocleares y su Red de Implantes Cocleares. El Dr. Francisco Ropero Romero participa como investigador colaborador en 6 proyectos de investigación y de innovación subvencionados en convocatorias competitivas públicas, y en 4 ensayos clínicos oficiales promocionados por empresas farmacéuticas y tecnológicas.

El Coinvestigador Principal del Hospital Universitario Virgen Macarena Dr. Alberto Moreno Conde se encuentra adscrito a la Unidad de Innovación del Hospital Universitario Virgen Macarena y dispone de una dilatada experiencia en gestión de proyectos de investigación e innovación autonómicos, nacionales e internacionales. Uno de sus campos principales de conocimiento se sitúa en la gestión y explotación de datos en el sector sanitario y en el diseño e implantación de herramientas de software y de inteligencia artificial sanitarios.

4.2. Antecedentes que justifican el interés por desarrollar una innovación basada en inteligencia artificial para la predicción del deterioro cognitivo asociado a hipoacusia

4.2.1 Relación entre Hipoacusia y Deterioro Cognitivo

La población que padecerá demencia en España en un corto-medio plazo pasará de 20'5 personas por cada 1.000 habitantes en 2019 a 41'8 en 2050² (Figura 1). La intensidad de recursos que necesitarán las personas con demencia superará a las derivadas de la limitación de su actividad física. La pérdida auditiva está asociada con una pobre ejecución cognitiva, por lo que contribuye a un declive cognitivo en general y limita el estatus emocional al causar aislamiento social y depresión³. España es el tercer país del mundo, detrás de Japón y Suiza, con mayor esperanza de vida al nacimiento, con 83'4 años (80'9 en hombres; 86'2 en mujeres). La estructura poblacional en los países de la OCDE mantendrá la previsión de que los grupos etarios de mayores de 65 años superarán en el año 2050 el 30 % de la ciudadanía en muchos países, como en España, con un 15 % de su población mayor de 80 años (Figura 2). Además de la población y su configuración etaria, las organizaciones sanitarias destacan la relevancia de medir la esperanza de vida en buena salud que pueden albergar los mayores de 65 años. El 47 % de las mujeres españolas mayores de 65 años tendrán menor salud durante sus restantes 23'4 años de vida, fundamentalmente por la limitación de su actividad física, mientras que esta reducción se producirá en el 36 % de los hombres españoles (Figura 3). El coste medio anual del cuidado de una persona con demencia es de 31.890 euros⁴.

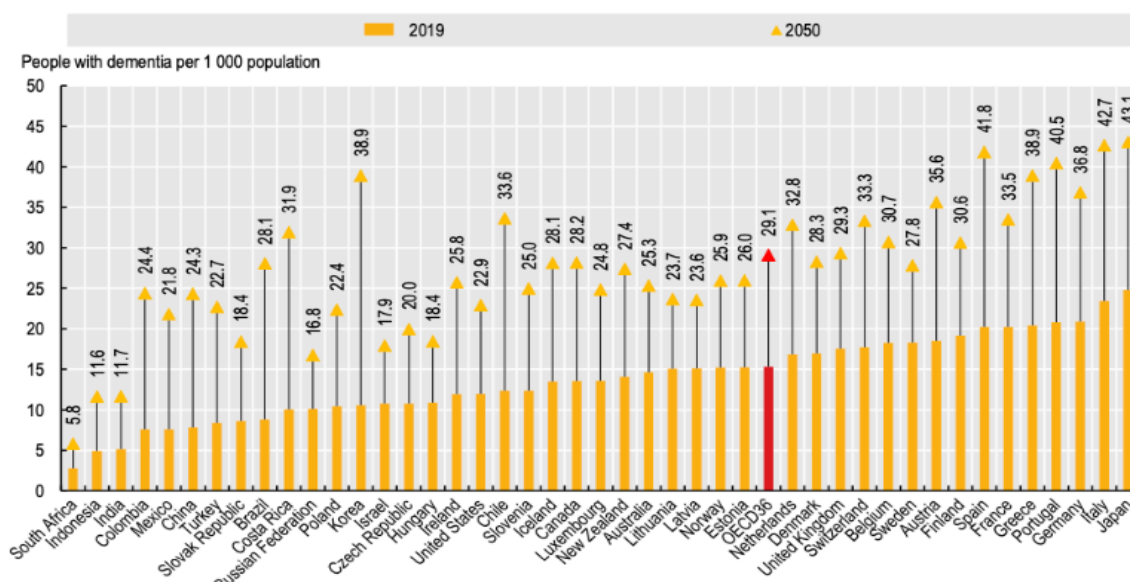


Figura 1. Prevalencia estimada de demencia en los países de la OCDE, 2019 y 2050. Tomado de 'OECD, Health at a Glance 2019: OECD Indicators'².



La lista de factores contribuyentes al envejecimiento saludable es larga y variada, y son cada vez más abundantes las referencias a factores tan prevalentes como la pérdida de la audición y los trastornos del equilibrio, y cómo la prevención y tratamiento de la sordera y/o los trastornos de equilibrio pueden desencadenar efectos positivos sobre diversos dominios de la salud (cognición, autonomía, salud mental), mejorando, en definitiva, el estado general de salud y la calidad de vida de las personas y reduciendo el impacto económico que todas estas morbilidades tienen para las familias y la sociedad en general⁵.

La OMS publicó en 2015 el 'Informe Mundial sobre Envejecimiento y Salud'⁶, proponiendo un abordaje integral de salud pública que realmente transforme unos sistemas sanitarios que ya no responden a las nuevas características de las poblaciones a las que atienden y que debe comprender no sólo la atención del nivel de funcionalidad de las capacidades físicas y mentales, sino también las interacciones con los entornos a lo largo de la vida⁷.

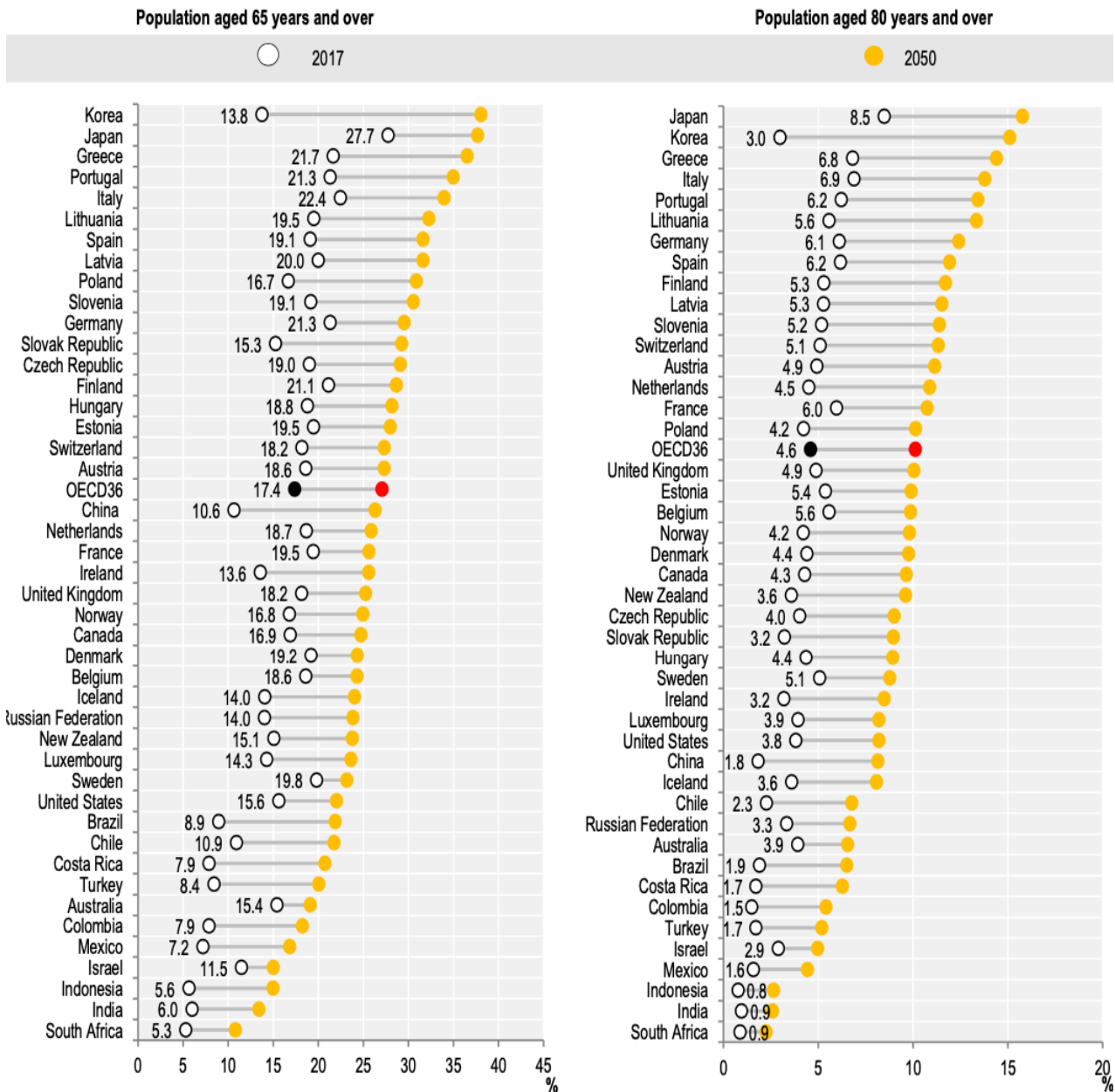


Figura 2. Proporción de grupos de población de personas mayores en los países de la OCDE en 2017 y proyección para 2050. Tomado de 'OECD, Health at a Glance 2019: OECD Indicators'².



PreDECOHIC: Desarrollo y validación de una herramienta de diagnóstico inteligente basada en inteligencia artificial para predecir el deterioro cognitivo asociado a hipoacusia en pacientes con o sin soluciones auditivas

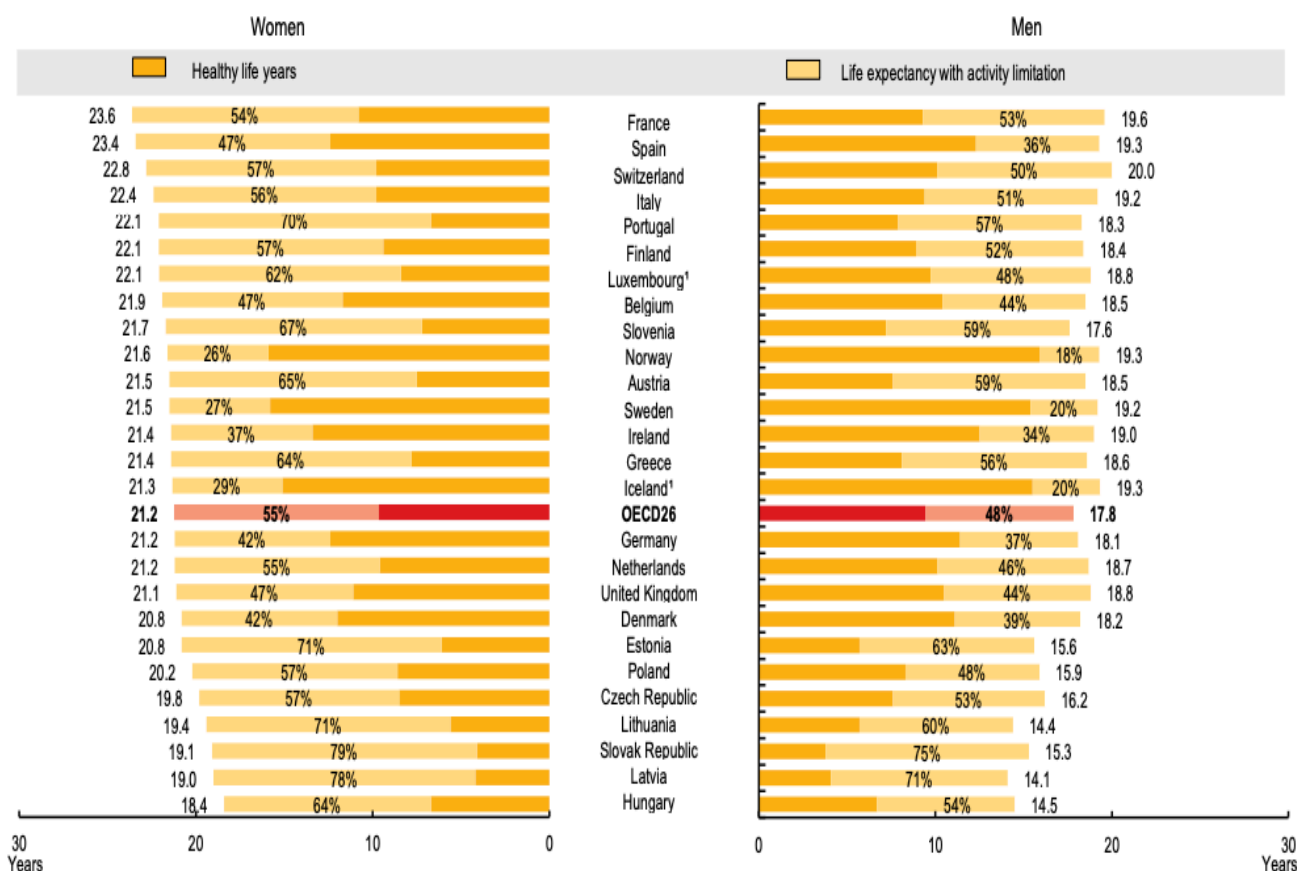


Figura 3. Esperanza de vida y años de vida en buena salud a la edad de 65 años, por sexo. 2017. Tomado de 'OECD, Health at a Glance 2019: OECD Indicators'².

La pérdida auditiva tuvo la Fracción Poblacional Atribuible (PAF, *Population Attributable Fraction*,) más alta para la demencia en el primer informe de 2017 de la *Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care*, con un riesgo relativo (RR) de 1´9 en poblaciones seguidas durante 9 a 17 años, utilizando un metanálisis de estudios de personas con cognición basal normal y con pérdida auditiva en umbrales de 25 dB, que es el umbral que establece la OMS para la pérdida auditiva⁸.

La desaparición del factor hipoacusia en las edades medias de la vida por sí solo es capaz de reducir el 8 % de los casos de demencia⁹, en mayor medida que los otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de demencia (bajo nivel educativo, presión arterial alta, obesidad, pérdida de audición, depresión, diabetes, inactividad física, tabaquismo, aislamiento en las relaciones sociales, alcohol, contaminación, traumatismo craneal) y es el más fácilmente modificable¹⁰.

Un metaanálisis posterior encontró un mayor riesgo de demencia (OR 1´3, IC del 95 %: 1´0-1´6) por cada 10 dB de empeoramiento de la pérdida auditiva, determinando que la pérdida de audición relacionada con la edad (presbiacusia) es un biomarcador y un factor de riesgo modificable para el deterioro cognitivo y la demencia¹¹.

Un estudio transversal de 6.451 individuos diseñado para ser representativo de la población de EE. UU., con una edad promedio de 59,4 años, encontró una disminución en la cognición con cada reducción de 10 dB en la audición, que continuó por debajo del umbral clínico, de modo que los niveles subclínicos de discapacidad auditiva (por debajo de 25 dB) se relacionaron significativamente con una cognición más baja¹².

La hipoacusia por sí sola condiciona un deterioro cognitivo por la reducción de la capacidad de comunicación de quien la padece y del deterioro de las estructuras cerebrales que pierden el estímulo auditivo. Pero, además, la hipoacusia comporta unos efectos no auditivos que son también causa de deterioro cognitivo, sobre todo cuando están presentes en las edades avanzadas de la vida: aislamiento social, inactividad física y depresión. De esta manera, la resolución de la pérdida auditiva puede llegar a evitar cerca del 20 % de los casos de deterioro cognitivo. La Figura 4 está extraída del artículo de Livingston⁹.

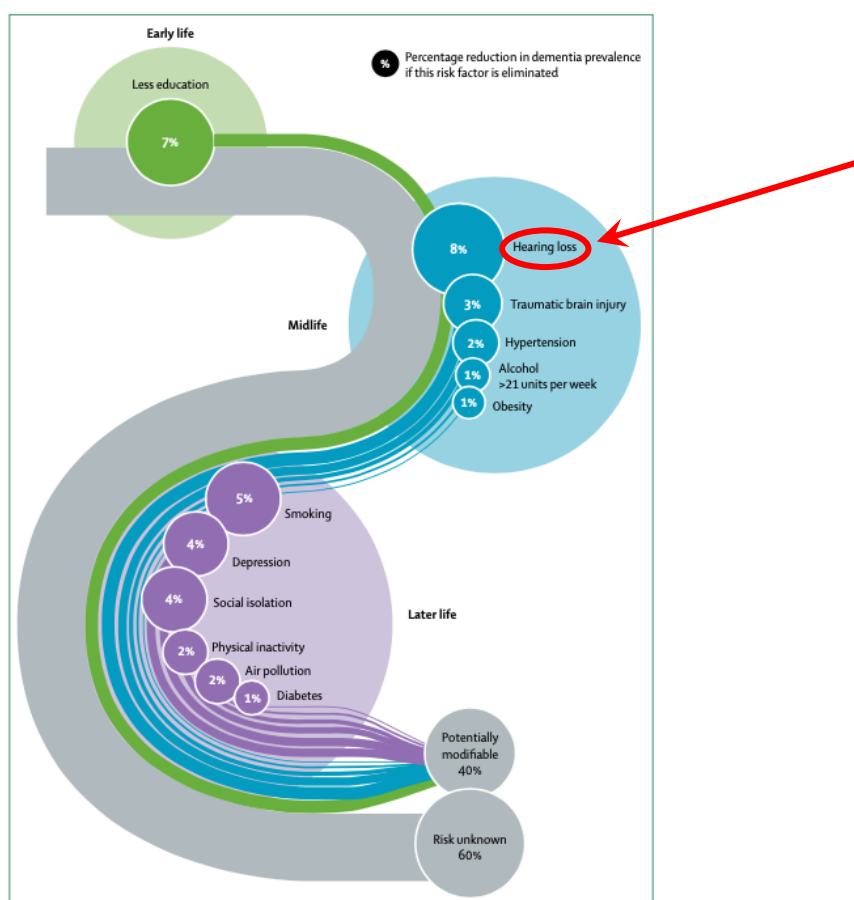


Figura 4. Porcentaje de reducción en la prevalencia de la demencia al eliminar los diferentes factores de riesgo. Tomada de Livingston et al. Lancet. 2020⁹.

La presbiacusia precede en 5 a 10 años al deterioro cognitivo, por lo que la pérdida auditiva empieza a considerarse como un posible biomarcador no invasivo¹³. También sobresale que los pacientes con pérdida auditiva tienen un deterioro un 54 % más rápido en el MMSE que los pacientes normoacúsicos¹⁴. Aunque la etiología aún necesita más aclaraciones, un pequeño estudio prospectivo de cohortes en EE. UU. encontró que la discapacidad auditiva en la edad media de la vida medida por audiometría se asociaba con una pérdida de volumen del lóbulo temporal más pronunciada en 194 adultos sin deterioro cognitivo inicial (edad media inicial 54,5 años) y al menos dos resonancias magnéticas cerebrales, con una media de seguimiento de 19 años, incluso en el hipocampo y la corteza entorrinal. Adicionalmente, destacando la vinculación entre hipoacusia y deterioro cognitivo, la revisión sistemática de Malmo de 2018 incluso apreció que el tratamiento de la hipoacusia en pacientes con deterioro cognitivo proporciona beneficios en la comunicación y la calidad vida¹⁵.

De media, los individuos con hipoacusia necesitan unos 7,7 años para alcanzar un deterioro cognitivo que alcanza 5 puntos en el test 3MS (un test aceptado como indicador del nivel del deterioro cognitivo) por 10,9 que precisan para alcanzar ese nivel cuando se trata de normo-oyentes¹⁶. Una teoría es que “si el cerebro dedica recursos extra para intentar escuchar lo que ocurre, probablemente les quite recursos a otras partes del cerebro, como el pensamiento y la memoria”, además de provocar que les llegue menos información auditiva a las áreas 41 y 42 de Brodmann, encargadas de la audición. Algunas propuestas consideran que esta relación puede reducirse cuando la persona con el trastorno auditivo es diagnosticada oportunamente y recibe una adecuada adaptación protésica^{9,13}.

La pérdida de la audición relacionada con la edad, también llamada presbiacusia, es la pérdida de audición que se produce gradualmente en la mayoría de las personas a medida que se envejece. La hipoacusia es la tercera enfermedad más prevalente en los mayores de 65 años, después de la artritis y la hipertensión arterial. Según Roth et al¹⁷, aproximadamente el 30 % de los hombres y el 20 % de las mujeres en Europa tienen una pérdida auditiva de 30 dB HL o más a la edad de 70 años, y el 55 % de los hombres y el 45 % de las mujeres a la edad

de 80 años. Aproximadamente, un tercio de los afectados a nivel europeo tiene una pérdida auditiva incapacitante y se estima que alrededor de 900.000¹⁸ tienen una pérdida auditiva lo suficientemente grave como para ser candidatos a un Implante Coclear (IC).

La presbiacusia es un importante trastorno de comunicación que se caracteriza no sólo por un componente periférico (coclear), sino también por un componente central. Esto significa que estos pacientes tienen dificultades para entender el lenguaje hablado. Aun teniendo una suficiente audibilidad o sensibilidad auditiva, no pueden entender patrones complejos de estímulo acústico (lenguaje, música), particularmente si se perciben en un ambiente ruidoso. La velocidad de procesamiento neuronal central y el tiempo de integración aferente se encuentran alterados. Asimismo, se ha observado una pérdida del control inhibitorio y de la memoria espacial como resultado de la pérdida de células sensoriales (células ciliadas) y de la progresiva desaferenciación¹⁹. Estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de desarrollar una presbiacusia central se incrementa en un 4-9 % por año de edad (comenzando alrededor de los 55 años) con mayor prevalencia en hombres²⁰. La presbiacusia central debe ser considerada como un factor subestimado responsable de la ruptura de la comunicación interhumana en los ancianos, generando aislamiento, ansiedad y depresión. La falta de información auditiva también se asocia con disfunciones cognitivas y, en casos extremos, con la demencia relacionada con la edad²¹, afectando ampliamente la calidad de vida de los ancianos²².

La fragilidad es un estado clínico que aumenta la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar dependencia y/o aumentar la mortalidad como resultado de una serie de enfermedades y condiciones médicas, y su evolución hacia la discapacidad puede retrasarse o evitarse si se identifica y maneja precozmente²³. Varias de las patologías prevalentes en el anciano condicionan un estado de fragilidad y tienen además un impacto sobre la hipoacusia, pero también la hipoacusia por sí misma es un factor que contribuye a la fragilidad²⁴. La detección temprana de los riesgos asociados al envejecimiento (como es el caso de la hipoacusia) y la intervención precoz sobre la misma, pueden reducir las consecuencias negativas que estos factores provocan sobre las personas mayores²⁵. La Tabla 2 ilustra la magnitud de la población mayor de 60 años, contraponiendo la situación de las provincias más y menos pobladas de España. La Tabla 3 muestra una estimación de los casos de demencia que podrían evitarse con la aplicación de soluciones auditivas asumiendo la prevalencia de presbiacusia en ese grupo de edad¹⁷ y la reducción factible del 8 % de demencias entre los hipoacúsicos²¹.

	Población total	61-80 años		81-99 años		≥ 100 años	
		n	%	n	%	n	%
Madrid	6.747.425	1.176.760	17'44	336.900	4'99	1.939	0'03
Barcelona	5.635.043	1.037.296	18'41	307.572	5'46	1.367	0'02
Valencia	2.568.536	486.545	18'94	132.346	5'15	590	0'02
Sevilla	1.957.197	335.695	17'15	78.456	4'01	344	0'02
Alicante	1.885.214	381.185	20'22	92.854	4'93	358	0'02
Palencia	159.846	37.921	23'72	13.340	8'35	74	0'05
Ávila	158.930	35.207	22'15	14.542	9'15	77	0'05
Segovia	154.228	30.524	19'79	12.434	8'06	81	0'05
Teruel	133.291	27.241	20'44	12.059	9'05	95	0'07
Soria	89.912	18.838	20'95	8.701	9'68	78	0'09

Tabla 2. Proporción de grupos de población de personas mayores por grupos etarios en las 5 provincias españolas más pobladas y en las 5 menos pobladas. 2019. Fuente: Instituto Nacional de Estadística.

	Hombres	Mujeres	Total
Población > 61 años	2.867.300	3.969.415	6.836.715
Personas > 61 años con presbiacusia	1.204.266	1.488.531	2.692.797
Demencias evitables	96.341	119.082	215.424

Tabla 3. Demencias evitables entre la población española mayor de 60 años aplicando soluciones auditivas a las hipoacusias en las edades medias de la vida, teniendo en consideración la prevalencia de la presbiacusia por sexo (elaboración propia a partir de datos del Instituto Nacional de Estadística)

4.2.2 Conceptualización del Término 'Precoz' en Referencia al Criterio de 'Detección Precoz'

La 5ª acepción del término 'precoz' del Diccionario de la Real Academia de la Lengua lo define como '*Pertene-ciente o relativo a las etapas tempranas de una enfermedad o proceso orgánico*'. En este sentido, el término precoz no contempla delimitaciones de períodos de tiempo, sino características clínicas que se presentan antes de que se manifieste plenamente la enfermedad, independientemente de la duración de este período de los intervalos entre estadios.

El cerebro envejece al igual que otros órganos del cuerpo y, por lo tanto, siempre va a haber signos de enveje-cimiento. Una persona en un envejecimiento normal va perdiendo habilidades, está más distraída, se le olvida alguna cita..., pero el familiar se da cuenta cuando estos fallos van más allá²⁶. Cuando el paciente acude a con-sulta es porque la persona no rinde igual que antes. Al principio esos cambios son muy sutiles, pero las pruebas neuropsicológicas empiezan a detectar la diferencia. Cuando existe la sospecha, las pruebas de rastreo cognitivo permiten, con mayor o menor eficacia, detectar la presencia de alteraciones cognitivas en las fases precoces de la enfermedad.

Se entiende que el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es un constructo a caballo entre el envejecimiento sano desde un punto de vista cognitivo y el patológico y la antesala de las demencias. Hay sujetos sanos que se mantienen en buen estado cognitivo durante muchos años y no presentan atrofia en área cerebral alguna, pero también hay personas con un DCL estable que no evoluciona hacia un mayor grado de deterioro, mientras que otras padecen un DCL que evoluciona hacia la enfermedad de Alzheimer u otras patologías neurodegenerativas. Algunas personas que inicialmente parecen tener un DCL, pasado un tiempo han revertido a la normalidad. Determinados contextos, como la propia situación de evaluación, pueden provocar estados de ansiedad, mien-tras que una mayor confianza del sujeto con la situación de evaluación o la superación de algún estado depresivo hacen que mejoren los resultados. Hay casos de tomas de medicamentos que causan un DCL, generando un error de diagnóstico. También es posible que algunas personas, conscientes de que necesitan activar su mente, hayan empezado a seguir programas de intervención cognitiva y talleres, coloquialmente llamados de memoria, que pueden mejorar su función cognitiva, hasta el punto de haber variado sus puntuaciones en tests cognitivos. Aproximadamente, el 12 % al 18 % de las personas de 60 años o mayores están viviendo con Deterioro Cogni-tivo Leve (DCL)^{27,28}. Se estima que del 10 % al 15 % de los individuos con DCL desarrollan demencia cada año, llegando al 30 % de las personas con DCL las que desarrollarán una demencia en los siguientes cinco años.

Uno de los aspectos que más ha dificultado el análisis de la capacidad de detección de DCL ha sido el de esta-blecer el DCL y la demencia como un continuo, sin considerarlos como entidades diferentes. Esta continuidad puede resultar positiva cuando se estudia el deterioro cognitivo que acompaña a un envejecimiento patológico. Sin embargo, en el estudio más específico del DCL y demencia como entidades separadas, puede resultar un tanto confuso. Algunos estudios muestran que sólo entre el 5-15 % de los pacientes con DCL evoluciona a demencia por año, mientras que, en determinados casos, se mantiene como un estado estable. Esto lleva a plantear la importancia de estudiarlo como una entidad no necesariamente asociada a la demencia.

El síndrome de DCL puede aparecer en la población de personas mayores a partir de los 60-65 años y, en algunos casos, aunque no en todos, puede ser la antesala de algún tipo de demencia o enfermedad neurodege-nerativa. Por ello, su detección precoz es del máximo interés, y algunas de las líneas de investigación, que hasta hace poco se centraban en el descubrimiento anticipado de la enfermedad de Alzheimer (EA), actualmente se enfocan hacia la detección precoz del síndrome de DCL como forma de abordar tempranamente la EA. Ello es así porque se considera que el DCL, en algunos de sus subtipos y modalidades, puede ser precursor de la EA. De todas maneras, las diferencias en la conceptualización actual del DCL entre diferentes investigadores son muy grandes, sin que por el momento exista un consenso sobre el mismo. Lo que sí está claro es que la frontera entre el envejecimiento sano y las demencias, con los cambios cognitivos y neuropatológicos que ello implica, es área de interés científico prioritaria.

El deterioro cognitivo se suele presentar clínicamente en formas progresivas que son objeto de clasificación según su severidad. Se han publicado diversas formas de medir los estadios de deterioro cognitivo, como la Escala de Desempeño Cognitivo (EDS; *Cognitive Performance Scale*, CPS)²⁹, con 9 niveles, pero la Escala de De-terioro Global de Reisberg (EDGR; *Global Deterioration Scale*, GDS), con 7 grados, es una de las más utilizadas a nivel mundial³⁰. Además de la evaluación de la clínica apreciativa, la GDS utiliza la objetivación del MiniExamen Cognoscitivo (MEC) de Lobo, si bien la correlación entre estadio GDS y puntuación del MEC es solo orientativa.

GDS 1, ausencia de alteración cognitiva

MEC de Lobo entre 30 y 35 puntos. Se corresponde con el individuo normal:

- Ausencia de quejas subjetivas.
- Ausencia de trastornos evidentes de la memoria en la entrevista clínica.

GDS 2, disminución cognitiva muy leve

MEC de Lobo entre 25 y 30 puntos. Se corresponde con el deterioro cognitivo subjetivo:

- Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en:
 - Olvido de dónde ha colocado objetos familiares.
 - Olvido de nombres previamente bien conocidos.
- No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico.
- No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales.
- Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.

GDS 3, defecto cognitivo leve

MEC de Lobo entre 20 y 25 puntos. Se corresponde con el deterioro cognitivo leve:

- Primeros defectos claros, con manifestaciones en una o más de estas áreas:
 - El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar.
 - Los compañeros detectan rendimiento laboral pobre.
 - Las personas más cercanas detectan defectos en la evocación de palabras y nombres.
 - Retiene muy poco material al leer un párrafo de un libro.
 - Puede mostrar una capacidad muy disminuida para recordar personas nuevas que ha conocido.
 - Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor.
 - En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración.
- Se observa un defecto objetivo de memoria únicamente con una entrevista intensiva.
- Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes.
- Se hace manifiesta la negación o desconocimiento de los defectos.
- Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.

GDS 4, defecto cognitivo moderado

MEC de Lobo entre 15 y 20 puntos. Se corresponde con una demencia en estadio leve:

- Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las siguientes áreas:
 - Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes.
 - El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su propia historia personal.
 - Defecto de concentración que se pone de manifiesto en la sustracción seriada de siete.
 - Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc.
- Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes:
 - Orientación sobre el tiempo y la persona.
 - Reconocimiento de personas y caras familiares.
 - Capacidad de desplazarse a lugares familiares.
- Incapacidad para realizar tareas complejas.
- La negación es el mecanismo de defensa dominante.
- Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.

GDS 5, defecto cognitivo moderado-grave

MEC de Lobo entre 10 y 15 puntos. Se corresponde con una demencia en estadio moderado:

- El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.

- No recuerda datos relevantes de su vida actual: su dirección o teléfono de muchos años, los nombres de familiares próximos, el nombre de la escuela, etc.
- Es frecuente cierta desorientación sobre el tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o el lugar.
- Una persona con educación formal puede tener dificultad para contar hacia atrás desde 40 de cuatro en cuatro, o desde 20 de dos en dos.
- Mantiene el conocimiento de muchos hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros.
- Invariablemente sabe su nombre y, generalmente, el de su pareja e hijos.
- No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de la ropa adecuada.

GDS 6, defecto cognitivo grave

MEC de Lobo entre 0 y 15 puntos. Se corresponde con una demencia en estadio moderadamente grave:

- Ocasionalmente puede olvidar el nombre de su pareja, de quien, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir.
- Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida.
- Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, pero muy fragmentario.
- Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.
- Puede ser incapaz de contar desde 10 hacia atrás, y, a veces, hacia adelante.
- Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas.
- Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares.
- El ritmo diurno está frecuentemente alterado.
- Casi siempre recuerda su nombre.
- Suele seguir siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno.
- Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como:
 - Conducta delirante: puede acusar de impostora a su pareja, o hablar con personas inexistentes, o con su imagen en el espejo.
 - Síntomas obsesivos, como actividades repetitivas de limpieza.
 - Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta, previamente inexistentes.
 - Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.

GDS 7, defecto cognitivo muy grave

MEC de Lobo = 0 puntos, impracticable. Se corresponde con una demencia en estadio grave:

- Pérdida progresiva de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas, y en las últimas fases no hay lenguaje, únicamente gruñidos.
- Incontinencia de orina.
- Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación.
- Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas, como la deambulaci3n.
- El cerebro es incapaz de decir al cuerpo lo que ha de hacer. Frecuentemente aparecen signos y sntomas neurol3gicos generalizados y corticales.

Siguiendo la evoluci3n de los diversos estadios que caracterizan el tr3nsito desde un envejecimiento normal hacia un deterioro cognitivo muy grave, el diagn3stico precoz se dirige hacia la identificaci3n de situaciones clnicas enmarcadas en los grados 2 y 3 de la GDS, sobre todo porque en alg3n momento pueden evolucionar a estadios m3s severos.

Los expertos clasifican el deterioro cognitivo leve en funci3n de las habilidades de pensamiento afectadas:

- *DCL amnésico*: DCL que afecta principalmente a la memoria. Una persona puede comenzar a olvidar informaci3n importante que previamente habr3a recordado f3cilmente, como citas, conversaciones o eventos recientes. Se altera el sistema de memoria, pero no los dem3s sistemas. Podr3a indicar una posible enfermedad de Alzheimer en un futuro pr3ximo.
- *DCL no amnésico*: DCL que afecta a otras funciones o procesos cognitivos (DCL mixto o multidominio) como la funci3n ejecutiva, atenci3n, lenguaje, praxias para completar una tarea compleja, capacidad de tomar decisiones acertadas, calcular el tiempo o la percepci3n visual.

Es importante reconocer los síntomas iniciales de un posible deterioro cognitivo:

- El principal y más frecuente es la pérdida de memoria progresiva, sobre todo de información de hechos recientes, y también el volverse repetitivos.
- Trastorno del lenguaje, cuando no les salen las palabras o notan que su articulación es más costosa y que han perdido vocabulario.
- Cambio de conducta y comportamiento de una persona, haciendo cosas que antes no hacía, se vuelve más desinhibido, más apático, más pasivo.
- Cuadros de desorientación topográfica, en personas que al ir con el coche se meten en dirección prohibida o dan vueltas a la misma rutina.

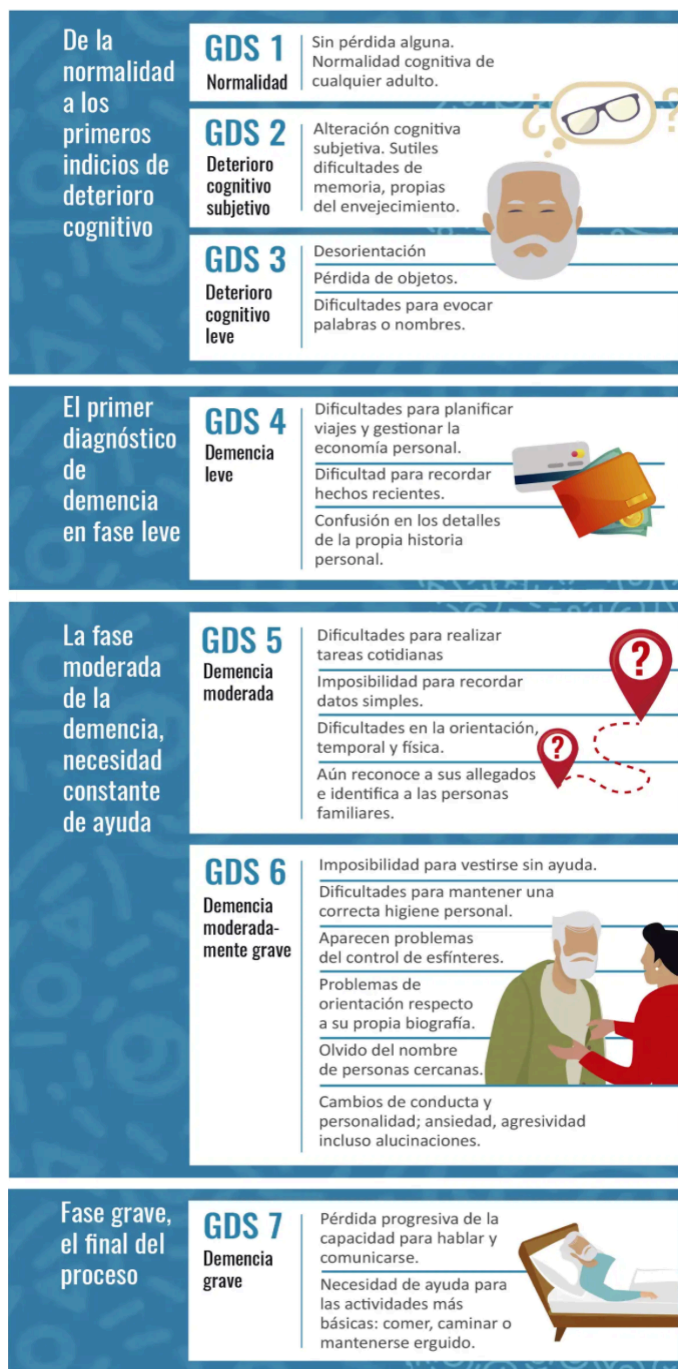


Figura 5. Graduación del deterioro cognitivo

Un diagnóstico precoz comporta beneficios, tanto para la persona afectada como para sus familiares y seres queridos, a pesar de que la mayor parte de las causas de demencia son incurables y de que no se dispone de tratamientos que puedan modificar su curso:

- Reduce el estrés y la ansiedad asociados a la incertidumbre de no saber la causa de los cambios observados en la persona afectada.
- Permite recibir un tratamiento y asistencia especializados orientados al control y manejo de los síntomas, como los tratamientos específicos para la enfermedad de Alzheimer, especialmente eficaces en las fases iniciales.
- Ayuda a prever la toma de decisiones por parte de la persona afectada cuando aún conserva capacidad suficiente como para tomar decisiones sobre aspectos relacionados con sus cuidados y decisiones médicas a futuro, como las que pueden recogerse mediante el testamento vital u otros aspectos relacionados con su gestión financiera o de su patrimonio.
- Permite tomar conciencia del rol de la persona cuidadora. Normalmente es un familiar cercano (cónyuge o hijo/a, en la mayoría de los casos) quien asumirá las funciones de cuidador/a principal, lo que conlleva un impacto físico y psicológico en quien ejerce este rol. Por eso es importante que se solicite la ayuda necesaria para minimizarlo, como la asistencia a las personas cuidadoras que ofrecen diversas entidades y las asociaciones de pacientes y familiares.
- Propicia realizar cambios en el estilo de vida para vivir al máximo el presente, fomentando la realización de actividades significativas para la persona afectada y sus seres queridos, potenciando la calidad de las interacciones sociales, de vivir y compartir experiencias que impliquen a la persona emocionalmente de forma positiva.
- Ayuda a adaptarse para procurar la mejor atención posible, permitiendo planificar con tiempo y consensuar cuestiones prácticas como las opciones de asistencia médica y tratamiento, desarrollar una red de apoyo e implementar cambios que garanticen la seguridad de la persona afectada a lo largo de la enfermedad.
- Permite contribuir al avance de la investigación.

Aunque la detección temprana del DCL se suele realizar mediante tests de rastreo cognitivo, la mayoría de ellos no parecen detectar correctamente el DCL, a diferencia de la demencia, ya que el deterioro cognitivo leve es un síndrome que se caracteriza por presentar alteración en una o más funciones cognitivas superiores como el lenguaje o las funciones ejecutivas, sin interferir en las habilidades funcionales de la vida diaria y acompañado de una preocupación por el cambio cognitivo producido³¹. La Tabla 4 sintetiza los criterios diagnósticos.

Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve	1. Referir evidencia de preocupación respecto a un cambio en la cognición, en comparación con el estado previo del paciente
	2. Presentar alteración en una o más funciones cognitivas (incluyendo memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje y habilidades visoespaciales)
	3. Preservar la independencia en las habilidades funcionales, aunque presente errores o le cueste más tiempo realizar las tareas más complejas (p. ej., pagar cuentas, comprar...)
	4. No presentar evidencia de demencia
Criterios diagnósticos de demencia	1. Interferencia en la funcionalidad en el trabajo y actividades cotidianas
	2. Declive en el funcionamiento y ejecución en comparación con estadios anteriores
	3. No puede ser explicado por delirio o un trastorno mayor psiquiátrico
	4. Deterioro cognitivo diagnosticado y objetivado mediante una evaluación neuropsicológica y una entrevista con el paciente y un informante
	5. Se debe presentar alteración en, al menos, dos de las siguientes funciones: <ul style="list-style-type: none"> – Alteración en la adquisición y recuerdo de nueva información – Alteración en el razonamiento, ejecución de tareas complejas y juicio pobre – Alteración de las habilidades visoespaciales – Alteración en las funciones del lenguaje
	6. Cambios en la personalidad, conducta o comportamiento

Tabla 4. Criterios diagnósticos de Deterioro Cognitivo Leve y de demencia.

Los tests de rastreo cognitivo en DCL hacen referencia a los criterios de Petersen, al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, y a la Clasificación Clínica de la Demencia (*Clinical Dementia Rating*), todos los cuales están actualmente en cuestión por falta de actualización:

- *Tests de rastreo generales*: tienen la finalidad de hacer un cribado del estado cognitivo general del sujeto, explorando las diversas funciones cognitivas superiores. Un ejemplo de este tipo sería el *Minimal State Examination* (MMSE), que utiliza 11 apartados con ítems diferentes.
- *Tests de rastreo específicos*: se centran en una exploración más concreta de una función, aunque en su realización se pongan en marcha otras funciones. Un ejemplo sería el Test del Reloj: aunque su principal objetivo es la evaluación de la habilidad visuoespacial, también puede valorar la capacidad de planificación, organización e incluso memoria del participante.
- *Tests de rastreo de un subtipo de DCL*: son los tests breves que tienen la finalidad de detectar un subtipo de DCL teniendo en cuenta todas las funciones cognitivas superiores. Entre éstos, predominan los tests de DCL de tipo amnésico, como el *Memory Alteration Test*.

Diversos autores están optando por una combinación de tests de rastreo para poder detectar el DCL de forma más fiable. En estas combinaciones se aplican también escalas que permiten evaluar la funcionalidad de los sujetos rápidamente. Al incluir pruebas de funcionalidad, se puede poner de manifiesto si existe alguna interferencia en las actividades instrumentales de la vida diaria, criterio que hay que tener en cuenta en la actualidad. Este conjunto de pruebas permitiría conocer si la interferencia en las actividades instrumentales de la vida diaria se debe a una causa física o a una alteración cognitiva. Recientemente se ha observado que pacientes con DCL tipo amnésico podrían mostrar un patrón de actividades instrumentales de la vida diaria sobre las que presentaría más dificultades, como recordar citas, acontecimientos familiares y vacaciones, o el manejo de dinero y medicación. Otra de las combinaciones que se ha venido estudiando en los últimos años es la aplicación conjunta del MMSE y el Test del Reloj, lo que se conoce por Miniclock.

El MoCA³² es un test diseñado especialmente para el cribado del DCL y que presenta buenos niveles de sensibilidad y especificidad, pero, al igual que los demás tests, fue creado bajo los criterios de Petersen de 1999. En un estudio posterior se ha aplicado usando los criterios actualizados en 2004, lo que ha llevado a una disminución de dichos niveles en la detección del DCL. Por tanto, y considerando la reciente actualización del *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association*, actualmente no se dispone de ningún test que realmente se adapte a las nuevas tendencias de investigación y que permita cribar eficazmente el DCL. Igualmente, en la mayoría de los tests no se atribuye la misma importancia a la evaluación de las diferentes funciones, siendo necesario destacar que apenas existe rastreo de algunas funciones, como las de tipo gnóstico o práxico.

Si bien los tests de cribado que más se utilizan son fáciles de aplicar, requieren una formación básica para la aplicación y corrección por parte de los profesionales sanitarios. Conviene considerar determinadas normas, como, por ejemplo, que en el MMSE hay que descontar los ítems sobre la puntuación máxima total que no pueden realizar debido a una deficiencia visual, porque la interpretación de los resultados podría no realizarse por igual. También la mayoría de los tests de cribado cognitivo están influidos por el nivel cultural y escolar de la persona evaluada.

Por ello, la aplicación conjunta de tests está ganando importancia a la hora de detectar más precozmente el DCL. Sería necesaria la aplicación conjunta de alguna prueba de rastreo cognitiva junto con alguna de tipo funcional y de las actividades de la vida diaria (como el índice de Barthel, el de Lawton y Brody o el de Katz), así como la información aportada por algún familiar o informante cercano (como el Test del Informador), que permitan hacer una detección más fiable del DCL. Finalmente, sería conveniente aplicar alguna prueba que valore el estado emocional del paciente (como el *General Health Questionnaire* de Goldberg o la escala de Hamilton), puesto que, en determinados casos, el deterioro podría ser consecuencia de un estado emocional de tipo depresivo.

En una muestra de participantes supuestamente sanos desde el punto de vista cognitivo, las personas con DCL suponen más de un 40 % del total, hecho inesperado y que podría indicar la existencia en la población de un DCL subclínico. También se ha encontrado que ni el DCL monodominio de tipo amnésico (DCLa) es el más frecuente, como indican algunos investigadores, ni es el que tiene mayor probabilidad de evolucionar hacia la EA. Tampoco el DCL como síndrome ofrece una caracterización y una trayectoria únicas ni homogéneas, sino que la variedad etiológica es muy grande, lo cual da lugar a muy distintas caracterizaciones.

El subgrupo que ha evolucionado a la demencia durante los tres primeros años de seguimiento supone un 12 % de la muestra inicial; de este porcentaje, alrededor del 86 % lo hizo hacia la enfermedad de Alzheimer; el 7 % a hidrocefalia normotensiva, y el 7 % a Parkinson. Prácticamente todos ellos (un 93 %) habían sido diagnosticados como DCL en la evaluación previa al diagnóstico de demencia, y únicamente un participante, considerado sano en su primera evaluación, evolucionó a una demencia. Del 12 % de sujetos que desarrollaron la EA, un 17 % había sido valorado como Deterioro Cognitivo Leve no amnésico (DCLna) y un 83% como Deterioro Cognitivo Leve multidominio (DCLm). En el tipo de cohorte estudiada, la presencia de un patrón DCLm puede ser precursor de una EA, especialmente si ha evolucionado desde un DCLa.

En sujetos con DCL de tipo amnésico (DCLa), la atrofia comienza en el giro parahipocampal del cerebro, zona con una implicación importante en los procesos de memoria, tanto del recuerdo como del reconocimiento. Sin embargo, en las personas que presentan un Deterioro Cognitivo Leve no amnésico (DCLna), cuando se comparan los resultados de su resonancia magnética nuclear con la de los sanos, se constata que se encuentra afectada el área del cíngulo posterior. En los pacientes con un Deterioro Cognitivo Leve multidominio (DCLm) se dañan ambas zonas, tanto el giro parahipocampal como el cíngulo posterior. Esto podría deberse a que el (DCLm) es un estadio en el que, al existir mayor número de funciones cognitivas deterioradas, la evolución hacia la enfermedad de Alzheimer podría estar más cercana.

Razones genéticas y de estilo de vida pueden acelerar el envejecimiento cerebral. Asimismo, determinados rasgos de la personalidad pueden alterarlo: a mayor grado de neuroticismo (ansiedad excesiva y reacciones negativas a hechos de la vida cotidiana, emotividad y continuos cambios de humor), volúmenes más pequeños de materia gris en ciertas áreas cerebrales... Lo contrario se detectó en las personas más reflexivas. Ello puede ser debido al estrés crónico y a su consecuencia inmediata, la hormona del estrés, el cortisol, que a niveles altos genera un decremento de volumen en el hipocampo y, por tanto, pobres resultados en pruebas de memoria. Los sujetos mayores con un buen estado cognitivo mostraron un patrón consistente de secreción de cortisol, con altos niveles por la mañana y bajos por la noche, mientras que los sujetos con DCL presentaron una alteración en el perfil de secreción de cortisol.

4.2.3 Aplicación y experiencias previas de la Inteligencia Artificial en la Detección Precoz del Deterioro Cognitivo

La identificación del deterioro cognitivo debe establecerse en sus primeros estadios, cuando se trata de grados leves o aún no ha mostrado ningún indicio clínico³³. Pero la prevalencia de hipoacusia en las edades medias y avanzadas de la vida es muy superior a la prevalencia del deterioro cognitivo, por lo que se presenta de relevante importancia la necesidad de identificar precozmente los casos de hipoacusia que van a derivar en deterioro cognitivo, sobre los que se podrán aplicar medidas de soluciones auditivas que detendrían e incluso revertirían el proceso de deterioro cognitivo.

La aplicación de la inteligencia artificial puede desarrollar algoritmos de aprendizaje automático relacionados con la hipoacusia y el deterioro cognitivo, primero utilizando datos longitudinales de la población general y luego datos de cohortes de pacientes hipoacúsicos y normoacúsicos mayores de 55 años. La aplicación de la inteligencia artificial supondrá transformar los modelos tradicionales de aprendizaje automático de 'caja negra' en modelos de 'caja de cristal', sin sacrificar el rendimiento^{34,35,36,37,38}.

Los enfoques de Aprendizaje Supervisado (AS; *Supervised Learning*, SL) requieren datos preetiquetados (por ejemplo, diagnóstico de deterioro cognitivo versus sin deterioro) que sirven como resultados conocidos para el entrenamiento de un algoritmo junto con características derivadas de flujos de datos adicionales (por ejemplo, notas clínicas, neuroimagen)^{39,40}. El algoritmo luego determina qué características son más predictivas del resultado preetiquetado. El diagnóstico del deterioro cognitivo podría basarse en una clasificación categórica (sí o no) o regresión continua (por ejemplo, puntuación en una evaluación neurocognitiva) (Fig. 6). La validez de los algoritmos de SL se basa en gran medida en la "verdad fundamental" detrás de los resultados etiquetados, que pueden requerir un seguimiento longitudinal u otra información para reforzar la determinación de resultados como el deterioro cognitivo. Los algoritmos de Aprendizaje No Supervisado (ANS; *Unsupervised Learning*, UL) se utilizan con datos sin etiquetar. Los datos pueden contener, por ejemplo, individuos con deterioro cognitivo y aquellos sin deterioro cognitivo, y el algoritmo no está al tanto de esta información⁴¹. En cambio, el algoritmo busca datos no estructurados (por ejemplo, notas clínicas) para relaciones o grupos con el objetivo de segmentar los datos por algunas características compartidas, o detectar anomalías que no pertenecen a un grupo en particular. Los clústeres identificados generalmente requieren experiencia clínica para derivar su significado. Las

funciones de Aprendizaje Profundo (AP; *Deep Learning*, DL) que utilizan SL y UL son capaces de explotar la estructura desconocida de los datos que utilizan Redes Neuronales Artificiales (RNA; *Artificial Neural Networks*, ANN) que derivan automáticamente características de datos sin procesar cuando aprenden (es decir, ingeniería de características), en lugar de requerir la participación humana para obtener características a partir de datos brutos⁴². Este tipo de aprendizaje requiere conjuntos de datos muy grandes en comparación con otras formas de Aprendizaje Automático (AA; *Machine Learning*, ML) que pueden funcionar con datos más pequeños y extensos, con menor potencia de cálculo. Los datos complejos y de alta dimensión como la neuroimagen y el habla son muy adecuados para DL. El Procesamiento del Lenguaje Natural (PLN; *Natural Language Processing*, NLP) se refiere a cómo los ordenadores entienden los idiomas (por ejemplo, habla, texto) en términos de traducción de idiomas, comprensión semántica y resumen^{43,44}. El PLN consiste en transferir texto de un formato no estructurado a uno estructurado para habilitar el análisis. Los estudios que usan PLN generalmente utilizan una de las técnicas de aprendizaje (SL, UL, DL) para determinar la precisión del uso de voz / escritura / texto / datos para modelar la función cognitiva.

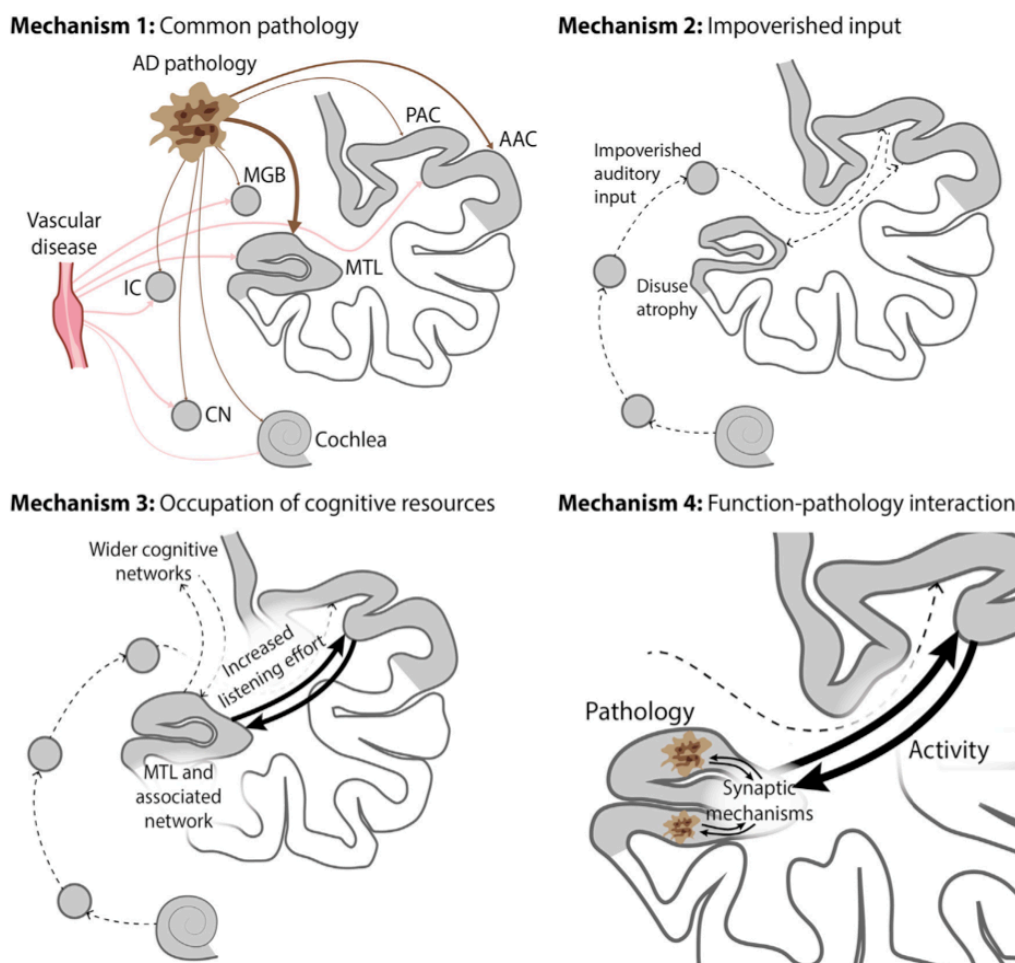


Figure 2. Possible Mechanisms for Dementia Related to Hearing Loss

Mechanism 1: common pathology due to Alzheimer disease (AD) or vascular disease affects the cochlea and/or the ascending pathway (causing hearing loss) and MTL (causing dementia). Mechanism 2: impoverished environment caused by hearing loss leads to altered brain structure in the auditory cortex and hippocampus and decreased cognitive reserve, and therefore decreased resilience to dementia. Mechanism 3: increased brain activity in the MTL and a wider network during speech-in-noise analysis competes for the resources within that network that are also needed for other aspects of higher cognition. We argue in the text that this may be a better model for cognitive deficits in elderly people due to hearing loss as opposed to dementia per se. Mechanism 4: interaction between altered activity related to pattern analysis in the MTL during difficult listening and the pathology of AD. The model is based on the same mechanism for increased activity as mechanism 3, but it differs in the incorporation of a specific interaction with the molecular bases of AD. This is based on an interaction between increased activity and synaptic changes associated with AD. We also consider a mechanism in the text due to decreased activity interacting with AD pathology (not shown here). AAC, auditory association cortex; CN, cochlea nucleus; IC, inferior colliculus; MGB, medial geniculate body; MTL, medial temporal lobe; PAC, primary auditory cortex.

Figura 6. Posibles mecanismos para la producción de demencia relacionada con la pérdida auditiva. Tomado de Griffiths et al.¹⁰

El Deterioro Cognitivo Leve Amnésico (DCLa; *Amnesic Mild Cognitive Impairment*, aMCI) es una fase de transición del envejecimiento normal a la enfermedad de Alzheimer (EA). Las personas con aMCI tienen déficits de memoria que son más serios de lo normal para su edad y educación, pero no lo suficientemente severos como para afectar la función diaria. Se han descrito modelos predictivos muy precisos para estimar la edad cronológica en participantes sanos basándose únicamente en la apariencia de las resonancias magnéticas. En contraste, para el aMCI, el modelo estimó que la edad del cerebro es, en promedio, más de 2´7 años mayor que la edad cronológica del paciente. El modelo mostró además que los pacientes con aMCI progresivo exhiben más desviaciones del envejecimiento normal típico que los pacientes con aMCI estable, y el uso de la puntuación de diferencia de edad prevista junto con otros biomarcadores específicos de la EA podría predecir mejor la progresión de aMCI. Los portadores de apolipoproteína E (APOE) mostraron mayores diferencias de edad pronosticadas que los no portadores, y los pacientes con amiloide positivo mostraron mayores diferencias de edad pronosticada que los pacientes con amiloide negativo. La combinación de la diferencia de edad prevista con otros biomarcadores de la EA mostró el mejor rendimiento para diferenciar el aMCI progresivo del aMCI estable⁴⁵.

AI-Mind es un proyecto de 5 años financiado por Horizon 2020 con el objetivo de facilitar un cambio de paradigma en la práctica clínica (<https://www.ai-mind.eu/project/>). AI-Mind creará herramientas digitales inteligentes para la detección de la conectividad cerebral y la estimación del riesgo de demencia en personas afectadas por deterioro cognitivo leve. Durante su ciclo de vida, AI-Mind desarrollará dos nuevas herramientas digitales basadas en inteligencia artificial: 1- AI-Mind Connector, que identificará redes cerebrales disfuncionales, y 2- AI-Mind Predictor, que evaluará el riesgo de demencia utilizando datos del Connector, pruebas cognitivas avanzadas y biomarcadores genéticos. Estas dos herramientas se integrarán en una plataforma de diagnóstico inteligente para identificar tanto las alteraciones de la red cerebral como el riesgo de demencia, creando informes de pacientes personalizados para recomendaciones de intervención adicionales. AI-Mind permitirá terapias preventivas más tempranas. Gracias a las herramientas AI-Mind, el tiempo para hacer un diagnóstico, que puede llevar varios años con las tecnologías actuales, podría reducirse a solo una semana. El proyecto AI-Mind, coordinado por Noruega, ha recibido una financiación sustancial del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea en virtud del Acuerdo de subvención nº 964220. AI-Mind es una Acción de Investigación e Innovación (RIA) de cinco años que comenzó oficialmente en marzo de 2021, con un presupuesto de 14 millones de euros.

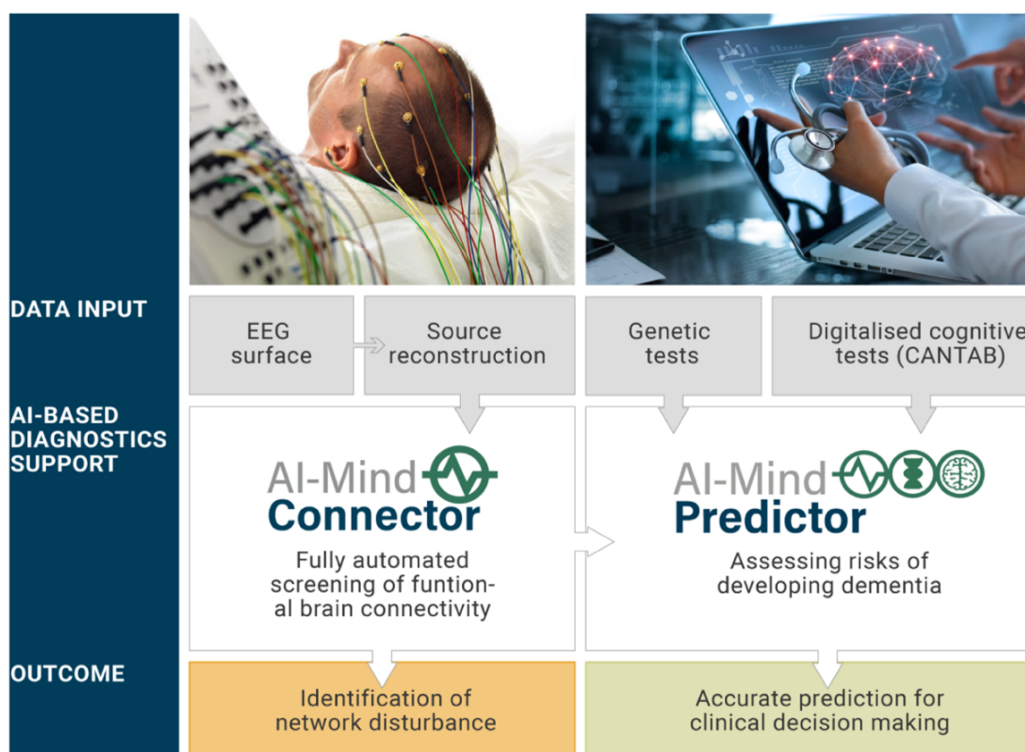


Figura 7. Proyecto de Investigación AI-MIND.

Otra experiencia actual de aplicación de la inteligencia artificial es la Evaluación Cognitiva Integrada (ECI; *Integrated Cognitive Assessment*, ICA), una prueba cognitiva computarizada de 5 minutos independiente del lenguaje que emplea un modelo de Inteligencia Artificial (IA) para mejorar su precisión en la detección de deterioro cognitivo. Su objetivo fue evaluar la generalización de la ICA en la detección de deterioro cognitivo en pacientes con MDI y EA leve. El ICA demostró validez convergente con MoCA (Pearson $r = 0.58$, $p < 0.0001$) y ACE ($r = 0.62$, $p < 0.0001$). El modelo ICA AI pudo detectar deterioro cognitivo con un AUC del 81 % para los pacientes con DCL y del 88 % para los pacientes con EA leve. El modelo de Inteligencia Artificial demostró un rendimiento mejorado con mayores datos de entrenamiento y mostró generalizabilidad en el rendimiento de una población a otra. La correlación ICA de 0,17 ($p = 0,01$) con los años de educación es considerablemente menor que la de MoCA ($r = 0,34$, $p < 0,0001$) y ACE ($r = 0,41$, $p < 0,0001$), que mostraron correlaciones significativas. En un estudio separado, el ICA no demostró ningún efecto significativo en la práctica durante la duración del estudio⁴⁶.

La presbiacusia es un importante trastorno de comunicación que se caracteriza no sólo por un componente periférico (coclear), sino también por un componente central con dificultades para entender el lenguaje complejo (lenguaje hablado, música), aun teniendo una suficiente audibilidad o sensibilidad auditiva, particularmente si se perciben en un ambiente ruidoso. La velocidad de procesamiento neuronal central y el tiempo de integración aferente se encuentran alterados. Asimismo, se ha observado una pérdida del control inhibitorio y memoria espacial como resultado de la pérdida de células sensoriales (células ciliadas) y de la progresiva desaferenciación⁴⁷. Se necesitan pruebas electrofisiológicas auditivas corticales que identifiquen precozmente la información alterada con capacidad diagnóstica y complementen el resto de las pruebas funcionales y de imagen.

Se han descrito alteraciones morfológicas en imágenes de RMN que asocian discapacidad auditiva en edades avanzadas medida por audiometría con una pérdida de volumen del lóbulo temporal, más pronunciada en el hipocampo y la corteza entorrinal⁴⁸. También se ha visto que la espectroscopia de RMN describe cambios neuroquímicos y metabólicos del sistema nervioso central relacionados con la edad⁴⁹.

Algunas experiencias recientes han aprovechado consorcios de investigación para recoger múltiples conjuntos de datos clínicos y realizar Análisis Factorial Exploratorio (EFA) y entrenar algoritmos de aprendizaje automático para validar la relevancia clínica de las baterías lingüísticas independientes para diferenciar entre pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia en individuos con control cognitivo sano⁵⁰. La mayoría de estos estudios se han centrado específicamente en utilizar la inteligencia artificial para establecer algoritmos de aprendizaje para la determinación del estado de deterioro cognitivo, pero sin relacionarlo con el factor más influyente en la evitación y detención del deterioro cognitivo, como es la hipoacusia.

Con el presente Proyecto se tratará de establecer una relación entre datos multimodales y la hipoacusia y el deterioro cognitivo. La inclusión de datos de neuroimagen y de neurofisiología de toda la vía auditiva podrán determinar las patologías comunes que afectan a la vía auditiva ascendente y a la corteza multimodal, ocasionando un agotamiento de la reserva cognitiva debido a un entorno de escucha empobrecido y la ocupación de recursos cognitivos al escuchar en condiciones difíciles. También se podrá evaluar la existencia de un mecanismo alternativo de mantenimiento del estado cognitivo, aprovechando los nuevos conocimientos sobre el papel del lóbulo temporal medial en la cognición auditiva que podrá aportar el DL sobre la neuroimagen. En particular, se valorará cómo la actividad aberrante al servicio del análisis de patrones auditivos, la memoria de trabajo y el procesamiento de objetos pueden interactuar con la patología de la demencia en personas con pérdida auditiva¹⁰. La inclusión del factor hipoacusia en el set de posibles biomarcadores precoces del deterioro cognitivo no se ha llevado a cabo hasta ahora de forma tan detallada como en nuestro Proyecto, por lo que es esperable que aporte importantes resultados.

4.3. Justificación del estudio

La justificación del estudio se basa en la necesidad de conocer el impacto de soluciones auditivas en la calidad de vida y en marcadores de deterioro cognitivo en personas hipoacúsicas no congénitas, especialmente cuando la hipoacusia es severa o profunda y ha requerido una implantación coclear.

Esta investigación ofrece la oportunidad de aprovechar la información audiológica que se recoge sistemáticamente de forma cotidiana en cualquier gabinete de Audiología de centros sanitarios públicos y privados a los que acuden personas afectas de uno de los síntomas más prevalentes en las edades medias de la vida, como es la hipoacusia, para poder predecir en cada caso su riesgo individual de padecer en un futuro algún grado de

deterioro cognitivo si no se adopta ninguna solución auditiva o bien si la persona hipoacúsica opta por alguna solución auditiva.

La posibilidad de disponer simultáneamente en cada caso de más información clínica, epidemiológica y de calidad de vida ofrece la oportunidad de aplicar técnicas de análisis basadas en inteligencia artificial para poder determinar con precisión incremental la influencia de factores independientes sobre la hipoacusia para aumentar o reducir el riesgo de deterioro cognitivo. Estas técnicas permiten entrenar sus redes neuronales para suplir la falta de datos en alguna de las fuentes y proporcionar resultados confiables.

La aplicación de técnicas de análisis basadas en inteligencia artificial en el grupo de implantados cocleares permitirá extraer información diferenciada para este grupo de población hipoacúsica, que es reducido en número pero que absorbe un elevado coste económico individual y un elevado coste acumulado para los sistemas sanitarios.

La creación de una herramienta de inteligencia artificial capaz de predecir el deterioro cognitivo que se puede asociar a casos individuales de hipoacusia podría facilitar la toma de decisiones individuales sobre la adopción o no de ayudas auditivas, incluyendo la cirugía otológica estándar e incluyendo la implantación coclear. Sería relevante poner a disposición de profesionales y pacientes una herramienta de ayuda a la toma de decisiones de naturaleza inteligente que pueda continuar el aprendizaje automatizado cada vez que se produzca la incorporación de nuevos datos.

La utilización extensa de la herramienta de inteligencia artificial más allá del centro de investigación podría aumentar el número de personas hipoacúsicas en riesgo de deterioro cognitivo que evitan el deterioro cognitivo por adopción de ayudas auditivas.

Las administraciones sanitarias, económicas y de asuntos sociales podrían disponer de información valiosa para determinar la necesidad de financiación del coste global que supondría la acumulación de adopciones individuales de ayudas auditivas facilitada por la herramienta de inteligencia artificial, especialmente la implantación coclear, en contraposición al coste global que supondría la atención continuada de personas con deterioro cognitivo potencialmente evitable.

5. Objetivos

5.1 Objetivo Principal

OP. Definir y evaluar modelos de inteligencia artificial para profesionales y pacientes para la ayuda a la toma de decisiones sobre la adopción de soluciones auditivas en personas que padecen una hipoacusia en las edades medias de la vida sobre el riesgo de sufrir deterioro cognitivo con una probabilidad superior al 80 % cuando son candidatas a una implantación coclear.

5.2 Objetivos Secundarios

OS1. Evaluar la calidad de la percepción auditiva.

OS2. Evaluar el equilibrio y la postura.

OS3. Evaluar la calidad del sueño.

OS4. Evaluar el estado del olfato.

OS5. Evaluar el estado cognitivo.

OS6. Evaluar la calidad de vida.

OS7. Evaluar la depresión y la soledad.

OS8. Evaluar la actividad física, la autonomía y el grado de dependencia.

OS9. Determinar las variables que aumentan o reducen el riesgo de deterioro cognitivo en personas hipoacúsicas en sus edades medias de la vida.

OS10. Evaluar la influencia de variables sobre la toma de decisiones de adopción de ayudas auditivas y de implantes cocleares que culminan en la aparición de un deterioro cognitivo.

OS11. Evaluar la necesidad de disponer de fuentes multimodales que puedan ofrecer información suficientemente relevante para alimentar la herramienta de inteligencia artificial.

OS12. Evaluar el impacto en la calidad de vida y en el deterioro cognitivo de los marcadores de deterioro cognitivo específicos de la población implantada coclear.

OS13. Definir modelos predictivos asociados al nivel de riesgo de deterioro cognitivo mediante la aplicación de técnicas de minería de datos y análisis multinivel en el estudio de la influencia de las características clínicas de pacientes hipoacúsicos mayores de 55 años implantados cocleares.

OS14. Implementar y validar los modelos predictivos en un sistema de ayuda a la decisión para profesionales sanitarios y pacientes en una aplicación móvil.

5.3 Objetivos Exploratorios

1. Estimar el número de personas hipoacúsicas en riesgo de deterioro cognitivo que evitarían el deterioro cognitivo por la implantación coclear en edades superiores a los 55 años.
2. Estimar la necesidad de financiación que podrían destinar las administraciones sanitarias, económicas y de asuntos sociales para proporcionar una implantación coclear en contraposición al coste global que les supondría la atención continuada de personas con deterioro cognitivo potencialmente evitable.

6. Hipótesis

H1. La aplicación de técnicas de inteligencia artificial para el análisis de la influencia de factores epidemiológicos, clínicos y de neuroimagen en la población de personas hipoacúsicas mayores de 55 años candidatas a una implantación coclear puede producir modelos predictivos de inteligencia artificial que ayuden en la toma de decisión sobre la adopción de ayudas auditivas para prevenir el deterioro cognitivo.

H2. La utilización de ayudas auditivas en las personas hipoacúsicas e implantes cocleares en las edades medias de la vida puede evitar precozmente su deterioro auditivo.

7. Diseño de la Investigación Clínica

7.1 Diseño General

7.1.1 Tipo de estudio

El estudio se configura como una investigación clínica unicéntrica prospectiva de evaluación de la calidad de vida y el estado cognitivo, valoración audiológica y de neuroimagen para determinar la capacidad predictiva de modelos de inteligencia artificial de aprendizaje automatizado en entorno real.

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que se solicitará la participación de 125 pacientes que cumplan los criterios de inclusión y de exclusión en el momento de su inscripción y que se diagnostiquen de hipoacusia en su visita programada a las consultas de Audiología del Servicio de Otorrinolaringología del HUVM para la atención de su proceso asistencial habitual y mientras dure el período de reclutamiento del estudio.

7.1.2 Justificación del diseño

Existe un creciente interés a nivel mundial por diagnosticar precozmente los casos afectos de deterioro cognitivo leve que probablemente desarrollarán una evolución hacia el deterioro cognitivo y la demencia. Para valorar la madurez tecnológica del presente Proyecto PreDECOHIC se utiliza la clasificación *Technology Readiness Level* (TRL) del Programa HORIZON 2020-WORK PROGRAMME 2014-2015 de la Unión Europea (General Annexes, en <https://bit.ly/3j8YJoN>). Se considera que el Proyecto parte de un TRL inicial de nivel 3: Prueba Experimental de Concepto (*Experimental Proof of Concept*). En este nivel se necesita someter a entrenamiento automatizado

de aprendizaje (*machine learning*) a los distintos modelos de algoritmos de inteligencia artificial elaborados y conseguir su validación técnica. Para ello se ha diseñado la Fase Retrospectiva del estudio.

Se espera que la herramienta de diagnóstico inteligente basada en Inteligencia Artificial haya adoptado su forma final y se encuentre lista para su difusión y despliegue comercial a la finalización del Proyecto, cuando se prevé que se alcance el nivel TRL 9 al final de su ejecución: Sistema Real Probado en Entorno Operativo (*Actual System Proven In Operational Environment*). Se requiere que la herramienta se encuentre validada clínicamente mediante la obtención de la máxima capacidad predictiva. Para ello se ha diseñado la Fase Prospectiva del estudio.

7.2 Sujetos

Se debe obtener el consentimiento informado por escrito del sujeto o de su representante legalmente autorizado antes de recopilar cualquier dato.

La elegibilidad de los sujetos debe estar respaldada por los criterios de inclusión y exclusión que se enumeran a continuación.

7.2.1 Criterios de inclusión

Los sujetos deben cumplir con los criterios de inclusión que se describen a continuación para ser elegibles para esta investigación clínica y ser asignados a alguno de los grupos que se determinan en el criterio 1:

1. Sujetos mayores de 55 años en el momento del inicio de la recogida de datos (nacidos en 1962 o antes), de ambos sexos, que cumplan uno de los siguientes criterios:
 - 1.1. Sujetos normoacúsicos. Estos sujetos constituirán el grupo control.
 - 1.2. Sujetos con un grado de hipoacusia de tipo moderado o superior en el momento del diagnóstico de la hipoacusia ≥ 40 dB en alguno de sus oídos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud⁵¹.
 - 1.3. Sujetos hipoacúsicos con diagnóstico documentado de algún grado de deterioro cognitivo posterior a la presentación de la hipoacusia según la Escala de Desempeño Cognitivo (CPS, *Cognitive Performance Scale*)²⁹ o que no han sido diagnosticados de deterioro cognitivo hasta el momento de su inscripción.
 - 1.4. Sujetos hipoacúsicos sin ningún tipo de ayuda auditiva y sujetos hipoacúsicos con algún tipo de ayuda auditiva (cirugía, audífono, implante de conducción ósea, implante coclear).
2. Los datos de la historia clínica estarán disponibles durante todo el período definido de búsqueda de datos.
3. Los sujetos están dispuestos y son capaces de dar su consentimiento informado por escrito para la realización de cuestionarios, encuestas, estudio audiológico y RMN.
4. Los sujetos dominan el idioma español utilizado para los cuestionarios de estudio.

7.2.2 Criterios de exclusión

Los sujetos que cumplan con cualquiera de los criterios de exclusión que se describen a continuación no serán elegibles para esta investigación clínica.

1. Personas menores y mayores de 55 años que hayan sido intervenidas del oído por patologías no audiológicas.
2. Pacientes afectados de patologías oncológicas, malformaciones hereditarias o enfermedades neurológicas degenerativas con afectación del oído.
3. Personas con hipoacusia congénita.
4. Personas que hayan sido diagnosticadas de deterioro cognitivo en alguno de sus grados previamente a la presentación de la hipoacusia.
5. Los mismos 4 criterios de la Fase Prospectiva.
6. Sujetos que no pueden o no quieren cumplir con los requisitos del estudio según lo determine el investigador.
7. Personal del centro del investigador directamente afiliado a este estudio y/o sus familias inmediatas; la familia inmediata se define como un cónyuge, padre, hijo o hermano.
8. Empleados de FAIGESCO, MEDEL o empleados de organizaciones de investigación por contrato o contratistas contratados por FAIGESCO para los fines de este estudio.

9. Personas que, cumpliendo los criterios de inclusión, se encuentren en el momento de su selección para el estudio afectas de algún tipo de enfermedad en fase terminal que impida un razonable seguimiento a largo plazo.

7.2.3 Número requerido de sujetos (tamaño de la muestra)

Una de las ventajas de la regresión logística, algoritmo predictivo que usaremos como estándar comparativo de la sensibilidad, especificidad y precisión frente a otros algoritmos de IA como *Random Forest* (RF), *Support Vector Machine* (SVM) y *XG-Boost*, consiste en que permite el manejo de múltiples variables con relativamente pocos casos⁵², si bien es necesario establecer un tamaño muestral mínimo cuando el número de variables independientes es elevado. El apartado 7.3.2.1 describe con detalle las variables del estudio.

Con el fin de conseguir una diferencia máxima de al menos un 30% o más en el valor medio en la Escala de Desempeño Cognitivo (CPS, *Cognitive Performance Scale*) entre dos o más de los cinco subgrupos de estudio definidos en el apartado 7.2.7 mediante un análisis ANOVA de un factor, considerando una desviación estándar de 10 puntos, un nivel de significación del 0.025 % (corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples), y una potencia del 80 %, se necesitarían 21 pacientes por grupo, acorde con los cálculos estadísticos realizados con la calculadora disponible en el enlace <https://homepage.univie.ac.at/robin.ristl/sample-size.php?test=anova>. Estableciendo una pérdida de seguimiento del 15% de los pacientes, sería necesario incluir 25 pacientes en cada uno de los grupos, por lo que el tamaño muestral total del estudio sería de 125 sujetos.

7.2.4 Población vulnerable

No aplicable.

7.2.5 Reclutamiento y duración del estudio

Se aplican las siguientes definiciones de estado del sujeto:

- Inscrito: sujeto que ha firmado el Formulario de Consentimiento Informado (FCI) para el estudio.
- Fallo de screening: sujeto inscrito que se ha determinado posteriormente que no cumple con uno o más criterios de elegibilidad.
- Participante: sujeto que cumplió con los criterios de elegibilidad y comenzó en los eventos definidos por el protocolo.
- Retirado: sujeto inscrito que se retiró o fue retirado por el Investigador o el Patrocinador antes de la finalización del estudio prevista.
- Completado: sujeto inscrito que completa las tareas requeridas y el cronograma.

El período de reclutamiento para la investigación clínica se estima en aproximadamente 18 meses desde el momento de la inscripción del primer sujeto en noviembre de 2022 hasta el último sujeto inscrito en abril de 2023.

El trabajo de campo se ejecutará desde la disposición del primer sujeto inscrito, en enero de 2023, hasta el 31 de agosto de 2024.

El trabajo de campo de análisis intermedio y validación de la herramienta de inteligencia artificial se llevará a cabo desde junio de 2023 hasta agosto de 2024.

El trabajo de análisis y elaboración del informe final se llevará a cabo desde agosto de 2024 hasta diciembre de 2024.

El informe será entregado a la entidad promotora en diciembre de 2024.

Se estima en 90-120 minutos el tiempo que puede tardar el sujeto en completar los cuestionarios y las encuestas, además del tiempo que tarda el sujeto en recibir, completar y devolver el formulario de consentimiento informado.

La realización de la RMN se estima en 35 minutos más el tiempo de desplazamiento.

La finalización de la investigación clínica se define como el registro y la finalización de la última búsqueda de registros médicos del último sujeto inscrito en los formularios electrónicos de registro de casos (eCRF).

7.2.6 Criterios para la retirada de los sujetos

Los sujetos pueden decidir retirarse de la investigación en cualquier momento. El Investigador deberá preguntar la(s) razón(es), pero el sujeto es libre de aducir una razón o no. El motivo de la retirada (si está disponible) debe documentarse en los archivos de origen del sujeto y en el formulario de registro de casos electrónico (eCRF) de referencia.

El Investigador o Patrocinador también puede decidir retirar a un sujeto de la investigación clínica si se considera que es lo mejor para el sujeto.

La retirada del sujeto puede producirse por cualquiera de las siguientes razones:

- Desviación del Protocolo o de las Buenas Prácticas Clínicas.
- El sujeto retiró el consentimiento.
- El sujeto falleció.
- Decisión del Patrocinador
- Decisión del Investigador
- Otra (especificar)

Si un sujeto se pierde durante el seguimiento, el personal del centro de estudio debe hacer todo lo posible para comunicarse con el sujeto y determinar el motivo de la interrupción. Se deben documentar al menos 3 intentos separados en el tiempo para contactar con el sujeto.

Los sujetos participantes que sean retirados/interrumpidos serán reemplazados si no se completa la búsqueda de registros médicos.

7.2.7 Procedimiento de aleatorización

Se recurrirá a la aleatorización en la que los investigadores solicitarán la participación de sujetos que cumplan los criterios de inclusión y de exclusión y que son atendidos de forma rutinaria en las consultas externas del Servicio de Otorrinolaringología del HUVVM. Para su selección se aplicará el procedimiento de Aleatorización Estratificada, en la que se establecerán 5 grupos:

1. Personas normoacústicas y normocognitivas.
2. Personas hipoacústicas sin ayuda auditiva y normocognitivas.
3. Personas hipoacústicas sin ayuda auditiva y con deterioro cognitivo.
4. Personas hipoacústicas con ayuda auditiva y normocognitivas.
5. Personas hipoacústicas con ayuda auditiva y con deterioro cognitivo.

Seguidamente, se determinarán 9 estratos en función del factor edad, excluyentes entre sí dentro de cada grupo: 55-60; 61-65; 66-70; 71-75; 76-80; 81-85; 86-90; 91-95; 96-≥ 100 (cifras en años). Se van asignando los participantes de manera sucesiva a la opción que les corresponda, rellenando los grupos en el orden establecido por azar. Se les informará del Proyecto y se obtendrá su Consentimiento Informado.

7.2.8 Procedimiento de cegado

Los datos generados se seudonimizarán en origen y se explotarán por los modelos predictivos como datos sintéticos y agrupados.

7.2.9 Atención médica tras la investigación

No se proporcionará atención específica diferente a la atención estándar a los sujetos después de que se haya completado este estudio.

7.3 Ejecución del estudio y procedimientos

7.3.1 Elegibilidad

La selección de sujetos se efectuará aplicando el procedimiento de Aleatorización Estratificada sobre los pacientes que acuden a citas programadas para estudio audiológico al Servicio de Otorrinolaringología del HUVM. El grupo de normoacúsicos y normocognitivos, que actuará como grupo control, se extraerá de personas acompañantes y de pacientes que acuden a las consultas del Servicio de Otorrinolaringología del HUVM por un motivo de consulta no otológico y no padecen ninguna afección auditiva conocida.

A los sujetos elegibles se les proporcionará información detallada de la investigación, se responderán todas sus preguntas, se resolverán todas sus dudas y se solicitará su participación en el estudio. Si aceptan, se les recabará la firma del formulario de consentimiento informado. El sujeto tiene derecho a tener tiempo suficiente para leer el consentimiento, hacer nuevas preguntas y que el personal del centro responsable del consentimiento responda esas preguntas. La fecha de la discusión del consentimiento se documentará en el formulario de consentimiento informado y una vez que lo firme el personal responsable del centro, se compartirá con el sujeto una copia del formulario firmado mutuamente.

7.3.2 Estudio de los participantes y procedimientos

7.3.2.1 Variables y datos de estudio. Cuestionarios y encuestas

La recopilación de datos puede comenzar una vez que un sujeto se inscribe en la investigación.

Los cuestionarios y las encuestas se pueden completar en el centro el día de la atención.

Para quienes lo deseen, se les propondrá la opción de cumplimentar los cuestionarios y las encuestas mediante el acceso a la plataforma web con credenciales individualizadas intransferibles. Todas las preguntas relacionadas con los cuestionarios y las encuestas se pueden plantear con el personal del centro. El personal del centro verificará que los cuestionarios y las encuestas estén completos. Los datos incompletos serán objeto de seguimiento con el sujeto mediante comunicación telefónica con el sujeto donde se resaltan las partes incompletas que requieren una respuesta. Si no se completan los cuestionarios y las encuestas, el personal del centro de estudio debe hacer todo lo posible para comunicarse con el sujeto y determinar el motivo de la interrupción. Se deben documentar al menos 3 intentos separados para contactar con el sujeto.

Para quienes acepten la cumplimentación de los cuestionarios y encuestas mediante el acceso telemático creado al efecto, se les facilitarán las credenciales personalizadas, secretas e intransferibles para su acceso a la plataforma, así como la página web donde se encuentra alojada. La plataforma permitirá guardar automáticamente los datos introducidos por el sujeto, pudiendo interrumpir y reanudar la cumplimentación de los cuestionarios y encuestas a su voluntad hasta la finalización de la recogida de datos. El personal del centro informará al sujeto de la evolución de la cumplimentación y le instruirá y animará para completar el registro de los datos si se retrasa.

Se solicitará a los sujetos la cumplimentación de los siguientes cuestionarios (en el Anexo 1 se pueden encontrar más detalles sobre la información que se recopilará y el modo de cuantificarla para su explotación):

- Evaluación de la calidad de la percepción auditiva:
 - *HHIE-S*: herramienta de autoevaluación que contiene 10 preguntas destinadas a evaluar el impacto de la pérdida auditiva en los ajustes emocionales y socio-situacionales de pacientes ancianos que no están institucionalizados.
 - *SSQ-12*: está diseñado para compilar un subconjunto de ítems de la versión original más larga del SSQ de 49 ítems para representar la escala como un todo, midiendo la discapacidad auditiva autoinformada, reflejando la realidad de la audición en el mundo cotidiano. Cubre: a) escuchar el habla en una variedad de contextos competitivos; b) identificar los componentes direccionales, de distancia y de movimiento de la audición espacial; c) segregación de sonidos y atención a flujos de voz simultáneos; d) facilidad para escuchar; e) naturalidad, claridad e identificación de diferentes hablantes, diferentes piezas e instrumentos musicales y diferentes sonidos cotidianos.
 - *Tinnitus Handicap Inventory (THI)*: consta de 25 preguntas en que cada respuesta «SI» suma 4 puntos; cada respuesta «A VECES» suma 2 puntos y cada respuesta «NO» suma 0 puntos. El grado de incapacidad del acufeno viene determinado por la suma total de todas las respuestas y equivale a un valor com-

prendido entre 0 (no incapacidad) hasta 100 (incapacidad total). El grado de discapacidad se ha clasificado en 5 grados: 1) muy leve (0-16): solo percibido en ambiente silencioso y fácilmente enmascarable, casi nunca perturba al paciente; 2) leve (18-36): enmascarable por el ruido ambiente y olvidado por la actividad diaria; 3) moderado (38-56): percibido a pesar del ruido ambiente, sin dificultar las actividades diarias, pero molesta en reposo y a veces dificulta la conciliación del sueño; 4) severo (58-76): siempre percibido, interfiere con las actividades diarias, dificultando siempre el reposo y el sueño, haciendo que el paciente que acuda al especialista; 5) catastrófico (78-100): todos los síntomas son peores que el grado 4, especialmente el insomnio, con posible patología psiquiátrica asociada.

- *Cuestionario Nijmegen para implante coclear (NCIQ)*: mide 3 dominios generales y 6 subdominios. Los subdominios constan de 10 ítems, con una escala de respuesta de 5 puntos en categorías Likert de 1 a 5, que se transforman en una escala de 0 (muy mala) a 100 (óptima). Se requiere un mínimo de 7 ítems completados en un subdominio específico para considerarlo válido. En la puntuación del NCIQ no se valora una puntuación global, sino los resultados obtenidos en cada subdominio. Esta puntuación se obtiene al realizar la suma de las puntuaciones de cada subdominio y dividir el resultado entre el número de preguntas contestadas.
- *HISQUI-19*: cuantifica los niveles autopercibidos de beneficio auditivo que experimentan los usuarios de implantes cocleares en situaciones auditivas cotidianas. Contiene 19 ítems. Cada elemento se puntúa en una escala Likert de 7 puntos: una puntuación de 1 indica que la situación nunca es alcanzable y 7 indica que la situación siempre se puede lograr. Las puntuaciones totales oscilan entre 19 y 133. Una puntuación total de < 30 indica un nivel "muy bajo" de beneficio auditivo, 30-59 un nivel de beneficio "pobre", 60-89 un nivel "moderado" de beneficio, 90-109 un "buen" nivel de beneficio, y 110-133 un nivel de beneficio "muy bueno".
- *Audio Processor Satisfaction Questionnaire (APSQ)*: es una herramienta sencilla, válida y fiable para evaluar la satisfacción del usuario con su procesador de sonido para una gama de diferentes implantes auditivos. El APSQ se puede dividir en tres subescalas, que representan diferentes aspectos de la satisfacción del usuario. Consta de solo 15 ítems y no requiere mucho tiempo para completarse.
- Evaluación del equilibrio y la postura:
 - *Dizziness Handicap Inventory (DHI)*: es una herramienta para cuantificar el impacto del vértigo en las actividades y situaciones propias de la vida diaria y cómo afecta a la calidad de vida del individuo. Permite distinguir aspectos de discapacidad asociados a la hipoacusia que no se pueden medir con la evaluación clínica y audiológica.
 - *Test Up & Go*: es una prueba indicada para medir la movilidad y valorar el riesgo de caídas en personas mayores. El paciente se sienta en una silla con brazos y se le indica que se levante (inicio de la prueba y del cronometraje), camine 3 metros y vuelva a sentarse en la silla inicial (fin del cronometraje). Interpretación: < 20 segundos: normal; > 20 segundos: riesgo de caída aumentado.
- Evaluación de la calidad del sueño:
 - *Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh*: consta de 24 preguntas. Las primeras 19 preguntas las contesta la propia persona evaluada teniendo en cuenta lo que ha experimentado durante el último mes. Las opciones de respuesta son siempre las mismas: "ninguna vez" durante el último mes, "menos de una vez" a la semana, "entre una y dos veces a la semana", o "tres o más veces a la semana". Las otras cinco preguntas las contesta la pareja o compañero/a de habitación según lo que haya podido observar. Estas últimas preguntas se utilizan para tener datos más objetivos sobre los problemas de sueño que sufre la persona, pero solo los puntos de las 19 preguntas contestadas por ella misma se tienen en cuenta realmente para valorar su calidad de sueño. La suma de las puntuaciones de las 19 preguntas indica la calidad del sueño general de la persona evaluada. A mayor puntuación total, peor calidad de sueño. Una puntuación total inferior o igual a 5 indica que su calidad de sueño es óptima, mientras que una puntuación total superior a 5 sugiere que tiene problemas de sueño, de mayor o menor gravedad.
 - *Escala de Somnolencia de Epworth*: valora la repercusión que puede tener el SAHS (Síndrome de Apnea Hipopnea durante el Sueño) al medir la somnolencia. Consiste en que el paciente estime la probabilidad (0-nunca; 1-pocas; 2-moderadas; 3-muchas) de quedarse dormido en ocho situaciones diferentes. En función de la puntuación total, que puede variar entre 0 y 24, se determinará el grado de somnolencia

y el posible diagnóstico: ronquido, SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva durante el Sueño), narcolepsia, hipersomnia o insomnio, entre otros.

- Evaluación del estado del olfato:
 - *University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)*: mide la capacidad del individuo para detectar olores a un nivel superior al umbral. Tiene un total de 40 preguntas y consta de 4 cuadernillos diferentes de 10 páginas. En cada página, hay una tira diferente para rascar y oler que están incrustadas con un odorante microencapsulado. También hay una pregunta de opción múltiple de cuatro opciones en cada página. Los aromas se liberan con un lápiz. Después de que se libera cada aroma, el paciente huele y detecta el olor de las cuatro opciones. Hay una columna de respuestas en la parte posterior del cuadernillo del examen, y el examen se califica con 40 elementos. La puntuación se compara con las puntuaciones en una base de datos normativa de 4.000 individuos normales, lo que indica el nivel de función olfativa absoluta. La puntuación también indica cómo se sitúa el paciente de acuerdo con su grupo de edad y género.
 - *Sniffin' Sticks Test*: es una prueba de rendimiento quimiosensorial nasal basada en dispositivos dispensadores de olores similares a bolígrafos. Comprende tres pruebas de función olfativa: a) prueba de umbral de olor (n-butanol, prueba por medio de una sola escalera); b) discriminación de olores (16 pares de odorantes, triple elección forzada); c) identificación de olores (16 odorantes comunes, múltiple elección forzada).
- Evaluación del estado cognitivo:
 - *Escala de Pfeiffer (SPSMQ)*: es un cuestionario breve que consta de 10 ítems que se utiliza como screening para detectar deterioro cognitivo. La prueba se puede completar en pocos minutos y no es necesario ningún material adicional. Puede ser administrada a personas con dificultades visuales, ya que las preguntas serán leídas por el profesional. También puede ser aplicada a personas que presenten problemas psicomotores, ya que se trata de una prueba que requiere únicamente respuestas verbales por parte del paciente. No requiere un elevado nivel cultural por parte del paciente. Se puede incluso corregir la puntuación obtenida en función del nivel de estudios. Evalúa: a) la orientación; b) la información; c) la memoria; d) el cálculo simple. Una vez administrada, se cuenta el número de errores que ha cometido el paciente y se le clasifica en función de ellos: a) normal: si comete uno o dos errores se considera que el paciente no tiene deterioro; b) deterioro leve: el número de errores es de tres o cuatro; c) deterioro moderado: comete entre cinco y siete errores; d) deterioro severo: más de siete errores.
 - *Mini-Mental State Examination (MMSE)*: es un cuestionario de 30 preguntas agrupadas en 10 secciones donde las características esenciales que se evalúan son: a) orientación espaciotemporal; b) capacidad de atención, concentración y memoria; c) capacidad de abstracción (cálculo); d) capacidad de lenguaje y percepción visuo-espacial; e) capacidad para seguir instrucciones básicas. Se puntúa cada respuesta de acuerdo con el protocolo y se suma la puntuación obtenida por todas las respuestas. Si el paciente no puede responder una pregunta por una causa no atribuible a una enfermedad relacionada con el estado mental (el paciente no sabe leer y se le pide que lo haga) debe eliminarse y se obtendrá la relación proporcional al resultado máximo posible. La puntuación obtenida indica el grado de deterioro cognitivo: a) entre 30 y 27: sin deterioro; b) entre 26 y 25: dudoso o posible deterioro; c) entre 24 y 10: demencia leve a moderada; d) entre 9 y 6: demencia moderada a severa; e) menos de 6: demencia severa. El *Mini-Examen Cognoscitivo de Lobo (MEC)* es la versión adaptada y validada en España del MMSE de Folstein.
 - *Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST)*: consiste en (por ejemplo, nueve) pares de dígitos y símbolos (por ejemplo, 1 / -, 2 / ⊥ ... 7 / ∧, 8 / X, 9 / =) seguidos de una lista de dígitos. El sujeto debe escribir debajo de cada dígito el símbolo correspondiente lo más rápido posible. Se mide el número de símbolos correctos dentro del tiempo permitido (por ejemplo, 90 o 120 segundos).
 - *Trail Making Test (TMT)*: es una prueba neuropsicológica de atención visual y cambio de tareas. Se le indica al sujeto que conecte un conjunto de 25 puntos en una hoja de papel o en una pantalla de ordenador lo más rápido posible manteniendo la precisión. La prueba puede proporcionar información sobre la velocidad de búsqueda visual, el escaneo, la velocidad de procesamiento, la flexibilidad mental y el funcionamiento ejecutivo. La prueba consta de dos partes: en la primera, los objetivos son todos los

números del 1 al 25 y el examinado debe conectarlos en orden secuencial; en la segunda parte, los puntos van del 1 al 13 e incluyen letras de la A a la L. El paciente debe conectar los puntos en orden alternando letras y números, como en 1-A-2-B- 3-C, en el menor tiempo posible sin levantar el bolígrafo del papel. Si el sujeto comete un error, el administrador de la prueba lo corrige antes de que el sujeto pase al siguiente punto. El objetivo de la prueba es que el sujeto termine ambas partes lo más rápido posible. La primera parte se utiliza principalmente para examinar la velocidad de procesamiento cognitivo. La segunda parte de la prueba se utiliza para examinar el funcionamiento ejecutivo. La puntuación se basa en el tiempo necesario para completar la prueba.

- *Prueba de Detección Cognitiva Breve (Mini-Cog)*: es un instrumento muy breve y simple que trata de corregir y solventar algunos de los inconvenientes del Test del Reloj (TdR), ya que incluye una tarea de recuerdo libre de tres ítems y una evaluación simplificada del TdR. Se les pide a los sujetos, literalmente: «Ponga atención, le voy a decir tres palabras que quiero que usted me repita y que procure memorizarlas porque más adelante se las voy a volver a preguntar»; en caso de que no repitiera las tres palabras, se le repiten las instrucciones hasta un máximo de tres ocasiones. Posteriormente, y tras ponerle delante un papel en blanco y un lápiz, se le pide: «Ahora quiero que me dibuje aquí un reloj grande y redondo, que tenga todos los números puestos y que las agujas marquen las once y diez». Finalmente, tras completar el dibujo, se le pide que recuerde las tres palabras. Se concede un punto por cada palabra recordada correctamente y en la prueba del dibujo del reloj se considera que es correcto (2 puntos) si cumple todas y cada una de las siguientes condiciones: 1. están todos los números, sin repetición ni números adicionales; 2. los números están bien ordenados y en el sentido correcto; 3. los números están situados en la posición correcta; 4. las manecillas marca inequívocamente la hora solicitada. En los demás casos se considera incorrecto (0 puntos).
- *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R)*: es una actualización del Test de Cribado ACE, cuya versión en inglés ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para detectar disfunción cognitiva en pacientes con demencia. Se propone un coeficiente denominado VLOM que se obtiene sumando las puntuaciones de fluencia verbal (máximo: 14) con los de lenguaje (máximo: 28) y dividiéndolos por la suma de las puntuaciones de orientación (máximo: 10) con los del recuerdo diferido del aprendizaje de nombres y direcciones (máximo: 7).
- Evaluación de la calidad de vida:
 - *SF-36*: permite valorar numéricamente diferentes aspectos en relación con la salud de la persona. Contiene 36 preguntas que abordan diferentes aspectos relacionados con la vida cotidiana de la persona que rellena el cuestionario. Estas preguntas se agrupan y miden en 8 apartados que se valoran independientemente y dan lugar a 8 dimensiones: 1) funcionamiento físico; 2) limitación por problemas físicos; 3) dolor corporal; 4) funcionamiento o rol social; 5) salud mental; 6) limitación por problemas emocionales; 7) vitalidad, energía o fatiga; 8) percepción general de la salud.
 - *Health Utility Index Mark 3 (HUI-3)*: HUI[®] es un sistema genérico basado en preferencias para medir el estado de salud integral y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). HUI proporciona evidencia descriptiva sobre múltiples dimensiones del estado de salud, una puntuación para cada dimensión de salud y una puntuación general de CVRS. Los sistemas de puntuación proporcionan puntuaciones de utilidad (preferencia) en una escala genérica donde muerto = 0,00 y perfecto estado de salud = 1,00. El sistema de clasificación HUI3 se compone de 8 atributos: visión, audición, habla, deambulación, destreza, emoción, cognición y dolor, cada uno con 5 o 6 niveles de capacidad/discapacidad. La versión de este estudio clínico utiliza un tiempo de recuerdo de 1 semana.
 - *European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)*: está compuesto por tres partes. La primera permite al encuestado definir el estado de salud según el sistema de clasificación multiatributo EQ-5D, compuesto por 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), y en cada una de ellas existen 3 niveles de gravedad (1, 2 o 3). La segunda parte es una escala visual analógica graduada de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable), que permite al individuo valorar el estado de salud y obtener un índice de utilidad de su CVRS dividiendo el valor señalado en la escala. La tercera parte recoge otros datos anónimos que permiten hacer una caracterización demográfica del grupo estudiado.

- *Glasgow Benefit Inventory (GBI)*: es un cuestionario de 18 ítems que mide el beneficio a través del cambio en el estado de salud que obtiene el paciente con las intervenciones otorrinolaringológicas (ORL). El GBI fue desarrollado para estar orientado al paciente y ser lo más sensible posible a intervenciones ORL como la implantación coclear.
- Evaluación de la depresión:
 - *Geriatric Depression Scale (GDS-15)*: el GDS es un cuestionario de 30 preguntas en el que se pide a los participantes que respondan sí o no en referencia a cómo se sintieron durante la última semana. Hay un GDS de formato corto que consta de 15 preguntas. Para la versión corta se seleccionaron las preguntas de la GDS de formato largo que tenían la mayor correlación con los síntomas depresivos en los estudios de validación. De los 15 ítems, 10 indican la presencia de depresión cuando se responden positivamente, mientras que el resto (preguntas números 1, 5, 7, 11, 13) indican depresión cuando se responden negativamente. Las puntuaciones de 0 a 4 se consideran normales, según la edad, la educación y las quejas; 5-8 indican depresión leve; 9-11 indican depresión moderada; y 12-15 indican depresión severa.
 - *Jong's scale (Escala de Soledad de De Jong Gierveld)*: se fundamenta en el modelo cognitivo de la soledad de De Jong Gierveld (1987), por el que cuanto mayor es la discrepancia entre las relaciones sociales deseadas y las que efectivamente se tienen, mayor es la experiencia de soledad. Tiene 11 ítems con tres categorías de respuestas (1 = no, 2 = más o menos, 3 = sí). Los ítems se refieren a si las personas experimentan situaciones donde el número de relaciones interpersonales es más pequeño del deseado o si se ha alcanzado el nivel deseado de intimidad. La puntuación de soledad se obtiene dicotomizando las respuestas, de modo que se obtiene un punto si se responde más o menos o no en los ítems 1, 4, 7, 8 y 11. En los restantes ítems se obtiene un punto si se responde más o menos o sí. La puntuación final oscila entre 0 (No soledad) hasta 11 (Soledad extrema), resultado de sumar el número de respuestas afirmativas o negativas en todos los ítems.
- Evaluación de la actividad física, la autonomía y el grado de dependencia:
 - *Índice de Barthel*: se utiliza para la valoración funcional de un paciente y realizar un seguimiento de su evolución. Mide la capacidad de una persona para realizar 10 actividades de la vida diaria, que se consideran básicas. De esta forma se obtiene una estimación cuantitativa de su grado de independencia. Se interroga al paciente sobre cada una de las actividades y se dará una puntuación de 0, 5 o 10 (hasta 15 para determinadas actividades), según su capacidad para realizarla, con una puntuación máxima de 100 puntos (90 si utiliza silla de ruedas). Si la puntuación es igual a 100, el paciente podrá hacer sus actividades diarias de autocuidado sin un asistente de salud, sin que esto signifique que pueda vivir solo. Cuanto más cerca esté a 0, mayor será su dependencia: a) < 20: dependencia total; b) 21-60: dependencia severa; c) 61-90: dependencia moderada; d) 91-99: dependencia leve; e) 100: independencia.
 - *Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) o Escala de Lawton*: desarrollada para evaluar actividades más complejas (denominadas "actividades instrumentales de la vida diaria") necesarias para funcionar en entornos comunitarios (por ejemplo, ir de compras, cocinar, administrar las finanzas). La capacidad para manejar estas funciones complejas normalmente se pierde antes que las "actividades básicas de la vida diaria" (p. ej., comer, bañarse, ir al baño). Tarda de 10 a 15 minutos en administrarse y contiene 8 ítems, con una puntuación resumida de 0 (función baja) a 8 (función alta). Cada habilidad medida por la escala depende de la función cognitiva o física, aunque todas requieren cierto grado de ambas. Puntuaciones bajas en otras actividades, como el cuidado de la casa (una categoría amplia que abarca tareas simples como lavar los platos o cortar el césped), pueden indicar de manera más obvia problemas en la función física. La escala se puede administrar con un cuestionario escrito o por entrevista.
 -
 -
 -

- *Physical Activity Level (PAL)*: es una forma de expresar la actividad física diaria de una persona como un número y se usa para estimar el gasto total de energía de una persona. Se puede utilizar para calcular la cantidad de energía alimentaria que una persona necesita consumir para mantener un estilo de vida particular en combinación con la tasa metabólica basal. El nivel de actividad física se define para un adulto (no mujer embarazada ni lactante) como el gasto total de energía (TEE) de esa persona en un período de 24 horas, dividido por su tasa metabólica basal (BMR). El nivel de actividad física también se puede estimar en base a una lista de las actividades físicas que una persona realiza día a día. Cada actividad está relacionada con un número, el Índice de Actividad Física. El nivel de actividad física es entonces el promedio ponderado en el tiempo de los Índices de Actividad Física.
- *Cuestionario de Actividad Física (PASE)*: mide el nivel de actividad física en personas de 65 años o más. El instrumento se compone de ítems de actividades ocupacionales, domésticas y de ocio autoinformadas durante un período de una semana. Las puntuaciones PASE se calculan a partir de pesos y valores de frecuencia para cada uno de los 12 tipos de actividad.

7.3.2.2 Variables y datos de estudio. Encuestas

Se encuestará a los sujetos sobre las siguientes cuestiones:

- *Hábitat*: sobre las condiciones habituales del domicilio: a) urbano; b) rural.
- *Asistencia/Apoyo familiar*: variable dicotómica SÍ-NO sobre el nivel de apoyo en relación con las condiciones del sujeto.
- *Nivel educacional*: graduación del nivel educacional del sujeto como marcador indirecto de su conocimiento sobre las enfermedades auditivas y cognitivas, su impacto personal y la demanda de recursos: a) sin estudios; b) educación primaria; c) educación secundaria obligatoria; d) bachillerato (bachillerato elemental, superior + PREU, BUP y COU o sólo BUP); e) FP1 (grado medio); f) FP2 (grado superior); g) universidad (diplomatura; grado; licenciatura; medicina o ingeniería); h) máster; i) doctorado.
- *Lenguaje*: a) monolingüe; b) plurilingüe.
- *Actividad laboral regular entre 45-65 años*: variable dicotómica SÍ-NO sobre el mantenimiento de una actividad laboral regular en la edad media de la vida.
- *Número de años trabajados entre los 45-65 años*: marcador indirecto de la intensidad de la vida laboral del sujeto en la edad media de la vida.
- *Actividad laboral*: a) directores y gerentes; b) técnicos y profesionales científicos e intelectuales; c) técnicos y profesionales de apoyo; d) empleados contables, administrativos y otros empleados de oficina; e) trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores; f) trabajadores cualificados en el sector agrícola, ganadero, forestal y pesquero; g) artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la construcción (excepto operadores de instalaciones y maquinaria); h) operadores de instalaciones y maquinaria y montadores; i) ocupaciones elementales.

7.3.2.3 Adecuación de la administración de los cuestionarios y encuestas a la edad de los sujetos y a sus condiciones clínicas

Los cuestionarios seleccionados en el estudio se aplicarán selectivamente en función de la edad y de las condiciones clínicas de los sujetos, según se indica en la Tabla 5:



PreDECOHIC: Desarrollo y validación de una herramienta de diagnóstico inteligente basada en inteligencia artificial para predecir el deterioro cognitivo asociado a hipoacusia en pacientes con o sin soluciones auditivas

		> 55 años	>65 años	Hipoacusia Acúfenos	Vértigo	Implantados cocleares	Ronquido SAOS	Audífonos	Intervención ORL
OS2. Evaluar la calidad de la percepción auditiva	▪ HHIE-5			■					
	▪ SSQ-12			■					
	▪ Tinnitus Handicap Inventory (THI)			■					
	▪ Cuestionario Nijmegen para implante coclear					■			
	▪ HISQUI-19					■			
OS3. Evaluar el equilibrio y la postura	▪ Audio Processor Satisfaction Questionnaire (APSQ)							■	
	▪ Dizziness Handicap Inventory (DHI)				■				
OS4. Evaluar la calidad del sueño	▪ Test Get Up & Go		■						
	▪ Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP)	■							
OS5. Evaluar el estado del olfato	▪ Escala de Somnolencia de Epworth (ESE)						■		
	▪ University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)	■							
OS6. Evaluar el estado cognitivo	▪ Sniffin' Sticks Test	■							
	▪ Cuestionario de Pfeiffer (SPSMQ)	■							
	▪ Mini - Mental State Examination (MMSE)	■							
	▪ Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST)	■							
	▪ Trail Making Test (TMT)	■							
	▪ Prueba de detección cognitiva breve (Mini-Cog)	■							
OS7. Evaluar la calidad de vida	▪ Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R)	■							
	▪ SF-36	■							
	▪ Health Utility Index Mark 3 (HUI-3)	■							
	▪ European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)	■							
OS8. Evaluar la depresión y la soledad	▪ Glasgow Benefit Inventory (GBI)								■
	▪ Geriatric Depression Scale de Yesavage (GDS-15)		■						
OS9. Evaluar la actividad física, la autonomía y el grado de dependencia	▪ Jong's scale (JS)	■							
	▪ Índice de Barthel	■							
	▪ Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL)	■							
	▪ Physical Activity Level (PAL)	■							
OS10. Determinar las variables que aumentan o reducen el riesgo de deterioro cognitivo en personas hipoacúsicas en sus edades medias de la vida	▪ Cuestionario de Actividad Física (PASE)	■							
	▪ Factores epidemiológicos y demográficos de edad, sexo, código postal, hábitat, asistencia/apoyo familiar, nivel educativo, lenguaje, actividad laboral regular entre 45-65 años, número de años trabajados entre los 45-65 años, actividad laboral	■							
	▪ Historia familiar de demencia	■							
	▪ Hábitos tóxicos de alcohol y tabaco	■							
	▪ Comorbilidades clínicas metabólicas, neurológicas, cardiovasculares, endocrinológicas, respiratorias, psiquiátricas, hematológicas, infecciosas	■							
	▪ Condiciones de peso, altura, índice de masa corporal, cintura, cadera, índice cintura-cadera (ICC), frecuencia cardíaca en reposo, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, genética	■							
	▪ Cuestionario de Adherencia a la Vida Mediterránea	■							
	▪ Condiciones de accesibilidad sanitaria	■							
	▪ Condiciones de accesibilidad económica	■							
	▪ Condiciones de patrón de práctica médica	■							
OS11. Evaluar la influencia de variables sobre la toma de decisiones de adopción de ayudas auditivas que culminan en la aparición o evitación de un deterioro cognitivo	▪ Condiciones de prioridad personal	■							
	▪ Condiciones de respuesta tecnológica a las necesidades auditivas y de inteligibilidad	■							
	▪ Condiciones de accesibilidad económica	■							
	▪ Condiciones de patrón de práctica médica	■							

Tabla 5. Adecuación de la administración de los cuestionarios y encuestas a la edad de los sujetos y a sus condiciones clínicas.

7.3.2.4 Secuencia de la administración de los cuestionarios y encuestas y estimación del consumo de tiempo

Se plantea una secuencia de administración de los cuestionarios y encuestas en función de la coherencia narrativa de la recogida de los datos siguiendo el patrón general habitual de elaboración de una historia clínica. Se partirá de la administración de un bloque común de cuestionarios y encuestas para todos los sujetos mayores de 55 años.

Se iniciará con la obtención de información equiparable a una anamnesis estándar (OS10) ampliada a la obtención de información epidemiológica de naturaleza sociológica (OS11). Se continuará con la recogida de información de fácil obtención y sin requerir esfuerzo físico o mental del sujeto (OS9). La secuencia continuará con los cuestionarios que requieren mayor esfuerzo mental del sujeto (OS6, OS4 y OS7).

El bloque común a todos los sujetos se seguirá del bloque específico en función de las condiciones patológicas individuales de cada sujeto que tienen impacto en la audición, la cognición o en sus soluciones auditivas.

En el grupo de sujetos mayores de 65 años se sustituirán los cuestionarios del bloque general por los específicos de este grupo de edad, según se señala en el apartado 7.3.2.2. A ellos se añadirán de manera genérica a todos los sujetos los cuestionarios del objetivo OS8. Estos mismos cuestionarios del OS8 se administrarán al grupo de mayores de 55 años que presenten síntomas o signos de depresión y/o aislamiento.

La Figura 8 muestra visualmente esta secuenciación temporal para la administración de los cuestionarios y las encuestas, donde se asocia una estimación de consumo de tiempo medio para la realización de cada OS.



PreDECOHIC: Desarrollo y validación de una herramienta de diagnóstico inteligente basada en inteligencia artificial para predecir el deterioro cognitivo asociado a hipoacusia en pacientes con o sin soluciones auditivas

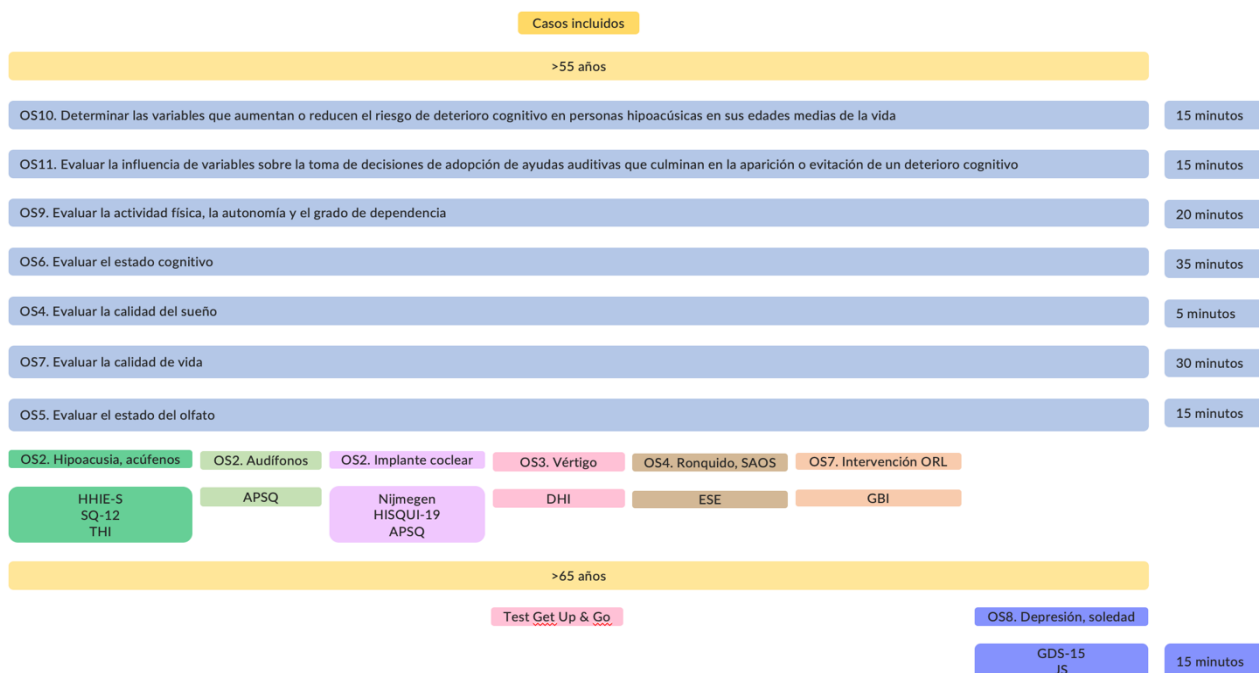


Figura 8. Secuencia de la administración de los cuestionarios y encuestas y estimación del consumo de tiempo

7.3.2.5 Variables y datos de estudio de la historia clínica

La búsqueda de historias clínicas para la extracción de datos puede comenzar en paralelo a la cumplimentación de los cuestionarios/encuestas y será llevada a cabo por el personal investigador del centro.

Los datos que se recogerán de los registros médicos incluyen datos demográficos e información del historial clínico, auditivo y cognitivo (en el Anexo I se pueden encontrar más detalles sobre la información que se recopilará y el modo de cuantificarla para su explotación):

- *Código postal* del domicilio del paciente.
- *Edad y sexo*.
- *Ámbito*: para el estudio pivotal generador de datos para el diseño del algoritmo predictivo por inteligencia artificial se recurrirá a los pacientes de la base de datos del Servicio/UGC de Otorrinolaringología del HUV Macarena.
- *Umbrales audiológicos* en audiometría tonal liminar (ATL), logaudiometría, potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC), potenciales evocados auditivos de estado estable (PEAEE).
- *Mediciones electrofisiológicas auditivo-cognitivas*: realización de potenciales evocados auditivos corticales (PEAC).
- *Imagen radiológica*: determinación de las anomalías anatómicas y las afecciones patológicas de la vía auditiva identificadas mediante imágenes de Tomografía Computerizada (axial multicorte y haz cónico) y de Resonancia Magnética Nuclear de 3 Teslas.
- *Ayudas auditivas*: información relacionada con el consejo de necesidad de ayudas auditivas y la aceptación y utilización de ayudas auditivas.
- *Cirugía otológica*: información relacionada con la indicación, técnica quirúrgica empleada y resultados en los casos en los que se llevó a cabo una intervención quirúrgica otológica.
- *Comorbilidades*: se identificarán las variables clínicas y los factores ambientales asociados al deterioro cognitivo categorizados como factores con capacidad de reducir el deterioro cognitivo cuando se encuentran resueltos o evitados (presión arterial alta, obesidad, pérdida de audición, depresión, diabetes, inactividad física, tabaquismo, aislamiento en las relaciones sociales, alcohol, contaminación, traumatismo craneal).

- **Recursos sanitarios:** información relacionada con contactos con proveedores de atención médica (incluidos el nombre y la cantidad de intervenciones y/o procedimientos, medicamentos y terapias, rendimiento auditivo, factores del índice de riesgo del oído y resultados quirúrgicos cuando corresponda). Para el análisis, los contactos de atención médica, las intervenciones y/o los procedimientos se codificarán utilizando el sistema de codificación CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10). Los medicamentos se codificarán de acuerdo con el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) de la OMS.

7.3.3 Aplicación de la herramienta de Inteligencia Artificial y desarrollo relacionado

La investigación se ha diseñado para llevar a cabo el trabajo de campo sobre una población modelo en un entorno relevante con unas condiciones que se aproximan o simulan suficientemente las condiciones existentes en un entorno real sobre la que se podrá probar la herramienta con éxito. Esta población modelo está constituida por los sujetos que cumplen los criterios de inclusión y de exclusión de los que se obtiene una información exhaustiva con la que se puedan cotejar los resultados predictivos obtenidos en estudios retrospectivos. A partir de la inscripción de los sujetos, los investigadores procederán a cumplimentar el eCRF con los cuestionarios y encuestas indicados en los Apartados 7.3.2.1 7.3.2.2, y se facilitará la cita para la realización de la RMN. Las neuroimágenes se someterán a la herramienta de *deep learning* y sus resultados se acumularán al resto de datos del estudio.

En esta investigación, la herramienta será capaz de aplicar los modelos definidos para obtener predicciones en pacientes reales. Para el manejo de las imágenes de RMN estructural y funcional se diseñará una red neuronal basada en *deep learning* y *deep learning* 3D que genere a su salida un vector con las probabilidades de que en la imagen se detecten cambios cerebrales asociados a neurodegeneración. Por último, los modelos descritos podrán alimentar en una segunda etapa a otra red neuronal con el fin de lograr un mayor nivel de confiabilidad. Se estima que la precisión debería ser superior al 80 % para datos de nuevos pacientes con los que la red no ha sido entrenada. Los diferentes *datasets* utilizados serán divididos en una proporción de 75 % para entrenamiento y 25 % para evaluación y testeo.

El equipo investigador dispone de experiencia en la generación de herramientas de aprendizaje automático en Otorrinolaringología (Proyecto CV20-73620: Relevancia y valor predictivo del trastorno del olfato y otros síntomas otorrinolaringológicos en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 [COVID19], financiado por la Consejería de Industria, Conocimiento y Universidades de la Junta de Andalucía), que ha generado una publicación en el Q1 del JCR y una en el Q2 del JCR:

- Callejon-Leblic MA, Moreno-Luna R, Del Cuvillo A, Reyes-Tejero IM, Garcia-Villaran MA, Santos-Peña M, Maza-Solano JM, Martín-Jimenez DI, Palacios-Garcia JM, Fernandez-Velez C, Gonzalez-Garcia J, Sanchez-Calvo JM, Solanellas-Soler J, Sanchez-Gomez S. Loss of Smell and Taste Can Accurately Predict COVID-19 Infection: A Machine-Learning Approach. *J Clin Med.* 2021 Feb 3;10(4):570. [doi: 10.3390/jcm1004057](https://doi.org/10.3390/jcm1004057)
- Callejón-Leblic, M.A.; Martín-Jiménez, D.I.; Moreno-Luna, R.; Palacios-García, J.M.; Álvarez-Cendrero, M.; Vizcarra-Melgar, J.A.; Fernández-Velez, C.; Reyes-Tejero, I.M.; Maza-Solano, J.; González-García, J.; Tena-García, B.; Acosta-Mosquera, M.E.; Del Cuvillo, A.; Sánchez-Gómez, S. Analysis of Prevalence and Predictive Factors of Long-Lasting Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients. *Life* 2022, 12, 1256. <https://doi.org/10.3390/life12081256>

Igualmente, el equipo investigador dispone de amplia experiencia en el diseño y desarrollo de herramientas informáticas sobre sistemas de apoyo a la toma de decisiones:

- Benjumea, F. Núñez, J. Moreno Conde, A. Moreno Conde, S. González García, MJ Ortiz Gordillo, J. Riquelme, MDC Fernández Fernández, CL Parra Calderón, and JL Lopez Guerra. "EP-1902 S32: A decision Support System to predict radiation toxicity in lung cancer patients." *Radiotherapy and Oncology* 133 (2019): S1034.
- Núñez-Benjumea, F., González-García, S., Moreno-Conde, J., Moreno-Conde, A., Cacicedo, J., Delgado, B.D., ... & Guerra, J.L. (2020). PO-1533: Feature selection methods improve accuracy in radiation toxicity prediction for lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 152, S828.
- Moreno-Conde J., Alvarez-Romero C., Suárez-Mejías C., Martínez-Maestre MÁ, Silvan-Alfaro JM, & Parra-Calderón CL. (2019). Evaluation of a clinical decision support system for the prescription of genetic tests in the gynecological cancer risk. In *MEDINFO 2019: Health and Wellbeing e-Networks for All* (pp. 704-708). IOS Press.

- Núñez-Benjumea, FJ, Moreno-Conde J, González-García S, Moreno-Conde A, López-Guerra JL, Ortiz-Gordillo, M. J., & Calderón, C. L. P. (2019, January). Comparison of Feature Selection Methods for Predicting RT-Induced Toxicity. In EFMI-STC (pp. 253-254).

7.3.3.1 Arquitecturas orientadas a la privacidad

Por último, este proyecto pretende investigar en el desarrollo de infraestructuras y tecnologías orientadas a preservar la privacidad de los pacientes mediante arquitecturas federadas y generación de datos sintéticos. La herramienta estará diseñada para poder desplegarse en los servidores locales de los distintos proveedores sanitarios que permitan la aplicación de la metodología de Aprendizaje Federado (*Federated Learning*) de Inteligencia Artificial, que permita el análisis de datos local en cada nodo sin tener que volcarlos en un nodo central, de manera que no existan riesgos de transferencias de datos de pacientes más allá de las instalaciones del hospital participante, ya que únicamente se realizarán cálculos sobre datos agregados en el nodo central.

Adicionalmente, se trabajará en la generación de datos sintéticos que permitan como un método complementario para sustituir los datos históricos reales con el fin de entrenar modelos de Inteligencia Artificial. Para ello, se generará artificialmente una cohorte de pacientes mediante simulaciones informáticas que conserven las características del conjunto de datos originales pero que no permita volver a identificar los datos originales. Este tipo de datos son cada vez más demandados, especialmente en escenarios donde los datos reales son insuficientes (o de mala calidad) e imposibilitan su uso para la consecución de fines.

La plataforma electrónica estará diseñada para ejecutarse en los navegadores de internet más habituales y en cualquier tipo de terminal informático público o privado.

En el estudio se primará la utilización de software libre como tecnología de soporte para el desarrollo de los sistemas de Inteligencia Artificial, y, salvo que se especifique lo contrario, el software será desplegado en un Sistema Operativo Ubuntu 20.04 o superior. El código será implementado en lenguajes de alto nivel orientado a objetos como C++ o Python, y será estructurado en módulos y librerías teniendo en cuenta la modularidad y escalabilidad de los mismos para facilitar futuras modificaciones del código y su posible utilización en proyectos de similares características.

La Figura 9 muestra el diagrama conceptual del caso de uso que se pretende implementar en este estudio, y que permitirá cuantificar el riesgo de sufrir deterioro cognitivo asociado a hipoacusia junto con otros biomarcadores de comorbilidad.

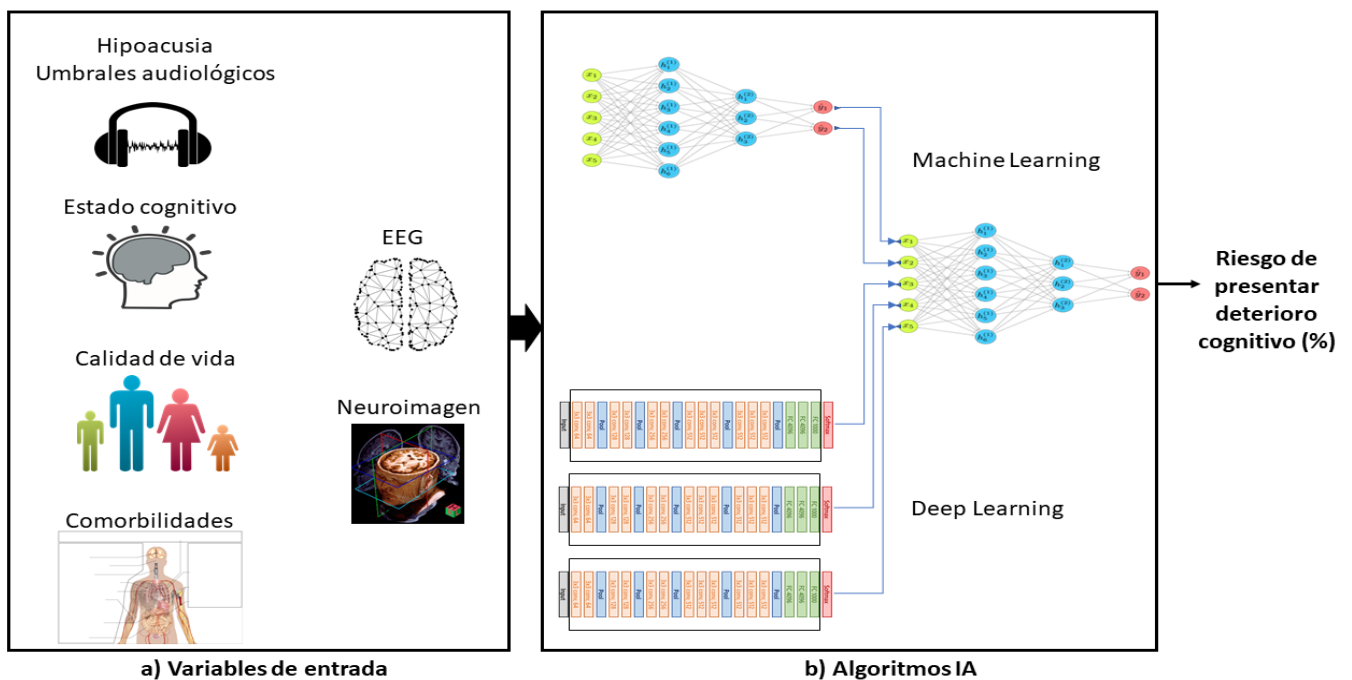


Figura 9. Esquema conceptual de la herramienta inteligente basada en Inteligencia Artificial para la estimación del riesgo de sufrir deterioro cognitivo asociado a hipoacusia.

En cuanto a la implementación de los modelos de Inteligencia Artificial, se plantean varias posibles arquitecturas con diferentes diseños de modelos multinivel ensamblados:

- **Arquitectura 1:**

En esta arquitectura se define un problema de clasificación para cada una de las posibles fuentes de datos que se resolverán con los modelos M1-Mi. La salida de cada modelo es la probabilidad P_i de ocurrencia de deterioro cognitivo. Cada una de estas probabilidades será la entrada de un modelo general que devuelva la probabilidad de deterioro cognitivo global. El pipeline para esta arquitectura global se representa en la Figura 9.

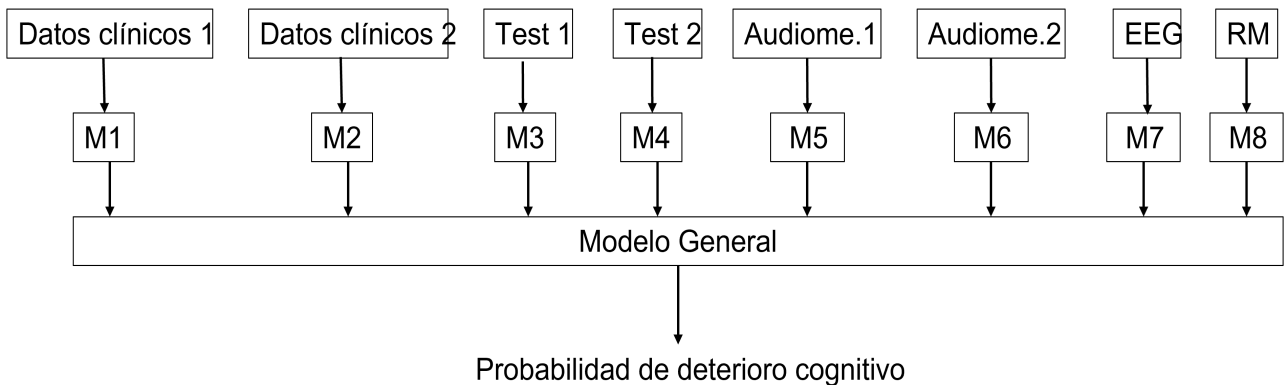


Figura 10. Pipeline 1.

- **Arquitectura 2:**

En esta arquitectura se parte de un único *dataset* donde se encuentran todos los datos compilados. Este *dataset* alimenta un modelo de *machine learning* no supervisado que realiza un análisis *clustering* que genera K grupos de datos según la correlación que exista entre ellos: A, B, C, ...H, etc. Posteriormente, cada uno de estos K grupos de datos se introduce en un modelo de clasificación independiente M1-Mi que devuelve las probabilidades P_i asociadas a la presencia de deterioro cognitivo. Estas probabilidades alimentarán un modelo general que devolverá la probabilidad de deterioro cognitivo global. El pipeline para esta arquitectura se representa en la Figura 10.

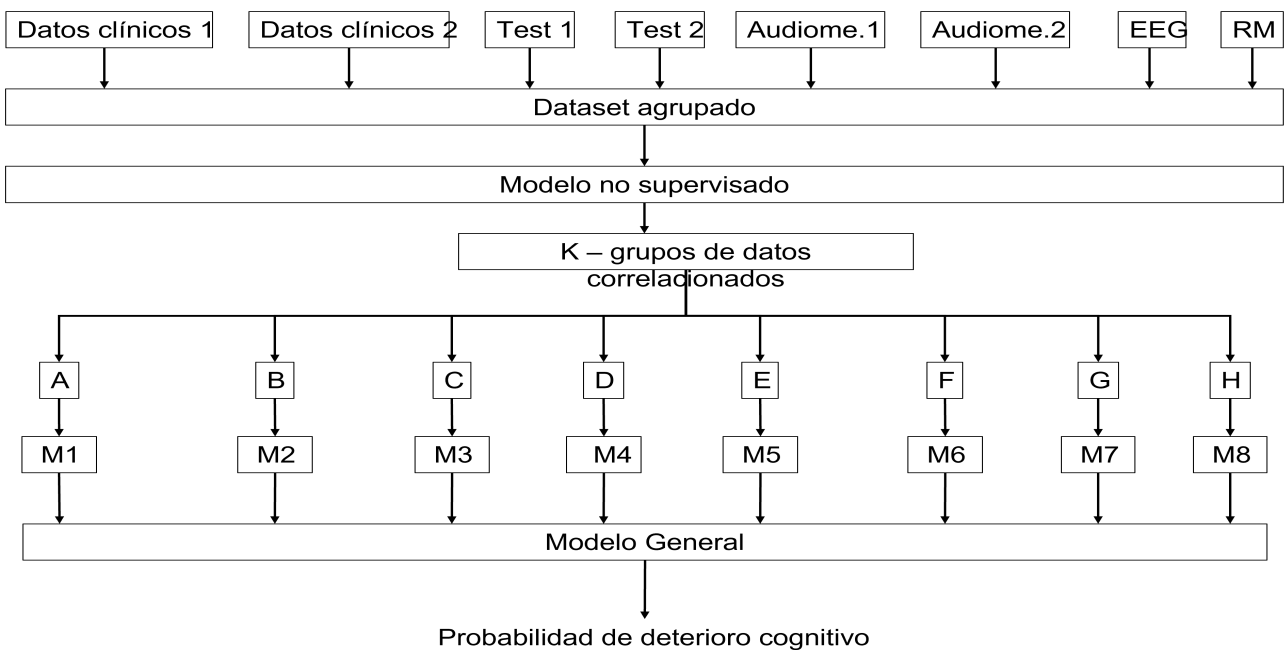


Figura 11. Pipeline 2.

- **Arquitectura 3:**

En esta arquitectura, las variables de entrada se agrupan según el tipo de dato (datos tabulares, imágenes, o series temporales). Al igual que en las arquitecturas anteriores, se tiene un problema de clasificación para cada tipo de dato en el que se obtiene como salida la probabilidad P_i de deterioro cognitivo. Estas probabilidades serán a su vez las entradas del modelo general, obteniendo finalmente la probabilidad de deterioro cognitivo global. El pipeline para esta arquitectura se representa en la Figura 11.

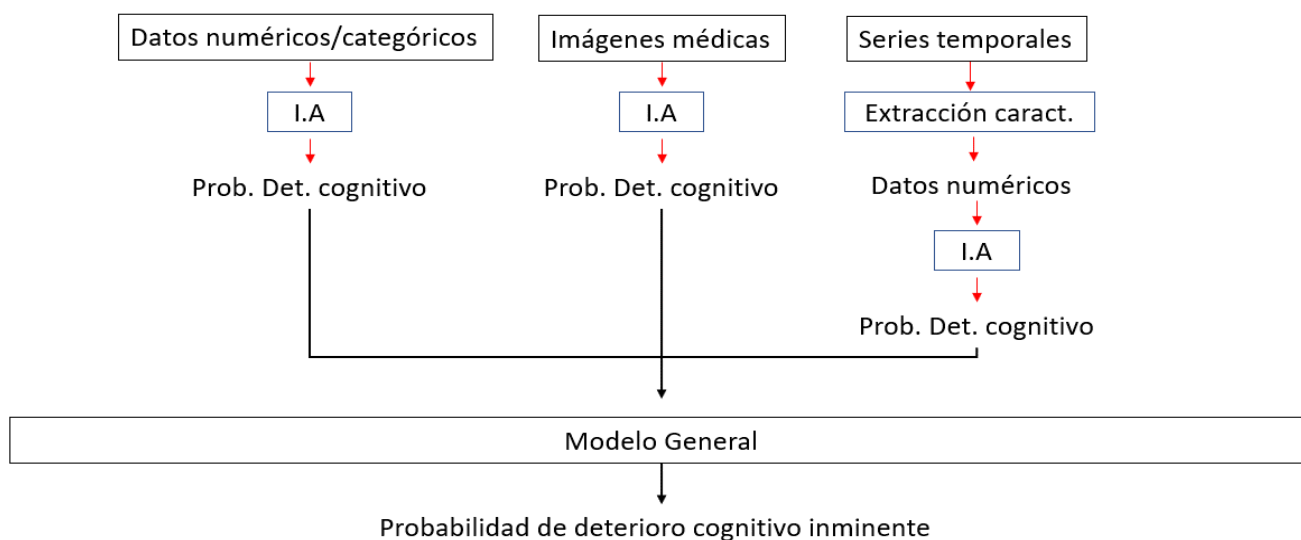


Figura 12. Pipeline 3.

- **Análisis comparativo de las distintas arquitecturas:**

La Tabla 6 muestra un análisis comparativo de las tres arquitecturas propuestas en función de su explicabilidad, así como otras ventajas e inconvenientes.

	Explicabilidad	Ventajas	Inconvenientes
Arq. 1	Media, debido a la separación de las variables posiblemente dependientes.	Al tener modelos independientes, se pueden realizar distintos algoritmos de clasificación según la fuente de datos, lo que puede facilitar el entrenamiento de cada I.A.	No se considera la dependencia entre variables. Requiere un modelo para cada fuente de datos además del modelo general.
Arq. 2	Alta, debido a la agrupación de variables correlacionadas entre sí.	Se considera la correlación entre las variables. Al tener modelos independientes, se pueden realizar distintos algoritmos de clasificación según la fuente de datos, lo que puede facilitar el entrenamiento de cada I.A.	Requiere un modelo para cada grupo de datos correlacionados además del modelo general.
Arq. 3	Alta, debido a la agrupación de variables posiblemente dependientes.	Se considera la dependencia entre variables. No requiere un modelo para cada fuente de datos, sólo para cada tipo de datos. Al tener modelos independientes, se pueden realizar distintos algoritmos de clasificación según el tipo de datos, lo que puede facilitar el entrenamiento de cada I.A.	Mayor coste computacional debido a la agrupación de los datos.

Tabla 6. Comparación de las prestaciones de las diferentes arquitecturas propuestas.

- *Tecnología en la cual se desarrollarán dichos modelos (plataforma, framework, librerías, etc.):*
 - *Preprocesamiento de los datos:* analizando los distintos modelos de I.A mencionados en el primer apartado, cabe destacar la importancia que tiene el preprocesamiento de datos para facilitar el aprendizaje. En este sentido, los datos deben ser presentados en la misma escala, por lo que es necesario la normalización de estos. Asimismo, también se realizará un análisis de selección de características principales para evitar variables correlacionadas.
 - *Explicabilidad:* se estudiará el uso de técnicas que permitan la explicabilidad de los modelos, como las técnicas *filters* usadas en la literatura. Además, al ser estas técnicas independientes del modelo utilizado, permiten el entrenamiento de diferentes modelos con los subconjuntos de variables obtenidos y su consecuente explicación.
 - *Librerías:* Para la implementación de algoritmos de *machine learning* como Random Forest (RF) o Support Vector Machine (SVM) se usará la librería Scikit-learn de Python. Para el caso de las imágenes, se usará Deep Learning mediante redes neuronales convolucionales (CNN) implementadas en las librerías TensorFlow, PyTorch o Keras.

7.3.4 Recursos disponibles

- *Plataforma ITC-Bio:* es una plataforma de investigación clínica y traslacional que se incorporó como infraestructura tecnológica de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío (FPAP13-1E-2429) financiada por la convocatoria de equipamiento científico-técnico del Ministerio de Economía y Competitividad 2013. El Dr. Moreno coordina un proyecto de innovación financiado por la Consejería de Salud en 2016 que tiene como objetivo establecer un servicio informático de soporte a los procesos de investigación en el Instituto de Biomedicina de Sevilla basados en esta plataforma. En este proyecto se ha instalado una instancia de i2b2 y otra de TranSMART por lo que el proyecto PreDECOHIC no deberá consumir recursos en la instalación y mantenimiento de estos servidores.
- *Servidor RSuite:* el Grupo de investigación en Informática Biomédica del IBIS posee ya un servidor con RStudio instalado, que fue implementado por medio del proyecto s32 para la ayuda a la decisión en cáncer de pulmón de la convocatoria AES 2016 (PI16/00495), que permite la ejecución de algoritmos en R. En este servidor se incorporarán librerías R y se desarrollarán programas específicos para permitir ejecutar tareas de: a) Análisis Exploratorio de Datos; b) Análisis descriptivo para las variables cualitativas; c) Análisis inferencial bivalente; d) Análisis multivariante.
- *Servidores habilitados como infraestructura para dar soporte al proyecto:* se cuenta con 3 servidores orientados a realizar las siguientes funciones: i) servidor de aplicaciones, ii) bus de integración y iii) un servidor de base de datos. El servidor de base de datos tiene establecidos mecanismos de back-up y mantenimiento que minimizan los riesgos asociados a posibles pérdidas sobre los datos de los pacientes.
- *Red de comunicación completa:* las tareas asociadas al entrenamiento de modelos con datos locales en pacientes con hipoacusia se desarrollarán en servidores alojados físicamente en la intranet del Servicio Andaluz de Salud, concretamente en el Centro de Procesamiento de Datos del Servicio de Tecnologías de la Información para la provincia de Sevilla con el fin de asegurar que se establecen los mismos criterios de restricción de acceso y de seguridad que el resto de los sistemas asistenciales de la organización. Cualquier acceso desde el exterior estará protegido mediante múltiples firewalls implementados en la red del Servicio Andaluz de Salud y la comunicación se realizará mediante una conexión segura SSL. Esta infraestructura de red y telecomunicaciones es auditada regularmente, cumpliendo con los requisitos establecidos por el Esquema Nacional de Seguridad para gestión de datos de ámbito sanitario.
- *Modo de acceso externo a modelos entrenados (y a datos en su caso):* el sistema local se comunicará con los servicios para el aprendizaje federado establecido en el servidor central del proyecto mediante un Bus de Integraciones Enterprise Service BUS (ESB) Mirth Connect. A través de este Bus se establecerán los mecanismos de comunicación necesarios para el envío de gradientes encriptados después del entrenamiento mediante la API que se defina en el paquete de trabajo transversal de machine learning federado.
- *Herramienta de Modelado de Información Clínica:* se trata de un sistema para la definición de modelos de información, terminologías y formularios desarrollado en el marco del proyecto HEMIC, coordinado por el Dr. Moreno a partir de la convocatoria competitiva de proyectos de innovación de la Consejería de Salud de

la Junta de Andalucía 2015. Este proyecto ha definido mecanismos de exportación a los formatos ISO13606, CDISC, RedCAP y openClinica.

- *Servidores (Dell PowerVault MD3200i)*: con hasta 32 servidores virtualizados donde se alojan las BBDD, servidores de aplicación y otras herramientas informáticas para entornos de desarrollo y producción. Estos servidores permitirán el desarrollo del Aprendizaje Federado (*Federated Learning*) en el nivel local.

7.3.5 Nivel de calidad de los datos

- *Historia clínica digital en DIRAYA*: los datos son inmodificables una vez introducidos. Recogen anamnesis y evolución clínica de todos los contactos del usuario con el sistema sanitario, además de todas las pruebas complementarias e informes.
- *Cuestionarios y pruebas funcionales*: los resultados serán recogidos electrónicamente y transferidos automáticamente a la base de datos creada específicamente para el propósito del Proyecto. En el caso de datos recopilados en formularios en papel, se transcribirán al formato electrónico por el personal investigador del centro. Serán datos seudonimizados desde el origen. Todos los aparatos y equipos que se utilizarán estarán convenientemente calibrados en el momento de realización de las pruebas.

7.4 Análisis de los resultados

Los resultados de los casos que cumplan los criterios de inclusión y los criterios de exclusión se analizarán de la siguiente manera:

7.4.1 Análisis Exploratorio de Datos

Se utilizará una plantilla de mapeo de datos para hacer coincidir los campos del sistema de la base de datos de recogida de datos con el sistema de base de datos relacional de destino para la aplicación del *machine learning*.

Se utilizarán metadatos para explicar los campos de datos y los atributos que constituyen los datos y las reglas semánticas que gobiernan cómo se almacenan los datos dentro de la aplicación o repositorio.

Se buscará la interoperabilidad con la historia clínica electrónica mediante el mapeo de origen a destino para hacer coincidir los datos entre la fuente y el objetivo, utilizando para ello una plantilla predefinida de conjunto de datos. Se creará una solución de mapeo de datos automatizado que integre otros procesos críticos, como la migración de datos e integración de datos. Se dispondrá de controles de calidad de los datos para minimizar el riesgo de fuga de datos o sabotaje del control de acceso.

El mapeo de datos será totalmente automatizado para las variables cuya fuente de datos de origen disponga de interoperabilidad. Será manual en los demás casos.

Se identificarán los valores atípicos o aberrantes.

7.4.2 Análisis descriptivo

Se utilizarán tablas de distribuciones y frecuencias y porcentaje para las variables cualitativas. Se utilizarán medidas de centralización y dispersión para las variables cuantitativas.

7.4.3 Análisis inferencial bivariante

Se realizará un análisis inferencial bivariante de los subgrupos en función del carácter cuantitativo/cualitativo de los datos.

7.4.4 Análisis multivariante

Este módulo incluirá técnicas de análisis avanzado que permitan elaborar modelos predictivos o identificar factores de riesgo y pronósticos, así como contribuir a optimizar la toma de decisiones:

- *Modelos de regresión multinivel*: resuelven algunos de los problemas que surgen en la estimación de modelos de un solo nivel cuando los datos son jerárquicos, tales como correlación entre los individuos, estimación de

mínimos cuadrados ordinarios, y problemas conceptuales como las falacias ecológica y atomista. Los modelos multinivel, sin embargo, permiten determinar el efecto directo de las variables explicativas individuales y grupales, y determinar qué porcentaje de variabilidad explicada es atribuible al individuo y qué porcentaje es atribuible al grupo.

- *Técnicas de Segmentación basadas en algoritmos evolutivos*: estas técnicas permiten resolver problemas de segmentación utilizando uno o más criterios, así como el número óptimo de clúster: algoritmos genéticos, técnicas heurísticas multiobjetivo (optimización de colonia de hormigas).
- *Análisis de series temporales*: mediante modelos econométricos (aplicación de modelos ARIMA y estructural armónico), así como métodos de descomposición (clásicos y de alisado).
- *Técnicas de Aprendizaje Automático*: incluyendo algoritmos de asociación, árboles de decisión, redes neuronales y máquinas de soporte vectorial.
- *Otras técnicas comúnmente utilizadas en la investigación biomédica*: análisis clúster, análisis discriminante, análisis factorial, modelo lineal general de medidas repetidas, regresión lineal y logística múltiple, análisis de supervivencia y regresión de Cox.

Estas técnicas se aplicarán siempre comprobando que se satisfacen las propiedades inherentes de los análisis.

Se realizará una validación cruzada de 10 a 20 iteraciones (*k-fold cross validation*) en los modelos predictivos definidos, con el fin de determinar cuál es el método que consigue un mejor nivel de ajuste en el escenario de trabajo.

7.4.5 Validación de los modelos predictivos en el entorno real de toma de decisiones

Una vez determinados los modelos que se aplicarán en la toma de decisiones, se realizará un estudio del grado de concordancia entre las recomendaciones establecidas por los modelos y la decisión terapéutica adoptada por los profesionales en los pacientes atendidos.

Se realizará una revisión por parte de un comité de profesionales en aquellos casos en los que existan discrepancias. De esta manera, se podrá identificar la sensibilidad y especificidad de los modelos predictivos definidos en un entorno real.

7.4.6 Pilotaje y evaluación del sistema de ayuda a la decisión

Se realizará un pilotaje con 6 meses de reclutamiento y 6 meses de seguimiento de casos que cumplan los criterios de inclusión y los criterios de exclusión de la Fase Prospectiva y que pueda realizarse este seguimiento antes de la finalización del estudio, con el fin de evaluar la calidad de los datos y la validación de la herramienta.

7.5 Papel del patrocinador en la realización de la investigación clínica

Los empleados del Patrocinador (o la persona designada) deberán utilizar procedimientos operativos estándar para garantizar que los procedimientos y la documentación del estudio clínico se lleven a cabo de forma coherente y cumplan con la Declaración de Helsinki y las partes aplicables de las Buenas Prácticas Clínicas y cualquier normativa regional o nacional.

El Patrocinador supervisará las tareas delegadas a otras organizaciones/personas (supervisión de los Patrocinadores), como las empresas subcontratadas u otros consultores.

El Patrocinador es responsable de desarrollar un Protocolo (plan de estudio) y compilar un informe de estudio clínico cuando se completa el estudio.

El Patrocinador se asegurará de que los sistemas electrónicos utilizados en el estudio estén validados, que se cree un archivo maestro de prueba, que la identidad de los sujetos esté codificada para que los datos informados estén codificados, pero puedan vincularse con la persona de investigación respectiva, que toda la documentación esencial del estudio esté disponible en un lugar seguro antes, durante y después del estudio de acuerdo con las leyes y reglamentos aplicables.

El Patrocinador también se asegurará de que los investigadores tengan las cualificaciones suficientes, que haya suficientes recursos disponibles en el centro, recopilar los documentos del Protocolo firmados por el investigador responsable respectivo y establecer acuerdos con los centros participantes.

Es responsabilidad del patrocinador verificar que haya una aprobación del Comité de Ética para el estudio y asegurarse de que los resultados del estudio se informen dentro de un año a la finalización del estudio.

Todas las desviaciones del estudio se documentarán en el Formulario de Recogida de Casos para permitir el análisis y la notificación por parte del Patrocinador en el informe del estudio o a las autoridades reguladoras pertinentes, si corresponde.

8. Riesgos y beneficios de la investigación clínica

8.1 Anticipación sobre los beneficios clínicos

La participación en este estudio no beneficiará directamente al sujeto ni alterará el curso de su atención. Sin embargo, la información obtenida del estudio puede identificar deficiencias en el estándar de atención actual que pueden usarse para guiar intervenciones más efectivas en el futuro.

Además, al recopilar comentarios autoinformados a través de los cuestionarios de los sujetos, el personal clínico puede aprovechar la oportunidad para identificar los posibles seguimientos necesarios.

La población andaluza y el resto de la población podrá beneficiarse al disponer sus profesionales sanitarios de una herramienta de inteligencia artificial validada para predecir de manera sencilla y rápida con una capacidad predictiva superior al 80 %, la probabilidad de sufrir un deterioro cognitivo asociado a la hipoacusia adquirida en las edades medias de la vida y en qué medida pueden influir las comorbilidades que aqueje el paciente, especialmente en los casos en los que el paciente tenga un grado de hipoacusia que lo convierte en candidato a una implantación coclear.

Los resultados del estudio y la validación de la herramienta de inteligencia artificial permitirán reorientar las políticas públicas de salud en el sentido de promover la aplicación de soluciones auditivas preferentemente a las personas que adquieren una hipoacusia en la edad media de sus vidas y que tienen una elevada probabilidad de desarrollar un deterioro cognitivo.

Esta capacidad selectiva de la herramienta de inteligencia artificial validada potenciará la eficiencia tanto del sistema sanitario como de los servicios de asuntos sociales, dirigiendo de manera preventiva una inversión económica de reducida cuantía (tanto si se trata de audífonos como de implantes cocleares, que generan el coste una única vez en la vida de la persona) al grupo de población de alto riesgo de sufrir un deterioro cognitivo futuro en lugar de tener que asumir los elevados costes continuados y progresivamente incrementales de una persona con deterioro cognitivo que podría considerarse evitable a la luz de las evidencias científicas.

La validación de una herramienta de inteligencia artificial durante la investigación propuesta para desarrollarse en el seno del Sistema Sanitario Público de Andalucía servirá para mejorar el posicionamiento de la investigación andaluza en el ámbito nacional e internacional.

Igualmente, la utilización de datos sintéticos en la presente investigación promocionará la utilización de bases de datos de resultados federadas en las que cada centro sea el encargado del tratamiento de sus datos y estos sean aportados a una base de datos común como resultados agregados.

8.2 Anticipación sobre los eventos adversos

No aplicable.

8.3 Riesgos asociados a la participación en la investigación

La participación en el estudio no alterará el curso de la atención del sujeto y no comporta riesgos para su salud.

En el estudio se manejan datos confidenciales sobre la salud del sujeto. Para los sujetos que completan el Consentimiento Informado y los cuestionarios/encuestas en casa, existe el riesgo de que estos documentos se pierdan en tránsito.

8.4 Mitigación de riesgos

Todos los datos recopilados serán seudonimizados y, por lo tanto, el riesgo de que los datos confidenciales se divulguen a personas no autorizadas se considera mínimo. Para los cuestionarios y las encuestas que se cumplimenten en papel, el personal del centro completará el encabezado con el código de identificación del sujeto y solicitará que no se compartan datos personales en estos documentos, haciéndolos seudonimizados.

8.5 Justificación del balance entre riesgos y beneficios

Se considera que el beneficio de la investigación clínica de identificar posibles marcadores de detección precoz del deterioro cognitivo en pacientes hipoacúsicos podrá guiar intervenciones más efectivas en el futuro, superando el riesgo mínimo anticipado para los sujetos que participan en la investigación clínica. Por lo tanto, se considera ético realizar la investigación.

9. Estudio estadístico

9.1 Consideraciones generales

Se utilizarán en este estudio técnicas de estadística descriptiva para el análisis. Todos los análisis se realizarán sobre el conjunto de datos completo por parte de los investigadores ubicados en el HUV Macarena. Todos los análisis se presentarán como datos agregados y sintéticos, sin posibilidad de identificar datos de sujetos individuales. Los datos serán introducidos, codificados y analizados con el programa *Statistical Package for Social Sciences*, versión 26 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.) y con la caja de herramientas de estadísticas y aprendizaje automático en Matlab (v. R2018a, The MathWorks Inc, Natick, MA, EE. UU.).

9.2 Métodos estadísticos y análisis de los resultados

La descripción de las variables utilizará técnicas de estadística descriptiva mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y media +/- desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas, según sigan distribución normal, tras verificar este supuesto con los tests de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre variables se realizarán mediante análisis bivariantes.

Para las variables cualitativas, según los grupos de estudio, se utilizará el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. La comparación de variables cuantitativas se realizará, dependiendo de los diferentes supuestos, con técnicas paramétricas (t-Student o ANOVA) o no paramétricas (U-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon). Se realizará el correspondiente análisis de regresión lineal multivariable para la valoración de las variables independientemente asociadas. Previo a este análisis, se comprobarán las propiedades inherentes de este análisis.

La significación estadística se determinará mediante un valor de p de corte de 0,05, con un intervalo de confianza del 95 %. Primero se comparará la prevalencia de variables categóricas entre los grupos. Para las variables numéricas, se calculará el valor de corte que mejor prediga la probabilidad de deterioro cognitivo maximizando el índice de Youden y curvas ROC. Posteriormente, se evaluará la asociación de cada resultado con un pronóstico de deterioro cognitivo mediante análisis de regresión bivalente.

Para identificar los resultados más fuertemente asociados con un pronóstico de deterioro cognitivo, se realizarán algoritmos de regresión logística multivariable (LR) paso a paso hacia atrás y hacia adelante utilizando criterios de información de Akaike (AIC) y bayesianos (BIC) con el conjunto de datos dicotomizados. Se realizará una validación de exclusión dividiendo aleatoriamente la muestra en conjuntos de datos de entrenamiento y prueba en una proporción de 75:25.

El rendimiento del modelo obtenido se evaluará en términos de parámetros como el área bajo la curva (AUC), la sensibilidad (SE), la especificidad (SP), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), siguiendo la metodología previamente publicada por los autores en Callejon-Leblic MA, Moreno-Luna R, Del Cu-villo A, Reyes-Tejero IM, Garcia-Villaran MA, Santos-Peña M, Maza-Solano JM, Martín-Jimenez DI, Palacios-Garcia JM, Fernandez-Velez C, Gonzalez-Garcia J, Sanchez-Calvo JM, Solanellas-Soler J, Sanchez-Gomez S. *Loss of Smell and Taste Can Accurately Predict COVID-19 Infection: A Machine-Learning Approach. J Clin Med. 2021 Feb 3;10(4):570. doi: 10.3390/jcm1004057.*

10. Proceso de obtención del Consentimiento Informado

El investigador deberá obtener el consentimiento informado por escrito del sujeto utilizando el formulario de Consentimiento Informado aprobado, antes de cualquier recopilación de datos de la Fase Prospectiva de esta investigación.

Se explicará al sujeto la razón de ser de la investigación clínica, así como los riesgos y beneficios, qué implicará su participación y las alternativas a la participación. Se proporcionará suficiente tiempo para que el sujeto indague sobre los detalles de la investigación clínica y decida su participación.

Todas las preguntas sobre la investigación clínica se responderán a satisfacción del sujeto o del representante legal del sujeto. Los sujetos no serán coaccionados o indebidamente influenciados para participar o continuar participando en una investigación clínica.

Cada sujeto (o su representante legalmente autorizado) y la persona que condujo la discusión del consentimiento informado deberán firmar y fechar el Formulario de Consentimiento Informado. Cuando sea necesario, un testigo firmará y fechará personalmente el FCI. Se entregará al sujeto una copia del FCI firmado. El FCI original firmado se archivará en el archivo del sitio del investigador en el centro de investigación.

El sujeto, o el representante legalmente autorizado del sujeto, deberá ser informado de manera oportuna si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para la voluntad del sujeto de continuar participando en la investigación clínica. La comunicación de esta información debe documentarse como actualización del FCI y re consentimiento del sujeto.

11. Desviaciones del Protocolo

Los investigadores no deben desviarse del Protocolo, excepto en caso de una emergencia para proteger la seguridad y el bienestar de los sujetos. Dichas desviaciones serán documentadas por el personal del centro en la documentación fuente de la investigación e informadas al Comité de Ética correspondiente, según los requisitos institucionales, y al Patrocinador lo antes posible.

Si hay una desviación de las evaluaciones definidas por el Protocolo o partes de las mismas se omiten o se completan incorrectamente, el personal del sitio también documentará la desviación en la documentación fuente del tema. Según el tipo o la gravedad de la desviación, es posible que se le solicite al investigador que notifique al Comité de Ética, en particular si la desviación puede afectar a la seguridad del sujeto o a la integridad de los datos.

Todas las desviaciones del Protocolo se documentarán en el eCRF para permitir el análisis y la notificación por parte del Patrocinador en el Informe de investigación clínica, o a las autoridades reguladoras pertinentes, si corresponde.

La mala conducta grave en nombre de un Investigador, como el incumplimiento intencional de los requisitos de FCI o BPC o el fraude, resultará en la descalificación del Investigador Principal y/o el Sitio de Investigación de la participación en la investigación. Los datos proporcionados por el Investigador Principal o el Sitio de Investigación serán excluidos del grupo de análisis por protocolo.

12. Gestión de datos

Los datos necesarios para determinar el estado del sujeto de acuerdo con los criterios descritos en la sección 7.2.5. se recogerán en el Formulario Electrónico de Recogida de Casos.

Los datos de origen pueden ser registros médicos, hojas de trabajo de datos de origen en papel, cuestionarios y encuestas. Si los registros médicos electrónicos no permiten el acceso de solo lectura para fines de control o no hay un miembro autorizado del sitio disponible para garantizar el acceso a los registros médicos electrónicos, se debe proporcionar una copia impresa certificada.

El personal del sitio recibirá capacitación sobre cómo completar los eCRF antes de obtener acceso al sistema y tendrá sus propias credenciales de usuario para el inicio de sesión y una contraseña individualizada. El acceso a la información del estudio clínico se basará en el rol y las responsabilidades de cada individuo.

Todas las comunicaciones entre los usuarios y el servidor estarán encriptadas. Los servidores web estarán protegidos por un *firewall*. Esta plataforma estará diseñada para cumplir con las reglamentaciones aplicables, incluida la 21 CFR Parte 11.

Los investigadores principales afirmarán que los datos de cada sujeto en su sitio son precisos y completos mediante una firma electrónica.

13. Seguridad de los datos

La investigación asume los requisitos establecidos en la Ley 3/2018 Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. El estudio desarrollará la investigación según los criterios establecidos en la *Disposición adicional decimoséptima. Tratamientos de datos de salud. Apartado d)* de la *Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos para el uso de datos personales seudonimizados con fines de investigación en salud*.

En base a los criterios de proporcionalidad, las características del estudio, el análisis de riesgos y evaluación del impacto en la protección de datos de los pacientes se solicitará la aprobación del comité de ética para trabajar con datos seudonimizados mediante un mecanismo que asegure la separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización, incluyendo medidas específicas para evitar la reidentificación de los sujetos y cualquier acceso de terceros a la información.

Para la realización de la investigación se dispone de un Formulario de Consentimiento Informado en la plantilla definida por el Comité de Ética de Investigación de la provincia de Sevilla y que satisface:

- La Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales como trasposición de la Directiva Europea 95/46/CE Reglamento General de Protección de Datos.
- La Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152, de 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

13.1 Seguridad en el ámbito de los datos

La extracción de los datos de los pacientes de los sistemas corporativos se realizará de manera seudonimizada utilizando un mecanismo de encriptado de identificador del paciente (NUHSA).

Se sustituirá el identificador del paciente (NUHSA) por un código generado mediante el algoritmo de encriptación SHA-512 haciendo uso de una semilla específica para este proyecto que desconocerán los investigadores. De esta manera se establece que estos datos se utilizarán exclusivamente para este estudio minimizando los riesgos y el impacto en la protección de datos de los pacientes. También al establecer una clave secreta se permite que se puedan incorporar datos adicionales en el futuro al algoritmo desarrollado.

Tras la extracción de los datos comentada anteriormente, la información se almacenará en uno de los servidores del proyecto, el servidor de Base de Datos. Este servidor será gestionado por los responsables del Servicio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (STIC) y se ubicará físicamente en la intranet del Servicio Andaluz de Salud (SAS). Todo ello garantizará el cumplimiento de las políticas de seguridad de acceso y tratamiento de datos exigidas para una organización sanitaria.

13.2 Seguridad en el ámbito de las comunicaciones

Los sistemas desarrollados estarán desplegados dentro de la intranet del SAS, existiendo múltiples controles de seguridad orientados a proporcionar un entorno de comunicación seguro dentro de esta red. Para las conexiones externas se propone utilizar mecanismos basados en el uso de protocolos SSL con cifrado de comunicaciones basadas en certificados de seguridad.

13.3 Seguridad física

Tanto los sistemas orientados al almacenamiento como al procesamiento y entrenamiento de los modelos de inteligencia artificial se encontrarán físicamente alojados en uno de los Centro de procesamiento de datos (CPD) del Sistema Andaluz de Salud. Concretamente, estos servidores se encuentran en el CPD provincial ubicado dentro de las instalaciones del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. En esta ubicación, existen múltiples mecanismos de seguridad física para todos los elementos alojados en su CPD entre los que se destacan:

- Medidas contra los fallos de suministro eléctrico: el CPD cuenta con sistemas de alimentación ininterrumpida de corriente SAI que permite disponer de corriente durante al menos un tiempo y asegurar así la parada segura de nuestros servidores y cabinas, llegando incluso al apagado y arranque controlado de los equipos.
- Control de Accesos a nuestro CPD: existen mecanismos que permiten un seguimiento del personal que accede al mismo, con apertura segura, sensores en las puertas (sensores biométricos) y dispositivos de autorización y grabación de imágenes en su interior.
- Medidas contra incendios: el CPD dispone de sistemas de detección de fuego y extinción.
- Medidas de control ambiental: el CPD dispone de sistemas que nos permiten monitorizar y generar alertas si el CPD, supera los rangos establecidos de Humedad, temperatura, partículas en el Aire.
- Sistema de climatización: se cuenta con sistemas orientados al control y monitorización en tiempo real de las condiciones de climatización necesarias para que los sistemas alojados en el CPD en las condiciones óptimas de funcionamiento.

Como parte del análisis de seguridad realizado dentro del marco de este proyecto, se adjunta en este documento los siguientes anexos:

- ANEXO 2A: Análisis de riesgos del estudio para la caracterización de los pacientes que se usarán en el modelo de Inteligencia Artificial en base a la plataforma ITCBio del SAS.
- ANEXO 2B: Estudio de la Evaluación del Impacto en protección de datos de los pacientes del estudio.

14. Confidencialidad

El investigador, el personal del sitio y el Patrocinador recopilarán y procesarán los datos personales de los sujetos de acuerdo con las normas vigentes de privacidad de datos (como las normas del RGPD de la UE). Los sujetos tienen derecho a acceder a sus datos y solicitar su corrección o supresión después de la retirada.

Los datos se informarán al Patrocinador en los eCRF y documentos relacionados (por ejemplo, cuestionarios). Los sujetos se identificarán en los eCRF y otros documentos relacionados solo mediante un código de identificación de sujeto único y no incluirán el nombre del sujeto u otra información de identificación personal.

Los eCRF completados o los documentos relacionados son confidenciales y solo estarán disponibles para el investigador y el personal del sitio, el Promotor y sus representantes, y, si se solicita, por el Comité de Ética y las autoridades reguladoras nacionales.

Las publicaciones o la presentación a una autoridad reguladora no revelarán la identidad de ningún sujeto.

15. Plan de Trabajo

El desarrollo del proyecto seguirá un Plan de Trabajo definido por las Etapas en las que se divide la investigación. Cada etapa es aplicable a cada sujeto individual en función del momento de su reclutamiento, cuando empiezan a ejecutarse las tareas vinculadas a esa etapa. Por ese motivo existirán momentos de solapamiento de tareas en algunas fases de las etapas, puesto que corresponden a las fases preliminares de dichas etapas o bien a que pueden llevarse a cabo sin la necesidad de disponer de la totalidad de los datos, o bien que la cronología del reclutamiento de los distintos sujetos se extiende en el tiempo y no coinciden todos en el mismo momento de la investigación.



El desarrollo y validación de la herramienta de inteligencia artificial precisa de un entrenamiento progresivo en función de la aportación adicional de nuevos datos, por lo que la obtención de capacidades predictivas intermedias constituye una valiosa información de cuantificación de la evolución de la capacidad predictiva de la herramienta de inteligencia.

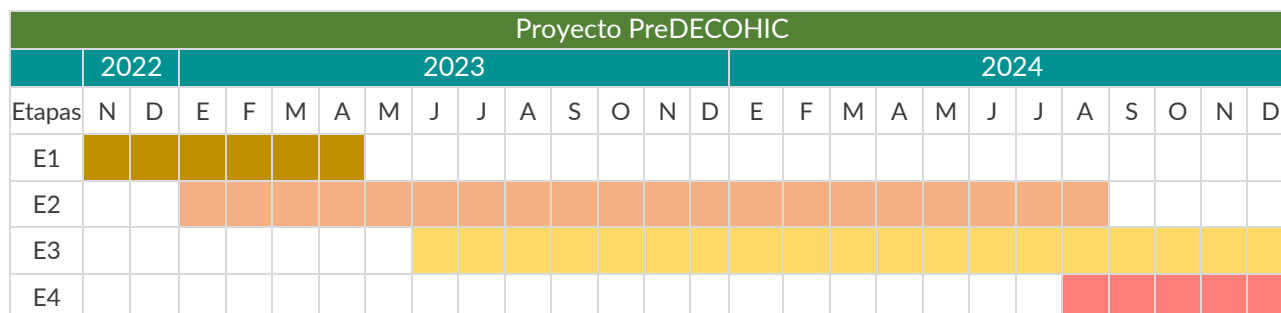
Eta 1: reclutamiento de sujetos con el criterio genérico de haberse realizado una exploración audiológica en las consultas externas de la Unidad de Audiología del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen Macarena para identificar los casos candidatos a aplicar los criterios de inclusión y de exclusión. Los sujetos elegibles aceptarán participar en el estudio con la firma del formulario de consentimiento informado. Se aleatorización los casos elegibles entre los grupos determinados, incluyendo los sujetos del grupo control. Se iniciará el proceso de cegamiento de los casos elegibles para la seudonimización.

Eta 2: trabajo de campo consistente en la realización de las pruebas audiológicas descritas en la metodología de trabajo, en la administración de los cuestionarios y las encuestas, y en la realización de los estudios de neuroimagen. El trabajo de campo se completará con la tabulación de la información de las variables en el cuaderno electrónico de datos de la plataforma multimodal.

Eta 3: y aplicación de la herramienta de inteligencia artificial a los resultados obtenidos. El carácter de entrenamiento inteligente permitirá analizar su capacidad predictiva según progresa la incorporación de nuevos sujetos y de mayor volumen de información.

Eta 4: análisis de datos (exploratorio, descriptivo, inferencial) y validación de la herramienta de inteligencia artificial para determinar la capacidad predictiva de la herramienta de inteligencia artificial.

El siguiente diagrama de Gantt presenta la secuenciación de Actividades a realizar en el Proyecto y cuyo tamaño representa su duración en términos temporales en relación con el calendario completo del Proyecto.



Dentro de las diferentes etapas, cada uno de los investigadores participará en las siguientes tareas.

Nombre	Investigador Principal	Investigador/a colaborador/a	Diseño del protocolo	Elaboración del cronograma	Asignación de tareas	Trabajo de campo	Supervisión del trabajo de campo	Validación de la herramienta	Análisis de resultados	Redacción del informe final	Difusión
SSG											
AMC											
JMC											
FRR											
MAC											
JMHE											
BTG											
MEAM											
MLM											
AMPC											
SBT											
RABS											

16. Aprobación por el Comité de Ética y las autoridades reguladoras

La investigación clínica no comenzará antes de que se obtenga la opinión favorable por escrito o la aprobación del Comité de Ética y/o la autoridad reguladora (si corresponde).

La versión final aprobada del Protocolo por el Patrocinador, el Formulario de Consentimiento Informado y otros documentos necesarios se presentarán al CE. Se entregará al Patrocinador una copia de la resolución del CE.

El Investigador deberá enviar al Patrocinador, para su revisión y aprobación, cualquier modificación realizada en el Protocolo aprobado y cualquier otra información escrita que se proporcione al sujeto antes de su presentación al CE.

El Patrocinador y el investigador principal continuarán comunicándose con el CE, según lo exijan las reglamentaciones nacionales, el Protocolo o la autoridad reguladora responsable. Cualquier requisito adicional impuesto por el CE o la autoridad reguladora será implementado por el Patrocinador.

El Investigador deberá presentar la documentación adecuada si se requiere alguna extensión o renovación de la aprobación del CE. En particular, las modificaciones sustanciales del Protocolo, el FCI u otra información escrita proporcionada a los sujetos serán aprobadas por escrito por el CE.

El Investigador deberá reportar al CE cualquier nueva información que pueda afectar a la seguridad de los sujetos o a la realización de la investigación clínica. El Investigador enviará resúmenes escritos del estado de la investigación al CE con regularidad, según los requisitos locales del CE.

Una vez completada la investigación clínica, el investigador deberá proporcionar al CE un breve informe del resultado de la investigación clínica, según los requisitos locales del CE.

17. Suspensión de la participación o terminación prematura

El Patrocinador suspenderá la continuidad de la investigación en el sitio de investigación clínica si:

- Se está produciendo un incumplimiento importante de los principios del Protocolo o de las Buenas Prácticas Clínicas.
- Se anticipa que el reclutamiento de sujetos no será adecuado para cumplir con los objetivos de la investigación clínica.

18. Enmiendas al Protocolo

No se realizarán cambios en el Protocolo o en los procedimientos de investigación sin el acuerdo mutuo del Investigador Coordinador y el Patrocinador. Este acuerdo será documentado como una enmienda al Protocolo. Las modificaciones requerirán una notificación al Comité de Ética por parte de los Investigadores Principales.

19. Mantenimiento y conservación de registros

Los datos generados a partir de la investigación clínica se almacenarán en un área de archivo de acceso limitado y solo podrán acceder a ellos los representantes del sitio del estudio, el Patrocinador y sus representantes, y las autoridades sanitarias/agencias reguladoras pertinentes.

Todos los informes y comunicaciones relacionados con los sujetos del estudio identificarán a los sujetos solo mediante el código de identificación único del sujeto.

El investigador mantendrá la identificación completa del sujeto. Esta información será tratada con estricta adherencia a las normas profesionales de confidencialidad.

El investigador debe conservar los registros relacionados con el estudio de acuerdo con el período requerido por la normativa española, al menos durante 5 años.

El Patrocinador notificará al Investigador Principal cuando los registros ya no sean necesarios. El Investigador no descartará ningún registro sin notificarlo al Patrocinador.

Si el Investigador Principal se muda del sitio de investigación actual, se debe notificar al Patrocinador el nombre de la persona que asumirá la responsabilidad del mantenimiento de los registros en el sitio de investigación o la nueva dirección en la que se almacenarán los registros. El Investigador notificará al Patrocinador lo antes posible en caso de pérdida o destrucción accidental de cualquier documentación del estudio.

20. Política de publicación

Se preparará una publicación conjunta revisada por pares escrita por los investigadores clínicos y el Patrocinador. Además, los resultados de la investigación clínica también pueden difundirse como presentaciones en congresos (por ejemplo, comunicaciones orales, sesiones de resúmenes y pósteres).

La autoría y las responsabilidades del manuscrito se discutirán y acordarán antes del inicio de la investigación y de acuerdo con las pautas y recomendaciones proporcionadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) para permitir la comunicación de manera oportuna.

Todos los colaboradores que no cumplan con los criterios de autoría se incluirán en una sección de agradecimientos de la publicación.

Los investigadores también podrán publicar y/o presentar los datos generados a partir de la investigación clínica previo acuerdo mutuo entre el Investigador Coordinador, los Investigadores Principales y el Promotor cuando la publicación principal haya sido presentada y aprobada.

21. Declaraciones de cumplimiento

Esta investigación clínica se llevará a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, la Norma Internacional ISO 14155 de Investigación clínica de dispositivos médicos para sujetos humanos, Buenas Prácticas Clínicas y cualquier normatividad regional o nacional, según corresponda.

22. Control y garantía de calidad

De acuerdo con el Sistema de Gestión de Calidad de MEDEL, todas las investigaciones clínicas se llevarán a cabo de acuerdo con los principios éticos reconocidos internacionalmente.

Los empleados del Patrocinador (o la persona designada) deberán utilizar procedimientos operativos estándar (POE) para garantizar que los procedimientos y la documentación de la investigación clínica se lleven a cabo de manera coherente y cumplan con la norma ISO 14155, las Buenas Prácticas Clínicas y las reglamentaciones locales aplicables.

22.1. Monitorización

El Patrocinador realizará visitas de monitorización remotas y en el sitio con la frecuencia necesaria para supervisar la conducta, la recopilación de datos y el mantenimiento de registros en el sitio. El plan de monitorización de la investigación clínica es un documento separado que describe todas las actividades realizadas durante la calificación, el inicio, la monitorización y el cierre del sitio.

22.2. Auditorías

Un Investigador debe, en un tiempo razonable, previa solicitud de una autoridad de salud relevante o una agencia reguladora, permitir el acceso a los registros e informes solicitados, y copiar y verificar cualquier registro o informe realizado por el Investigador. Tras la notificación de una visita de una autoridad reguladora, el Investigador se comunicará con el Patrocinador de inmediato.

El Investigador otorgará a los representantes del Patrocinador los mismos privilegios de acceso que se ofrecen a la autoridad sanitaria pertinente o agentes reguladores, funcionarios y empleados.

23. Marcas comerciales y derechos de autor

No aplicable.

24. Referencias Bibliográficas

- 1 McLeod C, Norman R, Litton E, Saville BR, Webb S, Snelling TL. Choosing primary endpoints for clinical trials of health care interventions. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019 Nov 12;16:100486. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100486.
- 2 OECD (2019), Health at a Glance 2019: OECD Indicators. OECD Publishing, Paris. doi: 10.1787/4dd50c09-Diponible en https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019_4dd50c09-en
- 3 Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C, Meillon C, Rullier L, Dartigues JF. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Oct;63(10):2099-104. doi: 10.1111/jgs.13649.
- 4 Ministerio de Sanidad. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Disponible en https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
- 5 Parham K, McKinnon BJ, Eibling D, Gates GA. Challenges and opportunities in presbycusis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144(4):491-5. doi: 10.1177/0194599810395079.
- 6 Organización Mundial de la Salud (2015). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Disponible en <https://bit.ly/37gfKaV>.
- 7 Organización Mundial de la Salud (2017). Acción multisectorial para un envejecimiento saludable basado en el ciclo de vida: proyecto de estrategia y plan de acción mundiales sobre el envejecimiento y la salud. P.17. Disponible en https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_17-sp.pdf?ua=1
- 8 Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, Honda H, Ikram MA, Langa KM, Lobo A, Matthews FE, Ohara T, Pérès K, Qiu C, Seshadri S, Sjölund BM, Skoog I, Brayne C. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jun;13(6):327-339. doi: 10.1038/nrneurol.2017.63.
- 9 Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- 10 Griffiths TD, Lad M, Kumar S, Holmes E, McMurray B, Maguire EA, Billig AJ, Sedley W. How Can Hearing Loss Cause Dementia? *Neuron*. 2020;108(3):401-412. doi: 10.1016/j.neuron.2020.08.003.
- 11 Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Feb 1;144(2):115-126. doi: 10.1001/jamaoto.2017.2513. Erratum in: *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Feb 1;144(2):176.
- 12 Golub JS, Brickman AM, Ciarleglio AJ, Schupf N, Luchsinger JA. Association of Subclinical Hearing Loss With Cognitive Performance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jan 1;146(1):57-67. doi: 10.1001/jamaoto.2019.3375.
- 13 Maharani A, Dawes P, Nazroo J, Tampubolon G, Pendleton N. Longitudinal relationship between hearing aid use and cognitive function in older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:1130-36. doi: 10.1111/jgs.15363.
- 14 Gurgel RK, Ward PD, Schwartz S, Norton MC, Foster NL, Tschanz JT. Relationship of hearing loss and dementia: a prospective, population-based study. *Otol Neurotol*. 2014 Jun;35(5):775-81. doi: 10.1097/MAO.0000000000000313.
- 15 Mamo SK, Reed NS, Price C, Occhipinti D, Pletnikova A, Lin FR, Oh ES. Hearing Loss Treatment in Older Adults With Cognitive Impairment: A Systematic Review. *J Speech Lang Hear Res*. 2018 Oct 26;61(10):2589-2603. doi: 10.1044/2018_JSLHR-H-18-0077.

- 16 Lin FR, Ferrucci L, Metter EJ, An Y, Zonderman AB, Resnick SM. Hearing loss and cognition in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neuropsychology*. 2011 Nov;25(6):763-70. doi: 10.1037/a0024238.
- 17 Roth TN, Hanebuth D, Probst R. Prevalence of age-related hearing loss in Europe: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 268(8):1101-1107. doi: 10.1007/s00405-011-1597-8.
- 18 Stevens G, Flaxman S, Brunskill E, Mascarenhas M, Mathers CD, Finucane M; Global Burden of Disease Hearing Loss Expert Group. Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries. *Eur J Public Health*. 2013;23(1):146-52. doi: 10.1093/eurpub/ckr176.
- 19 Frisina RD, Walton JP. Age-related structural and functional changes in the cochlear nucleus. *Hear Res*. 2006;216-217:216-23. doi: 10.1016/j.heares.2006.02.003.
- 20 Chia EM, Wang JJ, Rochtchina E, Cumming RR, Newall P, Mitchell P. Hearing impairment and health-related quality of life: the Blue Mountains Hearing Study. *Ear Hear*. 2007;28(2):187-95. doi: 10.1097/AUD.0b013e31803126b6.
- 21 Golding M, Taylor A., Cupples L, Mitchell P. Odds of Demonstrating Auditory Processing Abnormality in the Average Older Adult: The Blue Mountains Hearing Study. *Ear Hear*. 2006;27:129-138. doi: 10.1097/01.aud.0000202328.19037.ff.
- 22 Albers K. Hearing loss and dementia: new insights. *Minn Med*. 2012;95(1):52-4. PMID: 22355915.
- 23 Vellas B, Cesari M, Li J (Eds.). El libro blanco de la fragilidad (edición en español). 2016. Disponible en <http://www.semeg.es/uploads/archivos/LIBRO-BLANCO-SOBRE-FRAGILIDAD.pdf>
- 24 Kamil RJ, Li L, Lin FR. Association between hearing impairment and frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(6):1186-8. doi: 10.1111/jgs.12860.
- 25 Panza F, Lozupone M, Sardone R, Battista P, Piccininni M, et al. Sensorial frailty: age-related hearing loss and the risk of cognitive impairment and dementia in later life. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 9;10:2040622318811000. doi: 10.1177/2040622318811000.
- 26 Jayakody D, Friedland PL, Martins RN, Sohrabi HR. Impact of Aging on the Auditory System and Related Cognitive Functions: A Narrative Review. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:125. doi: 10.3389/fnins.2018.00125.
- 27 Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures. Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>
- 28 Ministerio de Sanidad. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Disponible en https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
- 29 Morris JN, Howard EP, Steel K, Perlman C, Fries BE, Garms-Homolová V, Henrard JC, Hirdes JP, Ljunggren G, Gray L, Szczerbińska K. Updating the Cognitive Performance Scale. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016 Jan;29(1):47-55. doi: 10.1177/0891988715598231.
- 30 Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982 Sep;139(9):1136-9. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136.
- 31 Li X, Shao X, Wang N, Wang T, Chen G, Zhou H. Correlation of auditory event-related potentials and magnetic resonance spectroscopy measures in mild cognitive impairment. *Brain Res*. 2010 Jul 30;1346:204-12. doi: 10.1016/j.brainres.2010.04.078.
- 32 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991.
- 33 Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):661-3. PMID: 3249768.

- 34 Gardner J. Artificial Intelligence and Machine Learning Algorithms For Informing the Diagnostic Process of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2019;34(6):838. doi: 10.1093/arclin/acz035.06
- 35 Orimaye SO, Goodkin K, Riaz OA, Salcedo JM, Al-Khateeb T, Awujoola AO, Sodeke PO. A machine learning-based linguistic battery for diagnosing mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2020 Mar 5;15(3):e0229460. doi: 10.1371/journal.pone.0229460.
- 36 Clarke N, Foltz P, Garrard P. How to do things with (thousands of) words: Computational approaches to discourse analysis in Alzheimer's disease. *Cortex*. 2020 Aug;129:446-463. doi: 10.1016/j.cortex.2020.05.001.
- 37 Hu M, Shu X, Yu G, Wu X, Välimäki M, Feng H. A Risk Prediction Model Based on Machine Learning for Cognitive Impairment Among Chinese Community-Dwelling Elderly People With Normal Cognition: Development and Validation Study. *J Med Internet Res*. 2021 Feb 24;23(2):e20298. doi: 10.2196/20298.
- 38 Gupta A, Kahali B. Machine learning-based cognitive impairment classification with optimal combination of neuropsychological tests. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020 Jul 19;6(1):e12049. doi: 10.1002/trc2.12049.
- 39 Bzdok D, Altman N, Krzywinski M. Statistics versus machine learning. *Nat Methods* 2018;15,233-234. doi: 10.1038/nmeth.4642.
- 40 Fabris F, Magalhães JP, Freitas AA. A review of supervised machine learning applied to ageing research. *Biogerontology*. 2017;18(2):171-188. doi: 10.1007/s10522-017-9683-y.
- 41 Miotto R, Wang F, Wang S, Jiang X, Dudley JT. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges, *Briefings in Bioinformatics*, 2018;19(6):1236-1246. doi: 10.1093/bib/bbx044.
- 42 Esteva, A., Chou, K., Yeung, S. et al. Deep learning-enabled medical computer vision. *npj Digit. Med*. 2021,4,5. doi: 10.1038/s41746-020-00376-2
- 43 Demner-Fushman D, Chapman WW, McDonald CJ. What can natural language processing do for clinical decision support? *J Biomed Inform*. 2009;42(5):760-72. doi: 10.1016/j.jbi.2009.08.007.
- 44 Hirschberg J, Manning CD. Advances in natural language processing. *Science*. 2015;349(6245):261-6. doi: 10.1126/science.aaa8685.
- 45 Huang W, Li X, Li H, Wang W, Chen K, Xu K, et al. Accelerated Brain Aging in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Relationships with Individual Cognitive Decline, Risk Factors for Alzheimer Disease and Clinical Progression. *Radiology: Artificial Intelligence*, 2021; e200171. doi: 10.1148/ryai.2021200171.
- 46 Kalafatis C, Modarres MH, Apostolou P, Marefat H, Khanbagi M, Karimi H, et al. Validity and Cultural Generalisability of a 5-Minute AI-Based, Computerised Cognitive Assessment in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:1155. doi: 10.3389/fpsy.2021.706695.
- 47 Frisina RD, Walton JP. Age-related structural and functional changes in the cochlear nucleus. *Hear Res*. 2006;216-217:216-23. doi: 10.1016/j.heares.2006.02.003.
- 48 Armstrong NM, An Y, Doshi J, Erus G, Ferrucci L, Davatzikos C, Deal JA, Lin FR, Resnick SM. Association of Midlife Hearing Impairment With Late-Life Temporal Lobe Volume Loss. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Sep 1;145(9):794-802. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1610.
- 49 Wang H, Tan L, Wang HF, Liu Y, Yin RH, Wang WY, Chang XL, Jiang T, Yu JT. Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;46(4):1049-70. doi: 10.3233/JAD-143225.
- 50 Guillermo Rodríguez G, Díaz V. Aprendizaje automático para detección de problemas cognitivos: una revisión de la literatura. *Ciencia y Tecnología*. 2020;20:9-22. doi:10.18682/cyt.vi0.4306.

51 WHO | Grades of hearing impairment [Internet]. WHO2016 [consultado el 8 agosto 2022]. Disponible en: http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en

52 Luis Carlos Silva Aycaguer e Isabel María Barroso Utra. Cuadernos de estadística (27): Regresión logística. Editorial: La Muralla S.A. Madrid 2004.