

TÍTULO: "AirwayVision": Validación de un algoritmo de inteligencia artificial para la detección de tapones de moco y medición del grosor de la pared bronquial en pacientes con asma grave no controlada previo al inicio de un fármaco biológico

DURACIÓN: 18 meses

NÚMERO TOTAL DE INVESTIGADORES: 18

PRESUPUESTO SOLICITADO (euros): 3.000€

CATEGORÍA: general

EQUIPO INVESTIGADOR

- **Investigador principal:**
 - Nombre y apellidos: Juan Luis García Rivero
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria).
 - Otras filiaciones: IDIVAL
 - Correo electrónico: jgarcianml@gmail.com
 - Teléfono: 647416910
 - Dirección postal: c/ Mies de Domañas, 6, Casa 6. Maoño; 39108. Cantabria.
- **Colaborador 1:**
 - Nombre y apellidos: Beatriz Abascal Bolado
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria).
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 2:**
 - Nombre y apellidos: Luis Carazo
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología. Hospital Universitario de León (Castillas y León)
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 3:**
 - Nombre y apellidos: Ignacio Lobato
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología. Hospital Río Carrión. Palencia (Castillas y León):
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 4:**
 - Nombre y apellidos: Inés Carrascosa
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología. Hospital de Urduliz (Vizcaya)
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 5:**
 - Nombre y apellidos: Tamara Hermida
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo).
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador

- **Colaborador 6:**
 - Nombre y apellidos: Raquel García
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología . Hospital San Pedro de Logroño (La Rioja):
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 7:**
 - Nombre y apellidos: Victoria García Gallardo
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología . Hospital Universitario de Burgos (Castillas y León).
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 8:**
 - Nombre y apellidos: Idania de los Santos
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología . Hospital de Mendaro (Guipúzcoa)
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 9:**
 - Nombre y apellidos: *Silvia Dorronsoro*
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología . Hospital Universitario Donostia (Guipúzcoa)
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 10:**
 - Nombre y apellidos: *Uxio Calvo*
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología . Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (Galicia)
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 11:**
 - Nombre y apellidos: *Abel Pallarés*.
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: FEA Neumología . Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Galicia)
 - Otras filiaciones:
 - Rol en el estudio: Sub-investigador
- **Colaborador 12:**
 - Nombre y apellidos: *Saúl Cano*
 - Especialidad profesional: físico del IFCA
 - Filiación principal: Senior AI Data Scientist en Turing Challenge y físico del IFCA
 - Otras filiaciones:

- Rol en el estudio: responsable del desarrollo técnico del algoritmo
- **Colaborador 13:**
 - o Nombre y apellidos: *Lara Lloret*
 - o Especialidad profesional: físico del IFCA
 - o Filiación principal: Científica Titular del IFCA (CESIC).
 - o Otras filiaciones:
 - o Rol en el estudio: responsable del desarrollo técnico del algoritmo. Referente en IA aplicada a imagen médica.
- **Colaborador 14:**
 - o Nombre y apellidos: *Elena Peña*
 - o Especialidad profesional: Radióloga
 - o Filiación principal: FEA Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria).
 - o Otras filiaciones: Jefa de la sección de tórax. Radiodiagnóstico.
 - o Rol en el estudio: Radióloga. Estudios de las imágenes de TAC. Cálculo del Mucus Plug Score.
- **Colaborador 15:**
 - o Nombre y apellidos: *Gerardo Blanco*
 - o Especialidad profesional: Radiólogo
 - o Filiación principal: FEA Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria).
 - o Otras filiaciones:
 - o Rol en el estudio: Radióloga. Estudios de las imágenes de TAC. Cálculo del Mucus Plug Score.
- **Colaborador 16:**
 - o Nombre y apellidos: *Adil Hannaoui*
 - o Especialidad profesional: Biotecnólogo.
 - o Filiación principal: Bioinformático y bioestadístico. IDIVAL.
 - o Otras filiaciones:
 - o Rol en el estudio: Análisis de los datos.
- **Colaborador 17:**
 - o Nombre y apellidos: *Miguel Santibáñez*
 - o Especialidad profesional: Médico epidemiólogo.
 - o Filiación principal: Profesor Titular de Universidad de Cantabria. Facultad de enfermería.
 - o Otras filiaciones:
 - o Rol en el estudio: Soporte metodológico y análisis de los datos.

RESUMEN DEL PROYECTO. Debe incluir contexto general, objetivo principal, metodología básica y resultados esperados (*máximo 300 palabras*)

El proyecto *AirwayVision* tiene como objetivo desarrollar y validar un algoritmo de inteligencia artificial (IA) basado en aprendizaje profundo para la detección automática de tapones de moco y la medición del grosor de la pared bronquial en pacientes con asma grave no controlada, utilizando tomografías computarizadas (TAC) obtenidas en práctica clínica habitual.

Estas alteraciones estructurales se asocian con mayor gravedad de la enfermedad, exacerbaciones y peor respuesta al tratamiento. Actualmente, la evaluación manual mediante el *Mucus Plug Score* validado por Duncan et al. (JCI 2018) requiere una lectura manual detallada por radiólogos expertos, lo que limita su uso clínico por el elevado tiempo necesario. *AirwayVision* propone automatizar esta evaluación mediante modelos de IA entrenados con imágenes etiquetadas por expertos, reduciendo la variabilidad y el esfuerzo manual, y facilitando su integración en la práctica clínica.

El proyecto es multicéntrico y contará con imágenes procedentes de pacientes naïve a tratamiento biológico incluidos en el registro nacional de asma grave. Participan 11 hospitales con unidades acreditadas de asma, y cuenta con el soporte técnico del Instituto de Física de Cantabria (IFCA), radiólogos especializados en imagen torácica y un equipo multidisciplinar de expertos en neumología, bioinformática, epidemiología y análisis de imagen médica.

El desarrollo del algoritmo incluye validación con métricas como el coeficiente de Dice, sensibilidad, especificidad y análisis de concordancia (Bland-Altman, Kappa), así como el diseño de una herramienta de análisis con posibilidad de integración en sistemas hospitalarios.

El proyecto ha sido estructurado para su desarrollo modular y financiado parcialmente a través de una ayuda Inn-Val solicitada al IDIVAL. La presente solicitud a SOCALPAR se destinará a completar fases iniciales clave como el etiquetado experto de imágenes. Los resultados serán difundidos en revistas científicas y congresos, con potencial de transferencia tecnológica en imagen médica respiratoria.

1. ANTECEDENTES / JUSTIFICACIÓN. Debe incluir el contexto científico y la necesidad del proyecto (*máximo 1000 palabras*)

El asma grave es una enfermedad respiratoria crónica, heterogénea y compleja, caracterizada no solo por inflamación de la vía aérea, sino también por alteraciones estructurales que condicionan la gravedad y el control de la enfermedad. Entre estas alteraciones destacan la presencia de tapones mucosos (*mucus plugs*) y el engrosamiento de la pared bronquial, fenómenos que se asocian de manera independiente a obstrucción persistente al flujo aéreo, mayor número de exacerbaciones y peor calidad de vida de los pacientes (1).

Estudios recientes, como el de Dunican et al. (J Clin Invest, 2018) (2), han validado un sistema de cuantificación denominado *Mucus Plug Score*, que permite medir de forma objetiva la extensión de los tapones de moco en cada segmento pulmonar mediante TAC de alta resolución. Este score se ha correlacionado con parámetros funcionales, inflamatorios y con el control clínico del asma, posicionándolo como un biomarcador estructural de gran interés. Sin embargo, su uso en la práctica clínica diaria es excepcional, ya que requiere una lectura manual exhaustiva por parte de radiólogos expertos, un proceso altamente demandante en tiempo y susceptible a variabilidad interobservador (3).

En este contexto, el desarrollo de modelos de Inteligencia Artificial (IA) aplicados a imagen médica ofrece una oportunidad transformadora. La automatización de este tipo de análisis permitiría integrar el *Mucus Plug Score* de manera rutinaria en la práctica clínica, aportando objetividad, reproducibilidad y eficiencia en la evaluación radiológica de los pacientes con asma grave.

El presente proyecto *AIRWAY VISION* propone el desarrollo y validación de un algoritmo de IA basado en técnicas de aprendizaje profundo (*deep learning*), capaz de identificar y cuantificar automáticamente los tapones mucosos y el grosor bronquial en TAC torácicos obtenidos en condiciones reales de práctica clínica. Este avance no solo permitirá estandarizar la valoración estructural del asma grave, sino que además abre la puerta a futuras aplicaciones clínicas, tales como:

- Evaluar de forma objetiva la respuesta estructural a terapias biológicas.
- Optimizar la toma de decisiones clínicas.
- Reducir la carga de trabajo de los radiólogos.
- Explorar la aplicabilidad de esta tecnología a otras enfermedades respiratorias como EPOC o bronquiectasias.

AIRWAY VISION responde así a una necesidad clínica no cubierta, integrando innovación tecnológica y medicina personalizada, y situando al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y al IDIVAL a la vanguardia en el desarrollo de herramientas de IA aplicadas a la neumología.

2. HIPÓTESIS:

Planteamos la hipótesis de que es posible desarrollar un algoritmo de inteligencia artificial, basado en técnicas de aprendizaje profundo, capaz de detectar y cuantificar de forma automática y precisa los tapones de moco y el grosor de la pared bronquial en tomografías computarizadas (TAC) de pacientes con asma grave no controlada.

Este algoritmo, entrenado y validado con imágenes etiquetadas por radiólogos expertos utilizando el *Mucus Plug Score* como estándar de referencia, alcanzará un nivel de concordancia estadísticamente aceptable con la evaluación humana (coeficiente de Dice >0,80; Kappa >0,75), permitiendo una evaluación estructural reproducible, objetiva y escalable.

La automatización de estas medidas facilitará su incorporación a la práctica clínica habitual, reduciendo la carga de trabajo de los radiólogos y mejorando la capacidad de caracterización del fenotipo estructural del asma grave, lo que podría tener un impacto directo en la selección y monitorización de tratamientos biológicos.

3. OBJETIVOS

a. Objetivo principal:

Diseño de un sistema basado en Inteligencia Artificial que automatice el proceso de detección de tapones de moco volumétricos y la medición del grosor de la pared bronquial a partir de imágenes de TAC.

b. Objetivos específicos:

- Establecer un estándar reproducible para la evaluación de tapones de moco y grosor de la pared bronquial.
- Implementación de una metodología de preprocesado y etiquetado, eficiente, para la construcción de un modelo generalizable y funcional con imágenes TAC de distintos centros y máquinas de adquisición de datos.
- Diseño de una arquitectura con módulos innovadores, capaz de segmentar de manera automatizada los tapones de moco a partir de escáneres TAC.
- Construcción de un índice de tapones de moco (*mucus plug score*) a partir de las variables obtenidas de las detecciones del modelo y las variables externas obtenidas

durante el ensayo, de vital importancia para evaluar la mejoría de la sintomatología del paciente.

- Evaluar la concordancia entre el algoritmo de IA y la evaluación manual realizada por radiólogos expertos.

4. METODOLOGÍA:

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo, integrado en el protocolo principal aprobado por el CEIm de Cantabria: “Registro de Pacientes con Asma Grave No Controlada (AGNC) que Inician Tratamiento con un Fármaco Biológico”.

4.1 Diseño del estudio:

La metodología del proyecto se divide en 5 etapas:

1. Preprocesado de los datos.
2. Etiquetado de los datos.
3. Entrenamiento de modelos del estado del arte.
4. Diseño de modelo innovador de segmentación.
5. Explotación de los resultados para su uso médico.

La metodología consiste en diseñar un sistema capaz de segmentar semánticamente de manera automática tapones mucosos en escáneres de TAC de alta resolución. La segmentación semántica para este problema se refiere a una clasificación binaria de cada píxel en dos categorías: “tapón de moco” y “background” (es decir, sin tapón).

En otras palabras, el sistema diseñado recibirá un escáner TAC de pulmones de pacientes asmáticos y devolverá una imagen con el fondo negro (píxeles clasificados como ausencia de tapón de moco) y regiones en blanco (píxeles clasificados con presencia de tapón de moco).

En Inteligencia Artificial, esta problemática se puede resolver mediante un modelo basado en aprendizaje supervisado. En este tipo de aprendizaje, el modelo recibe ejemplos compuestos por los datos de entrada (imágenes TAC) y de sus respectivas etiquetas (máscara que indica la presencia o ausencia del tapón mucoso). A partir de dichos ejemplos, el modelo aprende gradualmente la función que relaciona la información de entrada con la salida deseada. De esta manera, cuando se le presente un nuevo ejemplo sin etiqueta, el modelo será capaz de predecir la correspondiente máscara, ofreciendo así una solución automatizada y confiable.

En Visión Artificial, el campo de la Inteligencia Artificial centrado en el análisis de datos visuales, se utilizan principalmente redes neuronales convolucionales. A partir de ahora, se utilizará

indistintamente el término “red”, “arquitectura” o “modelo”. Estas redes aprenden jerárquicamente características visuales, desde patrones locales simples (bordes o texturas) hasta estructuras más complejas, lo que las hace idóneas para la segmentación semántica de tapones mucosos.

El principal desafío radica en la generación del banco de datos compuesto por entradas (imágenes de TAC) y salidas (máscaras de segmentación) para entrenar a la red de segmentación. Estas máscaras deben ser creadas manualmente por médicos expertos en asma grave. Debido a que las imágenes de TAC son volúmenes, la tarea de etiquetado manual para generar máscaras de segmentación completas en tres dimensiones resulta extremadamente laboriosa y costosa. Para abordar este problema, se propone dividir los volúmenes de TAC en cortes 2D, reduciendo así la complejidad y el coste del proceso de etiquetado.

Para abordar la complejidad y el alto coste del etiquetado manual en imágenes de TAC, se propone un enfoque híbrido que combina la rapidez de la detección de objetos con la precisión de la segmentación semántica. En lugar de realizar un etiquetado manual completo, donde se requiere delinear el contorno exacto de cada tapón mucoso, los médicos expertos solo tendrán que dibujar cajas delimitadoras alrededor de las áreas de interés. Este proceso es mucho más ágil y reduce significativamente la carga de trabajo. Posteriormente, se utilizará un modelo pre-entrenado de segmentación que, a partir de estas cajas, generará automáticamente las máscaras de segmentación precisas. La combinación de ambos métodos permitirá acelerar el proceso de etiquetado sin sacrificar la calidad ni la precisión, resolviendo así uno de los desafíos más importantes en el análisis de imágenes médicas.

Por último, a partir de las máscaras de segmentación predichas por el modelo, se analizarán características geométricas de interés para la evaluación de los tapones mucosos: grosor, longitud, diámetro, volumen, y número. Estas características, se analizarán en conjunto con variables externas de los ensayos clínicos (agudizaciones, eosinófilos, etc.) con el fin de establecer correlaciones de interés, e incluso, de elaborar un índice de tapones de moco. Dicho índice (*mucus plug score*) en conjunto con las variables extraídas de la máscara, permitirán en una posible Fase II del proyecto evaluar la mejora del paciente (reducción del número de tapones, reducción del índice, etc.).

A continuación, se desarrollan las distintas etapas de la metodología:

(1) Preprocesado de los datos

Las imágenes 3D provienen de distintos hospitales (base de datos teze), donde los datos han sido recogidos con distintos escáneres TAC cuya resolución, intensidad, y calidad, puede variar. Para ello, será necesario realizar un preprocesado exhaustivo [3]:

- Normalización de la orientación: Se convertirán todos los volúmenes a una orientación estándar (por ejemplo, vista axial con el mismo orden de ejes) para que las redes no se vean afectadas por diferencias en la posición del paciente o en la adquisición.
- Homogeneización de la resolución: Aunque los escáneres TAC sean de alta resolución, las máquinas de diferentes fabricantes o configuraciones establecidas pueden generar volúmenes con distintos tamaños de voxels (píxeles en 3D). Para que un modelo pueda aprender de manera consistente y comparar información entre volúmenes, es importante que las estructuras tengan el mismo tamaño relativo en todas las imágenes. Para ello, se realizará un *resample* isotrópico para ajustar todos los volúmenes a un tamaño uniforme mediante interpolación.
- Ventaja de intensidad (windowing): En cada TAC, cada voxel tiene un valor en unidades *Hounsfield* (HU) que representa la densidad del tejido que atraviesan los rayos X. Se aplicará una ventana de intensidad, es decir un subrango de valores HU para resaltar el tejido de interés. En el caso de los tapones mucosos, densidades similares al tejido blando o líquido, que incluye el rango de pulmón y del moco.
- Segmentación de los pulmones (opcional): Para reducir la complejidad, se puede utilizar una segmentación basada en umbrales HU para que la red se centre exclusivamente en los patrones dentro de los pulmones [4].

(2) Etiquetado de los datos

Para reducir el esfuerzo del etiquetado manual de los escáneres TAC, se extraerán cortes axiales 2D de los volúmenes preprocesados. Los cortes serán renombrados de manera anónima para conocer su posición en el escáner, ID del paciente, y centro. Los siguientes pasos secuenciales serán:

- Anotación manual de cajas delimitadoras (bounding boxes): Como se ha explicado previamente, para agilizar el proceso de etiquetado de segmentación, se realizará como si se tratase de un problema de detección de objetos. Los médicos expertos en asma tendrán que etiquetar los cortes 2D mediante cajas delimitadoras. Se utilizará una herramienta de etiquetado *open-source* como *LabelImg*, *CVAT*, o *Roboflow Annotate* (**Figura 1**).
- Segmentación automática: A partir de la imagen TAC y las cajas delimitadoras, se utilizarán arquitecturas tipo *Segment Anything* para obtener la máscara semántica o etiqueta de cada

tapón mucoso. Para ello, se utilizarán modelos *SAM* con distinto grado de complejidad (**Figura 2**).

- **Postprocesado de máscara semántica:** Ajuste de máscaras semánticas obtenidas por *SAM* con operaciones morfológicas (cierre de huecos, reducción de ruido, filtrado por intensidad, etc.).



Figura 1. Ejemplo de proceso de etiquetado manual con bounding boxes con *Roboflow Annotate*.

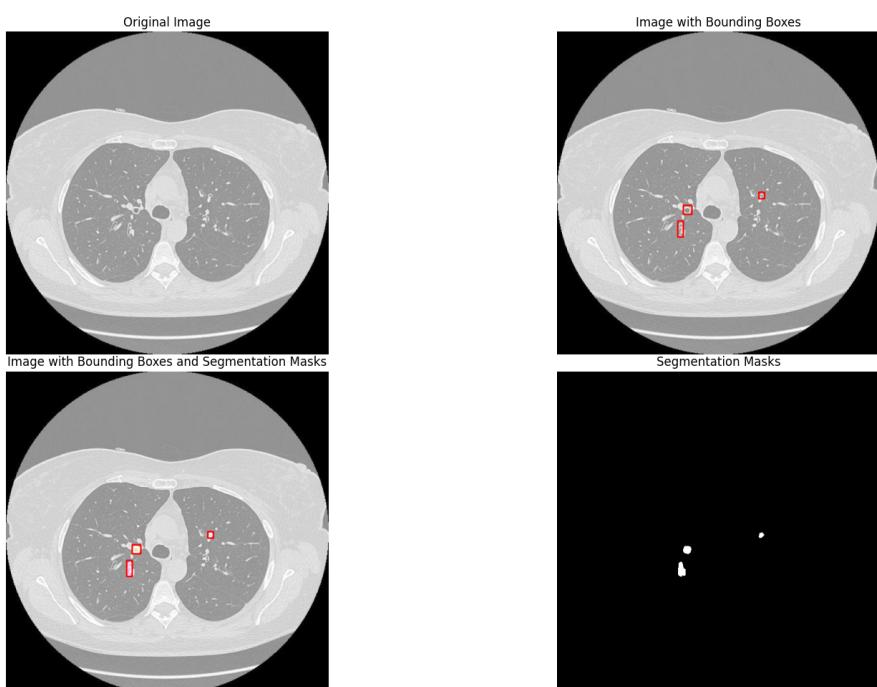


Figura 2. (Arriba-izqda.) Corte axial 2D (Arriba-dcha.) Corte axial etiquetado para un problema de detección de objetos (Abajo-izqda.) Muestra de resultados de segmentación de modelo tipo *SAM* para

cajas delimitadoras (Abajo-dcha.) Máscara de segmentación obtenida automáticamente con modelo tipo SAM.

(3) Entrenamiento de modelos del estado del arte

La segmentación de tapones mucosos en imágenes TAC plantea retos específicos debido a la alta dimensionalidad de los datos, la variabilidad anatómica entre pacientes y la necesidad de mantener coherencia espacial en las predicciones. Existen múltiples tipos de redes de segmentación [5]:

- **Enfoque 2D:** ofrece la ventaja de ser más sencillo de entrenar y computacionalmente menos costoso; sin embargo, puede carecer de coherencia entre cortes consecutivos, lo que afecta la consistencia espacial de las predicciones.
- **Enfoque 2.5D:** mejora la coherencia al incorporar información de cortes vecinos, logrando un equilibrio entre simplicidad y precisión, aunque a costa de un aumento moderado en la complejidad computacional.
- **Enfoque 3D:** garantiza una segmentación volumétrica precisa y una coherencia completa en el espacio tridimensional, pero requiere un alto costo computacional y una mayor cantidad de datos etiquetados en 3D, lo que puede ser un desafío práctico.

Para los tres enfoques se dividirán los datos en 80% para entrenamiento, y 20% para test. Los datos de entrenamiento se utilizarán para que el modelo aprenda las relaciones imagen-máscara, asegurando que dichas combinaciones sean de distintas máquinas y centros para que la red sea capaz de generalizar. Los datos de test se ejecutan con el modelo pre-entrenado para validar los resultados con datos no vistos. Contendrán cortes axiales de pulmones enteros. A continuación, se desarrolla cada enfoque (**Figura 3**):

- Segmentación basada en cortes (2D): Se entrenarán arquitecturas del estado del arte con pares de imágenes-máscaras 2D (principalmente basadas en Unet [6]). Con las arquitecturas pre-entrenadas, se aplicarán a los cortes de test para inferir las máscaras de segmentación.
 - Reconstrucción 3D: Las máscaras inferidas se apilarán para formar volúmenes, aplicando técnicas de suavizado volumétrico para reducir artefactos y mejorar la coherencia entre cortes.
 - Métricas de validación: Se evaluarán métricas de validación entre las máscaras 3D predichas y las anotadas por expertos en la partición de test (*Dice coefficient*,

Intersection over the Union, Hausdorff distance, componentes conectados, etc.).

También, se evaluará el coste computacional (tiempo de inferencia).

- Segmentación basada en cortes con contexto (2.5D): Estas arquitecturas no tratan los cortes 2D como imágenes independientes, sino que lo trata como una imagen RGB donde el canal incluye los cortes adyacentes. Se entrenarán distintas arquitecturas 2.5D con los pares imagen-máscara 2D. A continuación, se aplicará el módulo de reconstrucción 3D y el cálculo de las métricas de validación, de manera análoga, a la aproximación 2D.
- Segmentación volumétrica (3D): Para esta casuística, al banco de datos etiquetado se aplicará la reconstrucción 3D a los pares de corte imagen-máscara. En este caso, se entrenarán redes convolucionales 3D, sin necesidad de reconstruir las máscaras inferidas por los modelos. Por último, se aplicarán técnicas de postprocesado para eliminar artefactos y eliminar áreas fuera de interés. También, se evaluarán las métricas de validación.

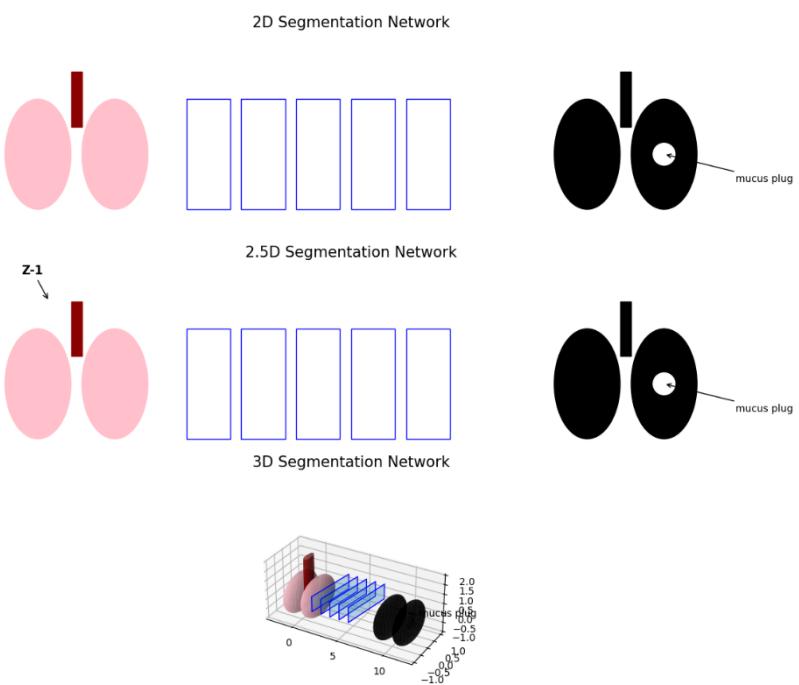


Figura 3. Representación visual ideal de los tres tipos de enfoques que se abordarán. (Arriba) Redes de segmentación 2D (Centro) Redes de segmentación 2.5D donde “Z-1” se refiere a información del corte vecino (Abajo) Redes de segmentación 3D.

(4) Diseño de modelo innovador de segmentación

Tras analizar las métricas de validación de las arquitecturas en los enfoques 2D, 2.5D y 3D, se seleccionará el enfoque más adecuado. Una vez seleccionado el enfoque, se diseñará una arquitectura

con módulos innovadores (mecanismos de atención, capas *transformer*, etc. [7]). El objetivo principal será diseñar una arquitectura que mejore las métricas de validación de los modelos del estado del arte. Para ello, una vez construida la arquitectura se optimizará mediante técnicas como la prueba de distintas funciones de coste, tuneado de hiperparámetros, etc.

(5) Explotación de los resultados para su uso médico

El objetivo de esta sección es doble. Primero, correlacionar distintas variables para descifrar posibles tendencias. Segundo, confeccionar un índice de tapones de moco (*mucus plug score*) [8], que actúe como indicador cuantitativo, a partir de las variables de interés seleccionadas.

- Análisis exploratorio de resultados (EDA) y correlación de variables: El objetivo será correlacionar los parámetros extraídos de las máscaras 3D y las variables externas recogidas durante el ensayo para tratar de extraer patrones de interés.
 - **Máscara 3D**:
 - A partir de las máscaras de segmentación 3D, se determinarán parámetros geométricos para caracterizar a los tapones mucosos: número de tapones de moco, longitud, diámetro, grosor, y volumen.
 - Además, se evaluarán las distribuciones de dichos parámetros geométricos para evaluar si se pueden distinguir fenotipos.
 - **Variables externas**:
 - Información sobre la sintomatología del paciente: cuestionarios ACT y SNOT22 (si presencial de RSCcPN).
 - Pruebas de función pulmonar: espirometrías (capacidad pulmonar) y FeNO (inflamación eosinofílica).
 - Fenotipo de asma.
 - Datos de analíticas: IgE, eosinófilos.
 - Número de agudizaciones e ingresos (12 meses previos).
- Índice de tapones de moco: Tras analizar la correlación de las variables, fruto de las máscaras 3D de tapones mucosos, se propondrá un índice que permita evaluar de forma objetiva la mejoría de un paciente durante un ensayo clínico, tras la administración del fármaco en estudio (Fase II).

TECNOLOGÍAS

El código se desarrollará en lenguaje Python. Las principales librerías para el diseño de las redes de segmentación serán PyTorch y Tensorflow. Para el manejo de las imágenes de TAC, Pydicom, OpenCV, y Pillow. El código se guardará en un repositorio privado de GitHub. El control de versiones de código se realizará con Git. Para mostrar los resultados, del punto (5) de la metodología se utilizará Gradio. Todos los pesos de los modelos entrenados se almacenarán en la nube del Instituto de Física de Cantabria (IFCA). Para el registro de los resultados, se utilizará MLflow. Para el futuro despliegue del modelo en una posible Fase 2 en un entorno en la nube (Microsoft Azure, AWS, o GCP), se trabajará con Docker. Para la gestión de dependencias, con Poetry. Durante la etapa de desarrollo, se utilizarán máquinas (torre y portátil) para la implementación del código, mientras que se utilizará el clúster de GPUs del IFCA para lanzar el entrenamiento de las arquitecturas propuestas.

4.2 Población y muestra: (selección de pacientes, criterios de inclusión / exclusión en caso de ser necesario)

Los estudios de tomografía computarizada (TAC) de tórax que se utilizarán en el proyecto *AIRWAY VISION* procederán exclusivamente de pacientes previamente incluidos en el Registro de pacientes con asma grave en tratamiento con fármacos biológicos, promovido por las Unidades de Asma acreditadas participantes en el proyecto (Código:2024.090; Título Completo: Registro de pacientes con asma grave no controlada (AGNC) que inician tratamiento con un fármaco biológico).

De manera específica, se seleccionarán únicamente los TAC realizados en situación basal, es decir, previos al inicio de cualquier tratamiento biológico. Esto garantiza que las imágenes reflejan el estado estructural "real" de las vías aéreas en pacientes naïve a tratamiento biológico, permitiendo una adecuada evaluación de los fenómenos de obstrucción mucosa y remodelado bronquial inherentes a la enfermedad.

Además:

- Todos los pacientes incluidos cumplen criterios clínicos de asma grave según las recomendaciones internacionales (GINA) y han sido candidatos para iniciar terapia biológica.
- Los TAC seleccionados se obtienen dentro de la práctica clínica habitual, sin ninguna intervención adicional específica para el presente estudio.

Este criterio de inclusión exclusivo de pacientes naïve a tratamiento biológico refuerza la solidez metodológica del proyecto y permite una mejor caracterización del fenotipo estructural del asma eosinofílico grave en ausencia de influencia terapéutica.

4.3 Variables a medir y definiciones importantes: (describir de la manera más detallada posible)

- **Radiológicas:**
 - Puntuación de tapones de moco mediante el *mucus plug score*.
 - Grosor de la pared bronquial (medido en mm).
- **Concordancia:**
 - Comparación de las métricas generadas por el algoritmo de IA con la evaluación manual.

4.4 Estimación del tamaño muestral:

Hasta la fecha, no existe un algoritmo de inteligencia artificial validado específicamente para la detección automatizada de tapones de moco ni para la medición del grosor de la pared bronquial en pacientes con asma grave, por lo que no es posible realizar un cálculo muestral clásico basado en estudios previos.

Por tanto, el presente proyecto adopta un enfoque exploratorio y de prueba de concepto, estableciendo un tamaño muestral de **100 TAC torácicos** como punto de partida razonable y suficiente para el entrenamiento, validación y testeo inicial del modelo de aprendizaje profundo. Este número permitirá dividir la muestra en tres subconjuntos: entrenamiento (70 imágenes), validación (15 imágenes) y test (15 imágenes), garantizando una evaluación interna robusta.

La elección de este tamaño se basa en la experiencia previa en proyectos similares de IA en imagen médica, y en estudios observacionales como el de Duncan et al. (JCI 2018), que utilizó una muestra comparable ($n=146$) para la validación del *Mucus Plug Score*, aunque mediante evaluación manual.

Además, al tratarse de imágenes obtenidas en la práctica clínica habitual de pacientes naïve a tratamiento biológico, procedentes de Unidades acreditadas de asma grave, se garantiza la representatividad clínica y la calidad del dataset.

Este tamaño muestral permitirá generar un modelo funcional y evaluar métricas clave de rendimiento (coeficiente de Dice, sensibilidad, especificidad, concordancia Kappa), sentando las bases para una validación externa en fases posteriores.

4.5 Cronograma: (de ser posible, representar mediante gráfico)

El tiempo total del proyecto se estima en **18 meses (Tabla 1)**. A continuación, se refleja el cronograma según las etapas desarrolladas en la sección de Material y Métodos. El cronograma es a alto nivel según las etapas de la metodología. También, se ha previsto la implementación de un prototipo funcional de la herramienta de IA, que permita su validación práctica y su presentación como solución aplicable en entornos clínicos reales (6).

Tabla 1. Cronograma del proyecto a alto nivel

Fase	Periodo	Actividades principales	Resultados esperados
1. Preparación y gestión	Meses 0-2	<ul style="list-style-type: none"> - Firma acuerdos. - Preparación base de datos. - Selección de TAC de 100 pacientes. - Establecimiento del flujo de trabajo IA. 	Entorno técnico preparado. TAC anonimizados y almacenados.
2. Etiquetado y entrenamiento del algoritmo	Meses 2-8	<ul style="list-style-type: none"> - Etiquetado manual de imágenes por radiólogos expertos (Mucus Plug Score). - Creación del dataset de entrenamiento IA. - Primeros modelos de segmentación. 	Dataset etiquetado. Versión inicial del algoritmo IA.
3. Validación del algoritmo	Meses 8-12	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas de rendimiento: Dice, sensibilidad, especificidad, Kappa, Bland-Altman. - Comparación IA vs lectura manual. - Optimización final del modelo. 	Algoritmo validado con rendimiento satisfactorio.
4. Análisis estadístico e integración	Meses 12-15	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de resultados. - Documentación técnica. - Análisis de aplicabilidad clínica. 	Informe técnico. Resultados definitivos IA.

Fase	Periodo	Actividades principales	Resultados esperados
5. Transferencia, comunicación y publicación	Meses 15-18	<ul style="list-style-type: none"> - Preparación de publicaciones. - Difusión en congresos. - Estrategia de integración clínica (PACS o software propio). - Exploración de protección intelectual. 	<ul style="list-style-type: none"> Publicación científica. Presentaciones. Informe final a IDIVAL.

4.6 Estadística que se pretende aplicar:

- **Pruebas de Concordancia:**
 - Coeficiente kappa y análisis Bland-Altman: Se utilizarán para evaluar el grado de concordancia entre el algoritmo de IA y la evaluación manual de los radiólogos, considerando la posible variabilidad en la localización de los tapones de moco.
- **Métricas de Rendimiento del Algoritmo:** Para evaluar la calidad de la segmentación automática generada por el modelo de IA en comparación con las anotaciones manuales:
 - Sensibilidad (*Recall*): Proporción de píxeles correctamente clasificados como "tapón de moco" sobre el total de píxeles de referencia etiquetados como tales.
 - Especificidad: Proporción de píxeles correctamente identificados como *background* sobre el total de píxeles de fondo.
 - Precisión (*Precision*): Proporción de píxeles clasificados como "tapón de moco" que realmente pertenecen a esta categoría.
 - Coeficiente Dice (*Dice Score*): Métrica principal para segmentación, que evalúa el solapamiento entre las máscaras generadas por el algoritmo y las máscaras de referencia.
 - Área bajo la curva (*AUC*): Se calculará para el rendimiento global del modelo, en tareas de detección y clasificación de regiones con tapones mucosos.
- **Ánalisis Descriptivo:** Se aplicarán estadísticas descriptivas para caracterizar las mediciones radiológicas y las variables clínicas relacionadas:
 - Medias, desviaciones estándar y rangos intercuartílicos para el grosor de la pared bronquial, número y volumen de tapones de moco.

- Distribución de las variables geométricas (longitud, diámetro, nivel bronquial) y su correlación con variables clínicas externas (cuestionarios ACT/SNOT22, pruebas de función pulmonar, eosinofilia, etc.).
- Correlaciones y análisis exploratorio.
- Se aplicarán pruebas de correlación (Pearson o Spearman, según la distribución de los datos) entre los parámetros geométricos de los tapones mucosos y las variables clínicas.

4.7 Potenciales limitaciones identificadas:

A pesar del diseño robusto del presente proyecto, se reconocen algunas limitaciones potenciales:

- **Tamaño muestral limitado:** Al tratarse de una fase piloto con 100 estudios de TC, la capacidad de generalización del algoritmo puede verse restringida. No obstante, se trata de un número adecuado para entrenamiento y validación interna, y se contempla una validación externa en futuras fases.
- **Heterogeneidad de las imágenes:** Los estudios de TC han sido realizados en diferentes centros con protocolos de imagen variables, lo que podría afectar a la homogeneidad del dataset.
- **Dependencia del etiquetado manual:** La fase inicial de entrenamiento requiere anotaciones por parte de radiólogos expertos, lo cual implica una carga de trabajo significativa y podría introducir variabilidad interobservador. Se abordará mediante doble lectura y consenso.
- **Limitaciones de transferibilidad inmediata:** Aunque el objetivo es desarrollar un prototipo funcional, su integración clínica requerirá pasos adicionales de validación reglamentaria y evaluación coste-efectividad, que se abordarán en fases posteriores.
- **Requerimientos técnicos:** El procesamiento de imágenes médicas mediante IA implica infraestructura computacional avanzada. Sin embargo, el proyecto cuenta con acceso

al clúster de GPUs del IFCA, así como recursos informáticos locales, lo que asegura su viabilidad técnica.

Estas limitaciones han sido tenidas en cuenta en el diseño metodológico, garantizando la solidez de los resultados esperables y sentando las bases para futuras aplicaciones clínicas y escalabilidad del algoritmo.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES (*máximo 300 palabras*)

El presente estudio se ajusta a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y a la normativa vigente sobre investigación biomédica y protección de datos, incluyendo el Reglamento General de Protección de Datos (UE 2016/679) y la Ley Orgánica 3/2018, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

Los datos clínicos e imágenes utilizados en este subestudio proceden del registro clínico multicéntrico de pacientes con asma grave, previamente aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de Cantabria. Todos los pacientes incluidos han firmado un consentimiento informado que contempla expresamente el uso secundario de sus datos con fines de investigación.

La presente propuesta se enmarca como una **adenda metodológica** a dicho registro, actualmente en trámite de aprobación por el CEIm, que autorizará el análisis específico de las tomografías computarizadas (TAC) torácicas realizadas a los pacientes **naïve a tratamiento biológico**, y obtenidas en su evaluación basal previa al inicio de cualquier fármaco biológico.

Las imágenes serán almacenadas de forma anónimizada en el **cuaderno de recogida de datos electrónico (eCRD)** desarrollado por la empresa **Pinvestiga**, la misma plataforma empleada en el registro principal y validada por el CEIm. Esta herramienta garantiza el cumplimiento de los más altos estándares de seguridad, trazabilidad y confidencialidad en el manejo de la información.

El algoritmo de inteligencia artificial desarrollado no será utilizado con fines clínicos hasta que se completen las fases de validación y eventual certificación regulatoria. Este estudio se centra exclusivamente en su validación técnica como herramienta de apoyo.

El proyecto se desarrolla en colaboración con instituciones públicas (IDIVAL, IFCA, Universidad de Cantabria), garantizando transparencia, rigor científico y potencial de transferencia. Los resultados serán difundidos en revistas científicas de acceso abierto y en foros profesionales, en línea con los principios de ciencia abierta.

6. POTENCIALES BENEFICIOS Y APLICABILIDAD / RESULTADOS ESPERADOS (*máximo 300 palabras*)

El proyecto *AIRWAY VISION* tiene una clara aplicabilidad clínica, con un alto potencial de impacto en la práctica asistencial de las Unidades de Asma y en el ámbito de la imagen médica respiratoria.

La herramienta de IA desarrollada permitirá automatizar la cuantificación de tapones de moco (*Mucus Plug Score*) y del grosor bronquial en pacientes con asma grave, procesos que actualmente requieren una lectura manual experta y una elevada dedicación de tiempo por parte de los radiólogos. Su implementación permitirá:

- Optimizar los recursos asistenciales (reducción de tiempo de lectura radiológica).
- Estandarizar y objetivar la valoración estructural del asma grave.
- Facilitar la incorporación de nuevos biomarcadores de imagen en los algoritmos de decisión clínica.
- Mejorar el seguimiento y la evaluación de respuesta a terapias biológicas.

Además, el algoritmo desarrollado podrá ser escalable y adaptable a otras patologías respiratorias con afectación estructural bronquial, como la EPOC, las bronquiectasias o la fibrosis quística.

Desde el punto de vista de protección y transferencia, el proyecto generará un software propio, cuya protección mediante derechos de propiedad intelectual o registro específico será evaluada en colaboración con la Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI) del IDIVAL y la Universidad de Cantabria.

La tecnología desarrollada presenta potencial para ser integrada:

- En sistemas PACS hospitalarios.
- Como herramienta de apoyo a la decisión clínica dentro de las Unidades de Asma.
- O incluso como producto software independiente susceptible de transferencia a empresas del sector de imagen médica, IA aplicada a salud o tecnología sanitaria.

El desarrollo de *AIRWAY VISION* posiciona al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y al IDIVAL en la vanguardia de la innovación tecnológica aplicada a la medicina respiratoria, y abre una vía de colaboración público-privada con potencial de escalado y comercialización futura.

7. PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados del estudio serán difundidos mediante una estrategia de diseminación científica y profesional orientada a maximizar su impacto en la comunidad científica y clínica:

- **Congresos científicos:** Se prevé la presentación de los resultados preliminares y finales en reuniones científicas nacionales e internacionales de relevancia en el campo de las enfermedades respiratorias, como el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), el Congreso de la European Respiratory Society (ERS) y el congreso regional de SOCALPAR.
- **Publicación en revistas científicas:** El equipo investigador tiene como objetivo publicar los hallazgos en revistas indexadas revisadas por pares de alto impacto en el ámbito de la neumología, radiología o inteligencia artificial aplicada a medicina. Además, se priorizará la publicación en formato open-access, con el fin de garantizar la accesibilidad y la reutilización de los resultados por parte de otros grupos de investigación.
- **Aplicabilidad clínica y tecnológica:** Los resultados se comunicarán también a entidades interesadas en la integración de soluciones de inteligencia artificial en la práctica clínica, incluyendo empresas tecnológicas del ámbito de la imagen médica, como paso previo a una posible validación externa y transferencia al mercado.

8. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR. Añadir recursos disponibles si los hubiera y que aspectos van a favor de la viabilidad del estudio (*máximo 750 palabras*)

El equipo investigador cuenta con una sólida trayectoria clínica y científica en el ámbito del asma grave y en el desarrollo de soluciones tecnológicas aplicadas a la medicina. Está compuesto por especialistas en neumología de Unidades acreditadas, radiólogos expertos en imagen torácica, y físicos con publicaciones internacionales en inteligencia artificial médica, incluyendo una monografía especializada. Además, el análisis metodológico y estadístico será supervisado por un epidemiólogo de la Universidad de Cantabria con amplia experiencia en enfermedades respiratorias y diseño de estudios clínicos complejos.

Esta combinación de perfiles clínicos, tecnológicos y metodológicos garantiza una ejecución rigurosa, multidisciplinar y de alto nivel científico:

1. Neumólogos especialistas en asma grave: Los investigadores clínicos implicados pertenecen a Unidades acreditadas de asma grave del norte de España, con amplia experiencia en el diagnóstico, manejo y seguimiento de pacientes complejos tratados con terapias biológicas. Todos ellos participan activamente en registros, estudios multicéntricos nacionales e internacionales, y poseen experiencia previa en investigación clínica en asma.
2. Radiólogos expertos en imagen torácica: Se cuenta con dos radiólogos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con experiencia específica en la interpretación de TAC de alta resolución, cuantificación de daño estructural bronquial y aplicación del *Mucus Plug Score*, incluyendo su participación en la lectura manual para entrenar y validar modelos de IA.
3. Epidemiólogo: El equipo incluye un epidemiólogo de la Universidad de Cantabria con una sólida trayectoria investigadora en enfermedades respiratorias, autor de múltiples publicaciones en asma grave y con experiencia específica en análisis de datos clínicos complejos, estudios multicéntricos y validación de modelos diagnósticos.
4. Bioinformático: El proyecto cuenta con el soporte de un bioinformático especializado en el tratamiento de grandes volúmenes de datos biomédicos, análisis de imagen médica y estructuración de bases de datos para IA, garantizando la calidad del preprocesamiento de datos y el pipeline de entrenamiento del algoritmo.
5. Expertos en Inteligencia Artificial aplicada a imagen médica: Destaca la participación de Saúl Cano Ortiz, PhD, Senior AI Data Scientist en *Turing Challenge* y Doctor en Inteligencia Artificial por la Universidad de Cantabria. Su perfil aporta un elevado valor

añadido al proyecto, combinando experiencia académica e industrial en el desarrollo de soluciones de visión artificial, aprendizaje profundo y generative AI. Saúl Cano ha liderado proyectos de IA aplicada a imagen médica e infraestructura, con experiencia en desarrollo de pipelines complejos, integración de modelos en entornos productivos, generación de imágenes sintéticas y segmentación automática. Es autor de varias publicaciones científicas de alto impacto (Q1) y coautor de un libro sobre IA en Medicina, lo que refuerza su liderazgo científico en el campo. Su conocimiento práctico en desarrollo de software de IA, combinado con su experiencia industrial en *Turing Challenge*, permitirá explorar en fases posteriores la adaptación del algoritmo a entornos clínicos reales, facilitando su integración y futura transferencia.

6. Físicos del Instituto de Física de Cantabria (IFCA): Lara Lloret Iglesias, Científica Titular del IFCA, referente en IA aplicada a imagen médica, con más de 20 publicaciones científicas en este campo y autora del libro “Inteligencia Artificial en Medicina”. Su experiencia incluye liderar proyectos europeos de IA, ser directora académica del Máster en Data Science de la Universidad de Cantabria y la UIMP, y supervisar múltiples tesis doctorales sobre IA en imagen médica.

Este equipo multidisciplinar, altamente especializado y cohesionado, permite asegurar la correcta ejecución del proyecto, con impacto clínico, científico y tecnológico tangible.

Financiación:

Se ha solicitado una **beca Inn-Val de innovación (IDIVAL, convocatoria abril 2025) por un importe de 25.000 €**. Esta ayuda cubriría los costes principales del desarrollo del algoritmo. La presente solicitud a **SOCALPAR (hasta 3.000 €)** se plantea como financiación complementaria para difusión científica y otros gastos menores.

9. PRESUPUESTO. Justificar de la manera más detallada posible la cuantía solicitada.

Partida	Detalle	Costo Total (€)
Software y Licencias	Herramientas de procesamiento de imagen y desarrollo de IA (Python, MATLAB, librerías específicas)	2.000
Hardware	Adquisición de un servidor de alto rendimiento con GPU y almacenamiento seguro	5.500
Clúster de GPUs (IFCA)	Tiempo de computación y entrenamiento de modelos en infraestructura de IFCA	1.000
Torre para desarrollo	Estación de trabajo de alto rendimiento para desarrollo local	3.500
Portátil para pruebas	Equipo portátil para pruebas y presentaciones	2.000
Herramienta de Etiquetado	Software especializado para segmentación y anotación manual de imágenes médicas	500
Ánálisis de Imágenes	Digitalización y estandarización de 100 TAC de tórax (20 €/TAC)	2.000
Etiquetado manual	Anotaciones por radiólogos expertos (Mucus Plug Score y segmentaciones)	2.500
Costos de Publicación	Envío y publicación de los resultados en revistas científicas de acceso abierto	3.000
Almacenamiento en nube (IFCA)	Espacio en infraestructura del IFCA para almacenamiento seguro de imágenes y modelos	3.000
Total General		25.000 €

Este presupuesto está diseñado para garantizar el éxito del proyecto, cubriendo todas las áreas críticas de implementación, desarrollo, validación y difusión de los resultados.

10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Dunican EM, Elicker BM, Henry T, Gierada DS, Schiebler ML, Anderson W, Barjaktarevic I, Barr RG, Bleeker ER, Boucher RC, Bowler R, Christenson SA, Comellas A, Cooper CB, Couper D, Criner GJ, Dransfield M, Doerschuk CM, Drummond MB, Hansel NN, Han MK, Hastie AT, Hoffman EA, Krishnan JA, Lazarus SC, Martinez FJ, McCulloch CE, O'Neal WK, Ortega VE, Paine R 3rd, Peters S, Schroeder JD, Woodruff PG, Fahy JV. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Apr 15;203(8):957-968. doi: <https://10.1164/rccm.202006-2248OC>.
- [2] Tanabe N, Shimizu K, Shima H, Wakazono N, Shiraishi Y, Terada K, et al. Computed tomography mucus plugs and airway treestructure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Associations with airflow limitation, health-related independence and mortality. *Respirology.* 2024;29(11):951–61. <https://doi.org/10.1111/resp.14776>.
- [3] N. T. Singh, C. Kaur, A. Chaudhary and S. Goyal, "Preprocessing of Medical Images using Deep Learning: A Comprehensive Review," 2023 Second International Conference on Augmented Intelligence and Sustainable Systems (ICAIS), Trichy, India, 2023, pp. 521-527, doi: <https://10.1109/ICAIS58487.2023.1025046>.
- [4] Ma, J., He, Y., Li, F. et al. Segment anything in medical images. *Nat Commun* 15, 654 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44824-z>.
- [5] Zhang, Y., Liao, Q., Ding, L., & Zhang, J. (2022). Bridging 2D and 3D segmentation networks for computation efficient volumetric medical image segmentation: An empirical study of 2.5D solutions. *arXiv.* <https://arxiv.org/abs/2010.06163>.
- [6] Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. (2015). *U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation*. *arXiv.* <https://arxiv.org/abs/1505.04597>.
- [7] Vaswani, A., Shazeer, N., Parmar, N., Uszkoreit, J., Jones, L., Gomez, A. N., Kaiser, L., & Polosukhin, I. (2023). Attention is all you need. *arXiv.* <https://arxiv.org/abs/1706.03762>.
- [8] Huang BK, Elicker BM, Henry TS, Kallianos KG, Hahn LD, Tang M, Heng F, McCulloch CE, Bhakta NR, Majumdar S, Choi J, Denlinger LC, Fain SB, Hastie AT, Hoffman EA, Israel E, Jarjour NN, Levy BD, Mauger DT, Sumino K, Wenzel SE, Castro M, Woodruff PG, Fahy JV, Sarp FTNSARP. Persistent mucus plugs in proximal airways are consequential for airflow limitation in asthma. *JCI Insight.* 2024 Feb 8;9(3):e174124. doi: <https://10.1172/jci.insight.174124>. PMID: 38127464; PMCID: PMC10967478.

- [9] Venegas Garrido C, Mukherjee M, Svennningsen S, Nair P. Eosinophil-mucus interplay in severe asthma: Implications for treatment with biologicals. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2024;73(3):351-61.
- [10] Lee HN, An J, Lee M, Hwang HJ, Choe J, Yoon J, et al. Assessment of Treatment Response in Patients With Severe Asthma Using Visual and Quantitative Analysis of Chest CT. *Korean J Radiol*. 2024;25(7):673-83.
- [11] Abdalla M, Elalami R, Cho MH, O'Connor GT, Rice M, Horowitz M, et al. Airway Mucus Plugs in Community-Living Adults: A Study Protocol. *J Clin Exp Pathol*. 2024;14(3).
- [12] Tsubokawa F, Koya T, Murai Y, Tanaka K, Tsutsui Y, Naramoto S, et al. Effects of Benralizumab on Three-Dimensional Computed Tomography Analysis in Severe Eosinophilic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(3):243-51.
- [13] Schiebler ML, Tsuchiya N, Hahn A, Fain S, Denlinger L, Jarjour N, et al. Imaging Regional Airway Involvement of Asthma: Heterogeneity in Ventilation, Mucus Plugs and Remodeling. *Advances in experimental medicine and biology*. 2023;1426:163-84.
- [14] Sakai N, Koya T, Murai Y, Tsubokawa F, Tanaka K, Naramoto S, et al. Effect of Benralizumab on Mucus Plugs in Severe Eosinophilic Asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2023;184(8):783-91.
- [15] McIntosh MJ, Kooner HK, Eddy RL, Wilson A, Serajeddini H, Bhalla A, et al. CT Mucus Score and ¹²⁹Xe MRI Ventilation Defects After 2.5 Years' Anti-IL-5R α in Eosinophilic Asthma. *Chest*. 2023;164(1):27-38.
- [16] Ma D, Shi H, Tan C, Zou W, Sun F, Wang K, et al. Quantitative CT Metrics for the Prediction of Therapeutic Effect in Asthma. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(2).
- [17] Chan R, Duraikannu C, Lipworth B. Clinical Associations of Mucus Plugging in Moderate to Severe Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2023;11(1):195-9.e2.
- [18] Tang M, Elicker BM, Henry T, Gierada DS, Schiebler ML, Huang BK, et al. Mucus Plugs Persist in Asthma, and Changes in Mucus Plugs Associate with Changes in Airflow over Time. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):1036-45.
- [19] Svennningsen S, Nair P. Persistent Airway Plugs: A Call for Clinical Recognition and Novel Therapies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):977-8.
- [20] Mummy DG, Duncan EM, Carey KJ, Evans MD, Elicker BM, Newell JD, Jr., et al. Mucus Plugs in Asthma at CT Associated with Regional Ventilation Defects at ⁽³⁾He MRI. *Radiology*. 2022;303(1):184-90.
- [21] Verbanck S. Quantitative Computed Tomography in Asthma: For Good Measure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):885-6.

- [22]** Eddy RL, Svennningsen S, Kirby M, Knipping D, McCormack DG, Licskai C, et al. Is Computed Tomography Airway Count Related to Asthma Severity and Airway Structure and Function? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):923-33.
- [23]** Svennningsen S, Haider E, Boylan C, Mukherjee M, Eddy RL, Capaldi DPI, et al. CT and Functional MRI to Evaluate Airway Mucus in Severe Asthma. *Chest.* 2019;155(6):1178-89.
- [24]** Matsushita S, Yamashiro T, Matsuoka S, Yagihashi K, Nakajima Y. The Association Between Bronchial Wall CT Attenuation and Spirometry in Patients with Bronchial Asthma. *Academic radiology.* 2019;26(7):960-6.
- [25]** Georas SN. All plugged up - noninvasive mucus score to assess airway dysfunction in asthma. *J Clin Invest.* 2018;128(3):906-9.
- [26]** Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest.* 2018;128(3):997-1009.

11. ANEXOS (opcional)

APORTACIÓN DE LAS EMPRESAS QUE PARTICIPAN

El proyecto *AIRWAY VISION* contará con la colaboración de la empresa tecnológica *Turing Challenge*, especializada en el desarrollo de soluciones avanzadas de inteligencia artificial aplicada a entornos complejos, incluyendo análisis de imagen y procesamiento multimodal.

Uno de los físicos del equipo investigador (Saúl Cano Ortiz) desarrolla su actividad profesional como Senior AI Data Scientist en *Turing Challenge*, lo que permitirá aprovechar su experiencia y conocimiento en IA, visión artificial y desarrollo de pipelines de análisis de imagen, enriqueciendo el desarrollo técnico del proyecto.

Aunque la participación de *Turing Challenge* en esta primera fase es de carácter colaborativo y asesor, se prevé que, una vez finalizada la validación del algoritmo de IA, esta empresa pueda actuar como partner tecnológico en una fase posterior orientada a:

- La producción de un software clínico final.
- Su integración en sistemas de imagen hospitalaria (PACS).
- La adaptación del algoritmo a un entorno amigable para el usuario clínico.
- Y el análisis de viabilidad para su posible explotación o transferencia al mercado.

La colaboración con *Turing Challenge* refuerza la capacidad técnica y de innovación del proyecto, garantizando una visión aplicada y orientada a producto desde las fases iniciales de desarrollo, en línea con los objetivos estratégicos de transferencia tecnológica del IDIVAL.