

Biomarcadores digitales de voz en enfermedades neurológicas y psiquiátricas

Jordi A. Matías-Guiu

Resumen

Los biomarcadores digitales (BD) son medidas objetivas y cuantificables de variables fisiológicas y conductuales que son recogidas y evaluadas mediante dispositivos como *tablets*, *apps*, *smartphones*, *wearables*, etc. La voz es un BD emergente, dada la relevancia del habla y el lenguaje en la vida cotidiana y en múltiples enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Se revisan las principales alteraciones del habla y el lenguaje en las demencias, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la depresión y la esquizofrenia, así como el potencial uso de BD en estas enfermedades. Se discuten las principales ventajas y retos sobre la aplicación de BD en el ámbito de las alteraciones del habla y el lenguaje. El análisis automatizado de la voz tiene potencial aplicación en múltiples contextos clínicos. Los avances tecnológicos facilitan la adquisición de datos de voz con una elevada frecuencia e incluso a nivel remoto, lo que puede resultar en exploraciones más ecológicas. Existen dificultades en diferentes aspectos (sistemas de reconocimiento de voz adaptados a pacientes con trastornos del habla y/o lenguaje, ética, procesos de validación) que deben tenerse en cuenta especialmente en el uso clínico.

Palabras clave: Biomarcadores digitales. Inteligencia artificial. Alzheimer. Parkinson. Depresión. Esquizofrenia.

Abstract

Digital biomarkers (DB) are objective and quantifiable measures of physiological and behavioural variables. They could be acquired using several devices, including tablets, apps, smartphones, or wearables, among others. Voice is an emergent DB because of the relevance of speech and language in daily living and a wide range of neurological and psychiatric disorders. We review the main speech and language disorders in dementia, Parkinson's disease, multiple sclerosis, depression, and schizophrenia, and the potential use of DB in these disorders. Main advantages and challenges of DB in the field are discussed. Automated voice analysis may potentially be applied to multiple clinical settings. Technological advances may improve the voice data acquisition with high frequency and remotely, which could imply more ecological assessments. There are several issues, including the adaptation of speech recognition systems to patients with speech or language disorders, ethics, and validation processes, which should be bear in mind before the clinical use of DB.

Key words: Digital biomarkers. Artificial intelligence. Alzheimer. Parkinson. Depression. Schizophrenia.

INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la neurología y la psiquiatría existe actualmente una necesidad urgente de contar con biomarcadores. Se entiende como biomarcador

un indicador medible y cuantificable que se relaciona con un proceso patológico y que puede utilizarse con distintos fines, principalmente diagnósticos o terapéuticos. Los biomarcadores están revolucionando la asistencia e investigación en los últimos

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Clínico San Carlos
Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos
Universidad Complutense de Madrid
Madrid

Dirección para correspondencia:
Jordi A. Matías-Guiu
E-mail: jordimatiassguiu@hotmail.com,
jordi.matias-guiu@salud.madrid.org

años¹. Por ejemplo, en el ámbito de las demencias, la determinación de los niveles de proteína beta-amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo o mediante tomografía por emisión de positrones permite un diagnóstico a nivel biológico, lo que ha supuesto un cambio en su definición². Asimismo, este tipo de biomarcadores permiten la determinación de procesos fisiopatológicos en etapas preclínicas o mínimamente sintomáticas. No obstante, tales biomarcadores suponen con frecuencia exploraciones costosas y/o invasivas, y no permiten una perspectiva longitudinal.

Recientemente, están emergiendo los denominados biomarcadores digitales (BD). Se definen como medidas objetivas y cuantificables de variables fisiológicas y conductuales que son recogidas y evaluadas mediante dispositivos como *tablets*, *apps*, *smartphones*, *wearables*, sensores, etc. En algunas áreas de la medicina ya se están usando en la práctica clínica o en investigación. Por ejemplo, en el ámbito de la cardiología se utilizan acelerómetros para evaluar la actividad física como objetivo en ensayos clínicos³ y dispositivos para detectar la fibrilación auricular mediante *smartwatches*⁴; o, en el ámbito de la endocrinología, en la monitorización de las cifras de glucemia en pacientes con diabetes *mellitus*⁵.

Pese a la creciente disponibilidad de técnicas complementarias, el diagnóstico en neurología y psiquiatría sigue basándose en gran medida en la valoración clínica y el examen físico. Sin embargo, es bien conocido que enfermedades de elevada frecuencia, como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, se diagnostican cuando la enfermedad ya se encuentra establecida, con unos síntomas y signos que suelen ser evidentes en la exploración. Un porcentaje importante de estos pacientes presenta síntomas desde meses o años antes del diagnóstico que muchas veces pasan inadvertidos. El desarrollo de nuevas técnicas que permitan un diagnóstico más precoz es por tanto una necesidad. Asimismo, las medidas actuales (p. ej., la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* [UPDRS] III en la enfermedad de Parkinson o los test cognitivos en las demencias) incluyen elementos que pueden resultar subjetivos al explorador, lo que aumenta la variabilidad interevaluador. Además, la evaluación clínica suele limitarse a un momento puntual, mientras que el rendimiento del paciente puede fluctuar dependiendo de diferentes factores, como el momento del día, la fatiga, las circunstancias de la exploración, etc. La variabilidad y la escasa sensibilidad de estas medidas ha sido también referida como una de las potenciales causas de fracaso de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad en ensayos clínicos⁶. En este sentido, estas limitaciones de los

instrumentos actuales pueden reducirse si disponemos de marcadores que sean objetivos, cuantificables y que puedan permitir evaluaciones con alta frecuencia. Los BD cumplen estos requisitos. Por un lado, se basan en parámetros que son cuantificables, sin dependencia del examinador. Y, por otro lado, suelen basarse en dispositivos que permiten la recogida de datos en periodos prolongados de tiempo (p. ej., las 24 horas del día o varias medidas a lo largo del día), lo que puede incrementar la sensibilidad en la detección de alteraciones y, más importante aún, supone una mejor correlación con la actividad diaria. Es decir, son medidas que pueden ser más ecológicas.

Existen diferentes BD en función del tipo de dato que se extraiga. En esta revisión nos centraremos en los biomarcadores de la voz, incluyendo el habla y el lenguaje. Estos biomarcadores están basados en una metodología que se usa cada vez con mayor frecuencia en la vida cotidiana, por ejemplo, como parte de los asistentes Alexa o Siri, entre otros⁷.

HABLA Y LENGUAJE EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS

La evaluación del habla y el lenguaje supone uno de los aspectos fundamentales en la exploración neurológica. Son elementos esenciales para el ser humano y para la vida independiente. Dado que el habla y el lenguaje se alteran en multitud de enfermedades, su adecuada valoración es esencial en el diagnóstico⁸. Si bien existen enfermedades específicas que cursan de forma relativamente selectiva con alteración del lenguaje (p. ej., la afasia progresiva primaria entre las enfermedades neurodegenerativas), el lenguaje y el habla se alteran de forma más o menos prominente en múltiples procesos. Por ejemplo, entre las enfermedades neurodegenerativas, los pacientes con formas típicas (amnésicas) de la enfermedad de Alzheimer muestran alteraciones semánticas, fonológicas y pragmáticas desde fases iniciales; en la enfermedad de Parkinson idiopática existen alteraciones del habla, incluyendo la fonación, la articulación y la prosodia, así como déficits lingüísticos morfosintácticos (inflexión verbal, generación verbal y comprensión de frases); los pacientes con otros parkinsonismos también muestran alteraciones, como la demencia con cuerpos de Lewy, donde se observa un habla enlentecida, o la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva. También se han descrito alteraciones lingüísticas y del habla en la esclerosis lateral amiotrófica y en la enfermedad de Huntington, entre otras⁹.

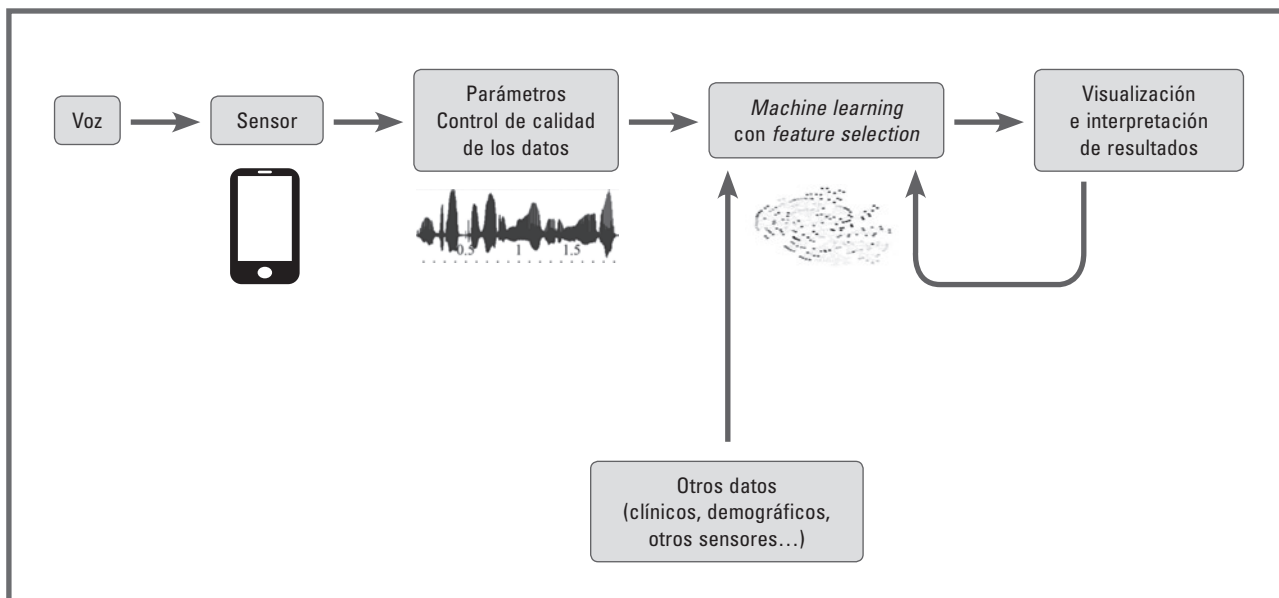


FIGURA 1. Esquema de biomarcador digital de voz. La información de la voz es recogida por un sensor, que puede ir incorporado a un dispositivo electrónico (p. ej., *smartphone*). Los datos son filtrados y procesados, e incorporados a algoritmos de *machine learning*, que pueden combinar con datos de otras procedencias (metadatos, otros sensores, información aportada por el clínico o el paciente, etc.).

Las bases neurológicas de la producción del lenguaje y del habla implican a múltiples redes y centros neuronales, por lo que no es de extrañar que se alteren en múltiples enfermedades y situaciones clínicas. Asimismo, las alteraciones del pensamiento, del ánimo o la motivación tienen su vehículo de comunicación y su repercusión en el lenguaje, por lo que también se pueden observar alteraciones en cuadros psiquiátricos, como la esquizofrenia o la depresión.

PARÁMETROS DE CUANTIFICACIÓN

Existen multitud de parámetros del habla y el lenguaje que pueden cuantificarse y que exceden el objetivo de esta revisión¹⁰. Una de las tareas más utilizadas es el análisis del discurso, bien de forma espontánea o semiespontánea durante la descripción de una lámina o una historia⁹. En los últimos años se han desarrollado técnicas de análisis computarizado basadas en el lenguaje oral (*natural language processing*). Este tipo de técnicas tratan de modelar desde el punto de vista computacional el lenguaje humano y permiten la cuantificación de múltiples aspectos del lenguaje, tanto a nivel segmental como suprasegmental (prosodia, ritmo), que difícilmente son evaluables de otra forma.

Asimismo, los análisis automatizados permiten la extracción de datos de forma rápida, al contrario que otras técnicas de análisis estándar que requieren de una gran cantidad de tiempo. En el lengua-

je pueden distinguirse diferentes propiedades a nivel léxico (p. ej., frecuencia de uso de las palabras, edad de adquisición, imaginabilidad), gramatical (clase gramatical), uso de palabras inespecíficas (p. ej., «esto», «eso»), grado de complejidad sintáctica, coherencia y cohesión en el discurso, etc. También pueden evaluarse otras cuestiones, como la densidad de ideas, o aspectos psicológicos, como las emociones asociadas a las palabras usadas.

Las técnicas de análisis de voz también pueden utilizarse para una «corrección» automática de test cognitivos que impliquen respuestas con contenido verbal de los pacientes, como test de lenguaje o test de memoria¹¹.

Esto puede ser de gran relevancia para agilizar la administración de los test cognitivos, así como para asegurarse de que se utilizan los mismos criterios en la corrección.

Estas técnicas, dado que son capaces de obtener multitud de variables, se combinan frecuentemente con análisis de inteligencia artificial (*machine learning*, *deep learning*) que permiten el aprendizaje de patrones observados en los datos y hacer predicciones (Fig. 1).

ÁMBITOS DE APLICACIÓN

A continuación se revisan los principales marcadores o dispositivos desarrollados y validados en diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento

La enfermedad de Parkinson conlleva alteraciones a múltiples niveles, incluyendo cambios en la voz, el habla y lingüísticos^{8,12}. Por este motivo, la aplicación de este tipo de biomarcadores se ha estudiado en diferentes aspectos de la enfermedad, como el diagnóstico precoz, la monitorización y la respuesta al tratamiento^{13,14}. Se ha observado alteraciones del habla en pacientes con trastorno de conducta del sueño REM (*rapid eye movement*) en riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson, por lo que se ha planteado que podría ser un biomarcador precozmente alterado en el curso de la enfermedad en fases prodrómicas¹⁵. Estas alteraciones podrían incluso detectarse con un *smartphone*¹⁶. Además, ciertos parámetros del habla podrían ayudar al diagnóstico diferencial con los parkinsonismos atípicos^{17,18}.

Por otra parte, en el ámbito de los trastornos del movimiento se han desarrollado métodos para detectar y cuantificar el temblor de la voz. En este sentido, la frecuencia del temblor puede ser un parámetro útil en el diagnóstico diferencial¹⁹.

Demencias

El estudio de pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus fases preclínicas ha sugerido que existen cambios en el discurso que pueden ser útiles en la detección precoz de la enfermedad⁸. En fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer puede detectarse el uso de un léxico constituido por palabras de mayor frecuencia de utilización. Algunos estudios han reportado valores de clasificación adecuados (> 80%) entre enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve y controles, utilizando transcripciones de lenguaje conversacional o de varios test de lenguaje y otros test de contenido verbal²⁰.

En la demencia frontotemporal, y particularmente en las afasias progresivas primarias²¹, se han comunicado algunos estudios que permiten un análisis automatizado (o semiautomatizado) con base en el lenguaje y/o el habla²²⁻²⁴. Existe un estudio preliminar que ha desarrollado un *software* que extrae automáticamente variables lingüísticas y del habla, lo que posibilita la distinción entre pacientes con afasia progresiva no fluente y semántica respecto a controles en > 95% de los casos, y entre no fluente y semántica en un 80%, correlacionándose asimismo con la gravedad, por lo que se ha propuesto para monitorización de la enfermedad²⁵.

Esclerosis múltiple

Aunque tradicionalmente el lenguaje se ha considerado escasamente alterado en la esclerosis múltiple^{26,27}, la disartria sí es un signo frecuente. En este sentido, el análisis acústico automatizado de diferentes parámetros del habla (fonéticos, de articulación, prosodia y disdiadococinesia) se ha planteado como fuente de biomarcadores para evaluar la progresión de la enfermedad²⁸. Del mismo modo, se han desarrollado versiones orales del *Symbol Digit Modalities Test* basadas en el reconocimiento del habla que permiten la administración automatizada del test²⁹.

Depresión y sintomatología neuropsiquiátrica

En relación con la depresión, se han desarrollado dispositivos y algoritmos que permiten la detección y monitorización de depresión y estados de manía^{30,31}. Estos biomarcadores permiten una valoración objetiva que puede complementarse con la valoración subjetiva del propio paciente. Además, se ha propuesto evaluar otros aspectos asociados a la enfermedad, como por ejemplo las alteraciones del ritmo circadiano, el número de llamadas y mensajes como medida de la interacción social, o la movilidad mediante GPS³².

Otro aspecto interesante es el uso del habla como indicador de sintomatología neuropsiquiátrica presente en multitud de enfermedades. Por ejemplo, el análisis automático del habla centrado en aspectos paralingüísticos (prosodia, aspectos temporales) se ha mostrado útil en la detección de la apatía en pacientes con demencia³³.

Esquizofrenia

Los pacientes con esquizofrenia muestran diversas alteraciones, como un aumento de las pausas o cambios en el tono y la intensidad, habiéndose descrito patrones asociados a alteraciones cognitivas, estados emocionales y funcionamiento social. Concretamente, una menor entonación vocal, latencia en las respuestas y un lenguaje empobrecido se relacionan con sintomatología negativa³⁴.

Asimismo, algunos estudios han analizado el contenido del lenguaje como un indicador de un trastorno formal del pensamiento. Por ejemplo, el análisis de conectores lingüísticos de forma automatizada³⁵ o de la densidad semántica³⁶ se correlacionaron con alteraciones en el pensamiento en pacientes con un primer episodio psicótico y riesgo de psicosis.

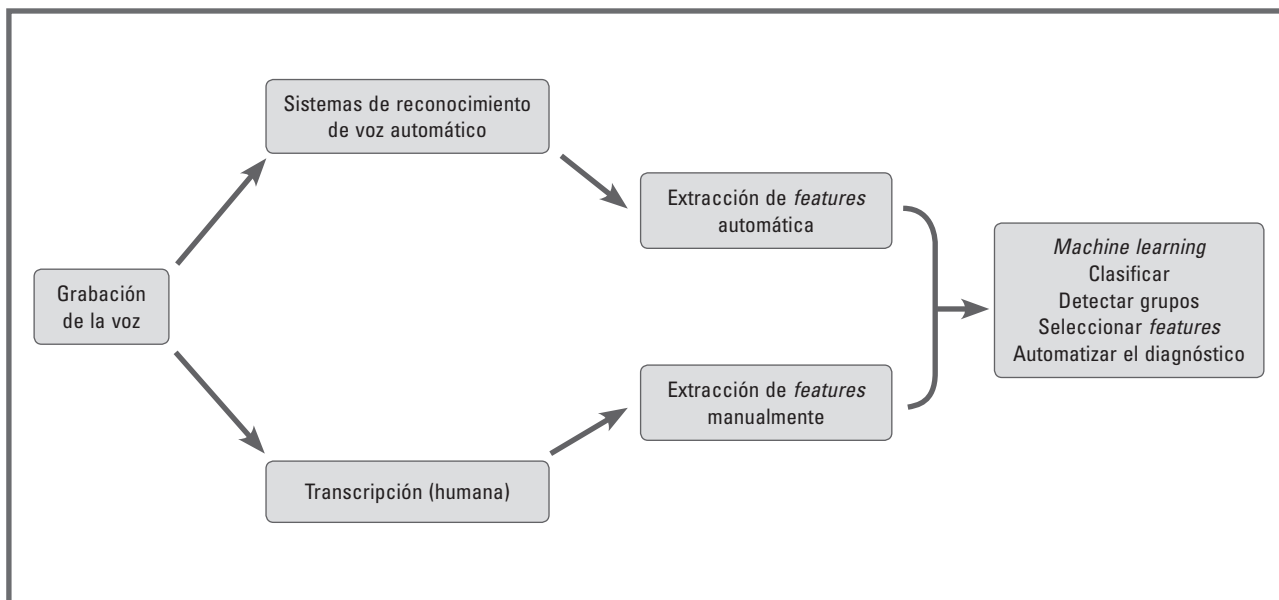


FIGURA 2. Análisis y procesamiento del lenguaje espontáneo con fines diagnósticos. Se muestran los puntos en que es posible la automatización.

DISCUSIÓN

Los BD del habla y el lenguaje representan un avance relevante desde el punto de vista del diagnóstico de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Son biomarcadores emergentes que necesitan todavía someterse a procesos de validación rigurosos. Esto implica demostrar que el dispositivo cumple con los requisitos adecuados y, en caso de que se utilice para fines diagnósticos, con las propiedades diagnósticas necesarias como cualquier otra prueba diagnóstica en medicina. En este sentido, las principales agencias reguladoras (*Food and Drug Administration, European Medical Agency*) han publicado planes y recomendaciones para el desarrollo de tecnología digital^{37,38}. Asimismo, dada la frecuente aplicación de técnicas de *machine learning* para extraer las *features* (características, cualidades) que permiten una clasificación óptima (*feature selection*), es conveniente el uso de muestras de sujetos externos para confirmar la adecuada validez externa del instrumento. Aunque existen múltiples parámetros que pueden extraerse tanto del habla como del lenguaje, dichos parámetros no son específicos de ninguna enfermedad.

Por lo tanto, la aplicación de este tipo de dispositivos en la práctica clínica debería centrarse en responder a preguntas concretas planteadas desde el punto de vista clínico.

Otro aspecto relevante se refiere a los metadatos, es decir, los datos asociados que describen los datos primarios. Por ejemplo, datos acerca del sujeto, momento del día en que se ha recogido el

dato, toma de fármacos, situación o actividad que se encontraba realizando el paciente, etc. Este tipo de datos es fundamental para el manejo de los datos y su posterior análisis³⁹. En este sentido, la decisión de qué metadatos deben ser recogidos puede resultar clave para el desarrollo de un BD. En el caso de la voz, es conocido que tanto el sexo como la edad influyen en múltiples parámetros, y por lo tanto son variables fundamentales que deben considerarse en el análisis.

Una de las principales dificultades es conseguir una transcripción rápida y precisa del lenguaje hablado, especialmente el lenguaje en pacientes con enfermedades que presentan un lenguaje y/o habla alterados.

En este sentido, una parte importante de los estudios utiliza datos de lenguaje ya transcritos manualmente, lo que introduce un factor humano. La transcripción del lenguaje es un proceso arduo y laborioso que dificulta por lo tanto la traslación a la práctica clínica de estos biomarcadores. La transcripción implica además una codificación adecuada de los errores, por lo que es necesaria una elevada especialización en el campo, e inevitablemente puede introducir cierta subjetividad (Fig. 2). En este sentido, los sistemas de reconocimiento automático de voz son una alternativa. Su adaptación a condiciones de enfermedad es uno de los principales retos actuales⁴⁰.

Uno de los problemas del uso de biomarcadores de la voz es la aceptabilidad por parte de los pacientes. El dispositivo debe garantizar una adecuada usabilidad y no debe estimular que el suje-

to modifique su conducta si se quiere utilizar con fines diagnósticos. Buena parte de los estudios utilizan grabaciones obtenidas mientras el paciente está siendo examinado mediante alguna tarea que previamente ha demostrado un perfil favorable en el diagnóstico convencional (p. ej., la descripción de una lámina o una fluencia semántica). En ocasiones esto puede influir en la conducta del paciente, que puede percibir estrés por la propia tarea y la grabación. En este sentido, una de las ventajas teóricas de los BD es la posibilidad de realizar registros continuados mediante *wearables*, que podrían obtener datos más próximos a la vida real. Asimismo, los dispositivos de voz pueden integrarse con otros sensores, realizando evaluaciones multidimensionales.

Por ejemplo, en la esclerosis lateral amiotrófica se ha desarrollado un *smartphone* que incluye, además de la voz, preguntas de la ALSFRS-R (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised*), espirómetro, GPS y acelerómetro, para monitorizar la progresión de la enfermedad⁴¹.

De forma similar, en la enfermedad de Parkinson se han desarrollado varios dispositivos que incluyen análisis de la voz, *finger tapping*, marcha, equilibrio, tiempos de reacción, etc., para el diagnóstico y/o monitorización^{42,43}.

Es de destacar que la mayoría de las investigaciones y herramientas se desarrollan en idiomas extranjeros como el inglés. Esto implica que gran parte de estas herramientas y algoritmos probablemente no sean aplicables al español. Teniendo en cuenta el futuro de estas técnicas y la importancia de nuestro idioma en el mundo, es importante estimular la investigación en este campo en nuestro país y en colaboración con otros países latinoamericanos.

En conclusión, los BD del habla y el lenguaje están cobrando gran relevancia en la investigación en neurología y psiquiatría, permitiendo el análisis y la cuantificación de diferentes aspectos del habla y el lenguaje muy prometedores en el ámbito clínico. La posibilidad de cuantificación y la existencia de múltiples parámetros abren un abanico de potenciales aplicaciones en múltiples contextos clínicos. Los avances tecnológicos pueden permitir la adquisición de datos de voz con una elevada frecuencia e incluso de forma remota, lo que puede resultar en exploraciones más ecológicas.

Existen dificultades y diversas cuestiones por resolver (sistemas de reconocimiento de voz adaptados a pacientes con trastornos del habla y/o lenguaje, aspectos éticos, procesos de validación) que deben tenerse en cuenta, especialmente en lo que al uso clínico de este tipo de BD concierne⁴⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Lozupone M, La Montagna M, D'Urso F, Daniele A, Greco A, Seripa D, et al. The role of biomarkers in psychiatry. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1118:135-62.
- Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol*. 2017;16:661-76.
- Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Eng J Med*. 2015;373:2314-24.
- Isakadze N, Martin SS. How useful is the smartwatch ECG? *Trends Cardiovasc Med*. 2019;S1050-173(19)30149-5.
- Cahn A, Akirov A, Raz I. Digital health technology and diabetes management. *J Diabetes*. 2018;10:10-7.
- Cummings J. Lessons learned from Alzheimer disease: clinical trials with negative outcomes. *Clin Transl Sci*. 2018;11:147-52.
- Manfredi C, Lebacqz J, Cantarella G, Schoentgen J, Orlandi S, Bandini A, et al. Smartphones offer new opportunities in clinical voice research. *J Voice*. 2017;31:111.
- Cuetos F. Neurociencia del lenguaje: bases neurológicas e implicaciones clínicas. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2011.
- Boschi V, Catricalà E, Consonni M, Chesi C, Moro A, Cappa SF. Connected speech in neurodegenerative language disorders: a review. *Front Psychol*. 2017;8:269.
- Cuetos Vega F, González Álvarez J, de Vega Rodríguez M. Psicología del lenguaje. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2018.
- Lauraitis A, Maskeliunas R, Damasevicius R, Krilavicius T. A mobile application for Smart computer-aided-administered testing of cognition, speech, and motor impairment. *Sensors (Basel)*. 2020;20:3236.
- Magee M, Copland D, Vogel AP. Motor speech and non-motor language endophenotypes of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2019;19:1191-200.
- García AM, Carrillo F, Orozco-Arroyave JR, Trujillo N, Vargas Bonilla JF, Fittipaldi S, et al. How language flows when movements don't: an automated analysis of spontaneous discourse in Parkinson's disease. *Brain Lang*. 2016;162:19-28.
- Bayestehtashk A, Asgari M, Shafraan I, McNamara J. Fully automated assessment of the severity of Parkinson's disease from speech. *Comput Speech Lang*. 2015;29:172-85.
- Hlavnicka J, Cmejla R, Tykalova T, Sonka K, Ruzicka E, Rusz J. Automated analysis of connected speech reveals early biomarkers of Parkinson's disease in patients with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sci Rep*. 2017;7:12.
- Rusz J, Hlavnicka J, Tykalova T, Novotny M, Dusek P, Sonka K, et al. Smartphone allows capture of speech abnormalities associated with high risk of developing Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2018;26:1495-507.
- Rusz J, Hlavnicka J, Cmejla R, Ruzicka E. Automatic evaluation of speech rhythm instability and acceleration in dysarthrias associated with basal ganglia dysfunction. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015;3:104.
- Rusz J, Tykalova T, Salerno G, Bancone S, Scarpelli J, Pellicchia MT. Distinctive speech signature in cerebellar and parkinsonian subtypes of multiple system atrophy. *J Neurol*. 2019;266:1394-404.
- Hlavnicka J, Tykalova T, Ulmanova O, Dusek P, Horakova D, Ruzicka E, et al. Characterizing vocal tremor in progressive neurological diseases via automated acoustic analyses. *Clin Neurophysiol*. 2020;131:1155-65.
- Thomas JA, Burkhardt HA, Chaudhry S, Ngo AD, Sharma S, Zhang L, et al. Assessing the utility of language and voice biomarkers to predict cognitive impairment in the Framingham Heart Study Cognitive Aging Cohort Data. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(3):905-22.
- Matias-Guiu JA, García-Ramos R. Primary progressive aphasia: from syndrome to disease. *Neurología*. 2013;28:366-74.
- Nevler N, Ash S, Irwin DJ, Liberman M, Grossman M. Validated automatic speech biomarkers in primary progressive aphasia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;6:4-14.
- Matias-Guiu JA, Díaz-Álvarez J, Cuetos F, Cabrera-Martín MN, Segovia-Ríos I, Pytel V, et al. Machine learning in the clinical and language characterisation of primary progressive aphasia variants. *Cortex*. 2019;119:312-23.
- Farooqi-Shah Y, Treanor A, Bernstein Ratner N, Ficek B, Webster K, Tsapkini K. Using narratives in the differential diagnosis of neurodegenerative syndromes. *J Commun Disord*. 2020;85:105994.
- Balogopalan A, Kaufman L, Novikova J, Siddiqui O, Paul R, Ward M, et al. Early development of a unified speech and language composite to assess clinical severity of frontotemporal degeneration (FTLD) [Internet]. Comunicación presentada en: Clinical Trials for Alzheimer's Disease (CTAD), San Diego, CA, EE.UU.; 4-7/diciembre/2019. Disponible en: https://winterlightlabs.com/docs/ctad_2019_poster_selector_language_composite.pdf
- Matias-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Valles-Salgado M, Oreja-Guevara C, Pytel V, Montero P, et al. Functional components of cognitive impairment in multiple sclerosis: a cross-sectional investigation. *Front Neurol*. 2017;8:643.
- Brandstadter R, Fabian M, Leavitt VM, Krieger S, Yeshokumar A, Sand IK, et al. Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Nov 19;1352458519881760. doi: 10.1177/1352458519881760. Online ahead of print.
- Rusz J, Benova B, Ruzickova H, Novotny M, Tykalova T, Hlavnicka J, et al. Characteristics of motor speech phenotypes in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;19:62-9.
- Patel VP, Shen L, Rose J, Feinstein A. Taking the test out of the SDMT: a proof of concept fully automated approach to assessing processing speed in people with MS. *Mult Scler*. 2019;25:1506-13.
- Faurholt-Jepsen M, Busk J, Frost M, Vinberg M, Christensen EM, Winther O, et al. Voice analysis as an objective state marker in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e856.

31. Antosik-Wojcinska AZ, Dominiak M, Chojnacka M, Kaczmarek-Majer K, Opara KR, Radziszewska W, et al. Smartphone as a monitoring tool for bipolar disorder: a systematic review including data analysis, machine learning algorithms and predictive modelling. *Int J Med Inform.* 2020;138:104131.
32. Reinersten E, Clifford GD. A review of physiological and behavioral monitoring with digital sensors for neuropsychiatric illnesses. *Physiol Meas.* 2018;39:05TR01.
33. König A, Linz N, Zeghari R, Klinge X, Tröger J, Alexandersson J, et al. Detecting apathy in older individuals with cognitive disorders using automatic speech analysis. *J Alzheimers Dis.* 2019;69:1183-93.
34. Parola A, Simonsen A, Bliksted V, Fusaroli R. Voice patterns in schizophrenia: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Schizophr Res.* 2020;216:24-40.
35. Mackinley M, Chan J, Ke H, Dempster K, Palaniyappan L. Linguistic determinants of formal thought disorder in first episode psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2020 Mar 3. doi: 10.1111/eip.12948. Online ahead of print.
36. Rezaei N, Walker E, Wolff P. A machine learning approach to predicting psychosis using semantic density and latent content analysis. *NPJ Schizophr.* 2019;5:9.
37. Digital health innovation action plan [Internet]. US Food and Drug Administration [fecha de consulta: 8/7/20]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/106331/download>
38. EMA experience with the review of digital technology proposals in medicine development programmes [Internet]. European Medical Agency [fecha de consulta: 8/7/20]. Disponible en: https://www.ctti-clinicaltrials.org/sites/www.ctti-clinicaltrials.org/files/ctti_mobiletechnologies_session6-ema-experience_cerreta_july2018.pdf
39. Badawy R, Hameed F, Bataille L, Little MA, Claes K, Saria S, et al. Metadata concepts for advancing the use of digital health technologies in clinical research. *Digit Biomark.* 2019;3:116-32.
40. Mirheidari B, Blackburn D, Walker T, Reuber M, Christensen H. Dementia detection using automatic analysis of conversations. *Comput Speech Lang.* 2019;53:65-79.
41. Berry JD, Paganoni S, Carlson K, Burke K, Weber H, Staples P, et al. Design and results of a Smartphone-based digital phenotyping study to quantify ALS progression. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6:873-81.
42. Zhan A, Mohan S, Tarolli C, Schneider RB, Adams JL, Sharma S, et al. Using smartphones and machine learning to quantify Parkinson disease severity: the mobile Parkinson Disease Score. *JAMA Neurol.* 2018;75:876-80.
43. Chen O, Lipsmeier F, Phan H, Prince J, Taylor K, Gossens C, et al. Building a machine-learning framework to remotely assess Parkinson's disease using smartphones. *IEE Trans Biomed Eng.* 2020 Apr 20;PP. doi: 10.1109/TBME.2020.2988942. Online ahead of print.
44. Liddle J, Burdon M, Ireland D, Carter A, Knuepfer C, Milevskiy N, et al. Balancing self-tracking and surveillance: legal, ethical and technological issues in using smartphones to monitor communication in people with health conditions. *J Law Med.* 2016;24:387-97.