

MEDICINA

ISSN 0120-5498

Vol. 43 No. 4 (135)

www.revistamedicina.net

Octubre-Diciembre 2021

Inteligencia Artificial en Salud



**ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE COLOMBIA**

www.anmdecolombia.org.co

MEDICINA

ISSN: 0120- 5498 • e-ISSN 2389- 8356

Volumen 43 No. 4 (135) Octubre - Diciembre de 2021

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Fundada como Revista Médica en 1873

718 ediciones, 583 de 1873 a 1967; edición No. 135 desde 1978

www.revistamedicina.net - www.anmdecolombia.org.co

Editor Emérito	Alfredo Jácome Roca, MD
Editor	Juan Manuel Anaya Cabrera, MD, PhD Academia Nacional de Medicina de Colombia Carrera 7 No. 69 – 11 Bogotá, Colombia Teléfono: (571) 5550555 revistamedicina@anmdecolombia.org.co
Editora Asociada	Patricia Savino Lloreda, ND, MBA
Editores Invitados	Andrés Cardona Zorrilla, MD, MSc, PhD, MBA Luis Eduardo Pino, MD, MSc, PhD
Comité Editorial	Martalucía Tamayo, MD, MSc Universidad Javeriana, Bogotá Adriana Rojas Villarraga, MD Universidad del Rosario, Bogotá Alberto Gómez Gutiérrez, PhD Universidad Javeriana, Bogotá Carlos Arturo Álvarez Moreno, MD, PhD Universidad Nacional de Colombia, Bogotá Diego Andrés Roselli Cock, MD, EdM, MSc Universidad Javeriana, Bogotá Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD, MBA Universidad El Bosque, Bogotá
Comité Científico	
Martha Lucía Ospina, MD, MSc, PhD Instituto Nacional de Salud, Bogotá	Lucy Gabriela Delgado, MSc, PhD Universidad Nacional de Colombia, Bogotá
Liliana Arias Castillo, MD Universidad del Valle, Cali	Carlos Corredor Pereira, PhD Universidad Simón Bolívar, Cúcuta
Nancy Gore Saravia, PhD CIDEIM, Cali	John Mario González, MD, PhD Universidad de los Andes, Bogotá
Norma Serrano, MD, MSc Fundación Cardiovascular de Colombia, Santander	Luis Alejandro Barrera Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá

Martha D. Mendoza Fernández
Coordinación editorial

Jenny Milena Machetá Rico
Gestión editorial

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

www.anmdecolombia.org.co

Telefax: (571) 5550555

Carrera 7 No. 69-11

Bogotá, Colombia

Revista MEDICINA

www.revistamedicina.net

revistamedicina@anmdecolombia.org.co

Publicación trimestral

Indexada en:

Encolombia.com (Colombia)

BBCS-LILACS (Brasil)

Imbiomed (México)

Latindex (México)

Google Scholar (Estados Unidos)

National Library of Medicine (Estados Unidos)

World Cat OCLC (Estados Unidos)

REDIB (España)

Journal TOCs (Reino Unido)

Hellenic Academic Libraries (Grecia)

Hinari (Suiza)

DOAJ (Suecia)

Sprint knowledge (Rumania)

Biblioteca:

biblioteca@anmdecolombia.org.co

Museo de Historia de la Medicina:

museo@anmdecolombia.org.co

Impresión:

CMYK Diseño e Impresos SAS.

PBX: (571) 3115975

Bogotá, Diciembre 2021

JUNTA DIRECTIVA

2021-2023

Presidente

Germán Gamarra Hernández

Vicepresidente

Gabriel Carrasquilla Gutiérrez

Canciller

Gilberto Rueda Pérez

Secretario General

Gustavo Adolfo Landazábal Bernal

Tesorero

Michel Faizal Geagea

COMISIÓN DE PUBLICACIONES

2021-2023

Patricia Savino Lloreda (coordinadora)

Pedro Ibarra Murcia

Alejandro Casas

Roberto D'Achiardi

Robin Germán Prieto Ortiz

Enrique Ardila Ardila

Elizabeth García

Pío Iván Gómez

Oswaldo Borrás Gaona

«La Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales está llamada a representar los derechos del cuerpo médico; a mantenerle a la altura que le pertenece, tanto por la respetabilidad, como por el número de sus miembros; a afianzar el cumplimiento de sus deberes para con la comunidad, ilustrándose y moralizando el ejercicio de su sagrado ministerio. 'Un periódico es el complemento necesario del pensamiento que ha precedido a su fundación, y ella ha creado por esta razón, la Revista Médica'».

Pío Rengifo, Redactor
Revista Médica, Serie I, número 1.
Bogotá, 2 de julio de 1873



MinEducación
Ministerio de Educación Nacional



Academia Nacional de Medicina

Los contenidos publicados en esta revista son responsabilidad exclusiva de los autores.

EDICIÓN ESPECIAL INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)

Contenido/Contents

Editoriales / Editorials

Editorial IA

Editorial AI

Luis Eduardo Pino..... 491

Introducción / Introduction

ABC de la inteligencia artificial aplicada en la salud

ABC of artificial intelligence applied in health

Marco Anaya, Camilo Rodríguez..... 493

El encuentro entre la medicina y la matemática

The encounter between medicine and mathematics

Jorge Andrés Mejía Rubio, Luis Eduardo Pino V...... 497

Del Ábaco a las redes neuronales o la breve historia de la inteligencia artificial en salud

From abacus to neural networks or the brief history of artificial intelligence in health

Luis Eduardo Pino V., Andrés Eduardo Rico-Carrillo, Alejandro Hernández-Arango 514

Artículos de revisión / Review papers

La inteligencia artificial en oncología: contexto actual y una visión hacia la próxima década

Artificial intelligence in oncology: current status and a vision toward the next decade

Arturo Loaiza-Bonilla..... 527

Tecnologías 5.0 o de perfeccionamiento humano para la medicina

5.0 Technologies for human enhancement in medicine

Alejandro Hernández-Arango 535

Consideraciones curriculares, tecnológicas y pedagógicas para la transición

al nuevo modelo educativo en el campo de la salud soportado por inteligencia artificial (IA)

Curricular, technological and pedagogical considerations for the transition

to the new educational model in health supported by artificial intelligence (AI)

Samuel X. Pimienta, Martha Liliana Mosquera-Martínez 540

Herramientas de soporte para el razonamiento clínico en medicina interna basadas

en inteligencia artificial

Support tools for clinical reasoning in internal medicine based on artificial intelligence

Andrés Eduardo Rico-Carrillo 555

Inteligencia artificial en neumología

Artificial intelligence in pulmonology

Leslie Vargas-Ramírez, Rafael Brango Ayazo..... 570

Estado del arte, ventajas y limitaciones de la inteligencia artificial en epidemiología y salud pública State of the art, advantages, and limitations of artificial intelligence in epidemiology and public health <i>Adriana Beltran, Ana María Urdaneta, Jaime Alberto González</i>	582
Inteligencia artificial y radiología: la disrupción tecnológica en la transformación de un paradigma Artificial intelligence and radiology: technological disruption in the transformation of a paradigm <i>Gabriela Puentes, Emmanuel Salinas Miranda, Gustavo Adolfo Triana</i>	594
Ecosistemas de salud en pediatría Health ecosystems in pediatrics <i>Ledys Izquierdo, Alexandra Jiménez</i>	606
Inteligencia artificial en salud: perspectiva local y regional Artificial intelligence in health: local and regional perspective <i>Alexandra Jiménez</i>	620
Biología de sistemas y computacional en cáncer: de lo básico a la próxima frontera Systems and computational biology in cancer: from the basics to the next frontier <i>Andrés F. Cardona, Luis Eduardo Pino, Erick Cantor</i>	631
Aplicaciones de la inteligencia artificial en la farmacología básica y clínica Applications of artificial intelligence in basic and clinical pharmacology <i>Christos Matsingos, Ana María Urdaneta, Juan Camilo Hernández, Ricardo A. Peña-Silva</i>	652
Caminando a hombros de gigantes: intersección entre la genómica y la IA Walking on the shoulders of giants: intersection between genomics and AI <i>Andrés F. Cardona, Alejandro Ruiz-Patiño, Elvira Jaller, July Rodríguez, Luis Eduardo Pino</i>	668
Índice de temas y autores 2021	680
Miembros de la Academia Nacional de Medicina Members of the National Academy of Medicine	688
Miembros de los Capítulos de la Academia Nacional de Medicina Members of the Chapters of the National Academy of Medicine	689
Miembros de las Academias Regionales de Medicina Members of the Regional Academies of Medicine	690
Asociaciones y Sociedades Científicas afiliadas a la Academia Nacional de Medicina Scientific Associations and Societies affiliated with the National Academy of Medicine	691
Indicaciones para los autores Instructions to authors	692

EDITORIAL AI

Luis Eduardo Pino V.¹

Corre el año 2004, en los bellísimos paisajes del Guaviare me encuentro en un entrenamiento dirigido a los enfermeros de combate o “*Battlefield Lifesavers*”, en conjunto con el Comando Sur de los Estados Unidos, fue entonces cuando la conocí. Uno de los sargentos americanos desplegó algo similar a una antena satelital y nos entregó una especie de minicomputador (en ese momento no existía el concepto de *tablet*). Fueron tres en realidad, uno me lo dio a mí, otro al sargento jefe de mis enfermeros de combate y el otro se quedó con él. Solo 3 años después Steve Jobs entregaría al mundo su Iphone con la primera pantalla táctil, en este caso teníamos teclado. El sargento americano me pidió que ingresara unos datos (en inglés, infortunadamente para mis soldados) en un tipo de chat como el que recordaba de MSN para el momento.

Fueron varias preguntas, relacionadas todas con el caso de un herido simulado en el campo de combate, con quien fuera que estuviera interactuando conocía muy bien el manual del B-ATLS (*Battlefield Advanced Trauma Life Support*). Inicialmente pensé que habíamos establecido comunicación satelital por un sistema de chat con alguien en las oficinas del Comando Sur en la Florida. Entonces el sargento lo dijo: “*Mi teniente, esto es lo que llamamos Inteligencia Artificial, es una especie de robot entrenado en el manual, para ayudar en*

las zonas remotas a nuestros soldados a iniciar el manejo del trauma, directamente en el campo de combate”.

Desde entonces no pude sacarla de mi cabeza, aquella palabra **Inteligencia Artificial** tenía un poderoso sabor a ciencia, pero a una ciencia diferente, a algo que parecía manipulable, y a la vez mágico. Tuvieron que pasar 13 años para que pudiera dedicar mi tiempo al estudio de esa magia. Ese lapso lo utilicé en aprender la medicina profunda desde los campos de la medicina interna, el cáncer, la biología molecular y la economía; pero nunca dejé de pensar en ella. Es fantástico lo que el mundo de la ciencia y tecnología nos ha traído, como está escrito en uno de los artículos de esta edición especial, desde el ábaco hasta las redes neuronales profundas, desde las imágenes hasta el análisis molecular exhaustivo, desde las calculadoras de riesgo hasta los modelos predictivos del aprendizaje automatizado.

Pareciera que todos estos desarrollos son profundamente complejos, inclusive atemorizantes. No me refiero a la experiencia de interactuar con seres artificiales, esto lo hacemos hoy casi a diario, me refiero a lo que hay detrás de los mismos, esa “caja negra” que, entre otras, a los médicos nos genera dudas y desconfianza. Pero, esta evolución a la hibridación del ser humano es indetenible. Si bien el máximo nivel de

1 MD, MSc, MBA. Miembro Fundador de Alpocrates. Departamento de Oncología Clínica, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia. MAIA Healthcare y MedzAlo, Bogotá, Colombia.

automatización al que hoy podremos llegar en salud es al tres, en el cual aún la decisión y el peso de la responsabilidad recae sobre el humano, el desarrollo de sistemas hiperinteligentes, adaptativos y de mejor exactitud nos traerá, ojalá, una época de menores cargas administrativas y más tiempo para dedicarnos a ejecutar las tareas relevantes, aquellas en las que el ser médico es aún irremplazable, en la humanización y la educación de las personas.

Es por esto que, este número especial que la Academia Nacional de Medicina generosamente nos ha facilitado, es la oportunidad para -desde la medicina profunda- traer al escenario de la academia la inteligencia artificial y las tecnologías exponenciales en salud, analizadas desde la transdisciplinariedad, con un profundo enfoque científico y regional. Sea esta la

oportunidad también para agradecerle a todos nuestros autores, especialmente al centro de pensamiento AIpocrates, del cual tengo el honor de ser fundador.

El horizonte de desarrollos es inmenso, la analítica de los datos en salud que nos lleve a niveles de prescripción y sistemas automatizados, las tecnologías de computación cuántica que agilicen y optimicen el análisis de la hipercomplejidad, tecnologías específicas como la robótica y cibernética que lleven a mejorar la calidad de vida del envejecimiento y la discapacidad, megaecosistemas digitales integradores del sector (*healthcare blockchain*) y los nuevos modelos de educación médica digital serán los principales pilares de esta nueva medicina exponencial, a la cual mañana simplemente llamaremos Medicina. ¡Bienvenidos!

ABC DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA) APLICADA EN LA SALUD

Marco Anaya¹, Camilo Rodríguez²

Los temas relacionados con la inteligencia artificial (IA) pueden evocar opiniones diversas. En primer lugar porque nos lleva a plantearnos preguntas profundas, como ¿Qué es la inteligencia? o ¿Cómo podemos medir la inteligencia? En segundo lugar, nos ubica en un espacio fantástico, alimentado en parte por la industria del entretenimiento que vende la idea de un sistema de inteligencia superior capaz de esclavizar la humanidad. El término IA se viene implementando desde la década de 1950. Sin embargo, solo desde finales de la década de 1990 ha tenido un auge considerable en su aplicación, siendo las ciencias de la salud una de las más influenciadas. Se pretende a través de esta revisión derribar los mitos, exponiendo la IA y conceptos relacionados, como *big data*, *machine learning*, *deep learning*, internet de las cosas, para así contar con un panorama de su funcionamiento y su utilidad en la salud.

¿Qué es la inteligencia artificial (IA)?

Se puede definir la IA como los sistemas informáticos diseñados para interactuar con el mundo a través de funcionalidades como la percepción visual y el reconocimiento de la voz e imitar comportamientos intelligen-

tes que concebimos esencialmente como humanos (1). En otras palabras, es un tipo de sistema informático que permite a las computadoras imitar la inteligencia humana (2-3).

Las investigaciones relacionadas con la IA en medicina se han venido desarrollando rápidamente. Se estima que en el año 2016 los proyectos de IA en el sector sanitario atrajeron a más inversores que los proyectos de IA dentro de cualquier otro sector de la economía mundial (4), ofreciendo oportunidades para enfocarse en mejorar los desenlaces clínicos en pacientes e impactando en la reducción de costos generados por los equipos clínicos, y promoviendo modelos predictivos en salud poblacional.

Para que la IA pueda resolver problemas tal como lo hace la mente humana, primero debe combinar una gran cantidad de datos con procesamiento rápido e iterativo y modelar los datos incluyendo la extracción (o ingeniería) de las características de esos datos, permitiéndole al software aprender automáticamente (5,6). Durante esta etapa, el sistema puede procesar una gran cantidad de datos y finalmente entregar un resultado que puede ser un patrón, una clasificación o una predicción (*output*) (6).

1 MD MSc. Colombiana de Trasplantes. Docente Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

2 MD. Médico interno, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Big data

El término *big data* o macrodato, se refiere a una gran cantidad de datos complejos y vinculados disponibles para ser analizados. El punto de partida no es solo la cantidad de datos, sino la calidad de los mismos, ya que de ésta dependerá la calidad información obtenida y de las decisiones que se soportarán con IA (7).

El avance en el desarrollo del internet de las cosas y de los sistemas de registros electrónicos de historia clínica, así como el avance de las ómicas (proteómica, genómica, metabolómica) han dado lugar a una gran cantidad de datos que a su vez soportan “medicina de precisión”. Este enfoque ha mejorado el diagnóstico, la evaluación de riesgos y el tratamiento de múltiples enfermedades, sobre todo en oncología, un área en la que dicha información ya se utiliza en la práctica clínica (8).

Los datos obtenidos de registros clínicos electrónicos tienden a ser heterogéneos y poco estandarizados a diferencia de los datos que se obtienen por imágenes médicas. Por ejemplo, en el registro clínico electrónico podemos contar con datos demográficos, diagnósticos, procedimientos, resultados de pruebas de laboratorio y medicamentos y espacio para texto libre. Es más difícil para los modelos de aprendizaje profundo, reconocer patrones confiables entre información ruidosa que la información estructurada (9).

Este gran volumen de datos e información que se debe registrar, almacenar, acceder, procesar y estructurar, necesita ser analizado y ha abierto la puerta a soluciones que aumentan el poder de procesamiento, una forma de “inteligencia aumentada” denominada analítica de datos o simplemente ciencia de datos (10).

Aprendizaje automatizado (AA)

Dentro de la IA, el campo del aprendizaje automatizado (AA) recoge la capacidad de aprender de la máqui-

na por sí misma, usando grandes conjuntos de datos, de manera supervisada o no supervisada (11). En parte utiliza grandes conjuntos de datos para identificar patrones de interacción entre variables, llegando a descubrir asociaciones previamente desconocidas, generando nuevas hipótesis e impulsando a los investigadores y el uso de recursos hacia las direcciones más fructíferas (9).

Este enfoque enfatiza que el aprendizaje automático o basado en datos, es la tecnología fundamental requerida para procesar de manera significativa datos que exceden la capacidad del cerebro humano para comprender (12,13). La diferencia clave entre enfoques tradicionales y el aprendizaje automático es que en el aprendizaje de máquina un modelo aprende de ejemplos en lugar de estar programado con reglas. Para tarea dada, se proporcionan ejemplos en forma de entradas (llamadas características) y salidas (llamadas etiquetas). Un modelo de aprendizaje automático puede memorizar los patrones predictivos en salud de un gran número de pacientes, de esta manera puede ayudar a los médicos a anticipar eventos futuros a un nivel experto, basándose en información mucho más allá de la experiencia en la práctica de un sólo médico (12).

Una vez los datos son ingresados, el AA ejecuta un algoritmo y como resultado genera más información para resolver un determinado problema. El objetivo de generar más datos se basa en las siguientes técnicas:

- Regresión lineal y polinómica.
- Árboles de decisión.
- Redes neuronales.
- Redes Bayesianas.
- Cadenas de Markov.

Estas técnicas permiten al AA reconocer patrones, extraer conocimiento, descubrir información y hacer predicciones (14).

Los tipos de aprendizaje utilizados por las computadoras se subdividen convenientemente en:

- **Aprendizaje supervisado**
Como los reconocimientos de escritura a mano, dígitos, clasificación de imágenes y documentos (15).
- **Aprendizaje no supervisado**
Modelo predictivo entrenado de manera similar al aprendizaje supervisado, pero la diferencia es que la comprensión se da en datos no clasificados o etiquetados y descubre patrones de ejemplos similares entre grupos de datos (14).
- **Aprendizaje reforzado**
Es un tipo de aprendizaje automático en el que no hay capacitación con datos clasificados o no clasificados; el sistema aprende en un entorno sin información sobre la posible salida, a través de acciones y los resultados obtenidos. En otras palabras, el modelo se refuerza al resolver el problema de la mejor manera (14).

La Tabla 1 enumera algunas de las aplicaciones en las que se ha ido incorporando la IA en distintas especialidades de la medicina:

Tabla 1. Aplicaciones prácticas de la IA en el entorno médico.

Radiología	Identificación de tuberculosis pulmonar en radiografías de tórax (16).
Dermatología	Clasificación de sospecha de lesiones de piel y clasificarlas como benignas o malignas (17).
Oftalmología	Tamizaje de retinopatía diabética a partir de fotografías de imágenes fotográficas de la retina (18).
Patología	Desarrollo de algoritmos para la detección automatizada de cáncer en láminas con una sensibilidad de hasta 92,4% (19).
Radioterapia	Calcular zonas para radioterapia dirigida a zonas patológicas en cabeza y cuello (16).

La aplicación de la IA viene ganando cada vez un espacio mayor. No pretende reemplazar la labor del médico, sino optimizar el funcionamiento de los equipos clínicos al momento de tomar decisiones. Por lo tanto, se hace necesario que los profesionales en el área de la salud conozcan los desarrollos de la IA y su aplicación en los distintos escenarios clínicos, así como la disposición de velar por la calidad del dato que se

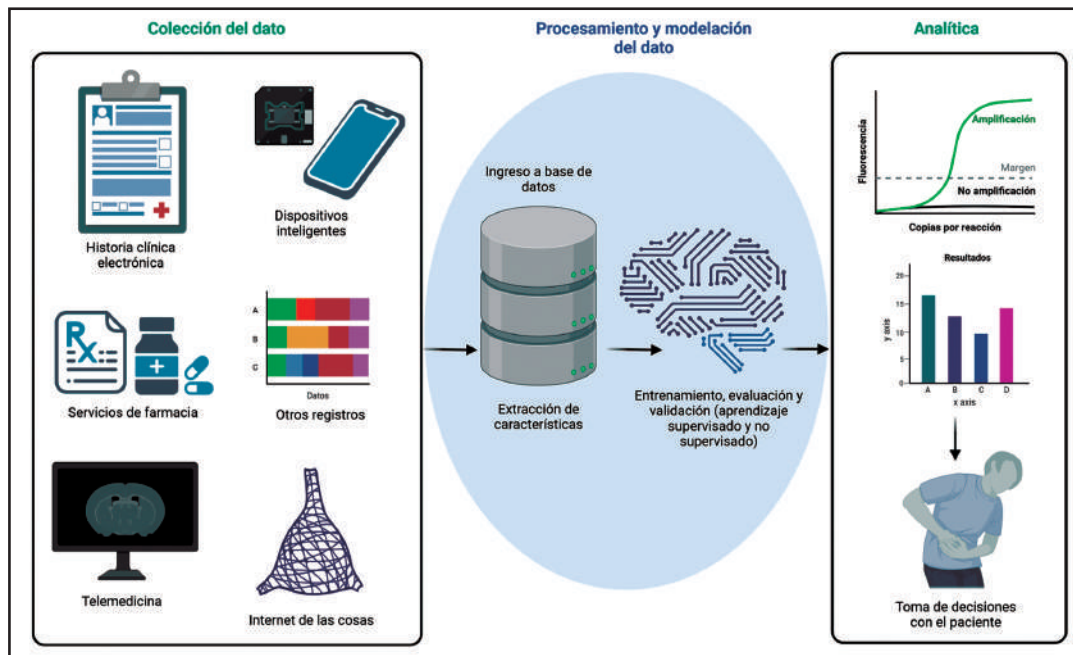


Figura 1. Características de la IA como herramienta disruptiva para una medicina más funcional.

suministra para ser procesado por la computadora y que finalmente soportará la decisión que afectará a muchas personas.

Referencias

1. Servicios sociales para ciudadanos digitales: Oportunidades para América Latina y el Caribe. Cristina Pombo Ravi GuptaMirjana StankovicMai 2018 Inter-American Development Bank.
2. Iftikhar P, Kuijpers M V, Khayyat A, et al. (February 28, 2020) Artificial Intelligence: A New Paradigm in Obstetrics and Gynecology Research and Clinical Practice. *Cureus* 12(2): e7124. DOI10.7759/cureus.7124.
3. Huo Y, Deng R, Liu Q, Fogo AB, Yang H. AI applications in renal pathology. *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1309-1320. doi: 10.1016/j.kint.2021.01.015. Epub 2021 Feb 10.
4. Buch VH, Ahmed I, Maruthappu M. Artificial intelligence in medicine: current trends and future possibilities. *Br J Gen Pract.* 2018 Mar;68(668):143-144. doi: 10.3399/bjgp18X695213.
5. Barzallo S. La inteligencia artificial en medicina. *Rev. Med Ateneo* 2019; 21 (2): 81-94.
6. Galmarini CM, Lucius M. Artificial intelligence: a disruptive tool for a smarter medicine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Jul;24(13):7462-7474. doi: 10.26355/eu-rrev_202007_21915.
7. Lila Rajabion, Abdusalam Abdulla Shaltook, Masoud Taghikhah, Amirhossein Ghasemi, Arshad Badfar, Healthcare big data processing mechanisms: The role of cloud computing, *International Journal of Information Management*, Volume 49, 2019, Pages 271-289, ISSN 0268-4012.
8. Saez-Rodríguez J, Rinschen MM, Floege J, Kramann R. Big science and big data in nephrology. *Kidney Int.* 2019 Jun;95(6):1326-1337. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.048. Epub 2019 Mar 5.
9. Wang F, Casalino LP, Khullar D. Deep Learning in Medicine-Promise, Progress, and Challenges. *JAMA Intern Med.* 2019 Mar 1;179(3):293-294. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.7117.
10. Rico A, Pimienta S. 03 octubre de 202. <https://aipocra-tes.org/2021/10/03/el-flujo-de-informacion-en-un-ambiente-medico/>.
11. García-Fernández, Miguel. (2019). Inteligencia artificial en imagen cardíaca: El futuro ya está aquí. *Revista Argentina de Cardiología.* 87. 491-493. 10.7775/rac.es.v87.i6.16997.
12. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1347-1358. doi: 10.1056/NEJMra1814259.
13. Arias, Víctor, Salazar, Juan, Garicano, Carlos, Contre-ras, Julio, Chacón, Gerardo, Chacín-González, Mar-ricarmen, Añez, Roberto, Rojas, Joselyn, Bermúdez-Pirela, Valmore, Una introducción a las aplicaciones de la inteligencia artificial en Medicina: Aspectos históricos. *Revista Latinoamericana de Hipertensión [Internet].* 2019;14(5):590-600.
14. Rojas, Esperanza Manrique. .Machine Learning: análisis de lenguajes de programación y herramientas para desarrollo. *Revista Ibérica de Sistemas e Tecnologías de Informação; Lousada Iss.* E28, (Apr 2020): 586-599.
15. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation.* 2015 Nov 17;132(20):1920-30. doi: 10.1161/CIRCULA-TIONAHA.115.001593.
16. Buch, V. H., Ahmed, I., & Maruthappu, M. (2018). Artificial intelligence in medicine: current trends and future possibilities. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 68(668), 143–144.
17. Amisha, Malik, P., Pathania, M., & Rathaur, V. K. (2019). Overview of artificial intelligence in medicine. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(7), 2328–2331.
18. Wong TY, Bressler NM. Artificial intelligence with deep learning technology looks into diabetic retinopathy screening. *JAMA.* 2016;316(22):2366–7.
19. Homeyer A, Lotz J, Schwen LO, Weiss N, Romberg D, Höfener H, et al. Artificial intelligence in pathology: From prototype to product. *J Pathol Inform.* 2021;12(1):13.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Marco Anaya
maranatab@gmail.com

EL ENCUENTRO ENTRE LA MEDICINA Y LA MATEMÁTICA

Jorge Andrés Mejía Rubio¹, Luis Eduardo Pino V.^{1,2}

Resumen

El encuentro entre la medicina y las matemáticas va mucho más allá de la modelación estadística o la biofísica. La matemática aplicada en medicina es la fuente principal de los modelos avanzados de analítica, pero a la vez permite optimizar la minería de datos, los métodos de visualización, la algoritmización y posteriormente los razonadores alojados en plataformas de salud. Presentamos en este capítulo un breve resumen de las técnicas matemáticas de mayor uso para la evolución de la medicina computacional y su posterior migración a modelos mecanicistas.

Palabras clave: *Matemáticas; Medicina; Minería de Datos; Modelos de Optimización; Redes Bayesianas; Redes Neuronales; K-means; Análisis Multicriterio; Ecosistemas Digitales en Salud; Reasoner.*

THE ENCOUNTER BETWEEN MEDICINE AND MATHEMATICS

Abstract

The encounter between medicine and mathematics goes far beyond statistical modeling or biophysics. Applied mathematics in medicine is the main source of advanced analytical models, but at the same time it allows optimizing data mining, visualization methods, algorithms and later what is known as reasoners hosted on health platforms. We present in this chapter a summary of the most widely used mathematical techniques for the evolution of computational medicine and its subsequent migration to mechanistic models.

Keywords: *Mathematics; Medicine; Data Mining; Optimization Models; Bayesian Networks; Neural Networks; K-means; Multicriteria Analysis; Digital Ecosystems in Health; Reasoner.*

¹ MBA, MSc Finance. MAIA Healthcare y MedzAlo, Bogotá, Colombia

² MD, MSc, MBA. Miembro Fundador de Alpocrates. Departamento de Oncología Clínica, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

Introducción

El encuentro entre la medicina moderna y las matemáticas es un acontecimiento borroso en la bruma del tiempo. Daniele Bernoulli en 1760 utilizando la tabla de vida de Halley y algunos datos sobre la viruela, demostró que la vacunación era ventajosa si el riesgo asociado de muerte era inferior al 11% (1). Fue este el primer modelo matemático en la historia de la epidemiología. Aparentemente, el hecho de que las matemáticas puedan contribuir a la biología y la medicina no se conoce suficiente. Ciertamente, todo el mundo sabe que la estadística es una herramienta esencial para validar los resultados de la investigación en biología y medicina, pero la mayoría de las veces no creemos que pueda ir más allá. Las matemáticas tienen mucho que decir sobre la comprensión de los seres vivos y sobre cómo se conserva mejor la vida en nuestra civilización.

Abundan los ejemplos, entre ellos el estudio del genoma, la estructura espacial de moléculas vivas (ADN, ARN, proteínas), el estudio de los ecosistemas genéticos de las poblaciones, la filogenética, la epidemiología, la teoría de la evolución, etc. Cabe señalar que no se trata de una aplicación de la matemática (en el sentido de que ya se conocerían las teorías matemáticas involucradas, y que simplemente sería cuestión de utilizarlas), sino de matemática aplicada, porque la interacción entre la medicina y la matemática es una relación compleja con múltiples variables y una dinámica bidireccional que requiere creatividad y capacidad de tender puentes entre las ciencias, un movimiento transdisciplinario. El modelo de Daniel Bernoulli recibió una percepción mixta en ese momento (fue notable y erróneamente criticado por d'Alembert), pero se considera hoy como el texto fundacional de la epidemiología moderna, lo que lo convierte en un pionero del modelado matemático en medicina, que hoy se refiere a materias verdade-

ramente diversas (matemáticas y deportes, por ejemplo), pero es en la investigación del cáncer en el que hemos demostrado que las matemáticas aplicadas tienen mucho más que decir, y aún más con la creciente complejidad de la medicina genómica o de precisión.

La investigación del cáncer se refiere al uso de modelos matemáticos para integrar la complejidad biológica y proporcionar herramientas algorítmicas que optimicen la evaluación de la eficacia de los tratamientos contra el cáncer, al tiempo que se limitan sus efectos tóxicos. La pregunta es bastante simple: para que un medicamento contra el cáncer sea eficaz, el ingrediente activo debe estar presente en la sangre del paciente en cantidad suficiente (intensidad de la dosis), pero muy a menudo estos medicamentos son muy tóxicos por encima de una dosis específica. Por lo tanto, la concentración del fármaco debe mantenerse constantemente entre estos dos niveles: el suficiente para que cause un efecto curativo, pero no demasiado para crear efectos secundarios. Podemos, a partir de un análisis detallado e individualizado, determinar la reacción de cada paciente a la medicación con el apoyo de farmacogenómica (donde este aplique) y modelos predictivos. Esos modelos podrían asignarse a ecosistemas digitales que permitan una farmacovigilancia inteligente.

Si la pregunta es simple, la respuesta es compleja: debemos utilizar matemáticas avanzadas como ecuaciones diferenciales, derivadas parciales o teoría del control para determinar las estrategias óptimas para administrar la medicación. Pero con las matemáticas, también podemos intentar mejorar el sistema general a cargo de brindar una mejor atención médica. El arsenal matemático se liberó con la computación y la era digital. Los inicios de la computadora están íntimamente ligados a las matemáticas. Las primeras máquinas se construyeron para realizar cálculos balísticos o contables. Cuando la informática se convirtió en una disciplina por derecho propio, en los años 1960-1980, también

fue sobre el modelo de la historia de las matemáticas que a su vez comenzó a escribir la propia.

Desde la década de 1960, la historiografía de la informática se ha ido diversificando y enriqueciendo gradualmente en relación con la progresiva diversificación del uso de la computadora. Pero hay que destacar que esta historiografía buscó primero un modelo y legitimidad en la historia de las matemáticas. Si la historia de la informática ha heredado innegablemente la historia de las matemáticas, hoy también podemos plantearnos la pregunta contraria: ¿puede la historia de la informática inspirar la historia de las matemáticas? El nacimiento de la computadora sin duda ha renovado el interés de los historiadores por ciertos aspectos de las matemáticas, como las cuestiones de aproximación y precisión en el cálculo numérico, las apuestas de los recursos de tiempo y memoria necesarios para ejecutar un algoritmo, la organización lógica de complejos programas, etc. Todos estos aspectos no solo ayudaron a organizar la computación en una computadora, sino que también estimularon el desarrollo de nuevas ramas de las matemáticas y la lógica.

Esta capacidad precisa de resolución práctica de problemas, derivada de la evolución de las tecnologías de la información dio origen a la medicina computacional y un nuevo paradigma en las ciencias médicas a la que llamaremos Medicina de Última Generación o NGM por sus siglas en inglés *Next-Gen Medicine*. NGM utilizará una gama completa de herramientas de inspiración matemática, como análisis y aprendizaje automatizado (AA), en un escenario donde la complejidad incremental se debe al tipo de solución requerida. Para poder abordar este nuevo paradigma iniciaremos con el abordaje de los datos, lo que denominamos la pirámide de la complejidad matemática; posteriormente entraremos en los análisis de la hipercomplejidad y finalizaremos con el concepto de razonador y ecosistemas digitales en medicina.

La pirámide de la complejidad matemática

Analítica matemática descriptiva

Este nivel corresponde al de consulta inicial, al ¿qué ocurre? ¿cuántos?, ¿en dónde?, ¿qué tan frecuente? La solución técnica es la presentación de informes. La mayor parte de la industria de la salud está vinculada a este campo de bajo nivel que es completamente lineal. El segundo nivel de análisis descriptivo es una consulta, que es la solución técnica para responder a la pregunta de cuál es el problema. Esto se basa en matemática frecuentista.

Analítica matemática predictiva

En el siguiente grado de complejidad matemática, es posible encontrar enfoques técnicos como sistemas de alerta, simulación, pronóstico y modelado predictivo. Estas soluciones responderán a ¿qué acciones se necesitan, qué podría suceder, qué pasa si estas tendencias continúan y qué sucede a continuación, respectivamente. ¿Qué pasa si, por ejemplo, un factor de riesgo de cáncer específico se elimina de un escenario?

Analítica matemática prescriptiva

Finalmente, el nivel más alto de complejidad matemática consiste en los algoritmos de optimización y algoritmos de optimización estocástica. La optimización responde a cómo lograr el mejor resultado y la optimización estocástica se suma al mejor escenario de resultados, los efectos de la variabilidad. (**Figura 1**). Las decisiones clínicas tienen riesgos de sesgo cognitivo como el del anclaje, la disponibilidad heurística, el efecto marco, el de confirmación etc., los cuales repercuten en los resultados finales y, obviamente, crean ineficiencias en la atención médica. Estos modelos en el escenario de cáncer común, en los que tenemos diferentes tratamientos con desempeño clínico y de seguridad



Figura 1. Niveles de complejidad de la analítica matemática (elaboración propia).

similar, permiten tomar mejores decisiones. El cáncer de pulmón y riñón o el melanoma son hitos de estos marcos.

Un modelo de optimización aplicado a la medicina tiene que definir los valores positivos a ganar, pero también las restricciones (demográficas, supervivencia, supervivencia libre de progresión, eficacia, dimensión económica de efectos adversos entre otras).

Los modelos de optimización aplicados a la medicina se utilizan para mejorar el diseño o el proceso de prototipado de sistemas complejos (2), que requieren el uso de simuladores o pruebas reales para medir su desempeño. Estos simuladores pueden ser de diferente naturaleza: simulaciones digitales de fenómenos físicos (por ejemplo, del tipo de elemento finito) o simulaciones de eventos. A menudo requieren importantes recursos informáticos. Por tanto, es importante aplicar una estrategia de investigación económica en cuanto al número de evaluaciones. Por este motivo lo que se recomienda es el uso de diferentes metodologías de minería y análisis de los datos para tratar el problema de salud específico.

Pero supongamos que el concepto está ahora en el corazón del proceso, el cual manipula grandes volúmenes de datos sin procesar para encontrar conocimiento útil. En ese caso, se trata de la extracción de conocimientos relevantes que conduzcan a la toma de decisiones. Los métodos estadísticos analizan principalmente datos “históricos” elementales de la gestión actual. La minería de datos se centra en los datos que circulan en los sistemas de información de las entidades administrativas, empresas u organizaciones y, a través de ellas, del entorno hospitalario o médico.

Métodos de minería de datos

Los métodos de minería de datos son diversos y los que se elijan deben basarse en varias consideraciones, tales como:

- La tarea para resolver,
- La naturaleza y disponibilidad de los datos y
- El propósito del modelo construido.

Sin embargo, los métodos que se presentan a continuación siguen siendo los más importantes. Cabe

destacar que no existe un método mejor ya que cada uno tiene sus ventajas y desventajas. A modo de resumen son (2):

Métodos de visualización

Permiten realizar análisis exploratorios para identificar patrones, estructuras, síntesis, etc. Estos como su nombre lo indica están basados en gráficos que facilitan la interpretación de los resultados. Los métodos más utilizados son gráficos de estadísticas elementales (media, desviación estándar, varianza), histogramas, nubes de puntos y curvas. Este método es el que usualmente observamos en los tableros de inteligencia de negocios institucionales (BI).

Árboles de decisión

Estas son estructuras que representan conjuntos de decisiones. Estas decisiones generan reglas para la clasificación de la recolección de datos, por lo que es una representación gráfica de un procedimiento de clasificación, que predice variables discretas (3). Los nodos internos del árbol son pruebas sobre los atributos y las hojas son las clases. Por lo tanto, un árbol de decisiones puede verse como un conjunto de reglas que conducen a una clase. Se establece una correspondencia entre un objeto descrito por un conjunto de características (atributos) y un conjunto de clases disjuntas. La hoja de cada árbol denota una clase y cada nodo interno una prueba para uno o más atributos, produciendo un subárbol de decisión para cada posible resultado de la prueba. Un algoritmo apropiado puede basarse en este tipo de estructura que algunos llaman de "IF/THEN".

Redes neuronales

Estos son modelos predictivos que utilizan datos existentes con un resultado conocido para formar un modelo utilizado en la predicción con resultados desco-

nocidos. Una red neuronal consta de grupos de nodos (neuronas) en los que cada grupo de nodos corresponde a una capa. Está formado por al menos tres capas: entrada, media (u oculta) y salida. En la capa de entrada, cada nodo corresponde a una variable predictora. Los valores internos de los otros nodos (de las capas intermedias y la capa de salida) se calculan mediante una función de suma. La capa de salida contiene uno o más nodos y las variables para predecir.

La red puede tener varias capas intermedias (pero solo una entrada y una salida), también llamadas capas ocultas. Cada nodo de la capa j está conectado a todos los nodos de la capa $j + 1$. A cada arco, se le asocia un peso (un valor) W_{ij} ; este es el peso del arco entre el nodo i y el nodo j .

Las redes neuronales son herramientas ampliamente utilizadas para clasificación, estimación, predicción y agrupación. Ellas permiten construir un modelo que predice el valor de una variable a partir de otras variables conocidas llamadas variables predictoras. Si la variable a predecir es discreta (cualitativa), entonces es una clasificación; si es continua (cuantitativa), es una regresión. Los métodos más utilizados son los de redes multicapa *Perceptron* y *Kohonen* (4). No estamos hablando en este contexto de la arquitectura de redes neuronales profundas como las recurrentes (RNN) o las de convolución (CNN) que son más complejas y que se utilizan especialmente en los desarrollos de procesadores de lenguaje natural o en visión de máquina.

Redes Bayesianas

Estos son modelos gráficos probabilísticos. Son un tipo de gráfico acíclico dirigido, en el que cada nodo representa una variable continua o discreta, y los arcos representan una dependencia probabilística entre un nodo y sus padres. Si un arco conecta un nodo Y a un nodo Z , entonces Y es el padre de Z y Z es el descendiente de Y . Cada variable es independiente de las variables con las que no está relacionada. Las variables pueden ser con-

tinuas o discretas. El valor de la dependencia de la probabilidad pondera cada vínculo entre dos variables (5).

Por lo tanto, el valor del arco que conecta Y con Z es P (Z/Y). Las redes bayesianas requieren muchos parámetros para estimar, mientras que, en la mayoría de los casos, la cantidad de datos disponibles es baja. Estas redes fueron utilizadas para la creación de los primeros sistemas inteligentes en medicina a mediados de los años 80's.

Las máquinas de soporte vectorial (SVM)

Estas pertenecen a una clase de algoritmos de aprendizaje inicialmente definidos por discriminación, es decir, la predicción de una variable cualitativa inicialmente binaria. Luego generalizaron a la predicción de una variable cuantitativa. Las SVM se pueden utilizar para resolver problemas de discriminación (es decir, para decidir a qué clase pertenece una muestra) o regresión (es decir, para predecir el valor numérico de una variable).

Método K-ppv (K cercanos)

Este es un método dedicado a una clasificación que puede extenderse a tareas de estimación. El método k-ppv es un método de razonamiento basado en casos. Se parte de la idea de tomar decisiones investigando uno o más casos similares ya resueltos en la memoria y se decide a qué clase pertenece un nuevo caso, examinando los k casos similares a él. Ningún paso de entrenamiento consiste en crear un modelo a partir de una muestra de entrenamiento. Es la muestra de entrenamiento la que conduce al modelo. Está asociado con una función de distancia y una función de elección de clase basada en las clases de los vecinos más cercanos.

El método de K-promedio (k-mean)

El método consiste en dividir los datos en k grupos, k dados por el usuario. Este método comienza con una agrupación aleatoria de datos (en k grupos), luego cada objeto se asigna al grupo más cercano. Después

de realizar la primera iteración, se calculan los promedios de los grupos y el proceso se repite hasta que los grupos se estabilizan. Un ejemplo local de este método es el geovisor de Covid-19 ejecutado por el IETS (6).

Inducción de reglas

Es una técnica que permite la identificación de perfiles, asociaciones o estructuras entre ítems u objetos frecuentes en bases de datos. Es decir, se trata de identificar los elementos que suelen aparecer juntos durante un evento. Esta regla de asociación es una regla de la forma: "Si X e Y entonces Z", una regla cuya semántica puede establecerse: "Si X e Y aparecen simultáneamente, entonces Z aparece". Para considerar y expresar esta asociación en forma de regla, es necesario definir cantidades numéricas que se utilizarán para validar su interés, de ahí: apoyo y confianza. El soporte es la frecuencia de aparición simultánea de los elementos que aparecen en la premisa y la conclusión, a saber: soporte = frecuencia (premisa y conclusión) y confianza = frecuencia (premisa y conclusión) / frecuencia (premisa). Por lo tanto, se privilegian las reglas cuyo apoyo y confianza son suficientemente altos. Los algoritmos más utilizados en este método son Apriori y FP-Growth.

Modelos ocultos de Markov

Los modelos ocultos de Markov de orden 1 o 2 (HMM1 y HMM2) se utilizan para clasificar diferentes datos temporales o espaciales. A diferencia de los algoritmos clásicos que dan una respuesta exacta, estos permiten el aprendizaje automático y se utilizan, por ejemplo, en muchos algoritmos de análisis de secuencias biológicas, ya sea para la detección de genes o la detección de patrones excepcionales.

Regresión lineal (método estadístico)

Es una técnica diseñada para predecir el valor de una variable continua. Su objetivo es definir el mejor modelo que asocie una variable cuantitativa "Salida" con

varias variables predictoras “Entrada”. A esto se le llama ajustar el modelo a los datos. Los modelos lineales son los más utilizados. A esto se le llama regresión lineal. La relación que relaciona una variable que se va a predecir Y con otras variables predictoras (X_i) es una ecuación de regresión a menudo en esta forma:

$$Y = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_p X_p$$

Los métodos más utilizados son la regresión simple y la regresión múltiple. Otro tipo de regresión es la logística, técnica estadística que calcula la probabilidad de un evento a partir de un conjunto de variables predictoras. Pero la regresión logística no siempre converge hacia una solución óptima.

Algoritmos genéticos

Se trata de técnicas de optimización metaheurísticas basadas en los principios de la evolución biológica. No son un método completo de minería de datos y no apuntan directamente a ninguna tarea. Vienen a ayudar en el proceso de minería de datos. Estas heurísticas guían la búsqueda de buenos modelos en un espacio de búsqueda muy grande. Los algoritmos genéticos se basan en principios de selección, cruce y mutación, que son conceptos derivados de la genética. La principal desventaja de los algoritmos genéticos es el tiempo de ejecución, que es bastante largo. No hay garantía de que la solución óptima al problema en cuestión se obtenga en un tiempo finito, y su complejidad aumenta con el número de reglas utilizadas.

Descubrimiento de conocimientos a partir de datos (KDD)

Con la digitalización de datos de diferentes departamentos hospitalarios, los médicos necesitan combinar datos de todas estas áreas para deducir nueva información que les permita diagnosticar casos que presentan

ciertas complejidades (8); este cruce de datos se llama: Extracción de conocimientos a partir de datos (KED) o Descubrimiento de conocimientos a partir de datos (KDD). Este concepto de KDD se remonta a 1989, pero las primeras conferencias sobre el tema se presentaron en 1995. Este concepto surgió con la explosión de la información almacenada tras importantes avances en los métodos de procesamiento y medios de almacenamiento. Por lo tanto, KDD tiene como objetivo descubrir información valiosa entre grandes cantidades de datos que pueden ayudar a comprender los datos o predecir el comportamiento futuro de esos datos. La minería de datos, que es la operación clave del proceso KDD, ha utilizado desde entonces varias herramientas estadísticas y de inteligencia artificial para lograr sus objetivos. Está en la intersección de muchas disciplinas, como el aprendizaje automático, las tecnologías de bases de datos, la estadística, la representación del conocimiento, la inteligencia artificial, los sistemas expertos, etc.

En su extensión a otras disciplinas, encontramos el KDD médico, que se basa en la noción de cruce de datos médicos para ayudar al profesional de la salud a comprender y cuidar a un paciente –como encontrar y explicar las causas y el efecto de un fármaco para promover un tratamiento específico o validar la eficacia de un fármaco–.

En un proceso KDD, hay diferentes partes interesadas, incluido el usuario, el experto en minería de datos, el analista de datos y el analista del dominio de la aplicación, sus perfiles son:

- El usuario es la persona a la que está destinado el sistema KDD. En la mayoría de los casos, el usuario aparece como un experto en la materia y tiene ciertas nociones sobre la minería de datos que le permiten interactuar en las diferentes etapas del proceso,
- El experto en minería de datos es la persona que configura el proceso KDD. A menudo es asistido por el usuario y el analista de datos,

- El analista de datos se encarga de seleccionar y transformar los datos para prepararlos para el proceso,
- El analista de dominio es un experto que puede analizar los resultados para validarlos.

En algunos procesos KDD, solo se hace referencia al usuario, lo que implica que el usuario cumple varios roles (3).

La tarea representa la meta u objetivo de un proceso KDD. En la práctica, se distinguen dos grandes familias de tareas realizadas en KDD: descripción y predicción (5).

- La descripción se centra en la búsqueda de características generales relacionadas con los datos buscados, estos son patrones (modelos, diagramas o reglas) que describen estos datos, deben ser comprensibles e interpretables por el usuario,
- La predicción consiste en utilizar atributos de la base de datos para predecir valores futuros o desconocidos de otras variables.

Formalmente, la minería de datos se considera el paso central en el proceso KDD. Para ello, se utilizan algunos de los métodos previamente descritos. Dentro de los métodos usuales que utiliza el KDD tenemos el agrupamiento, la estimación (K-means por ejemplo), la predicción (redes neuronales por ejemplo), la búsqueda de asociaciones, el análisis de excepciones y desviaciones y los procesos de visualización (selección de subespacios, planeación y herramientas gráficas). Por razones de extensión no se profundizará en una de ellas.

Las fases del Proceso KDD son: Selección de datos, preprocesamiento (limpieza, transformación y reducción), transformación (agregación, generalización, normalización, adición de atributos), procesamiento, validación, evaluación y presentación.

Una de las fases más importantes es la de validación. Esta puede realizarse en forma estadística o por experiencia. La primera se ejecuta mediante técnicas de la estadística clásica y la segunda mediante pares expertos en el área problema. Estos expertos juzgarán la relevancia de los resultados producidos. Por ejemplo, en el campo médico, la razón extraída debe ser fácil de entender; para ello, una primera validación debe ser realizada por un perito médico que juzgará antes la comprensibilidad del motivo.

La validación completa de un sistema basado en KDD se trata entonces de asegurar la adecuación entre el conocimiento modelado en la base de conocimiento y el conocimiento del experto, este es el paso esencial de un proceso clínico-matemático integrador que nosotros llamamos arquitectura biodigital (7).

Debido a la importancia de la validación de expertos para los métodos de minería de datos, así como los de analítica incluyendo el KDD, se describirán los principales métodos para la misma.

- a. Validación mediante el examen de los resultados obtenidos de la base de conocimientos: Permite medir la adecuación entre el conocimiento real y su modelado comparando los resultados del sistema y los del experto en un conjunto de problemas que constituyen un conjunto de pruebas. En este tipo de validaciones, se asume que el experto tiene una descripción del mundo real en forma de un conjunto de problemas característicos acompañados de sus soluciones.

Para este tipo de validación, se utilizan muchos métodos, como retención, submuestreo aleatorio, validación cruzada y *Bootstrap* (8). Sin embargo, las métricas de rendimiento se pueden utilizar para analizar modelos predictivos. Se basan en cuatro valores de la matriz de confusión resumidos como verdadero positivo (TP), falso positivo (FP), verdadero negativo (TN) y falso ne-

gativo (FN). Además, en otro nivel de verificación, la evaluación del rendimiento de toda la prueba se estima mediante la tasa de error y se calculará utilizando medidas de error comunes. Por lo tanto, se utiliza sensibilidad (sensibilidad) y especificidad (precisión).

- b. Validación mediante el estudio de la consistencia de la base de conocimientos.

La detección de inconsistencias en una base de conocimiento supone que se da en un modelo conceptual del mundo real para el estudio de la consistencia. Este modelo puede considerarse más explícito que el conocimiento resultante de la base de conocimientos. Con la ayuda de este modelo, podemos juzgar la consistencia de la base de conocimientos sin recurrir a un experto.

Aplicaciones en la gestión de la decisión médica

Campos de acción de la minería y analítica de datos en medicina

La medicina se ha volcado hacia la minería de datos debido a la inmensa cantidad de datos acumulados a lo largo de los años en grandes bodegas. Por lo tanto, la contribución de la minería de datos en medicina ha sido sustancial, principalmente a través de la provisión de herramientas específicas para analizar datos médicos para el apoyo a la toma de decisiones (9). Además, resulta fascinante encontrar relaciones interesantes entre entidades, como el vínculo que puede existir entre la toma de un fármaco y un efecto secundario, para deducir los efectos adversos de este. Por lo tanto, la minería de datos ha resultado ventajosa en muchos estudios y sistemas de apoyo al razonamiento clínico en diferentes esferas a saber:

En el diagnóstico

La búsqueda de pacientes que puedan ser sometidos a regímenes terapéuticos bien definidos es una de las

primeras aplicaciones para estos métodos. La categorización de pacientes se realiza para orientar a los pacientes por grupos. La búsqueda de factores de riesgo para patologías específicas como el cáncer se realiza a partir de datos de estudios epidemiológicos, con la elección de un tratamiento adecuado e individualizado. Con esta idea, Mokeddem presentó un nuevo enfoque para el diagnóstico de la enfermedad coronaria, este nuevo método se basa en algoritmos genéticos y la clasificación bayesiana (10).

En el tratamiento

La asociación de fármacos con sus efectos secundarios en una categoría de pacientes es una tarea que se abordó muy temprano en la minería de datos médicos [Prather y colaboradores, 97]. También se abordó la búsqueda de una asociación entre el tratamiento y una sintomatología determinada, seguida de un estudio sobre los efectos adversos (11). Por ejemplo, en la predicción de enfermedad cardiovascular en un paciente determinado (12). Algunos médicos necesitan seguir las categorías de los pacientes para promover los tratamientos más apropiados para ellos (13).

En la predicción clínica

Actualmente existen múltiples modelos de este tipo. Localmente, por ejemplo, usamos una red neuronal para la predicción de la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, en una institución colombiana, y otro modelo similar para estimar la supervivencia en pacientes con este mismo diagnóstico, pero con mutación en el gen EGFR (14). Logette y colaboradores desarrollaron un modelo de predicción por machine learning respecto a niveles de glucosa en suero y progresión en la severidad de Covid-19 (15). Luo y colaboradores, usaron modelos de DL/ML con procesadores de lenguaje natural para predecir pacientes con síntomas crónicos, en su caso todos a partir de datos estructurados y no estructurados (16).

En la hipercomplejidad

Una gran parte de los problemas de decisión se caracteriza por la diversidad de puntos de vista que a menudo son contradictorios y miden las cosas de manera diferente. Además, hay muchas situaciones concretas en las que las consecuencias son lo suficientemente complejas como para que una sola función objetivo (un solo criterio) no pueda capturar toda la información necesaria para la comparación global de acciones (soluciones). La resolución de este tipo de problemas debe tener en cuenta simultáneamente todos los puntos de vista que el decisor considere relevantes y varios criterios: este es el análisis multicriterio (MCDA).

A finales de los años sesenta nació este paradigma, que aglutina gran parte de las nociones de optimización de criterio único. Los investigadores en este nuevo modo de razonamiento están desarrollando nuevas formas de trabajar para resolver problemas de toma de decisiones de un nuevo tipo que son diferentes al paradigma de criterio único. Sin embargo, surgen nuevas preguntas, sobre el cómo sopesar los criterios y cómo agregarlos. De hecho, el paradigma multicriterio se caracteriza por un patrón de pensamiento que considera varios criterios que deben ser considerados en el proceso de toma de decisiones. Este paradigma encuentra su justificación en la observación que es muy difícil, si no imposible, optimizar todos los puntos de vista desde los que el decisor toma su decisión. A partir de ahí, intentamos desarrollar modelos más o menos formalizados para mejorar, facilitar y apoyar al tomador de decisiones en todo el proceso de toma de decisiones. Todos los métodos y modelos desarrollados en análisis multicriterio tienen un objetivo común que es ayudar al decisor a elegir que le satisface e integrarlo en un proceso de toma de decisiones, ofreciéndole la posibilidad de avanzar hacia una solución (17).

Un problema clínico de decisión de criterio único es usualmente de este tipo:

Optimizador= $\{g(x) : x \in A\}$ donde:
A es el conjunto de acciones admisibles y
g es la función de criterio para optimizar.

Este modelo generalmente refleja un problema bien estructurado y matemáticamente bien definido, que se impone tanto al tomador de decisiones como al alumno, por ejemplo:

Optimizador= $\{Price(x) : x \in A\}$

Cuando las acciones potenciales de un problema de decisión no son evaluadas por un solo criterio, sino por un conjunto de criterios denotados por $g^1, g^2, \dots, g^n$, y que el tomador de decisiones desea optimizar simultáneamente, el problema presentado entonces será uno de la siguiente forma:

Optimizador= $\{g^1(x), g^2(x), \dots, g^m(x) : x \in A\}$

La principal dificultad de un problema multicriterio es que es un problema sin una solución objetiva. En general, no hay acción mejor que todas las demás, y simultáneamente en todos los criterios. El concepto de solución óptima, un postulado básico del enfoque de criterio único, por lo tanto, no tiene sentido en un contexto de criterios múltiples. Por lo tanto, se trata de ayudar al tomador de decisiones a avanzar hacia una acción de compromiso (18).

Pero las decisiones clínicas distan mucho de ser simples, por lo que aparecen como una multiplicidad múltiple, por lo que vamos a abordar este problema desde el análisis multicriterio.

Dada la complejidad de las diversas situaciones en las que los seres humanos están llamados a decidir, se proporcionan uno o más criterios en un entorno a veces aleatorio. El decisor no puede evaluar correctamente un problema para solucionarlo, sobre todo si entran en juego varios parámetros para evaluar la situación

y decidir una acción (solución), lo que significa que el tomador de decisiones elige el análisis multicriterio porque el tomador de decisiones no puede hacer una evaluación teniendo en cuenta varios parámetros a veces contradictorios. Esto “va más allá” de estas capacidades mentales. Sin embargo, recurre a la MCDA para que le ayude a hacer esta “combinación” de opciones utilizando métodos probados y puede proporcionar cálculos combinatorios o, a veces, recursivos para obtener la mejor opción. Entonces, el objetivo es encontrar la solución óptima si podemos decir los siguientes parámetros: el problema, las respuestas esperadas y los criterios de evaluación en los que se basa para encontrar una solución (18).

El Paradigma Multi-Criterio

Muchos enfoques abordan problemas de decisión. Las técnicas clásicas (utilidad, teoría de juegos, análisis costo-beneficio, programación matemática, etc.) han ayudado a abordar problemas de decisión optimizando un objetivo (costo, distancia, etc.). La ayuda para la toma de decisiones de criterios múltiples pareció abordar varios problemas de decisión (elección, clasificación, orden, etc.) utilizando criterios y las preferencias de los tomadores de decisiones. Este enfoque procede tanto del uso de un enfoque junto con otros métodos prácticos para resolver los problemas de decisión, entre ellos:

El de la acción

Es una representación del elemento de solución que contribuye a la decisión; por ejemplo, la compra de un producto determinado o la elección de un sitio para construir una clínica constituyen acciones. Cuando las acciones son exclusivas, usamos el término “variante”. El propósito de las acciones potenciales es delimitar el campo de posibles soluciones. Podemos mostrar dos tipos de acciones potenciales: acciones reales y acciones ficticias. El primero corresponde a una realidad que el tomador de decisiones puede comprender; por ejemplo, un tratamiento con osimertinib es una acción

real. Sin embargo, es posible que queramos considerar medidas que no se correspondan con ninguna realidad existente pero que nos permitan informar decisiones; son acciones ficticias. Estas servirán de base para realizar comparaciones. Si nos mantenemos en la industria farmacéutica, podemos decir que un “tratamiento contra el cáncer” o un “medicamento para el carcinoma de células no pequeñas” son acciones ficticias.

El del criterio

Schärlig propone la siguiente definición para lo que conocemos como criterio: “Es un punto de referencia contra el cual se mide la consecuencia de una acción, en otras palabras, un criterio expresa más o menos las preferencias del tomador de decisiones en relación con un atributo dado” (19).

Una sola acción puede contribuir al mismo punto de vista. Por ejemplo, un automóvil de clase A se puede definir como el medio para modelar un punto de vista. Sin embargo, varios aspectos desde la perspectiva de la comodidad de un automóvil deben considerar diversos aspectos como la suspensión, el agarre a la carretera, el nivel de ruido, etc. Un criterio es entonces una función g definida sobre A y que toma sus valores en un conjunto R completamente ordenado, donde $g: A \rightarrow R$, y que representa las preferencias del decisor según el punto de vista. Luego distinguimos varios tipos de criterios: el criterio verdadero, el pseudo criterio, el cuasi criterio. Por tanto, cada acción a de A estará representada por un vector $(g_1(a), \dots, g_n(a))$ al que llamamos vector de rendimiento. El conjunto A de acciones estará representado por una matriz denominada matriz de desempeño. Por tanto, estas existen en diferentes tipos de criterios: el criterio real, el pseudocriterio, el cuasicriterio y el precriterio.

El de los pesos ponderales

En el análisis multicriterio, es bastante común que el tomador de decisiones piense que un criterio es más

importante que otro por varias razones, incluidas las preferencias personales. Llamamos ponderación o peso ponderal (w) al concepto que mide la importancia relativa entre criterios tal como los ve el tomador de decisiones. Sin embargo, esta medida no siempre la determina fácilmente quien toma las decisiones. Deben reflejar los puntos de vista de los diferentes actores involucrados en la toma de decisiones. Este último “se basa en un sistema de diferentes percepciones, valores y opiniones para explicar sus preferencias. En varios métodos de ponderación, algunos criterios pueden influir en gran medida en el resultado final del análisis. (Eastman y colaboradores)

Una de las mayores dificultades que se encuentra en la resolución de problemas de criterios múltiples es asignar ponderaciones a diferentes criterios que conducen a la toma de decisiones, especialmente cuando el número de criterios es suficientemente alto (20).

Por las dificultades anteriores, los decisores usualmente deben migrar a construir matrices de desempeño. En este tipo de matrices, para cada acción considerada y para cada criterio, se estima un umbral de preferencia (p), indiferencia (q) y un umbral de veto (v). A cada criterio se le asigna un peso (w) que refleja su contribución a la decisión final. Los resultados del análisis de consecuencias se presentan en una matriz de desempeño, también llamada matriz de evaluación o matriz de juicio.

El problema puede verse como una orientación de la investigación que se adopta para un problema de decisión particular. Expresa los términos en los que el decisor o investigador plantea la pregunta y traduce el tipo de solución que desea obtener. Es posible distinguir tres preguntas básicas, cuyas características se resumen a continuación. Por tanto, cualquier problema de toma de decisiones multicriterio debe necesariamente reducirse a una de ellas, luego tenemos los problemas de: elección, clasificación, arreglo y descripción, respectivamente, anotados, $P\alpha$, $P\beta$, $P\gamma$ y $P\delta$ (21).

Problema de elección ($P\alpha$)

Consiste en seleccionar un subconjunto lo más pequeño posible del conjunto de acciones A , que contiene las mejores acciones. Lo ideal es conseguir una mejor acción. Pero debido a la naturaleza conflictiva de los criterios, es mejor proporcionar al tomador de decisiones algunas acciones que representen diferentes variaciones de la “mejor acción”. Formalmente, el resultado de este tipo de situación de toma de decisiones es un subconjunto A . Ejemplo: elegir la mejor ruta para que una ambulancia llegue al hospital.

Problema de clasificación ($P\beta$)

Consiste en asignar cada acción a un conjunto de categorías predefinidas. Esta formulación es adecuada cuando el problema de decisión consiste en examinar cada acción de forma independiente de las demás (teniendo en cuenta solo las características intrínsecas de cada acción) para proponer una recomendación entre un conjunto de recomendaciones previamente especificadas. Cada recomendación se puede asociar a una categoría. El problema de decisión se ve entonces como la clasificación de acciones potenciales en diferentes categorías predefinidas. El procedimiento de clasificación debe definirse de manera que cada acción se asigne a una y solo una categoría. Por ejemplo, la asignación de cada ambulancia es una acción, a una emergencia particular entre diferentes emergencias (ambulancia básica Vs medicalizada Vs pediátrica) para accidente cerebrovascular agudo, politraumatismos o infección Covid-19.

Problema de almacenamiento ($P\gamma$)

Consiste en ordenar las diferentes acciones desde la mejor acción hasta la más deficiente, con un posible empate. Este problema es interesante cuando las acciones deben diferenciarse según su interés relativo. Cabe señalar que, en la práctica, el almacenamiento puede

ser necesario solo para las acciones más interesantes: por ejemplo, la diferenciación de instituciones según la especialidad comenzando por el sitio más experimentado o el más cercano.

Problema de descripción (P_d)

Simplemente consiste en describir las acciones y sus consecuencias y no compararlas como con los otros tres temas anteriores. Aquí no hay solución. Ejemplo: identificar y describir, con el único propósito de aprender y prepararse para posibles incidencias.

Para la formulación multicriterio de un problema de decisión de elección el tomador de decisiones utilizará diferentes acciones (posibles soluciones), criterios y ponderaciones para estos. Por tanto, un problema multicriterio se definirá de la siguiente manera:

Problema de decisión multicriterio (A_p, C_k, W_t)

Donde: $A = \{a^1, a^2, \dots, a^n\}$,
el conjunto de acciones potenciales (o alternativas).
 $C = \{c^1, c^2, \dots, c^m\}$,
los criterios de evaluación (c_j)
(a_i) = evaluación de a_i según el criterio c_j.
 $W = \{w^1, w^2, \dots, w^k\}$,
las ponderaciones de los criterios.

Este problema de toma de decisiones multicriterio estará representado por una matriz de juicio que representará la evaluación cuantitativa o cualitativa de los diferentes criterios que entrarán en la búsqueda de la solución de “apoyo a la toma de decisiones”.

Existen diferentes enfoques para llevar a cabo una situación de decisión multicriterio. Cada enfoque enfatiza algunos aspectos a expensas de otros y, por lo tanto, cada uno tendrá sus ventajas y desventajas. Hay dos enfoques dependiendo de la escuela elegida para este efecto:

- La escuela americana basada en el enfoque de arriba hacia abajo (“*up and down*”) de los objetivos que establece (18).
- La escuela francesa se basa en el enfoque de abajo hacia arriba (de “*bottom-up*”) (18) y consiste en construir una estructura jerárquica que tiene en su primer nivel el objetivo general que se “descompone” en subobjetivos que, a su vez, se “desglosan” en subobjetivos hasta formar un grupo medible denominado atributos (18). En cuanto al enfoque “*bottom-up*” de Roy, este identifica todas las consecuencias resultantes de la implementación de acciones, que se estructuran en dimensiones y luego en ejes de significado en torno a los cuales se construyen los criterios [Roy, 85]. Chakhar aclara que: “Los métodos de apoyo a la decisión desarrollados bajo el primer enfoque son muy diferentes de los desarrollados bajo el segundo enfoque, pero no entran en conflicto porque se aplican a diferentes problemas. Por lo tanto, son bastante complementarios” (22). Según Vansnick, “ambas escuelas se basan en el mismo modelo de decisión para la aplicación de sus métodos” (20).

Los problemas de decisión de criterios múltiples normalmente operan en tres fases. Ben Mena señala que los dos primeros son comunes para todos los métodos multicriterio, a diferencia de los dos últimos que dependen del método elegido. Se propone el siguiente enfoque (17):

- Crear una lista de posibles acciones.
Durante este paso, establecemos una lista de acciones potenciales que competirán. Esta lista no es exhaustiva ni definitiva. Puede cambiar a lo largo del estudio (eliminación o adición de acciones).
- Modelar las preferencias del tomador de decisiones (Creación de una matriz de desempeño).
 - Creación de una lista de criterios para tener en cuenta. Se trata de desarrollar la lista de criterios a considerar. Un criterio puede ser

más importante que otro. Esta importancia relativa se expresa en pesos ponderales.

- Evaluar las acciones según los criterios y crear la matriz de desempeño. Cualquier método multicriterio actúa sobre la matriz de desempeño. Se trata de juzgar cada acción según cada uno de los criterios; esta es la matriz de desempeño. Es de dimensión $(n \times m)$ que, para cada acción A_i de el conjunto de acciones A , hacemos coincidir un vector $G = (G^1(A^1), G^2(A^1), \dots, G^n(A^1))$. Estos valores numéricos a menudo se denominan beneficios. Se consideran dos conjuntos; la primera A es la de acciones, la segunda C es la de criterios:

$$A = \{A^1, A^2, A^3 \dots A^{n_0}\};$$

$$C = \{C^1, C^2, C^3 \dots C^m\},$$

donde n es el número de acciones y m es el número de criterios. S_{ij} denota el desempeño o evaluación de la acción A_i contra el criterio C_j .

3. Agregación de preferencias

Para definir una solución para la agregación -una acción que genera una preferencia común con las mejores calificaciones globales-, los juicios deben ser agregados; esto se denomina agregación de preferencias que consiste en “una operación que permite obtener información sobre la preferencia general entre potenciales de acción, a partir de información sobre preferencias de criterios.

Se trata de establecer un modelo de preferencias globales. Esta representación formaliza dichas preferencias en relación con un conjunto A de acciones potenciales que el investigador considera adecuadas al problema de las ayudas. Por lo tanto, un problema de criterios múltiples manejará un conjunto denotado $A = \{a^1, a^2, \dots, a^n\}$ donde a^i es la acción i . Las acciones se evalúan y comparan sobre la base de un conjunto de criterios de evaluación $g^1, g^2, \dots, g^m$. La evaluación de una acción a según un criterio g_j se escribe $g_j(a)$. Entonces definir una solución

(acción) que genere una preferencia común (que generalmente disfruta de las mejores evaluaciones), juicios o evaluaciones parciales (es decir, por cada criterio) debe agregarse en una evaluación general utilizando un mecanismo de agregación apropiado. Esta agregación consiste en utilizar un mecanismo de agregación matemática para combinar las distintas evaluaciones parciales (es decir, en relación con cada criterio) en una evaluación global (es decir, que tiene en cuenta todos los criterios).

Los procedimientos de agregación son, en cierto modo, la principal característica de los métodos multicriterio. Los métodos multicriterio difieren según sus formas de manejar esta operación (agregación). Actualmente estamos explorando un nuevo enfoque que utiliza Ecosistemas Médicos Digitales (DME) para la integración y un *Reasoner* (apoyo a la decisión basado en caso -por ejemplo, por tipo de cáncer o por marcador biológico- y un razonador de caso) para proporcionar una estrategia de recuperación que, en última instancia, nos permite elegir la mejor solución entre un conjunto de situaciones ya resueltas. Este enfoque ayudará a abordar ciertas desventajas vinculadas al hecho de encontrar varios casos similares y, en consecuencia, varias soluciones más o menos aceptables. Utilizamos un modelo de toma de decisiones basado en la idea de integrar dos modos de razonamiento que pueden ser complementarios. Este método de agregación es útil para escenarios clínicos que tienen múltiples elecciones con similares niveles de evidencia científica o por ejemplo para optimizar las matrices de valor terapéutico como la ESMO-MCBS.

El DME permite la integración de la información que surge de la mera tramitación de la cita médica, en la que la historia clínica electrónica (HCE) registra una pequeña fracción de lo que implica la asistencia sanitaria. Un DME es un conjunto de información que captura desde donde se produce la información relacionada con la salud y la salud efectiva en la vida real de un paciente.

Definimos la situación médica (caso) en el que el médico generalmente está en consulta con un paciente y tendrá que explorar el posible diagnóstico para prescribir el mejor tratamiento, guiado por esta definición y por las nociones que hemos planteado, a saber: un razonamiento clínico y una toma de decisión para la situación. El caso médico que recomendamos lo describe el tomador de decisiones (médico) antes de diagnosticar a un paciente y debe explorar posibles soluciones (diagnóstico(s)) para elegir el mejor tratamiento. Por tanto, la situación médica se caracteriza por una definición más o menos completa del problema, un estudio exhaustivo de los posibles diagnósticos, tratamientos y la existencia de preferencias individuales para cada diagnóstico o tratamiento. Además, la presencia de signos específicos para cada paciente, por ejemplo, “anciano frágil”, “alergia a la penicilina”, etc.

Estos signos específicos guiarán o indicarán el tratamiento deseado (por ejemplo, un paciente anciano puede ser menos capaz de seguir una dieta hipersódica). Además, hoy en día se reconoce ampliamente que las decisiones diagnósticas relacionadas con cada paciente deben tener en cuenta el contexto relativo definido a través de los signos específicos. Así, el médico determina una situación patológica con sus síntomas clínicos y v signos específicos. Desde el punto de vista de la modelización, la situación médica se convierte en un problema médico definido por descriptores y una solución considerada de “diagnóstico / tratamiento”. Para formalizar esta situación médica utilizamos la siguiente estructura:

Situación médica = {síntomas clínicos, signos
específicos, diagnóstico / tratamiento propuesto}

La integración parte de la idea de poner en común el DME y los procedimientos *Reasoner* para apoyar al DME en su búsqueda de situaciones similares o cercanas a la situación actual de toma de decisiones. En el nivel operativo de este DME y la integración del razonador, al razonador se le asigna la tarea principal

de “*reducir todos los casos elegibles a la solución correcta para lograr la solución*”. De lo contrario, cada razonador integra sus funcionalidades, sus propios datos sobre la situación médica y su interfaz para comunicarse con el usuario “médico”. La integración entre ellos se realiza mediante un bloque que actúa como puente. Permite el intercambio de datos de forma que se adapte a las dos partes del DME y el razonador, que cooperarán en la búsqueda de la mejor solución (Diagnóstico / Tratamiento) + Seguimiento ambulatorio.

Nuestro enfoque se basa en aplicar una estrategia de integración para lograr un “mejor” soporte de decisiones. Para ello, hemos utilizado el siguiente procedimiento:

1. Definir la situación médica,
2. Iniciar el DME (para nuestro caso MAIA ®),
3. Llamar al razonador para orientar la búsqueda de una solución e intercambiar datos con este,
4. Proponer una solución,
5. Si se acepta la solución, se registra la nueva situación médica con una solución para su uso posterior; de lo contrario, el tomador de decisiones puede volver a una etapa anterior para revisar su situación médica o revisar una etapa particular del proceso actual.

El modelo necesario para establecer una estrategia de solución para una situación médica, debe definir algunos elementos esenciales que apoyan esta situación para describirla mejor desde el principio y continuar el camino hasta alcanzar el objetivo de establecer el apoyo a las decisiones médicas.

La definición de la situación médica (caso) es la comprensión y percepción de la situación. El médico analiza el contexto de la situación y define los objetivos de la decisión. Así, el médico define su situación médica. Para ellos usa el análisis de síntomas clínicos (Cs) y signos específicos (Ss). Luego puede sugerir un posible diagnóstico / terapia que será considerado como una

elección para la situación en cuestión, la cual se basa en la valoración personal del médico (tomador de decisiones), sin que esta opinión médica sea una solución en esta etapa.

Este procedimiento es utilizado por los dos ejes del modelo de toma de decisiones: Ecosistema Médico

Digital y Razonador. Por tanto, este procedimiento incluye la definición del nuevo caso del Ecosistema Médico Digital y la definición del problema médico por parte del razonador.

Este modelo decisional apoyará el procesamiento representado en la **Figura 2**.

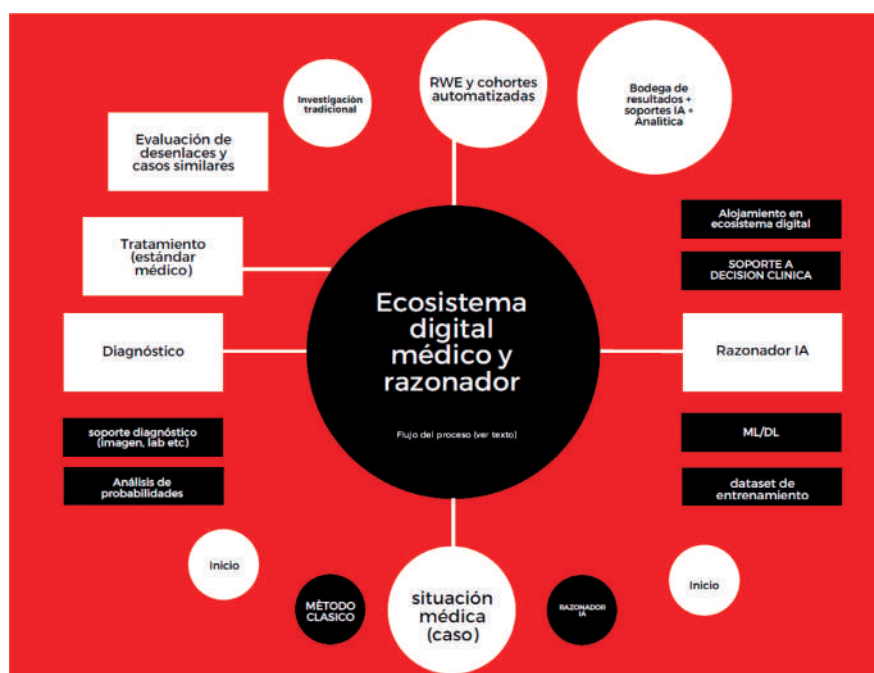


Figura 2. Ecosistema médico digital y razonador (elaboración propia).

Conclusiones

La intersección entre la complejidad de los datos biológicos y clínicos requiere un enfoque matemático que vaya mucho más allá de la epidemiología clásica para optimizar no solo las decisiones clínicas, sino también para integrarlas en un ambiente de optimización que permita la consolidación de la medicina de precisión no solo en dianas terapéuticas sino también en la validación de datos que hace que los desarrollos posteriores de la IA sean realmente un elemento mucho más médico que tecnológico. En este capítulo no se abordó el concepto de la biología de sistemas, una

ciencia en evolución que integra modelos mecanicistas medicina y matemática (23). Se escribirá sobre ella en el futuro.

Referencias

1. Hewitt P. Bernoulli's Principle. Sci Teach. 2014;7(1):51-55.
2. Dunham M. Data Mining: Introductory and Advanced Topics. Pearson Education; 2006.
3. Fayyad M, Smyth P, Piatetsky-Shapiro G. From Data Mining to Knowledge Discovery. En Fayyad M, Smyth P, Piatetsky-Shapiro G. From Data Mining to Knowledge Discovery.: Springer; 1996. p. 34.

4. Rossenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Review*. 1958;65(6):386-408.
5. Han JK, Pei J. Data mining, concepts and techniques. En Han JK, Pei J. *Data mining, concepts and techniques*; 2000.
6. Espinosa O., Rodríguez J., Robayo A, Arias L., Moreno S., Ospina M, et al. Vulnerability interactive geographic viewer against COVID-19 at the block level in Colombia. *Reg Sci Policy*. 2021;1.
7. Pino L. MAIA como plataforma integradora de salud usando arquitectura biodigital. [MBA].: EAN; 2019.
8. Broniatowski M. Minimum Divergence Indicators, Maximum Likelihood and Generalized Bootstrap. *Entropy*. 2021; 23(2):185.
9. Pelaccia T., Forestier G., Wemmert C. Deconstructing the diagnostic reasoning of human vsus artificial Intelligence. *CMAJ*. 2019;191(48):E1332-E1335.
10. Mokaddem S., Atmani B., Mokaddem M. A new approach for CAD diagnosis based on a genetic algorithm. *Int J Decis Support Syst Techn*. 2014;6(4):1-15.
11. Prather J., Lobach D., Goodwin L., Hales JW., Hage M., Hammond WE.. Medical data mining : Knowledge discovery in a clinical data warehouse. *Proc AMIA Annu Fall Symp*. 1997;101-105.
12. Pogdorelec V, Hericko M, Rozman I. Improving mining of medical data by outliers prediction. 18 ed. *IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems(CBMS)*; 2005.
13. Ramírez J., Cook D., Peterson D. An event set approach to sequence discovery in medical data. *Intell Data Anal*. 2000;4(6):513-530.
14. Pino L., Triana I., Mejía J., Camelo M., Galvez-Nino M., Ruiz R, et al. Predictive Analytics in Real-World Data from Peru: The New Models for Personalized Oncology. *JThorac Oncol*. 2021;16(3):S294.
15. Logette E., Lorin C., Favreu C., Oshurko E., Coggan J., Casalegno F., Francois M, et al. A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19. *Front Public Health*. 2021;9:695139.
16. Luo X., Gandhi P., Zhang Z., Shao W., Han Z., Chandrasekaran V., Turzhitsky V, et al. Applying interpretable deep learning models to identify chronic cough patients using EHR data. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021;210:106395.
17. Benmena S. Introduction aux methods multicriteries d'aide a la decision. *Biotechnol Agron Environ*. 2000;4(2):83-93.
18. Keeney R, Raiffa H. Decisions with multiple objectives: preferences and value trade-offs. Cambridge University Press. 1993;.
19. Scharlig A. Décider sur plusieurs critères, panorama de l'aide à la décision multicritère. Collection Diriger l'entreprise. Presses Polytechniques et Universitaires Romandes; 1985.
20. Bana e Costa C. Readings in Multiple Criteria Decision Aid. En: Vansnick JC. Ed. *Measurement theory and decision aid*. 1ra ed. Berlín: Springer; 1990. p. 81-100.
21. Roy B. *Méthodologie Multicritères d'Aide à la Décision*. París: Economica. 1985.
22. Chakhar S. *Cartographie décisionnelle multicritères: formalisation et implémentation informatique*. Paris: Université Paris Dauphine; 2006.
23. Vodovotz Y. Integrating mindsets and toolsets at the frontiers of systems biology. *Front Syst Biol*. 2021;1.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Luis Eduardo Pino V.
docpino2@gmail.com

DEL ÁBACO A LAS REDES NEURONALES O LA BREVE HISTORIA DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN SALUD

Luis Eduardo Pino V.^{1,3}, Andrés Eduardo Rico-Carrillo^{1,4}, Alejandro Hernández-Arango^{1,5,6}

Resumen

El hombre siempre se ha enfrentado al reto de la supervivencia, para ello el análisis de la información y las predicciones han sido esenciales, pero también su aporte como individuo a su comunidad. Los desarrollos tecnológicos inicialmente primitivos, casi intuitivos como el ábaco o la observación de los fenómenos naturales han evolucionado hoy a un componente híbrido generado por el surgimiento de la Inteligencia Artificial (IA). En este artículo describimos la línea del tiempo de la IA con enfoque en el campo de la medicina; la evolución de los modelos lógicos y matemáticos subyacentes al aprendizaje automatizado (AA) y al aprendizaje profundo (DL), con el fin de explicar al lector cómo se ha construido este interesante campo cuya evolución ha sido fantástica y necesaria para optimizar lo que conocemos como medicina, pero especialmente para hacernos mejores seres humanos.

Palabras clave: *Inteligencia artificial; máquinas de turing; modelo perceptrón; IBM Watson; chatbot; redes bayesianas; redes neuronales profundas.*

1 MD, MSc, MBA. Miembro Fundador de Alpocrates.

2 Departamento de Oncología Clínica, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

3 MAIA Healthcare y MedzAlo, Bogotá, Colombia

4 Departamento de Medicina Interna, Fundación Javeriana de Servicios Médicos y Odontológicos Interuniversitarios "Carlos Márquez Villegas" JaveSalud IPS, Bogotá

5 Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

6 Maestría Telesalud, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

FROM ABACUS TO NEURAL NETWORKS OR THE BRIEF HISTORY OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN HEALTH

Abstract

Human has always faced the challenge of survival, for this reason, the analysis of information and predictions have been essential, but also his contribution as an individual to his community. Primitive, almost intuitive technological developments such as the abacus or the observation of natural phenomena have evolved today to a hybrid component generated by the creation of Artificial Intelligence (AI). This article describes the timeline of AI with a focus on the field of medicine and likewise describes the evolution of the logical and mathematical models underlying machine learning (ML) and deep learning (DL) trying to explain how this interesting field has been built, and whose evolution has been fantastic and necessary to optimize what we know as medicine, but especially to make us better human beings.

Keywords: *Artificial Intelligence; Machine learning; Deep learning; Alan turing; Turing's machines; Perceptron model; IBM Watson; Chatbot; Bayesian networks; Deep neuronal networks.*

Introducción

Durante su evolución, el hombre, inicialmente como individuo y después como miembro de una sociedad, ha tenido diferentes retos para garantizar su supervivencia, el mayor de estos ha sido la gestión de la información. El hombre antiguo debió utilizarla para saber, por ejemplo, el inicio de las migraciones de animales (1) y entonces elegir los momentos para una caza efectiva o la predicción de las lluvias para sembrar y cosechar. Sin un buen sistema para el manejo de los datos, se cernía una amenaza a su seguridad alimentaria y por ende a la sobrevivencia individual y comunitaria, situación que sigue vigente a nivel mundial (2).

El otro gran reto del hombre ha sido su interacción social y dentro de ella, los modelos de producción y aporte. Las unidades de dichos modelos llamados trueque, diezmo y posteriormente impuestos, debían soportarse en métodos de cálculo que permitieran

ajustar y “predecir” con la mayor exactitud posible lo que unos y otros debían aportar a la sociedad. Los predecibles errores de los sistemas antiguos de cálculo, reflejados en pérdidas de datos e inexactitudes, fueron transversales a las diferentes culturas y sociedades (precolombina, colonial, posindependencia, posrevolución industrial y presente).

Como respuestas a estas necesidades surgieron diferentes sistemas contables, algunos tan antiguos como el *Quipu* Inca (3,4) o el ábaco chino, cuyo origen se remonta al 300 a.C., con vestigios sobre su uso desde el Sahara hasta el lejano oriente; las calculadoras analógicas que permiten sumar, restar, registrar, calcular cantidades y sus derivadas digitales que en la actualidad permiten la resolución de complejas ecuaciones (5).

Respecto a la necesidad de predecir a través de patrones, las primeras soluciones de las que se tenga documentación, mediante investigaciones antropológicas,

son el calendario Maya o el Mecanismo de Anticitara, este último consiste en una serie de engranajes que se ha descrito como la primera computadora analógica del mundo, logrando predecir eventos astronómicos, especialmente los relacionados con los ciclos biológicos y la medición del tiempo (3).

Pero desde el año 200 a.C., que se considera es la fecha de creación del complejo engranaje que predecía el movimiento estelar y planetario en el antiguo Mediterráneo como lo era este mecanismo de *Anticitara*, o hasta los años 1600 cuando resurge esta tecnología, se inicia un complejo proceso que da paso en el siglo XIX al desarrollo de transistores, que a su vez, son superados por los circuitos integrados que fueron reduciendo su tamaño y que en el siglo XXI preparan la entrada de los procesadores cuánticos a la vida cotidiana de la ciencia y la vida.

La historia de lo que conocemos como Inteligencia Artificial (IA) involucra la historia misma del pensamiento humano y de sus retos. El surgimiento de la IA y su aplicación en la salud es una historia aún llena más de promesas que de realidades, con un crecimiento exponencial en los últimos 50 años y con -ojalá- promisorio futuro, pero las dinámicas que nos han traído hasta aquí, como veremos, han navegado mucho más en el terreno de la matemática e ingeniería que en el de la medicina y por tanto, uno de los objetivos de esta travesía es impregnar de interés a nuestros lectores en este fantástico mundo.

Para efectos de facilitar este viaje hemos dividido la historia de la IA en cuatro estaciones (6) con las menciones respectivas al desarrollo paralelo en nuestro mundo de la medicina.

La primavera de la IA

Aunque muchos antiguos como Homero con sus trípodes, Julio Verne con sus naves fantásticas y Des-

cartes con su “hombre mecánico” habían soñado previamente con creaciones automatizadas (7), fue solo hasta los años 1900 cuando la aparición de máquinas inteligentes daría mayores posibilidades de llevar este sueño a la realidad.

En 1942 el escritor americano de ciencia ficción -Issac Asimov- publicó su historia *Runaround*, en la que un robot desarrollado por los ingenieros Gregory Powell y Mike Donovan evoluciona, generando las tres leyes de la robótica:

1. Un robot no puede lesionar a un ser humano o dejar que otro lo lesione,
2. Un robot debe obedecer las órdenes del humano, excepto que estás vayan en contra de la ley anterior,
3. Un robot debe proteger su propia existencia siempre y cuando esto no entre en conflicto con las 2 leyes anteriores.

El trabajo de Asimov inspiró a muchos científicos en los campos de robótica, IA y ciencias de la computación, entre ellos a Marvin Minsky, quien posteriormente fundó el laboratorio de IA en el MIT.

Casi al mismo tiempo, pero en Inglaterra, el científico más relevante en la historia de la IA -Alan Turing-, trabajaba sentando las bases sobre las cuales navegarían los desarrollos secuenciales de esta nueva área del conocimiento. Debemos entonces hacer una breve revisión de su vida y aportes.

Alan Mathison Turing (1912 – 1954)

Su vida tan fascinante como compleja lo llevó a ser no solamente un científico esencial para el fin de la segunda guerra mundial, como se le reconoce por su desciframiento del famoso código alemán Enigma, sino por su revolucionario análisis de la automatización como concepto, lo que llevaría más tarde a la creación del

software, las leyes de la computación y por supuesto a la IA (8) (**Figura 1**). Alan provenía de una familia inglesa de modesta distinción. Un ancestro lejano, George Johnstone, bautizó al electrón en 1894. Su padre, Julius Turing, estuvo la mayor parte del tiempo en servicio social en la India después de su graduación en Oxford. La familia vivía entre ese país y Londres, ciudad en la que nacería Alan un 23 de junio de 1912.

Los padres de Alan decidieron dejar a sus dos hijos al cuidado de la familia del coronel Wards, en una pequeña ciudad cerca de Hastings. En dicha ciudad creció Alan hasta 1926 cuando fue enviado al internado de Sherborne, uno de los más antiguos en Inglaterra. Alan nunca se sintió muy a gusto en el internado, su debilidad física y bajo rendimiento en áreas diferentes a las ciencias y matemáticas no le hicieron gozar de mucha popularidad. Cayó enfermo de parotiditis durante su segundo año escolar y tuvo entonces la “for-

tuna” de estar hospitalizado un buen tiempo, durante el cual leyó los resúmenes de las teorías general y especial de la relatividad de Einstein.

En Sherborne entabló una relación cercana con quien era posiblemente su *alter ego*, Christopher Morcom, un año mayor que él, pero a diferencia de Alan inmensamente popular, y con quien compartía el gusto por las matemáticas. Christopher lamentablemente fallece por tuberculosis un año después, lo que sumado a su no ingreso al *Trinity College* sumieron a Alan en una profunda depresión, superada en 1931 al ingresar al *King's College* en Cambridge a estudiar matemáticas. Su trabajo de graduación sobre el teorema del límite central de probabilidad fue muy meritorio y le ayudó a seguir como profesor en su escuela.

En 1928 David Hilbert relanzó los tres grandes retos de la matemática. Alan se interesó por demostrar la

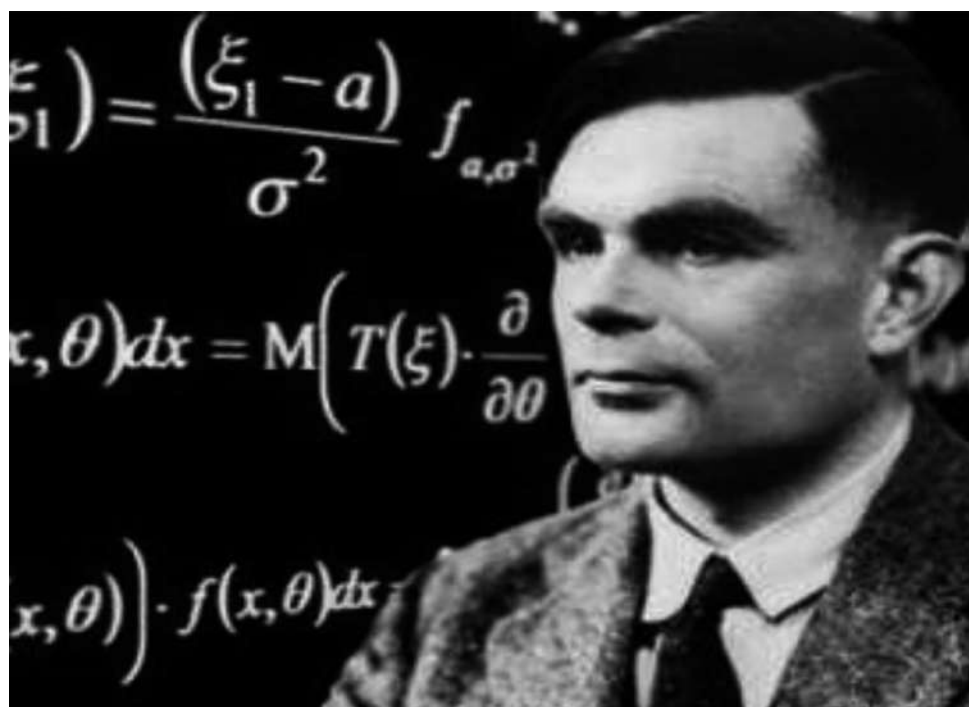


Figura 1. Alan Mathison Turing (Tomado de <http://www.tecnologiahechapalabra.com/>)

decidibilidad, es decir, demostrar que la ciencia tiene un procedimiento de decisión para definir la veracidad o no de una proposición matemática cualquiera. Para abordar el reto, Alan decidió expresarlo en términos de máquinas, hoy conocidas como las **máquinas de Turing**, concepto que unido al álgebra Booleana terminaría más tarde siendo la base de los lenguajes de computación. Al unir su trabajo con el concepto de la diagonalización de Cantor y la lógica de Alonzo Church, Turing demostró que el procedimiento de decisión no tiene existencia factible en las matemáticas. Este primer trabajo con sus máquinas llevó a Alan a escribir su más famoso artículo: “*Sobre números computables con una aplicación*”, publicado en 1936 (9). Este trabajo llamó tanto la atención en el mundo matemático de la época, que el mismo Alonzo Church le ofreció una pasantía en la universidad de Princeton para trabajar con su mentor Max Newman. En 1938 logra su doctorado en matemáticas en Princeton, pero decide regresar a Cambridge.

En septiembre de 1939, al estallar la Segunda Guerra Mundial, Alan es trasladado al proyecto del código Enigma en Bletchley Park, en donde además conoce a su futura esposa Joane Clarke. Como era de esperarse por las tendencias sexuales de Alan, el matrimonio es un completo fracaso. Una vez culminado el proyecto Enigma y ya divorciado, Alan tiene en su mente la idea de “construir un cerebro” y sabiendo que en Cambridge la posibilidad de lograrlo era mínima, decide mudarse al laboratorio Nacional de Física en Londres.

Dos años estuvo Turing intentando crear la primera computadora, pero al final decide abandonar el proyecto debido a una alta carga burocrática. Alan entonces regresó a Cambridge. En su fase final en Cambridge, inició una relación sentimental con uno de sus alumnos, produciendo un gran escándalo en 1952 ya que, con la excusa de un robo, la policía inglesa irrumpió en la casa de Alan descubriendo sus prácticas homosexuales, prohibidas para la época.

Condenado a dos años de terapia de castración farmacológica, lo cual le produjo una serie de efectos secundarios que le llevaron a deteriorar su calidad de vida, a tal punto que se suicidó en 1954, siendo una de las mentes más brillantes de la historia, quizás comparable a Newton, Tesla, Einstein o Hawking. Sus teorías subyacen hoy a casi toda la modernidad. No podríamos escribir estas líneas sin la contribución de Turing.

En 1956, seis años después de la publicación del trabajo seminal de Turing, en la ya histórica convención del DSRPAI (*Dartmouth Summer Research Project on AI*) la palabra inteligencia artificial fue adoptada por Marvin Minsky y John McCarthy como “**la ciencia y la ingeniería de hacer inteligentes a las máquinas**”. En este nacimiento de la IA también participaron el científico de la computación Nathaniel Rochester, quien posteriormente diseñó el primer computador científico comercial, el IBM 701, y el matemático Claude Chan, creador de la teoría de la información.

Verano e inviernos de la IA

Las siguientes dos décadas después de la conferencia de Dartmouth estuvieron llenas de avances significativos en el campo de la IA. Uno de ellos fue la creación del programa ELIZA en el MIT, el primer procesador de lenguaje natural en la historia. El desarrollo del primer programa de resolución general de problemas creado por Herbert Simon y la corporación RAND, permitió resolver problemas simples como el de las Torres de Hanoi. Esto llevó a Minsky en 1970 -durante una entrevista a la revista Life- a manifestar que él esperaba la creación de una máquina con una inteligencia promedio, similar a la del humano en los siguientes 3 a 8 años. Esta fase corresponde al verano de la IA.

Sin embargo, en 1973 el congreso americano y el gobierno británico empezaron a criticar el alto gasto que estaba generando la investigación en IA, por lo

que se frenaron muchos desarrollos en el campo, pero irónicamente se enfocaron estos recursos al proyecto DARPA, que daría origen posteriormente a uno de los desarrollos que mayor crecimiento brindaría a la IA, lo que hoy llamamos la Internet (10). A este periodo se le conoce como el invierno. Realmente la IA tuvo dos periodos de invierno, el primero en los años 70's generado por las limitaciones percibidas de la tecnología, y el segundo a finales de los 80's, que se extendió hasta principios de los 90's, generado principalmente por los altos costos en los desarrollos y en el sostenimiento de las bases de datos digitales.

A pesar de las innovaciones durante este periodo en el campo de la ingeniería, la medicina fue muy lenta en la adopción de la IA. Sin embargo, durante este tiempo la digitalización de los datos y el desarrollo de motores de búsqueda basados en la web como *Pubmed* (creada en 1960), ayudaron a la posterior aceleración de la biomedicina. Es decir, en esta fase la organización de las bases de informática clínica y de los sistemas de historia clínica electrónica empezaron a establecer la estructura para los desarrollos posteriores de esta área en la medicina (11).

La era de la cosecha de la IA

Como hemos visto los primeros desarrollos en el campo de la IA fueron los llamados sistemas expertos, es decir sistemas con una colección de reglas en los que la inteligencia humana puede ser formalizada y reconstruida a través de un enfoque de arriba hacia abajo mediante un entrenamiento de árbol de decisión. Estos sistemas funcionan muy bien en áreas de formalización, pero no pueden ejecutar tareas más complejas como interpretación de datos externos, aprendizaje con los mismos y lograr adaptaciones flexibles. Estas deficiencias llevaron a la generación de las redes neurales artificiales, trabajo iniciado en 1969 cuando Marvin Minsky y Seymour Papert en el MIT demostraron que los computadores no tenían la suficiente ca-

pacidad de procesamiento, más allá de dichos sistemas expertos.

Estas redes neuronales artificiales tomarían la forma de aprendizaje profundo en el año 2015 cuando el programa Alpha Go, desarrollado por Google, fue capaz de vencer al campeón mundial del juego de mesa Go, lo cual marcó el primer hito de lo que algunos quieren ver como una competencia entre el humano y la máquina. Previamente, el programa de IBM, Deep Blue, en 1997 había derrotado al campeón mundial de ajedrez Gary Kasparov, gracias a su capacidad de análisis de 200 millones de posibles movimientos por segundo, entrenado mediante árboles secuenciales de decisión; este a diferencia de Alpha-Go era un sistema experto, no un sistema basado en redes neuronales artificiales.

En el campo médico, hacia el año 1971 se desarrolló por parte de Saúl Amarel en la Universidad de Rutgers el primer modelo para la investigación de computación en biomedicina, al cual siguió el desarrollo de un sistema de computación experimental entre la medicina y la IA en la Universidad de Stanford en 1973, lo que permitió expandir las capacidades de red entre los investigadores clínicos y biomédicos de muchas instituciones. En 1975 se creó el primer Instituto de inteligencia artificial en medicina y se realizó el primer taller sobre el tema en la misma Universidad de Rutgers.

Uno de los primeros prototipos que demostró factibilidad fue el programa para la consulta de glaucoma mediante el modelo CASNET. Este modelo es una red de asociación causal que tiene tres subprogramas: un modelo de arquitectura, un modelo de consulta y una base de datos que es construida y mantenida por diversos colaboradores. Este desarrollo, también generado en la Universidad de Rutgers, fue oficialmente demostrado en la reunión de la Academia de Oftalmología en 1976. Este aplicaba información sobre una enfermedad específica a pacientes individuales y les daba a los médicos un soporte para la decisión de tratamiento.

En 1986, DXPlain, un sistema de apoyo a la decisión médica fue lanzado por la Universidad de Massachusetts. Este programa utilizaba una bolsa de síntomas para generar diagnósticos diferenciales y también servía como un libro electrónico que generaba descripciones detalladas de enfermedades y referencias adicionales. Al momento de su lanzamiento, el programa era capaz de dar información sobre 500 enfermedades y posteriormente se expandió para cubrir 2.400. La evolución de este tipo de programas llevó a desarrollos más actuales como el de *Watson for Oncology* de IBM, que será tratado en otros artículos de esta edición especial.

En el año 2007, IBM creó un sistema abierto de pregunta - respuesta al cual llamó Watson. Este sistema compitió contra el ganador del espectáculo de televisión Jeopardy en 2011 y ganó el primer lugar. A diferencia de los sistemas tradicionales que utilizaban razonamiento posterior, es decir seguían reglas de datos para llegar a conclusiones, esta tecnología se basaba en el sistema DeepQA®, que es un procesador de lenguaje natural que utiliza fuentes diversas para analizar datos no estructurados y generar posibles respuestas. Este sistema era más amigable, fácil de utilizar y mucho más costo efectivo.

Aplicando esta tecnología, en 2017 IBM Watson logró identificar exitosamente nuevas proteínas de fijación al ARN que estaban alteradas en la esclerosis lateral amiotrófica y, posteriormente, desarrollar un programa de soporte al razonamiento clínico en oncología al que llamó *Watson for Oncology*. Infortunadamente, tuvo mucho menos éxito, a pesar de haber sido “entrenado” por el Memorial Sloan Kettering Cancer Institute en Nueva York.

Para este momento, junto con la mejora en los programas y en la capacidad de computación, la medicina digital parecía hacerse mucho más factible y empezó a crecer con rapidez, especialmente los programas de procesamiento del lenguaje natural y los chat-bots. En

el año 2014 se desarrolló **Pharmabot** para apoyar a la educación médica en pacientes pediátricos y sus padres, mientras que en 2017 se desarrolló **Mandy**, una especie de paciente automatizado para la educación en atención primaria (12).

Hasta ese momento los principales desarrollos de la IA en medicina estaban basados en el aprendizaje automatizado o Machine Learning (ML), que utiliza una serie de datos y características para el entrenamiento desarrollado por el humano. Posteriormente, el aprendizaje profundo (AP) o *Deep Learning* (DL) empezó a tomar relevancia en el campo médico.

El problema del sobreajuste (*overfitting*) en el AP, efecto que limitaba el procesamiento de datos grandes generando insuficiente capacidad de cómputo y entrenamientos de pobre calidad, logró superarse después del año 2010 con la disponibilidad de mejores sets de entrenamiento de datos y obviamente por una mejor capacidad de computación, lo que llevó a la aplicación de modelos de AP avanzados como las redes neurales recurrentes (RNN) y las redes neurales convolucionales (CNN) en campos como el procesamiento de imágenes. Estas redes simulan el comportamiento de neuronas interconectadas humanas. Una CNN está compuesta por muchas capas que analizan una imagen fragmentada para reconocer patrones y crear filtros específicos. El resultado final de estas redes se produce por la combinación de todas las características conectadas en las capas diferentes del modelo, que han llevado en el presente a tener algoritmos aprobados por agencias como la FDA, que permiten optimizar el diagnóstico por imagen en lo que llamamos *visión de máquina*, entre ellos tenemos: Le-net, Alex-net, DGG GoogleNet y ResNet entre otros (13). La **Figura 2** muestra la línea del tiempo de los desarrollos de IA en medicina más relevantes de la historia.

Hasta ahora hemos hablado del hardware, esa infraestructura física que al cambiar de engranes a circuitos

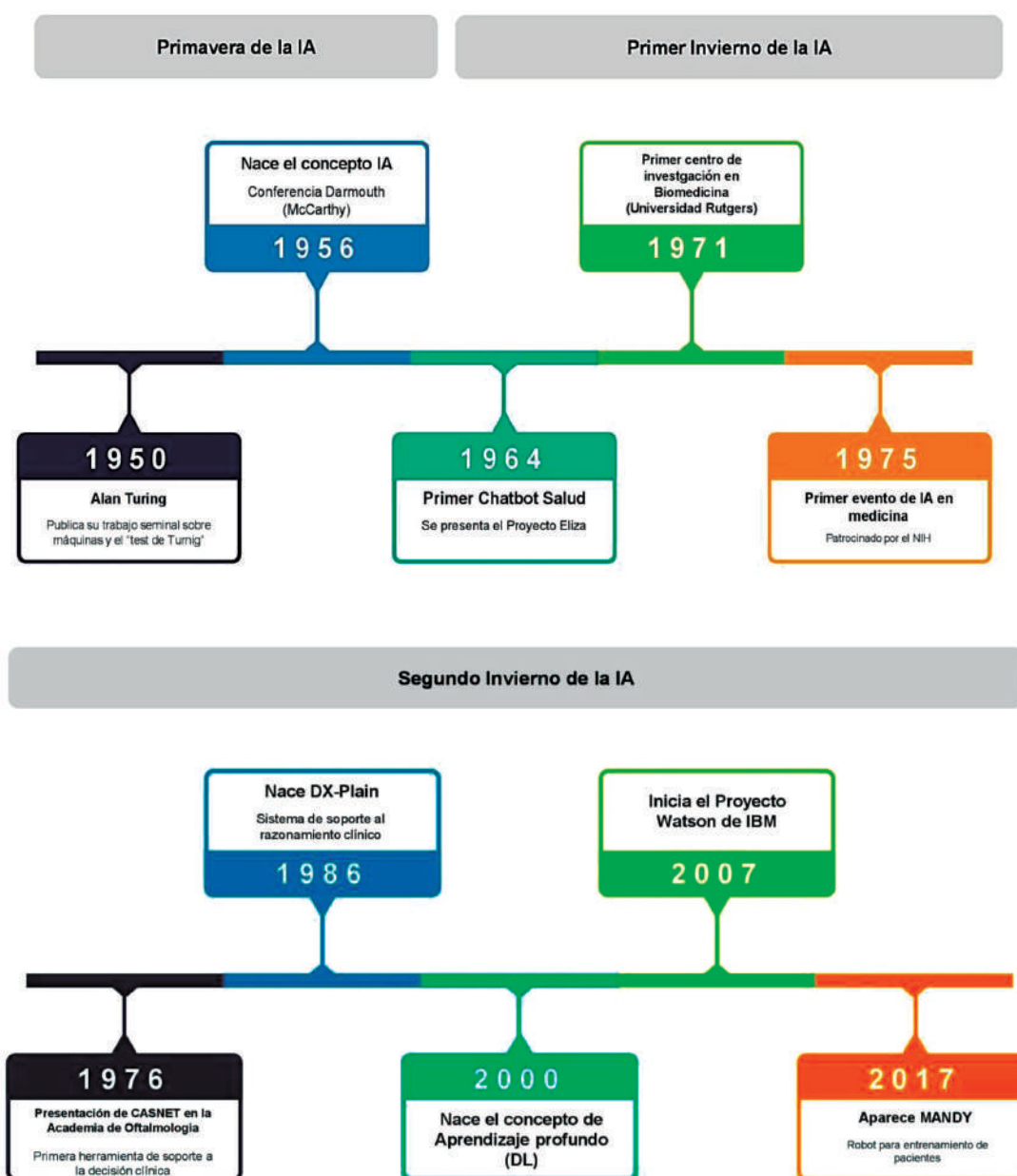


Figura 2. Línea del Tiempo de la IA en Medicina.

requirió una supraestructura, una cadena, una secuencia de instrucciones lógicas, algoritmos, diseñadas con base en lenguajes de programación, que permiten al

hardware resolver nuestras necesidades o requerimientos mediante una acción que permite la reproducibilidad, a iguales entradas iguales resultados.

Así como la IA tiene subcampos como son el aprendizaje automatizado (AA), el aprendizaje profundo (AP), los procesadores de lenguaje natural NLPs y la visión de máquina CV, los modelos matemáticos y las arquitecturas sobre las cuales se basa, también han tenido una evolución relevante.

Evolución histórica de los modelos de IA

Como se ha mencionado, entre 1930 y 1950 Gödel, Church y Turing sentaron las bases de la IA desde la lógica y la teoría computacional, navegando en el problema de la decidibilidad matemática, con lo cual cubrieron y explicaron los límites formales de los sistemas formales (hoy llamados expertos).

Hacia mediados de 1940 y con base en estas conclusiones, así como en conceptos derivados de la neurociencia, McCulloch, Pitts y Hebb diseñaron el primer modelo matemático de las redes neuronales, el **perceptrón**. Sin embargo, dada la limitada capacidad de computación de la época, no pudieron migrar a redes neuronales artificiales (**Figura 3**).

En 1950 Newell y Simon introdujeron el concepto de Lógica Teórica, como el primer teorema automático de validación, y con el cual demostraron que los computadores no solo pueden trabajar con números, sino también con símbolos. Al mismo tiempo McCarthy introdujo el lenguaje LISP, especialmente diseñado para el procesamiento de estructuras simbólicas. Estos dos sistemas fueron presentados en la histórica conferencia de Dartmouth en 1956.

En 1970 el lenguaje de programación lógica PROLOG fue presentado como la contraparte europea del LISP. No obstante, debido a la entrada de la era del invierno de la IA estos sistemas no tuvieron mayor desarrollo. Durante esta fase de invierno, los científicos empezaron a evaluar tecnologías cognitivas, modelando redes neuronales capaces de aprender mediante sets de entrenamiento y hacer tareas que previamente requerían programación costosa. El sistema Net-Talk por ejemplo, fue capaz de procesar lenguaje natural desde la lectura de textos. A esta fase se le conoce como el conexionismo, que hoy es una subdisciplina de la IA (14).

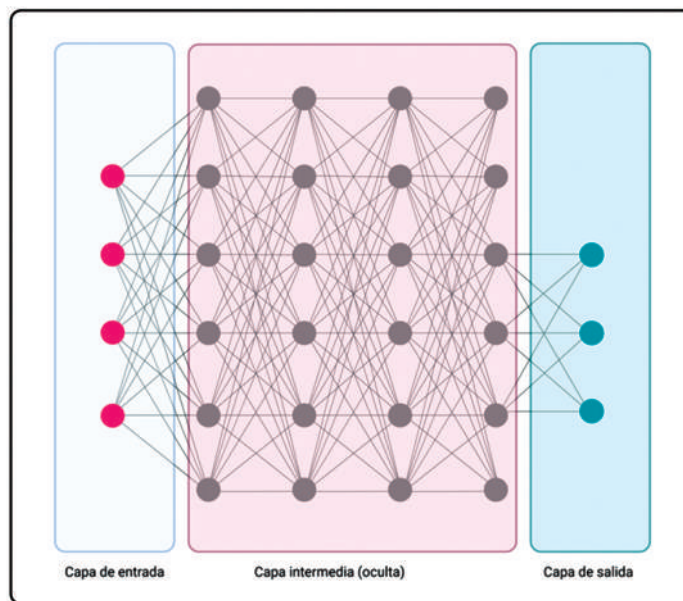


Figura 3. Modelo Perceptrón (neurona artificial).

Aunque en ese momento no se tenía la capacidad de computación para utilizar métodos que gestionaran la incertidumbre informática avanzada, como las redes neuronales, surgieron otras alternativas. La más prometedora fue el razonamiento probabilístico, dentro de este las redes bayesianas, sobre las cuales se fundamentaron los primeros desarrollos de sistemas expertos, pero dado que la lógica es muy débil al trabajar solo con dos valores verdaderos, otros métodos como el *fuzzy logic* y otros modelos de probabilidad empezaron a utilizarse.

Posteriormente se desarrollaron los árboles de decisión y los sistemas híbridos que congregaron exitosamente las redes neurales y las metodologías lógicas. Desde 1990 la minería de datos se ha desarrollado como una subdisciplina de la IA en el área de analítica avanzada.

La siguiente línea del tiempo resume los desarrollos de la inteligencia artificial desde su abordaje técnico (Figura 4).

La metáfora de la neurona humana y el perceptrón

El modelo de aprendizaje supervisado de una red neuronal se basa en un constructo matemático explicado bajo la metáfora de la fisiología neuronal. A este constructo matemático se le entregan unas variables de entrada (ejemplo una radiografía de tórax) en forma de un conjunto de números llamados vectores, que extraemos de los datos de entrada, por ejemplo, los píxeles de una imagen o de las bioseñales de un electroencefalograma. Se le entrega también los datos

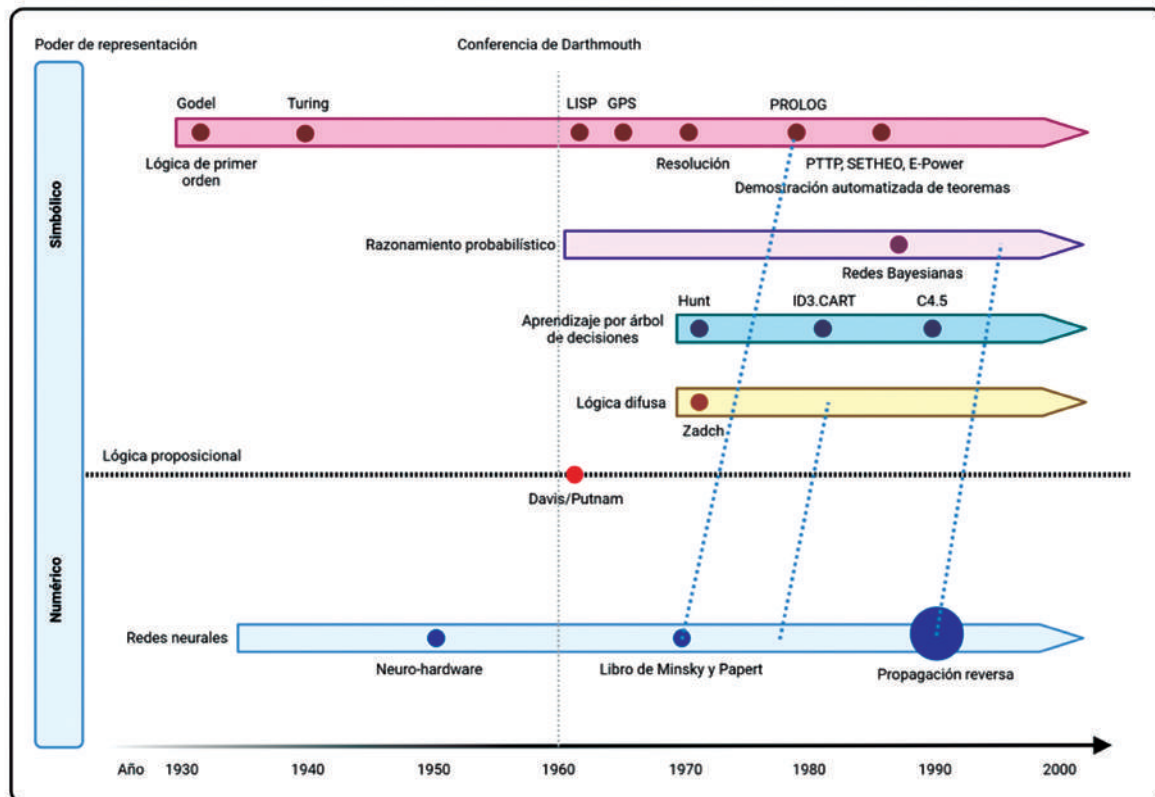


Figura 4. Línea del tiempo de los modelos de ML/DL.

marcados con el desenlace a predecir (ejemplo presencia o no de neumonía en cada radiografía) así, cuando entrenamos la red los datos son procesados por unidades llamadas neuronas, que constan de dos partes, la primera una función de transferencia de pesos (números), y la segunda una función de activación que hace que la neurona transmita los pesos a la siguiente si la sumatoria de todos alcanza un punto de no retorno similar a la ley del todo o nada en el potencial de acción (15) (Figura 5).

La diferencia fundamental entre el modelo del perceptrón y la red neuronal multicapa profunda actual que ha permitido el desarrollo del aprendizaje profundo, es la función de activación (15), dado que estas funciones matemáticamente son más exactas que antes al momento de apagar o transmitir los pesos calculados de una neurona a otra. Esta función de activación es la que rompe la linealidad de los modelos neuronales (sin esta solo serían un conjunto de regresiones lineales simples) al activar o apagar las neuronas según el

peso recibido. Al final, la red entrega una predicción y la compara con el desenlace final, calcula que “tan cerca” estuvo de realizar una predicción (el error) e inicia el proceso de retropropagación, en el que calculando la derivada ajusta los pesos para recalcularlos y buscar un error menor. Este proceso se repite hasta encontrar el error mínimo entre la predicción y el desenlace por medio de un proceso matemático llamado gradiente del descenso.

En los últimos años, el desarrollo de las redes neuronales ha tenido impacto en medicina, especialmente en áreas en las que la visión computacional juega un papel importante. El mayor avance se ha dado en la creación de nuevas arquitecturas, es decir, la forma en que se conectan unas neuronas con otras, por ejemplo, las redes convolucionales que permiten mejores predicciones en imágenes o las redes recurrentes y las redes tipo Transformers que han permitido el desarrollo de modelos de predicción más exactos en datos secuenciales como el procesamiento natural del lenguaje (16).

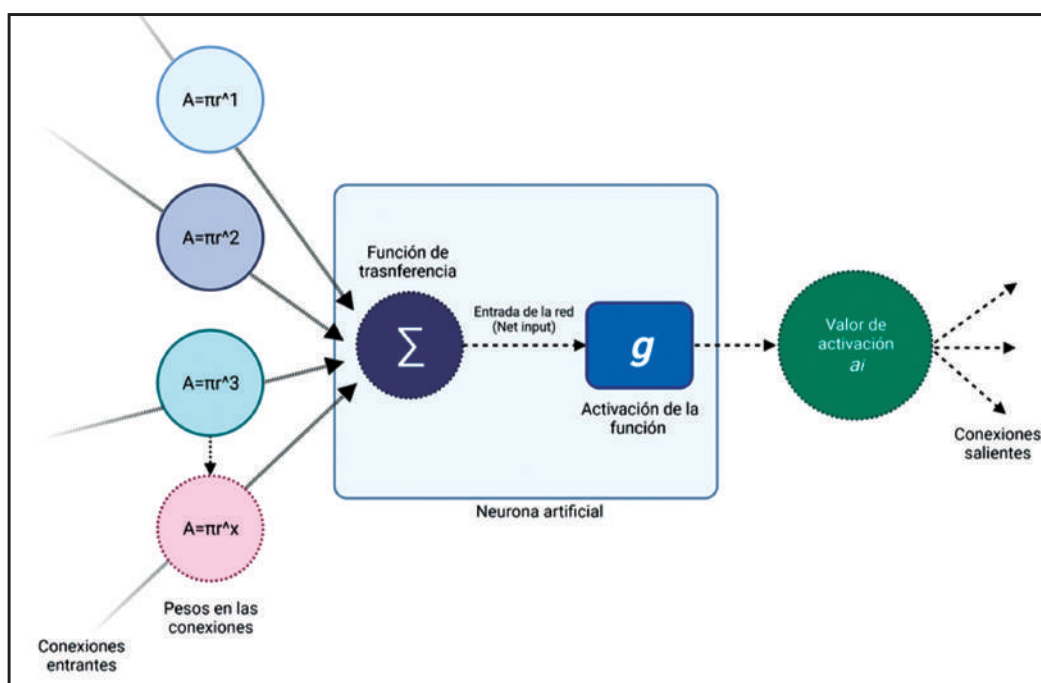


Figura 5. Estructura actual de una neurona, función de transferencia de pesos y función de activación.

También la capacidad de procesamiento juega un papel importante, es decir, la cantidad de cálculos que puede realizar un computador al mismo tiempo -dado que estos modelos realizan miles de cálculos simultáneos- lo que hace que estos modelos sean computacionalmente costosos y las unidades de procesamiento alterna como las tarjetas de video sean especialmente útiles para esta tarea (15).

Ahora, en la época de potentes y veloces procesadores (hardware, computación cuántica, super semiconductores), evolucionados y complejos softwares permiten condensar a través de esta combinación la posibilidad de que una tecnología basada en el silicio simule la tecnología basada en el carbono, capaz de aprender, desaprender, realizar cálculos simples, complejos, construir modelos tridimensionales, integrando la capacidad de predecir con base en su aprendizaje de millones de datos secuenciales o en paralelo, au-

mentando la inteligencia humana y dando paso a un coeficiente intelectual exponencial con múltiples aplicaciones, entre ellas la ciencia de diagnosticar, tratar y en ocasiones curar las enfermedades, y con base en la gran capacidad de procesamiento de la información, predecir la ocurrencia de una enfermedad y la respuesta a los tratamientos (**Figura 6**).

¿Es esto una pérdida del arte de la medicina?

Para los románticos la respuesta es no, es una evolución, un paso, que la inteligencia artificial a través de la optimización de procesos, tiempos y movimientos nos permitirá girar en torno a las personas. Irónicamente, aquello que nos trae el temor de la irrelevancia nos transportará a ser mejores humanos y posiblemente mejores médicos.

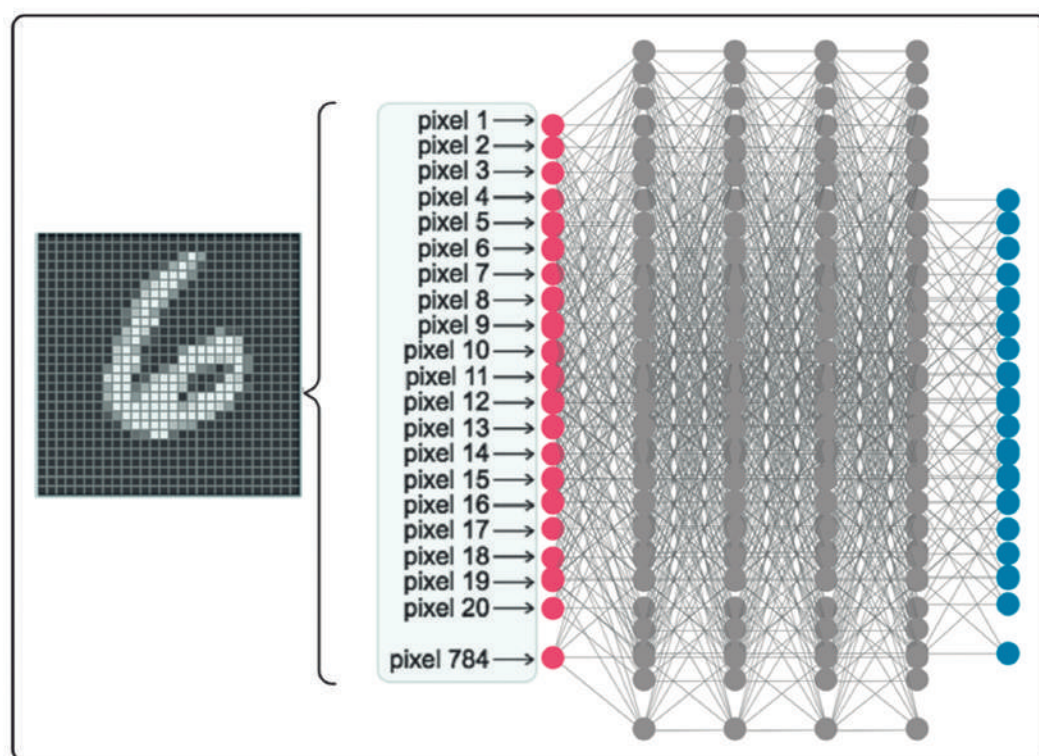


Figura 6. Ejemplo de red uni-capas para reconocimiento de números.

Referencias

1. Nebel S. Animal Migration. *Nature Education Knowledge*. 2010;10(3):77.
2. Handbook on climate information for farming communities. Roma:FAO; 2019.
3. Quipu Incan Counting Tool [Internet]. *Encyclopedia Britannica*. 2021 [consultado 23 julio 2021] Disponible en: <https://www.britannica.com/technology/quipu>.
4. Ascher M., Ascher R., *Mathematics of the Incas: Code of Quipu*. Nueva York: Dover Publication; 1997.
5. Garrido C. *Historia de la Computación*. [Tesis maestría]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2008.
6. Haenlein M, Kaplan A. A brief History of Artificial Intelligence: On the Past, Present, and Future of Artificial Intelligence. *California Management Review*. 2019;61(4):5-14.
7. Buchanan B. A (Very) Brief History of Artificial Intelligence. *AI Mag* [Internet]. 2005 [consultado 23 julio 2021];26(4):53. Disponible en: <https://ojs.aaai.org/index.php/aimagazine/article/view/1848>
8. Alpocrates [Internet] *Alpocrates.org*. 2021.[consultado 23 julio 2021]. Disponible en: www.Alpocrates.org.
9. Hawking S. *Dios Creó los Números*. . 1ra edición. Barcelona: Crítica; 2006..
10. Kleinrock L. An Early History of Internet. *IEEE Communications Magazine*. 2010;48(8):26-36.
11. Kaul V, Enslin S, Gross S.. History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosco*. 2020;92(4):807-812.
12. Ni L, Lu C, Liu N, Liu J. Mandy: towards a smart primary care chatbot application. *Comms Computer Informat Science*. 2017;38-52.
13. The Medical Futurist.[Internet]. *The Medical Futurist*. 2021 [consultado 28 septiembre 2021]. Disponible en: <https://medicalfuturist.com/>
14. Ertel W. *Introduction to Artificial Intelligence*. Nueva York: Springer; 2011.
15. Ketkar N. *Deep Learning with Python*. Berkeley: Springer, 2017.
16. *Artificial Intelligence in Healthcare*. 2020.
17. Looking inside neural nets [Internet]. *ML4a.github.io*. 2021 [consultado 4 de octubre de 2021]. Disponible en: https://ml4a.github.io/ml4a/looking_inside_neural_nets/

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Luis Eduardo Pino V.
docpino2@gmail.com

LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN ONCOLOGÍA: CONTEXTO ACTUAL Y UNA VISIÓN HACIA LA PRÓXIMA DÉCADA

Arturo Loaiza-Bonilla¹

Resumen

La inteligencia artificial (IA) ha contribuido sustancialmente a la resolución de una variedad de problemas biomédicos, incluido diversos eventos relacionados con el cáncer. El aprendizaje profundo (deep learning), un subcampo de la IA que es altamente flexible y admite la extracción automática de características, y se aplica cada vez más en diversas áreas de la investigación del cáncer tanto básica como clínica. En esta revisión, se describen numerosos ejemplos recientes sobre la aplicación de la IA en oncología, incluidos casos en los que el aprendizaje profundo ha resuelto de manera eficiente conflictos no resueltos. También se abordan los obstáculos que deben superarse antes de que dicha aplicación pueda generalizarse. De igual forma, se destacan los recursos y conjuntos de datos que pueden ayudar a aprovechar el poder de la IA dirigida a la investigación. El desarrollo de enfoques y aplicaciones innovadores de la IA generará conocimientos importantes en oncología que permitirán modificar ampliamente la práctica clínica.

Palabras clave: *Inteligencia artificial, aprendizaje profundo, aprendizaje automático, oncología, medicina personalizada.*

.....
1 MD, MEd, FACP. Oncólogo médico. Coordinador del Programa Nacional Neoplasias Gastrointestinales y Director Médico de Investigación Clínica en Cáncer. Treatment Centers of America, Comprehensive Care and Research Center, Atlanta y cofundador de Massive Bio, Nueva York.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ONCOLOGY: CURRENT CONTEXT AND A VISION FOR THE NEXT DECADE

Abstract

Artificial intelligence (AI) has contributed substantially to the resolution of various biomedical problems, including various cancer-related events. Deep learning, a highly flexible subfield of AI that supports automatic feature extraction, is increasingly being applied in various areas of both basic and clinical cancer research. This review describes numerous recent examples of the application of AI in oncology, including cases where deep learning has efficiently resolved unresolved conflicts. Obstacles that must be overcome before such an application can be generalized are also addressed. Likewise, it highlights resources and data sets that can help harness the power of research-driven AI. The development of innovative approaches and applications of AI will generate essential insights in oncology that will allow comprehensive modification of clinical practice.

Keywords: *Artificial intelligence, deep learning, machine learning, oncology, personalized medicine.*

El campo de la oncología hoy en día ha experimentado dos de las mayores evoluciones tecnológicas: la “ómica” molecular (genómica, proteómica, epigenómica) y el “big data”, que analiza grandes bases de datos combinando biomarcadores y tendencias poblacionales para generar conocimiento en tiempo real. Hace un par de décadas el cáncer se diagnosticaba mediante una combinación de imágenes de rayos X y pruebas de histopatología. En contraste, las pruebas moleculares ahora pueden informar sobre los cambios en cientos de genes y proteínas para diagnosticar y determinar el pronóstico y tratamiento del cáncer en un individuo. El tratamiento del cáncer ha evolucionado de manera similar, donde agentes citotóxicos se han reemplazado o modificado para dar lugar a planes de tratamiento y terapias agnósticas de histología o tumor de origen y, a menudo, dirigidos a biomarcadores presentes en el tumor, las vías de señalización involucradas en el crecimiento del cáncer, o modulando el sistema inmu-

nológico del paciente para atacar la enfermedad (por ejemplo, los inhibidores ‘checkpoint’).

De hecho, estos avances están extendiendo la supervivencia y mejorando la calidad de vida de cientos de miles de pacientes. Sin embargo, los profesionales de salud enfrentan nuevos desafíos asociados con la implementación de la medicina de precisión, particularmente porque el crecimiento del conocimiento médico es exponencial y se requiere especialización constante para brindar atención oncológica altamente individualizada. Este debate no es único de países altamente desarrollados. Brindar atención integral y de vanguardia contra el cáncer a millones de pacientes sigue siendo un desafío significativo, particularmente para las poblaciones suburbanas y rurales. Los datos biomédicos son heterogéneos y difíciles de clasificar (por ejemplo, alta dimensionalidad, dependencia temporal, paridad, irregularidad) para aplicaciones de In-

teligencia Artificial. (1-3). Aún no se han desarrollado enfoques optimizados para estructurar y estandarizar información dispar específica del paciente (por ejemplo, texto narrativo en historias clínicas de pacientes y notas clínicas, exploraciones radiológicas, datos de laboratorio, información genómica, farmacogenómica y listas de medicamentos).

Estos desafíos se complican aún más por varias ontologías médicas utilizadas para generalizar los datos (por ejemplo, SNOMED-CT, UMLS, ICD-9, ICD-10), introduciendo conflictos e inconsistencias (4). Además, es necesario desarrollar sistemas de apoyo educativos y de gestión de casos para garantizar que la información integral y basada en la evidencia generada a partir de la tecnología de aprendizaje automatizado sea realmente procesable para todos los pacientes. Las soluciones potenciales radican en el uso efectivo de sistemas electrónicos integrales de información de salud, incluidos datos del mundo real, para guiar el proceso de toma de decisiones clínicas.

El término inteligencia artificial (IA) surgió en 1956, y desde entonces, la IA ha progresado enormemente. Los primeros avances en IA se centraron en la construcción de redes neuronales ('neural networks'), modelados según la capacidad del cerebro humano de tomar decisiones a partir de los datos dados. Alrededor de la década de 1980, estas redes neuronales artificiales progresaron hasta un punto en el que el "aprendizaje automático" se hizo popular. El aprendizaje automático ('machine learning') se refiere a la capacidad de una máquina para revisar datos y encontrar patrones, aprendiendo así de los datos y luego aplicándolos a los problemas para tomar decisiones informadas, en un proceso de optimización continua.

Después vino la tendencia del aprendizaje profundo ('deep learning'), que es un subconjunto más sofisticado del aprendizaje automático, que no requiere intervención humana para que la máquina progrese,

deduciendo si han hecho buenas predicciones por su cuenta y continuar el proceso de aprendizaje de estas deducciones. Las máquinas de IA de hoy en día utilizan una mezcla de aprendizaje automático y aprendizaje profundo, y estas máquinas se pueden aplicar a una amplia gama de disciplinas, entre estas la oncología. Un estudio reciente realizado por *MIT Technology Review* y GE Healthcare descubrió que el 79% de los clínicos creen que las herramientas de IA han ayudado a optimizar procesos, lo que permite a los profesionales brindar una atención más centrada en el paciente (www.technologyreview.com/hub/ai-effect/).

Los beneficios potenciales clave del uso de tecnología habilitada para IA y respaldar las decisiones clínicas en oncología incluyen:

- Diagnóstico automatizado de cáncer
- Capacidades de predicción mejoradas,
- Actualizaciones de datos en tiempo real,
- Atención personalizada,
- Mejores resultados, y
- Aumento de la eficiencia, mejora de resultados y reducción de los costos.

Por lo tanto, la aplicación de la IA y el aprendizaje automatizado como tecnologías fundamentales y habilitadoras para ayudar al oncólogo tratante, son prometedoras para mejorar la atención del cáncer. A través del desarrollo continuo de sistemas escalables de aprendizaje profundo, los médicos pueden implementar de manera más libre y eficiente la medicina basada en resultados.

IA en la detección y el diagnóstico del cáncer

Los algoritmos basados en IA representan una vía prometedora para mejorar simultáneamente la precisión de imágenes diagnósticas, así como para ayudar a los radiólogos, proporcionándoles tiempo para centrarse

en la atención al paciente. Un estudio publicado en *Academic Radiology* mostró que un radiólogo promedio debe interpretar una imagen cada 3-4 segundos para mantener el ritmo de trabajo diario (5). Los componentes de IA en radiología y análisis de imágenes impulsarían una mayor eficiencia este campo, al generar acceso a una mayor cantidad de datos que sus contrapartes humanas. Investigadores de todo el mundo están desarrollando formas de detectar y diagnosticar el cáncer de mama, pulmonar, cáncer colorrectal, próstata y los tumores de cabeza y cuello, por nombrar algunos. Dadas las crecientes tasas de investigación en este campo, parece que el potencial de la IA en oncología es enorme.

La mamografía ha sido la herramienta de detección de primera línea para el cáncer de mama durante décadas, con más de 200 millones de mujeres examinadas cada año. A pesar de su uso generalizado, la interpretación de las mamografías se ve afectada por altas tasas de falsos positivos y falsos negativos. Por ejemplo, en los Estados Unidos, aproximadamente el 10% de los 40 millones de mujeres que se someten a esta prueba anualmente requieren imágenes diagnósticas adicionales, y solo el 4,5% de estas mujeres son finalmente diagnosticadas. Esto significa que más de medio millón no tendría que someterse a un procedimiento diagnóstico innecesario.

Google, en conjunto con dos centros de detección en el Reino Unido (25.856 mujeres) y Estados Unidos (3.097 mujeres) (6) utilizó un sistema para identificar la presencia de cáncer de mama en las mamografías de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama probado por biopsia o resultados normales de imágenes de seguimiento al menos 365 días después. Estas predicciones se compararon con aquellas de la práctica clínica, recopiladas por seis radiólogos en un estudio independiente. Los autores proporcionaron evidencia de que el sistema de IA superó tanto las decisiones históricas tomadas por los radiólogos que inicialmente evaluaron las mamografías, como las

decisiones de seis radiólogos expertos que analizaron 500 casos seleccionados al azar en un estudio controlado. Los hallazgos revelaron una reducción absoluta de 5,7% y 1,2% (Estados Unidos y Reino Unido) en falsos positivos y 9,4% y 2,7% en falsos negativos. A pesar de ser un estudio preliminar, los hallazgos del sistema de IA allanan el camino para que los ensayos clínicos mejoren la precisión y la eficiencia de la detección del cáncer de mama usando tecnología digital.

En un esfuerzo por mostrar los beneficios del uso simultáneo de la nueva IA junto con radiólogos, se evaluó el sistema MammoScreen, una herramienta diseñada para identificar regiones sospechosas de tener un cáncer de mama en mamografías 2D y evaluar su probabilidad de malignidad (7). Los criterios de valoración evaluados por los investigadores incluyeron el área bajo la curva ROC (área bajo la curva [AUC]), sensibilidad, especificidad y el tiempo de lectura. Los hallazgos demostraron que, en general, el AUC promedio entre los lectores fue de 0,769 (IC 95%, 0,724-0,814) sin el uso de IA y de 0,797 (IC 95%, 0,754-0,840) con IA. La diferencia media en el AUC fue de 0,028 (IC 95%, 0,002-0,055; $P = 0,035$). Para 11 de 14 radiólogos, MammoScreen demostró una tendencia hacia la reducción de la tasa de falsos negativos con una mejora promedio del 18%, y la tasa de falsos positivos se redujo en un promedio del 25% para ocho radiólogos, lo que concluyó en resultados más estandarizados. En marzo del 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó MammoScreen (8).

Como ejemplo adicional, un algoritmo de aprendizaje profundo, en Visión por Computadora, usando 1.000 tomografías computarizadas con IA para enseñarle cómo analizar el tejido pulmonar en busca de anomalías, encontró que la IA podría identificar el cáncer de pulmón con un 30% más de precisión que los humanos (9). Estos estudios destacan el potencial de las tecnologías de IA para detectar y mejorar la preci-

sión de las pruebas de detección del cáncer cuando se combinan con evaluaciones de radiólogos humanos. Las tecnologías de IA fueron capaces de detectar cambios a nivel de píxel en el tejido invisible para el ojo humano, mientras que los humanos utilizaron formas de razonamiento no disponibles para la IA. El objetivo final será encontrar la mejor manera de combinar los dos para transformar el futuro de la radiología.

Patología Digital y la IA

En septiembre 21 de 2021, la FDA autorizó la comercialización de software para ayudar a patólogos en la detección de áreas sospechosas de cáncer como un complemento a la revisión de imágenes de placas o diapositivas de histología de biopsias de próstata, escaneadas digitalmente (10). El software, llamado Paige Prostate, es el primer software basado en IA, diseñado para identificar en la imagen de biopsia de próstata un área de interés con la mayor probabilidad de albergar cáncer, para que pueda ser revisada más a fondo por el patólogo si dicha área no se había identificado.

La FDA evaluó los datos de un estudio clínico en el que 16 patólogos examinaron 527 imágenes de biopsias de próstata (171 de cáncer y 356 benignas) que se digitalizaron utilizando un escáner. Para cada imagen un patólogo completó dos evaluaciones, una sin la asistencia de Paige Prostate (lectura no asistida) y otra con la asistencia de Paige Prostate (lectura asistida). El estudio encontró que Paige Prostate mejoró la detección del cáncer en imágenes de diapositivas individuales en un 7,3% en promedio en comparación con las lecturas no ayudadas de los patólogos para imágenes de diapositivas completas de biopsias individuales, sin impacto en la lectura de imágenes de diapositivas benignas. Los riesgos potenciales incluyen resultados falsos negativos y falsos positivos, que se mitigan por el uso del dispositivo como complemento y por la evaluación profesional por un patólogo calificado que tiene en cuenta el historial del paciente entre otra información clínica relevante, y

que puede realizar estudios de laboratorio adicionales en las muestras antes de realizar un diagnóstico final.

Hallazgos presentados en la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en 2021 del estudio RACE AI como parte del AI for Health Challenge organizado por la Región de Ile-de-France en 2019 demostró que el análisis de aprendizaje profundo aplicado a patologías digitalizadas puede clasificar a las pacientes con cáncer de mama localizado entre alto riesgo y bajo riesgo de recaída metastásica a cinco años, capaz de evaluar de manera confiable el riesgo de recaída con un AUC del 81% para determinar el beneficio/riesgo de la quimioterapia. Esta IA podría convertirse en una ayuda para la toma de decisiones terapéuticas en adyuvancia (11).

Uso de la inteligencia artificial para detectar cambios moleculares en tumores

En un estudio considerado el análisis pan-cancerígeno más extenso en entrenar la visión por computadora combinada con patología digital, investigadores del Reino Unido encontraron que un algoritmo podría distinguir entre tejidos cancerosos y no cancerosos, así como identificar patrones genómicos aberrantes específicos en 28 tipos diferentes de cáncer, desde mutaciones puntuales en genes canónicos hasta variaciones de número de copias y duplicaciones del genoma (12).

Reutilizando un algoritmo desarrollado por Google en 2016 para identificar objetos cotidianos de Internet, se analizaron diapositivas de tejido fresco congelado recolectadas del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA en inglés) en 10.452 individuos con cáncer, mientras que 14 muestras de tejido normal sin alteraciones genómicas sirvieron como control del estudio. El algoritmo identificó con precisión más de 160 patrones de ADN y miles de cambios de ARN en tumores, así como el número y la ubicación espacial de los linfocitos infiltrantes de tumor.

res (TIL) en los 28 tipos de cáncer. El hallazgo de los TILs podría mejorar la comprensión del microambiente tumoral como factor predictivo de la inmunoterapia y terapias dirigidas. Aunque promisorio, esta IA requeriría que los investigadores pasen a los tejidos fijados con parafina, ya que el tejido fresco congelado no está disponible en el 99% de los pacientes con cáncer.

Un ejemplo promisorio del uso de IA para descubrimientos terapéuticos es el sistema AlphaFold (13) de Google DeepMind, que demostró cómo la investigación en IA puede impulsar y acelerar nuevos desarrollos en los campos de la biología estructural, la física y el aprendizaje automático al predecir la estructura 3D de una proteína basándose únicamente en su secuencia genética, y los modelos 3D de proteínas que genera AlphaFold son mucho más precisos. Las proteínas pueden variar en su función basado en su estructura 3D única, se pliegan espontáneamente, en milisegundos, y su secuencia genética no se traduce en conocimiento de su forma. Cuanto más grande es la proteína, más difícil es modelarla, debido a interacciones entre aminoácidos. Este “problema del plegamiento de proteínas”, ha inspirado innumerables desarrollos, desde estimular los esfuerzos de IBM en supercomputación (BlueGene) nuevas iniciativas (Folding@Home y FoldIt) y campos de ingeniería, como el diseño racional de proteínas. Estos métodos basados en redes neuronales profundas (deep neural networks) pueden contribuir al descubrimiento de fármacos y reducir costos de experimentación.

Por ejemplo, un algoritmo de IA puede buscar biomarcadores y predecir si es probable que un medicamento reciba la aprobación de la FDA, superando modelos endogámicos preclínicos que tienden a predecir pobremente el éxito de un estudio clínico (14). La IA podría reemplazar el primer y último paso en el descubrimiento preclínico de fármacos, como lo sugiere el modelo iNetMed. El brazo computacional de iNetMed modela una enfermedad utilizando un mapa de cambios suce-

sivos en la expresión génica con el uso de precisión matemática para reconocer patrones de dicha expresión, luego usa en un ensayo clínico de Fase “0” basado en un biobanco vivo de organoides, el brazo traslacional de iNetMed. Este enfoque podría cambiar de manera mensurable la forma en que los investigadores analizan ‘big data’ para encontrar información significativa con gran beneficio para los pacientes, la industria farmacéutica y los sistemas de atención médica.

IA para optimizar tratamientos

Una herramienta de IA diseñada por un equipo de la Universidad de Toronto ha demostrado ser prometedora en la reducción del tiempo para adaptar los planes de tratamiento de radiación a pacientes individuales (15). Esta IA en particular utilizó datos históricos de radiación para recomendar estrategias de tratamiento, con éxito comparable a los especialistas de radiación oncológica. En 20 minutos, la IA del equipo de Toronto pudo replicar los complejos planes de tratamiento a los que llegaron los mejores especialistas tras varios días de trabajo, optimizando la planificación del tratamiento de radioterapia.

Aplicando algoritmos de “aprendizaje automático” de IA modelados en redes neuronales convolucionales (CNN), diseñadas para imitar las redes neuronales en la corteza cerebral que nos permiten tomar “atajos” en nuestro pensamiento para hacer ideas racionales sin esfuerzos no lineales “enrevesados”, en un proceso conocido como “salto” neuronal, podemos facilitar la diferenciación para asignar importancia a las áreas de una imagen. En un estudio del 2021, los investigadores probaron su hipótesis de que el estado de expresión de proteína del ligando de muerte programada-1 (PD-L1) y la presencia de mutaciones del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en 837 pacientes con NSCLC podría capturarse mediante el análisis de imágenes PET/CT 18F-FDG con estos algoritmos, lo cual podría sugerir recomendaciones en tiempo real del uso de in-

hibidores de la tirosina quinasa (TKIs) o inhibidores checkpoint (ICI) (16). Puntuaciones de aprendizaje profundo para EGFR y PD-L1 generadas (EGFR-DLS y PDL1-DLS) de los modelos CNN se asociaron con una alta precisión en la predicción del estado de mutación del EGFR con valores bajo la curva de 0,86 y 0,83, y 0,81 y discriminación del estado de PD-L1 positivo con valores bajo la curva de 0,89, 0,84 y 0,82 para cohortes de entrenamiento, validación y prueba externa, respectivamente. Pacientes con puntuaciones altas se asociaron además con la supervivencia libre de progresión (SLP) en 67 pacientes tratados con TKI y 149 pacientes tratados con ICI.

En la actualidad, el uso más relevante de la IA en la práctica clínica oncológica consiste en combinar la guía proveniente del aprendizaje profundo con supervisión humana y operacionalización de dichas recomendaciones por el personal de salud. En un estudio realizado por Massive Bio (New York), se demostró la viabilidad, reproducibilidad, escalabilidad y beneficios de una junta de tumores virtual basada en aprendizaje profundo (DLVTB) en una cohorte de 35 pacientes con adenocarcinoma colorrectal (CCR) avanzado (17). Utilizando lenguaje natural basado en el aprendizaje profundo, la cohorte DLVTB demostró un aumento en la mediana de supervivencia general de 12 meses por paciente en comparación con datos históricos. Además de recomendar pruebas de biomarcadores en el 71% de los pacientes, señaló un tratamiento de oncología de precisión en 80% de los pacientes. Sesenta y tres por ciento de los pacientes fueron elegibles para al menos un ensayo clínico, superando con creces el promedio nacional (3%). El futuro de estos desarrollos depende de la colaboración, y desde entonces se inició SYNERGY-AI (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03452774>), un registro abierto y descentralizado que puede acelerar estos esfuerzos de manera global y a escala para pacientes con cáncer, y acceder a ensayos clínicos utilizando IA. Este sistema de IA de Massive Bio ya está siendo im-

plementado en los centros de cáncer designados por el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos (18).

Conclusiones

La integración multimodal de diagnósticos moleculares avanzados, imágenes radiológicas e histológicas y datos clínicos codificados, presenta oportunidades para avanzar en la oncología de precisión más allá de la genómica y las técnicas moleculares estándar (19). Sin embargo, la mayoría de los conjuntos de datos médicos todavía son demasiado escasos para ser útiles en el entrenamiento de técnicas modernas de aprendizaje automático, y quedan desafíos importantes antes de que se solucione. Para el éxito se requieren esfuerzos combinados de ingeniería de datos, métodos computacionales para el análisis de datos heterogéneos y la instanciación de modelos de datos sinérgicos en la investigación biomédica. El futuro es muy promisorio, y en países como Colombia donde hay un sistema único de salud, existe una oportunidad excepcional en la implementación de la IA y el 'big data', atrayendo la inversión en estudios clínicos y desarrollo bioinformático y de nuevos terapéuticos. De nosotros depende utilizar este potencial al máximo en la próxima década.

Referencias

1. Hripcsak G, Albers DJ. Next-generation phenotyping of electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*. 2013 Jan 1;20(1):117-21. doi: 10.1136/amiajnl-2012-001145. Epub 2012 Sep 6.
2. Jensen PB, Jensen LJ, Brunak S. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care. *Nat Rev Genet*. 2012 May 2;13(6):395-405. doi: 10.1038/nrg3208.
3. Luo J, Wu M, Gopukumar D, Zhao Y. Big Data Application in Biomedical Research and Health Care: A Literature Review. *Biomed Informat Perspect*. 2016;S31559. Luo J, Wu M, Gopukumar D, Zhao Y. Big Data Application in Biomedical Research and Health Care: A Literature Review. *Biomed Informat Perspect*. 2016;S31559.

4. Miotto R, Wang F, Wang S, Jiang X, Dudley JT. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. *Brief Bioinform*. 2018 Nov 27;19(6):1236-1246. doi: 10.1093/bib/bbx044.
5. McDonald RJ, Schwartz KM, Eckel LJ, Diehn FE, Hunt CH, Bartholmai BJ, et al. The effects of changes in utilization and technological advancements of cross-sectional imaging on radiologist workload. *Acad Radiol*. 2015 Sep;22(9):1191-8. doi: 10.1016/j.acra.2015.05.007. Epub 2015 Jul 22.
6. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020 Jan;577(7788):89-94. doi: 10.1038/s41586-019-1799-6. Epub 2020 Jan 1.
7. Pacilè S, Lopez J, Chone P, Bertinotti T, Grouin JM, Fillard P. Improving Breast Cancer Detection Accuracy of Mammography with the Concurrent Use of an Artificial Intelligence Tool. *Radiol Artif Intell*. 2020 Nov 4;2(6):e190208. doi: 10.1148/ryai.2020190208.
8. PRNewswire. Therapixel receives FDA 510(k) clearance for MammoScreen™. [Internet]. [Consultado el 11 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/therapixel-receives-fda-510k-clearance-for-mammoscreen-301090534.html>.
9. Khosravan N., Bagci U. (2018) S4ND: Single-Shot Single-Scale Lung Nodule Detection. In: Frangi A., Schnabel J., Davatzikos C., Alberola-López C., Fichtinger G. (eds) *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2018*. MICCAI 2018. Lecture Notes in Computer Science, vol 11071. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00934-2_88.
10. FDA. FDA Authorizes Software that Can Help Identify Prostate Cancer. [Internet]. [Consultado el 11 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-software-can-help-identify-prostate-cancer>.
11. Garberis IJ, Saillard C, Drubay D, et al. Prediction of distant relapse in patients with invasive breast cancer from deep learning models applied to digital pathology slides. *ESMO Congress 2021* (16-21 September).
12. Fu Y, Jung AW, Torne RV. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis. *Nat Cancer*. 2020;1:800–810. doi: 10.1038/s43018-020-0085-8.
13. Senior AW, Evans R, Jumper J, Kirkpatrick J, Sifre L, Green T, et al. Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. *Nature*. 2020 Jan;577(7792):706-710. doi: 10.1038/s41586-019-1923-7. Epub 2020 Jan 15. P.
14. Sahoo D, Swanson L, Sayed IM, Katkar GD, Ibeawuchi SR, Mittal Y, et al. Artificial intelligence guided discovery of a barrier-protective therapy in inflammatory bowel disease. *Nat Commun*. 2021 Jul 12;12(1):4246. doi: 10.1038/s41467-021-24470-5.
15. Mahmood R, Babier A, McNiven ALL, Diamant A, Chan TCY., "Automated treatment planning in radiation therapy using generative adversarial networks," *Proceedings of Machine Learning Research*, Vol. 85 (Machine Learning for Healthcare), pp. 484-499, 2018.
16. Mu W, Jiang L, Zhang J, Shi Y, Gray JE, Zhao X, et al. Radiomics and AI-based treatment decision support for non-small cell lung cancer [abstract]. In: *Proceedings of the AACR Virtual Special Conference on Artificial Intelligence, Diagnosis, and Imaging*; 2021 Jan 13-14. Philadelphia (PA): AACR; Clin Cancer Res 2021;27(5_Suppl):Abstract nr PR-03.
17. Desai A, Loaiza-Bonilla A, Culcuoglu A, Johnston C, Kurnaz, S. Outcomes and applicability of a deep learning virtual tumor board (DLVTB) in community-dwelling colorectal cancer (CRC) patients. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (2021), https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18635.
18. U.S. National Library of Medicine. SYNERGY-AI: Artificial Intelligence Based Precision Oncology Clinical Trial Matching and Registry. [Internet]. [Consultado el 11 Oct 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03452774>.
19. Boehm KM, Khosravi P, Vanguri R, Gao J, Shah SP. Harnessing multimodal data integration to advance precision oncology. *Nat Rev Cancer*. 2021 Oct 18. doi: 10.1038/s41568-021-00408-3. Epub ahead of print.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Arturo Loaiza Bonilla

Arturo.Loaiza-Bonilla@ctca-health.com

TECNOLOGÍAS 5.0 O DE PERFECCIONAMIENTO HUMANO PARA LA MEDICINA

Alejandro Hernández-Arango^{1,2}

Resumen

Las revoluciones industriales han tenido un impacto significativo en la forma en que los seres humanos nos relacionamos, trabajamos y vivimos. El impacto en el sector salud no ha sido ajeno a los avances tecnológicos, llegando incluso a una disrupción del acto médico mediada por la historia clínica electrónica. Actualmente, en la transición hacia la llamada sociedad 5.0 las tecnologías que toman el protagonismo son la inteligencia artificial, Internet de las cosas (IoT), computación en la nube, redes sociales, ciencia de datos, Impresión 3D, dispositivos portátiles interconectados, computación cuántica, robótica y genética, las cuales están construyendo la base para la investigación y desarrollo sobre la cual las tecnologías 5.0 como la computación cognitiva, los Cobots y las interfaces humano-máquina están emergiendo con importantes cuestionamientos bioéticos transhumanistas.

Palabras clave: *Tecnologías 5.0; inteligencia artificial; cobot; transhumanismo; perfeccionamiento humano; computación cognitiva; Internet de las cosas (IoT); computación en la nube; medicina.*

5.0 TECHNOLOGIES FOR HUMAN ENHANCEMENT IN MEDICINE

Abstract

Industrial revolutions have had a significant impact on the way we humans relate, work, and live. The impact on the health sector has not been unrelated to technological advances, even leading to a disruption of the medical act mediated by electronic medical records. Currently in the transition to the so-called society 5.0 the technologies that take the lead are artificial intelligence, Internet of things (IoT), cloud computing, social networks, data science, 3D printing, interconnected portable devices, computing quantum, robotics and genetics which are building the basis for the research and development on which 5.0 technologies such as cognitive computing, Cobots and human-machine interfaces are emerging with important transhumanist bioethical questions.

Keywords: *Technologies 5.0; Artificial intelligence; Cobot; Transhumanism; Human Enhancement; Cognitive Computing; Internet of Things (IoT); Cloud computing; Medicine.*

1 Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Medellín, Colombia.

2 Institución Prestadora de Servicios de Salud IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Contexto histórico de las revoluciones industriales

Las revoluciones industriales hacen mención a grupo de cambios tecnológicos con impactos sociales muy significativos que transforman la forma en que los seres humanos nos relacionamos, trabajamos y vivimos. El sector sanitario no ha sido ajeno a estos cambios y evoluciona con la implementación progresiva de la tecnología que ha marcado cada época (1). Desde un punto de vista histórico se han categorizado 5 grandes revoluciones:

- *La revolución industrial 1.0*, en el siglo XVIII, con el advenimiento de la máquina de vapor. En el siglo XIX, *la revolución 2.0* con el advenimiento de la electricidad y la producción en masa. *La revolución 3.0* con las tecnologías digitales y el ordenador y la automatización de la producción (1). *La revolución 4.0*, aproximadamente en el 2016, definida por el Foro Económico Mundial como “Una fusión de tecnologías que están difuminando las líneas entre las esferas física, digital y biológica” (2).

Impacto de las revoluciones en la ciencia médica

Una característica importante de estas revoluciones es que una se construye sobre los resultados de la anterior. A continuación describo algunos ejemplos del trayecto e impacto de las revoluciones en la ciencia médica:

- La ciencia usa metáforas para explicar los fenómenos científicos y asociar conceptos con el fin de comunicarlos (3). Así, en el siglo XIX las descripciones de Freud usando metáforas alegóricas a la máquina de vapor, sobre la “presión de los instintos” como una fuerza que debe ser canalizada, muestran como la tecnología predominante en la época influenciaba profundamente la medi-

cina “[...]Por la presión de un instinto entendemos su factor motor; la cantidad de fuerza o la medida de la demanda de trabajo que representa. La característica de ejercer presión es común a todos los instintos; de hecho, es su esencia misma. [...]”(4).

Posteriormente, el advenimiento de la tercera revolución trajo consigo una disrupción tecnológica del acto médico. Al pasar del registro de datos en la historia clínica manual a la digitalización de los datos con la historia clínica electrónica (5) emergieron nuevos tipos de errores médicos con el uso de herramientas como copiar-pegar (6), lo que derivó en una epidemia de *burnout* tecnológico de los médicos, secundario a la disminución del tiempo dedicado al paciente y un aumento de la carga de trabajo digital relacionada con la estructuración y alimentación de lo que hoy conocemos como el “*Big data*” de los datos clínicos (7). Hoy, el mundo se encuentra en una transición entre los productos de las tecnologías 4.0 que son la base de la sociedad 5.0 con nuevas y emergentes tecnologías exponenciales como cobots, computación cognitiva e interfaces humano-máquina (8), que ayudarán a la personalización y quizás la transhumanización de la medicina (9) (**Figura 1**).

La cuarta revolución industrial como la base para las tecnologías 5.0

La cuarta revolución industrial -a diferencia de las anteriores- viene evolucionando a un ritmo exponencial, las tecnologías que toman el protagonismo son la inteligencia artificial, Internet de las cosas (IoT), computación en la nube, redes sociales, ciencia de datos, Impresión 3D, dispositivos portátiles interconectados, computación cuántica, robótica y genética (1). La investigación y el desarrollo de estas tecnologías han permitido avances y cambios que han trascendido la investigación básica y traslacional, para trasladarse rápidamente al mundo clínico donde aún se encuentran madurando a un ritmo mucho más rápido que el transcurrido en las revoluciones previas (10) (**Tabla 1**).

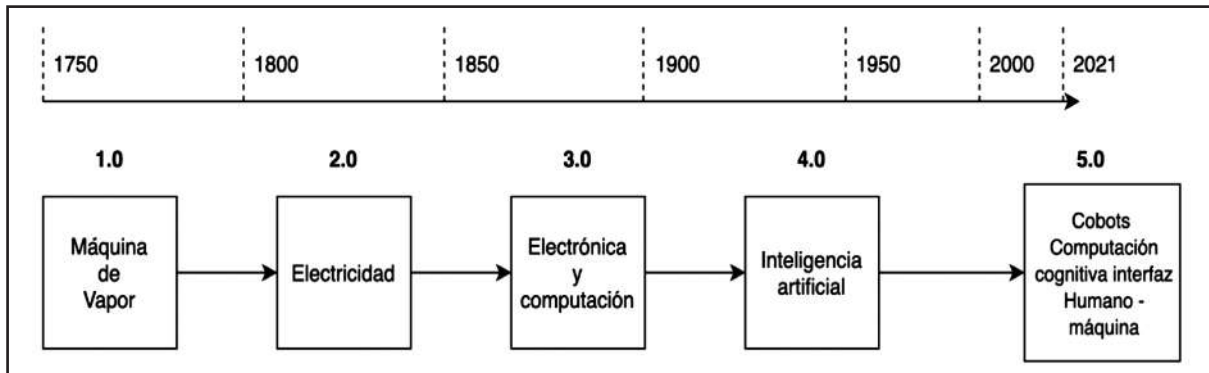


Figura 1. Línea de tiempo de las revoluciones industriales.

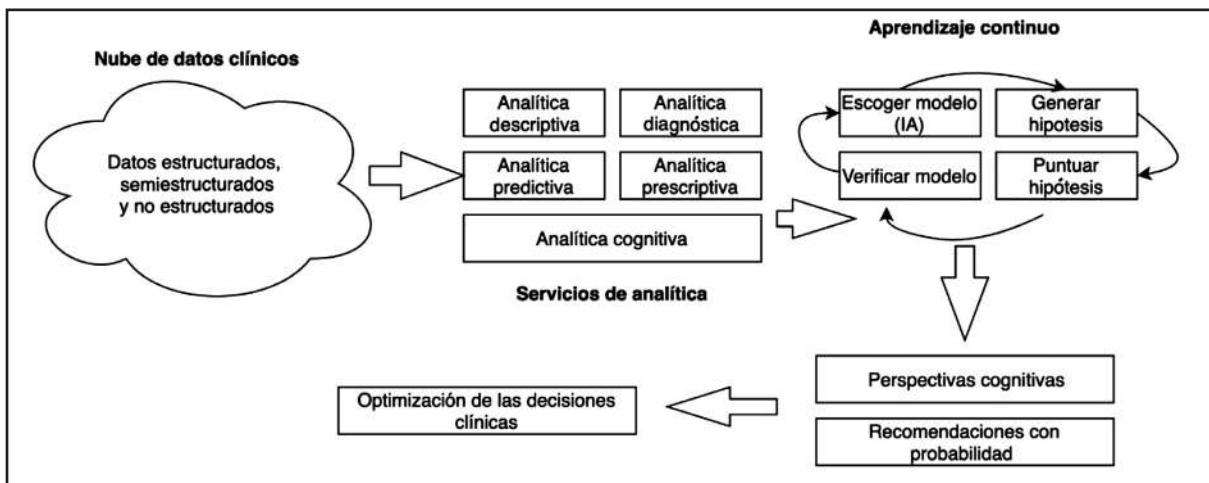


Figura 2. Modelo conceptual de computación cognitiva en medicina.

(Adaptado con autorización de Behera RK, Bala PK, Dhir A. The emerging role of cognitive computing in healthcare: A systematic literature review. Int J Med Inform. septiembre de 2019;129:154–66.).

Tabla 1. Lista no exhaustiva de las aplicaciones actuales y potenciales de la IA como tecnología 4.0 en medicina.

Investigación biomédica básica	Investigación traslacional	Práctica clínica
Experimentos automatizados	Descubrimiento de biomarcadores	Diagnóstico de enfermedades
Recopilación de datos automatizada	Descubrimiento de nuevos medicamentos	Selección de tratamiento
Anotación de función genética	Priorización de objetivos de medicamentos	Interpretación de genomas de pacientes
Predicción de los sitios de unión del factor de transcripción	Reutilización de fármacos	Cirugía automatizada
Simulación de dinámica molecular	Predicción de toxicidad química	Tele-Monitoreo de pacientes
Minería de literatura	Anotación de variante genética	Estratificación del riesgo de los pacientes

Toda la interconexión de datos masivos generados en dispositivos autónomos para compartir y generar datos, algunos incluso intracorpóreos, enviando información de forma continua a través de internet a la nube y la subsecuente creación del Big-Data en gestión interminable por algoritmos de inteligencia artificial son la base para la medicina de la sociedad 5.0, en la que probablemente la computación cognitiva ayudará a los seres humanos a través de cobots que influirán profundamente no solo en las decisiones médicas, sino en las grandes decisiones del ser humano en los próximos años.

Desde la computación cognitiva hasta las interfaces humano - máquina en medicina

La computación cognitiva en medicina es un conjunto de sistemas que recopilan datos individuales, clínicos y sociales de diferentes fuentes y usa la combinación multidisciplinaria de tecnologías como aprendizaje de máquina, Big Data Analytics (BDA), inteligencia artificial, procesamiento natural del lenguaje, visualización de datos y aprendizaje profundo, permitiendo crear un contexto de cooperación humano-máquina capaz de enfrentar problemas clínicos complejos que requieren procesamiento y visualización acertada de grandes cantidades de datos para que el clínico dirija una decisión más precisa con su paciente (11).

Para lograr este tipo de sistemas de soporte al razonamiento clínico se requiere de una correcta gestión y un nivel de madurez hospitalaria en la gestión de los datos y en los sistemas derivados de tecnologías 4.0 que permita a los algoritmos predictivos basados en inteligencia artificial encontrar predicciones correctas con el nivel de personalización que requiere el contexto individual de cada paciente. Para esto se ha esquematizado un modelo conceptual de computación cognitiva en salud (11).

En este punto, el desarrollo de robots industriales colaborativos (Cobots) juega un papel importante en la automatización y apoyo al equipo de salud para la resolución eficaz de problemas clínicos o quirúrgicos difíciles de resolver, y así se configura una colaboración en tiempo real de máquinas entrenadas con algoritmos de inteligencia artificial y clínicos en tareas de pronóstico, diagnóstico, tratamiento, flujo de trabajo del médico, expandiendo la experticia clínica a lugares que por no disponibilidad de talento humano u otros factores no era posible llegar. Todo lo anterior, debido a que un modelo de aprendizaje automático aprende los patrones y trayectorias de enfermedades de un gran número de pacientes. Además, estos modelos pueden determinar cuándo un signo sutil que es particular a un paciente está dentro del rango normal o indica un valor atípico. Estos sistemas de IA pueden analizar en tiempo real pacientes con condiciones similares que reciben tratamientos similares en un gran sistema de salud con decenas de miles de médicos que tratan a decenas de millones de pacientes. Con el problema de oferta de talento humano en salud, el aprendizaje automático puede ampliar el alcance de los médicos para proporcionar una evaluación médica de nivel experto sin participación personal directa con sistemas entrenados por expertos para resolver problemas específicos (12).

Ciencia convergente y transhumanismo

La ciencia convergente o NBIC por sus siglas en inglés (13) agrupa la biotecnología, la nanotecnología, las tecnologías de la información y las ciencias cognitivas para el mejoramiento humano; esto surge como resultado de compartir las metodologías e ideas de los médicos con los químicos, físicos, ingenieros, científicos de datos, matemáticos e informáticos en múltiples campos e industrias. El objetivo de la medicina convergente es la renovación de la salud basada en el trabajo conjunto interdisciplinario y la mentalidad transdisciplinar.

Este enfoque ha llevado a un campo activo de investigación donde el principal foco son los desarrollos tecnológicos para cubrir necesidades humanas afectadas por enfermedades, tal como se describe en un trabajo publicado recientemente sobre la implantación de un electrodo intracerebral en un paciente con anartria para lograr a través de redes neuronales, la producción del lenguaje por la interpretación del electroencefalograma (14). Se viene avanzando en investigación en ratones, a los que se les conectan electrodos microscópicos cerebrales con el fin de detectar actividad cerebral conectados a un puerto USB (Neuralink) (15). Cuando se investiga no con fines terapéuticos, sino de mejoramiento de habilidades humanas, se plantean dilemas éticos basados en la idea del surgimiento de un nuevo tipo de ser humano “mejorado” (16), por lo cual existen guías de valoración ética sobre intervenciones en el cuerpo humano con fines de mejoramiento, que intentan orientar las decisiones y el papel del médico en relación con el uso de tecnologías 5.0 o de perfeccionamiento humano para la medicina.

Referencias

1. Park H-A. Are We Ready for the Fourth Industrial Revolution? *Yearb Med Inform.* 2016;(1):1–3.
2. The Fourth Industrial Revolution, by Klaus Schwab [Internet]. [citado 3 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.weforum.org/about/the-fourth-industrial-revolution-by-klaus-schwab/>
3. Taylor C, Dewsbury BM. On the Problem and Promise of Metaphor Use in Science and Science Communication. *J Microbiol Biol Educ* [Internet]. 2018;19(1). Doi: <http://dx.doi.org/10.1128/jmbe.v19i1.1538>
4. Stoléru S. Reading the Freudian theory of sexual drives from a functional neuroimaging perspective. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:157.
5. Alejandro Hernández-Arango. La disrupción tecnológica del acto médico [Internet]. 2021 [citado 3 de octubre de 2021]. Doi: <https://aipocrates.org/2021/08/08/la-disrupcion-tecnologica-del-acto-medico/>
6. From G, Sølvkjær M, Bansler J. [Copy and paste in electronic health records]. *Ugeskr Laeger* [Internet]. 27 de mayo de 2019;181(22). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31140410>
7. Morquin D. [Legitimate resistance without technophobia: Analysis of electronic medical records impacts on the medical profession]. *Rev Med Internet.* 2020;41(9):617–21.
8. Ioppolo G, Vazquez F, Hennerici MG, Andrès E. Medicine 4.0: New Technologies as Tools for a Society 5.0. *J Clin Med Res* [Internet]. 2020;9(7). Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9072198>
9. Mayor S. Transhumanism: five minutes with . . . Mark O'Connell. *BMJ.* 29 de mayo de 2018;361:k2327.
10. Yu K-H, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(10):719–31.
11. Behera RK, Bala PK, Dhir A. The emerging role of cognitive computing in healthcare: A systematic literature review. *Int J Med Inform.* 2019;129:154–66.
12. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1347–58.
13. Bainbridge WS. Converging Technologies for Improving Human Performance: Nanotechnology, Biotechnology, Information Technology and Cognitive Science. Springer Science & Business Media; 2013. 468 p.
14. Moses DA, Metzger SL, Liu JR, Anumanchipalli GK, Makin JG, Sun PF, et al. Neuroprosthesis for Decoding Speech in a Paralyzed Person with Anarthria. *N Engl J Med.* 2021;385(3):217–27.
15. Musk E, Neuralink. An Integrated Brain-Machine Interface Platform With Thousands of Channels. *J Med Internet Res.* 2019;21(10):e16194.
16. Echeverría IAO. Parte 2: transhumanismo, poshumanismo y singularidad tecnológica. Capítulo 1: El poshumanismo como crítica al humanismo ilustrado del transhumanismo [Internet]. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15332/dt.inv.2019.02497>
17. Topol E. Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. Hachette UK; 2019. 400 p.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Alejandro Hernández-Arango
alejandro.hernandez@udea.edu.co

CONSIDERACIONES CURRICULARES, TECNOLÓGICAS Y PEDAGÓGICAS PARA LA TRANSICIÓN AL NUEVO MODELO EDUCATIVO EN EL CAMPO DE LA SALUD SOPORTADO POR INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)

Samuel X. Pimienta¹, Martha Liliana Mosquera-Martínez²

Resumen

Introducción: La tecnología digital está dando una concepción de inmediatez y precisión, lo que está generando un cambio en el paradigma del ejercicio profesional en las ciencias de la salud, impactando los ámbitos operativo, administrativo y educativo. Tras la creación de las políticas de manejo de los datos en salud hubo un cambio en el paradigma y surgieron interrogantes frente a cuáles son los aspectos curriculares, tecnológicos y pedagógicos a tomarse en cuenta para la transición al nuevo modelo educativo en el campo de la salud soportado por IA. **Resultados:** La inteligencia artificial ha planteado soluciones en la accesibilidad, equidad en salud, precisión y eficiencia diagnóstica; de manera paralela ha creado la necesidad de formación académica de estudiantes y profesionales de la salud, principalmente impartida por universidades que proponen cambios curriculares, tecnológicos y pedagógicos para abordar este paradigma emergente. Estos cambios incluyen la integración de asignaturas técnicas y ciencias exactas diferentes a la atención médica (Estadística, matemática, biomedicina, fundamentos de IA, machine learning, deep learning, etc.), por otro lado está el uso de recursos y tecnologías digitales que puede ser abordado desde los Sistemas de Gestión del Aprendizaje (LMS - Learning Management Systems) que han permitido una mejora exponencial en la gestión y ejercicio académico. Sin embargo, ya se puede hablar de la evolución de LMS llegando a los Sistemas Inteligentes de Enseñanza (ITS - Intelligent Tutoring Systems), los cuales llevan a la personalización de la gestión y el ejercicio académico, a través de la automatización. Consecuentemente está cambiando el rol del docente y el estudiante. La implementación de la IA trae consigo problemas y retos así como limitaciones relacionadas con la cultura y los beneficios de la interacción humana y la hiperpersonalización de la educación. **Discusión:** Los cambios curriculares, tecnológicos y pedagógicos para la transición al nuevo modelo educativo en el campo de la salud soportado por inteligencia artificial residen sobre la triangulación del currículo, la tecnología digital y la pedagogía. El resultado de dicha triangulación deja en el punto central los sistemas digitales inteligentes de enseñanza, lo que significa el cambio de paradigma necesario para la educación formal (y no formal) de las ciencias de la salud. **Conclusiones:** La educación en ciencias de la salud y el sistema de salud necesitan urgentemente cambios innovado-

¹ MD Msc. Departamento morfofisiología, Universidad de La Sabana, coordinador línea e-ducación en Alprocrates.

² Enfermera Esp. Estudiante de Msc Tecnologías de la Información y comunicación en salud. Integrante línea e-ducación en Alprocrates.

res que aprovechen el auge del potencial tecnológico digital, ciencia de datos e inteligencia artificial. Los cambios incluyen tres esferas con igual peso e importancia: el currículo, la tecnología digital y las estrategias pedagógicas. La sinergia de las tres esferas son los Sistemas Inteligentes de Enseñanza (ITS, Intelligent Teaching Systems), que logran la necesaria automatización y anclaje con las plataformas operativas que manejan el sistema de salud. Se requiere más investigación para determinar los efectos a mediano y largo plazo de estas intervenciones pedagógicas automatizadas.

Palabras clave: *Inteligencia Artificial; educación; currículo; Sistemas de Gestión del Aprendizaje; Sistemas Inteligentes de Enseñanza.*

CURRICULAR, TECHNOLOGICAL AND PEDAGOGICAL CONSIDERATIONS FOR THE TRANSITION TO THE NEW EDUCATIONAL MODEL IN HEALTH SUPPORTED BY ARTIFICIAL INTELLIGENCE (AI)

Abstract

Introduction: Digital technology is giving a conception of immediacy and precision, which is changing the paradigm of professional practice in health sciences, impacting the operational, administrative, and educational areas. After the creation of the health data management policies, questions arise regarding which are the curricular, technological, and pedagogical aspects to be considered for the transition to the new educational model in the health field, supported by artificial intelligence (AI). **Results:** Artificial Intelligence has offered solutions for accessibility, equity, precision, and diagnostic efficiency in the health area. Parallel to these, it has created the need for academic training of students and health professionals in these topics. The training is mainly offered by universities, which are already proposing curricular, technological, and pedagogical changes to address this emerging paradigm in the field. The proposed curricular changes include the integration of technical subjects and exact sciences, other than the usual in medical care (statistics, mathematics, biomedicine, AI fundamentals, machine learning, deep learning, etc.). On the other hand, there is the use of digital resources and technologies like Learning Management Systems (LMS), which allowed for an exponential improvement in the management and academic exercise. Nowadays, we can already talk about the evolution of LMS to the Intelligent Tutoring Systems (ITS), which lead to the personalization of management and academic exercise through automatization. Consequently, the roles of teachers and students are changing. The implementation of AI also brings with it problems and challenges, as well as limitations related to cultural aspects and benefits of human interaction and the hyper-personalization of education. **Discussion:** The curricular,

technological, and pedagogical changes needed for the transition to a new educational model in the health field, supported by artificial intelligence, reside on the triangulation of curriculum, digital technology, and pedagogy. In the center of this triangle are the intelligent digital teaching systems, which are the paradigm shift necessary for formal (and non-formal) education in the health sciences. **Conclusions:** Health science education and the health system urgently need innovative changes that harness the rise of digital technology potential, data science and artificial intelligence. The changes include three areas with equal weight and importance: the curriculum, digital technology, and pedagogical strategies. The union of these three spheres are the Intelligent Teaching Systems (ITS), which achieve the necessary automation and anchoring with the operational platforms that manage the health system. More research is required to determine the medium and long-term effects of these automated pedagogical interventions.

Keywords: *Artificial Intelligence; education; curriculum; LMS - Learning Management Systems; ITS - Intelligent Tutoring Systems.*

Introducción

El arte, a diferencia de la técnica, es un acto de creación pura, en el que participa la intuición, lo empírico, además de otros saberes distintos del saber científico, y por sobre todas las cosas, una proyección individual. La medicina es por ello un arte y es imposible que dos médicos actúen de la misma forma frente al mismo enfermo; es imposible abarcar la complejidad de un enfermo en su totalidad; es imposible adivinar el futuro con claridad meridiana; es imposible que el médico no se equivoque de vez en cuando (errar es humano) (1).

Aún no ha pasado una década desde que se escribió el artículo ¿Por qué la medicina sigue siendo un arte? (2012) (1), y se puede discutir y hasta asegurar que varias ideas y concepciones de la medicina como un arte están quedando obsoletas, incluso a la ciudadanía en general le parece inadmisibles la idea de “errar es humano” por parte del personal de salud, ya que ello conlleva o puede conllevar la pérdida de un ser querido o dejar secuelas graves en la salud de los individuos. La tecnología digital nos está dando una concepción

de inmediatez y precisión de los productos y servicios debido a los componentes, circuitos electrónicos y al software que los hacen funcionar, y son exactamente esas dos palabras inmediatez y precisión las que están haciendo cambiar el paradigma del ejercicio profesional en las ciencias de la salud, ya que está impactando los tres principales ámbitos de este campo: el operativo, el administrativo y el educativo.

En 2019 el Foro Económico Mundial creó el Consejo Global de Medicina de Precisión (2) con el fin de cerrar las brechas de gobernanza y determinar las políticas de manejo de los datos en salud. De esa manera se empieza a sepultar la concepción del ejercicio médico como un arte que deja las expectativas, resultados y pronósticos sujetos al azar, y se incluyen cientos de variables para cada caso particular que permiten personalizar y predecir la práctica médica y sus efectos en los pacientes. Adicionalmente mejora la gestión y eficiencia de los recursos en el sistema de salud.

Consecuentemente a todo este cambio de paradigma en la gestión y ejercicio laboral en el campo de la sa-

lud, surge una pregunta ¿cómo se van a entrenar las habilidades necesarias para este cambio de paradigma en los estudiantes y profesionales del campo de la salud, o específicamente cuáles son los aspectos curriculares, tecnológicos y pedagógicos a tomarse en cuenta para la transición al nuevo modelo educativo en el campo de la salud soportado por inteligencia artificial. Se ha realizado esta revisión bibliográfica para determinar los aspectos mencionados y así concertar los lineamientos necesarios para proyectar los cambios en educación superior en ciencias de la salud y en las instituciones que se dedican al campo de la salud, frente al advenimiento e incorporación de la inteligencia artificial en todos sus ámbitos (3).

Resultados

Inteligencia artificial (IA) en el campo de la salud

Inteligencia artificial es una ciencia que surgió a mediados del siglo XX. Esta ciencia pertenece principalmente a la informática, pero cubre ciencias de la información, lingüística, psicología, filosofía, matemáticas y muchas otras disciplinas; utiliza principalmente sistemas informáticos y ciencias computacionales para simular las actividades del pensamiento humano. El objetivo principal de la inteligencia artificial es buscar que los ordenadores y dispositivos electrónicos posean: “habilidades para adquirir y aprender conocimientos y datos, para procesar datos de toda naturaleza, para comprender el lenguaje, además de la capacidad para inferir y buscar automáticamente” (4). En los últimos años han aparecido desarrollos digitales para el sistema de salud basados en inteligencia artificial que han sorprendido al personal administrativo y operativo con una mejor gestión o incluso soluciones a problemas que previamente pertenecían únicamente al plano imaginario, tales como (5-9):

- Accesibilidad a la salud en áreas remotas, automatizando la gestión de citas y a través de tele-

medicina mejorando el acceso y la atención, administrando citas subsiguientes, exámenes complementarios y procesamiento de imágenes diagnósticas.

- Equidad en salud. Los prejuicios sistémicos a menudo están arraigados en los datos, los modelos de inteligencia artificial podrían reconocer las representaciones de enfermedades que se ven afectadas por prejuicios raciales, étnicos o socioeconómicos. Con un diseño detallado y la implementación de algoritmos de machine learning se pueden crear modelos justos que aborden las desigualdades, protejan a las poblaciones vulnerables, prevengan que se perpetúen sesgos sociales implícitos en la documentación y registro de la historia clínica electrónica, y de esta manera crear conjuntos de datos más inclusivos para comprender y abordar mejor las disparidades en el cuidado de la salud (10).
- Precisión y eficiencia diagnóstica. Esta es la categoría que más rápidamente está creciendo y los ejemplos son muy numerosos. Uno de ellos es el diagnóstico automático basado en imágenes, y los sistemas de inteligencia artificial pueden funcionar tan bien como los médicos, tal es el caso de estudios en retinopatía diabética que confirman que los sistemas de inteligencia artificial tienen una mayor sensibilidad que los expertos humanos para detectar retinopatía diabética en imágenes (2,11).

Estos son solo algunos de los ejemplos que evidentemente están marcando el camino a seguir en el futuro de la gestión y administración del campo de la salud, así como la efectividad y eficiencia operativa del personal sanitario. En contraste, este cambio de paradigma exige la formación académica de estudiantes y profesionales de la salud que entiendan el lenguaje, instrucciones, adaptación, límites, optimización y personalización de los distintos algoritmos y software soportados por inteligencia artificial, y mejor aún, que lideren la creación de estas tecnologías digitales junto con equipos multidisciplinarios, departamentos de

ingeniería, diseño, planificación, ciencias básicas, etc, para garantizar el acceso de todos los sectores sociales a este paradigma emergente (12).

Esta formación académica ya se está desarrollando en algunas instituciones educativas como el Instituto Duke de innovación en salud “Estudiantes de medicina trabajan junto con expertos en datos para desarrollar tecnología mejorada para la atención médica, diseñada para médicos”, Universidad de Florida “Residentes de radiología e imagen trabajan con una empresa basada en tecnología para desarrollar la detección asistida por computadora para las mamografías”, Facultad de Medicina Carle Illinois “Ofrece un curso diseñado por científicos, clínicos, e ingenieros para aprender acerca de las nuevas tecnologías”, Instituto Sharon Lund de inteligencia e innovación “Ofrece un curso de verano sobre todas las nuevas tecnologías en el campo de la salud, dirigido a estudiantes de medicina”, Centro de inteligencia artificial en medicina e imagen de la Universidad de Stanford “Inclusión de estudiantes de pregrado y posgrado para resolver problemas de salud con el uso de aprendizaje automatizado” y el Centro de ingeniería en medicina de la Universidad de Virginia “Inclusión de estudiantes de medicina en laboratorios de ingeniería para crear ideas innovadoras en la atención médica” (3).

La formación académica del personal de la salud actualmente (a diferencia de otros campos como programación, marketing, diseño que tienen un fuerte componente de educación no formal) está liderada por las instituciones de educación superior o educación formal, sobre todo universidades. Varias de estas universidades mencionan los cambios curriculares, tecnológicos y pedagógicos para abordar este paradigma emergente (7).

Currículo académico

Los cambios curriculares propuestos incluyen la integración de temas y asignaturas en la preparación académica del personal de la salud, que hasta ahora his-

tóricamente han pertenecido a otras áreas (técnicas y ciencias exactas) diferentes a la atención médica, pero que en el contexto de un paradigma emergente multidisciplinario lo exige (13-35).

- Estadística, matemática básica
- Biomedicina e informática
- Fundamentos de inteligencia artificial, machine learning y deep learning
- ¿Cómo evaluar literatura que contiene inteligencia artificial?
- Revisión de artículos de gran impacto en inteligencia artificial y salud
- Aplicaciones clínicas de IA
- Aplicaciones quirúrgicas de IA
- Ética e IA
- Implicaciones médico-legales del uso de IA
- Inequidades en salud por el uso de IA
- Humanización de la medicina e IA

Los currículos deben contar con la inclusión de cátedra de ciencia de datos, con el objetivo de brindar herramientas al estudiante para decidir en condiciones de incertidumbre. Así mismo, se debe abrir espacio para “modelado y análisis de decisiones formales, toma de decisiones basadas en evidencia y evaluación crítica de la literatura, metanálisis, minería de datos y detección de señales” (36).

Otra de las razones por las cuales es necesario el desarrollo de competencias en ciencia de datos es la historia clínica electrónica (36). Este hecho en particular expone tres situaciones muy importantes: 1. El estudiante y profesional debe conocer la importancia del uso adecuado de la HC electrónica. 2. La HC electrónica será parte fundamental del aprendizaje global, pues permitirá procesar información casi de manera inmediata. 3. Aunque exista la ciencia de datos, se debe tener profesionales entrenados en cómo usar la información y procesarla para toma de decisiones, pues la big data no puede hacer cambios por sí misma (33-41).

Es necesario que los currículos de diversas profesiones se contacten entre sí; la academia debe propiciar el desarrollo de competencias como el trabajo en equipo y la comunicación asertiva. Es momento de quebrar el paradigma de que las ciencias exactas están alejadas de las ciencias humanas (37). Se debe tener en cuenta que las decisiones en el futuro no solo serán tomadas por un médico, serán por un equipo multidisciplinar que incluye al paciente y la familia (36).

Tecnología digital en educación médica

A los cambios curriculares se suman los cambios en el uso de recursos y tecnologías digitales en educación médica, que se organizan paralelamente a la integración de IA y automatización de los procesos en el sector de la salud, hablamos del manejo pormenorizado de los datos generados antes, durante y después del proceso pedagógico en educación médica y que tiene que ver con (5-7,13-15):

- Automatización de tareas administrativas docentes.
- Software para brindar una educación personalizada.
- Automatización de la evaluación formativa y sumativa de los estudiantes.
- Detección de temas que necesiten más trabajo en clases.
- Asistente personal y soporte de aula para los estudiantes.
- Estratificación de la relevancia de la información según las necesidades del estudiante o del profesional de la salud.
- Uso inteligente de los datos para retroalimentación efectiva a los estudiantes.

La “enseñanza tradicional” usaba poca tecnología, su base eran instrumentos (pizarra, marcadores, etc.) que limitaban el ejercicio pedagógico y escasamente permitía generar innovaciones. Actualmente, gracias a la tecnología digital las innovaciones han alcanzado un grado de efervescencia que incluso es abrumadora la cantidad

de recursos educativos digitales en educación médica, temas como automatización de la evaluación, refuerzo dirigido, tutorías remotas asincrónicas y sincrónicas, guías de contenido, retroalimentación efectiva, pertenecen ya al diario ejercicio tanto de administrativos como de docentes (17). Este tema extenso de tecnología digital en educación médica se puede abordar desde diferentes aspectos, pero desde el punto de vista pedagógico es útil hablar de los Sistemas de Gestión del Aprendizaje (LMS - Learning Management Systems), el más conocido y de mayor uso a nivel mundial es Moodle. Moodle ha permitido una mejora exponencial en los tres componentes principales en la gestión y ejercicio académico: el perfil del estudiante, el campo temático y las estrategias pedagógicas (18).

El perfil del estudiante (the student model) (13), responde a la pregunta ¿qué es lo que el estudiante sabe?, se actualiza a medida que el curso avanza y refleja su comportamiento académico e interacción con el software educativo (clicks, tiempo de uso, cumplimiento de tareas, avance parcial y global, evaluaciones, etc.). El campo temático (the expert model), responde a la pregunta ¿qué es lo que el estudiante necesita saber?, y es la estructura que dirige la preparación académica, está alineada a las necesidades curriculares y sobre todo a los objetivos pedagógicos y profesionales, dicho contenido se provee a través de recursos educativos digitales (archivos pdf, documentos, videos, fotos, infografías, podcast, realidad aumentada etc.). Por último el dominio pedagógico (pedagogical model) responde a la pregunta ¿qué contenido, cuándo se va a proveer y cómo se va a realizar dichas actividades didácticas?, es decir, funciona como un puente entre lo que el estudiante sabe y las acciones didácticas que se deben realizar para conseguir lo que el estudiante debe saber o debe lograr en su preparación pedagógica.

Moodle permite una mejora exponencial de los tres elementos de la gestión y el ejercicio académico, pero varias instituciones y empresas reportan nuevas pro-

puestas y creaciones que se considera que son la evolución de los LMS, los Sistemas Inteligentes de Enseñanza (ITS - Intelligent Tutoring Systems). Los ITS llevan a la personalización de la gestión y el ejercicio académico, a través de la automatización: de la evaluación, del suministro de contenidos a través de recursos educativos digitales (minado de texto, imágenes y procesamiento natural del lenguaje), creación de mapas conceptuales, sistemas de recomendación de temas y cursos, de las estrategias pedagógicas según los objetivos académicos u operativos, de la retroalimentación efectiva y supervisión personalizada de los estudiantes, permitiendo la evolución de los tres componentes: el perfil del estudiante, el campo temático y de los recursos digitales y estrategias pedagógicas (19-24).

Sistemas de enseñanza con pacientes virtuales, por ejemplo el proyecto Hanover de Microsoft (25) que usa machine learning y sistemas de soporte en la toma de decisiones en cáncer, ayudan a los estudiantes de medicina a encontrar el mejor plan de tratamiento entre muchos y lograr una medicina de precisión (26). También hay que añadir la influencia de la inteligencia artificial en la gerencia de educación médica en modalidad virtual que incluyen: tecnologías de la información, centros de almacenamientos de datos, bibliotecas de recursos de enseñanza, plataformas en la nube, todo ello mejora el proceso de entrenamiento, la gestión y evaluación, gestión institucional de docentes, de gestores de proyectos, de evaluación al personal, así como el manejo de los créditos y contenido a enseñar, bases de datos para educación médica continua (casos clínicos, infografías, resúmenes), cubrir e identificar las necesidades básicas de cada estudiante y el establecimiento de un plan nacional de educación médica continua, con un sistema de gestión institucional de la información (4). Los ITS también encuentran aplicaciones en el campo quirúrgico el proyecto MLASE (Machine Learning to Assess Surgical Expertise), o el uso de machine learning para la evaluación de las competencias y

habilidades quirúrgicas (27). El auge del aprendizaje de medicina a distancia o de manera remota, que no está limitado por tiempo o espacio, puede realizarse en línea o fuera de ella, sincrónica o asincrónica y también otras actividades como microblogging, entrenamiento simulado virtual, enseñanza de la práctica clínica en el pase de revista o en las rondas a través de m-learning (aprendizaje a través de dispositivos móviles) (22,28,29), necesitan de la gestión y registro de todas estas actividades con ITS.

Pedagogía en ciencias de la salud, antes y después

El docente en su rol como educador se ha caracterizado por ser emisor de conocimientos, sin embargo, el cambio social y tecnológico ha impulsado un cambio en dicho rol, el docente del siglo XXI debe guiar el proceso de adquisición de conocimientos (30-32) y acompañar la toma de decisiones del estudiante, por medio una comunicación bidireccional (33). Así mismo es necesario el replanteamiento de las metodologías y estrategias didácticas (34).

Y aunque la tecnología está cambiando el quehacer educativo, se debe planificar cuidadosamente el uso independiente y autodidacta de los sistemas educativos digitales y también determinar con claridad los roles a desempeñar por parte del docente. Es en este contexto que el docente debe estar enfocado en ser entrenador, guía y experto temático, el rol que asuma depende de la etapa educativa del estudiante y moldeado por el contexto, junto con el currículo y las competencias pedagógicas enmarcadas, teniendo en cuenta que la automatización que posibilita la IA definitivamente favorece los procesos bidireccionales de enseñanza y aprendizaje (34-35). Además, el docente debe ser tolerante al error y abrir el espacio para que el alumno no sea recriminado por equivocarse, sino que por el contrario, aprenda a analizar el error, buscar información confiable en la red y aplicar una solución acertada (36).

La inclusión de la inteligencia artificial en el rol docente también implica un cambio en sus funciones, mediado por la manera como se instruye a los estudiantes y al desarrollo de contenido de e-educación. Pérez y Herrera (34) proponen ocho diseños sobre los cuales debe desarrollarse el nuevo enfoque docente:

- **Diseño de los contenidos de aprendizaje:** Enfoque basado en la selección de contenidos aptos para el perfil del estudiante y las necesidades curriculares. Este diseño debe estar en constante actualización.
- **Diseño instruccional:** Docente enfocado en planificación de unidades de contenido según el objetivo pedagógico propuesto y desarrollo de estrategia pedagógica pertinente (infografías, videos, foros, etc.).
- **Diseño de cursos en línea:** Docente como experto que desarrolla la estrategia pedagógica y material educativo para cursos en modalidad virtual o mixta.
- **Diseño de aprendizaje:** Docente enfocado en realizar mapa de necesidades del estudiante, selección de contenidos, medición de habilidades cognitivas, planeación de objetivos pedagógicos.
- **Diseño pedagógico:** El docente en su rol de guía y facilitador, ayudado por estrategias tecnológicas digitales. Prima la experiencia del docente para orientar y estimular el aprendizaje.
- **Diseño comunicacional:** Docente como creador de contenido digital visual para producir conocimiento. (Gamificación, imágenes interactivas, desarrollos web, infografías, etc...)
- **Diseño tecnológico:** Docente enfocado en seleccionar la mejor tecnología posible para que el proceso de aprendizaje sea constructivo y dinámico.
- **Diseño editorial:** Docente enfocado en organizar y editar el material pedagógico con el objetivo de que se aumente la interactividad con el estudiante y haya un mejor aprovechamiento del recurso digital.

Por otro lado, es necesario comprender que la mayoría de los estudiantes de hoy tienden a ser más asertivos

al comunicarse, pero también centran la atención en sí mismos de una manera que puede parecer narcisista, tienen un inadecuado manejo de la frustración, tienen expectativas altas, la dinámica social ha hecho que tengan más problemas de estrés y ansiedad, se consideran autosuficientes y frente a los métodos de estudio no les gusta leer textos largos (37), prefieren lo visual y auditivo, por ello el éxito de las redes sociales (youtube, instagram, tiktok, facebook). Sin embargo, estas dificultades no limitan su rol en el proceso educativo, pues esa misma dinámica social los ha hecho dejar de ser espectadores y pasar al centro del modelo educativo, el estudiante de hoy no quiere ser consumidor, quiere ser cocreador de contenido (33) y es allí donde la IA y los ITS juegan un papel fundamental, pues con su integración y supervisión automática en los procesos de enseñanza, el estudiante puede crear, desarrollar, replantear, analizar y redescubrir nuevas formas de aprendizaje (38).

Los estudiantes (X,Y,Z o Millennials) que están conformando el ecosistema educativo tienen diferencias generacionales importantes que se han documentado a lo largo del tiempo (39-40), estas diferencias realmente son brechas que han sobrepasado la escala temporal, llegando a la escala de lo digital. Es por ello que la tecnología basada en IA que soporta los ITS tiene la facultad de disminuir o ampliar la brecha dependiendo de la manera como se aborde (41).

Problemas y retos a resolver por la IA en educación médica

La implementación de la IA tiene consigo problemas y retos que pueden enumerarse a continuación:

Problemas:

- El docente decide cómo, cuándo y dónde, usar la tecnología en el aula, lo que hace que el estudiante malentienda la utilidad que tiene la tecnología en

la vida práctica, así como la necesidad de ser competente laboralmente al usarla. (33,42)

- Entornos educativos rígidos con metodologías educativas obsoletas, que dificultan el uso y potencial de la tecnología educativa digital.
- Instituciones educativas con falta de recursos económicos y brechas sociales que detienen el desarrollo tecnológico, acompañado de políticas públicas poco equitativas (10).

Retos:

- El diseño curricular basado en IA debe estar diseñado para la vida y no para la institución (life long learning), puesto que el aprendizaje en el siglo XXI deja de ser individual y está dado por las interacciones sociales (teoría conectividad, Siemens) (33).
- Los entornos educativos que integran IA deben ser flexibles, inclusivos, personalizados, motivadores o enganchadores y efectivos (38).
- Transformar la didáctica y las metodologías tradicionales de forma amena, con el objetivo de vencer la resistencia al cambio tecnológico (34).
- Dejar de lado el criterio de ambiente escolarizado y abrir la puerta a un ambiente de educación virtual (o híbrido), en el que componentes como la gamificación tengan el espacio de desarrollarse (43).
- Alfabetización digital como fundamento para el uso e implementación de educación médica basada en IA.
- Propiciar el desarrollo de competencias en el estudiante (desarrollar sistemas de identificación precisa de qué conoce y qué desconoce el estudiante, que cuestione el conocimiento y desarrolle habilidades de pensamiento crítico frente a la evidencia científica) (36).
- Comprender a profundidad procesos mentales humanos que intervienen en la educación (neurobiología del aprendizaje) tales como: motivación, memorización, voluntad, concentración, creatividad, toma de decisiones, aprendizaje (44).

Incapacidades y límites de la IA en educación médica.

La implementación de IA en educación tiene algunas limitaciones (45), entre ellas: la IA no puede suplir lo que la cultura por medio de la interacción social brinda al estudiante, en este caso la presencia del docente facilita nuevas formas de aprendizaje a través de la interacción cultural y social. Por otro lado, el proceso de aprendizaje puede darse en cualquier entorno y la IA no tiene el alcance de abordar aquello que esté fuera del aula, si no se ha planeado con antelación. Teniendo en cuenta que el proceso de aprendizaje va más allá de la aprobación de un examen o la acumulación de conocimiento, la IA aún no puede por sí misma plantear el propósito o la ruta completa de aprendizaje que debe tener el estudiante (hiperpersonalización), pues está acción la realizan de manera directa los docentes y la institución académica.

La IA no puede reemplazar la empatía y el acompañamiento que un docente brinda a los estudiantes cuando hay situaciones en las cuales cambia la dinámica de enseñanza-aprendizaje o en momentos de crisis (8).

Discusión

Las instituciones de educación superior o universidades han tenido que adaptarse para mantenerse vigentes (39,46), a pesar de ello, la mayoría siguen siendo estratégicamente conservadoras basándose en las tácticas del pasado (41,42). Esa misma confrontación se vivió en cada ámbito social en la década de los 70', cuando organizaciones como la UNESCO hacían un llamado para observar los cambios vertiginosos que estaban ocurriendo sobre los modelos de producción y formación; estaban alertando sobre el principio de una revolución que estaba cambiando radicalmente a la humanidad (39). Históricamente estos cambios se dieron por las revoluciones industriales, que mencionadas

someramente fueron: la creación de las máquinas a vapor y su efecto sobre la mano de obra, la llegada de la electricidad transformando las formas de producción, la revolución de la tecnología digital y la revolución 4.0 que incluye IA (Inteligencia artificial) y el aumento del poder de procesamiento de datos (43), esta última revolución está cambiando de manera radical la manera como vive y trabaja el ser humano (39), adicionalmente ha hecho que la sociedad sea cambiante compleja, e incluso caótica y disruptiva (33,43). Centrando estos cambios en la educación médica, “la revolución 4.0 no solo ha permitido la generación de procedimientos sustentados en los modernos procesos de gestión del ejercicio académico y la automatización de los mismos, sino que además ha permitido la generación de novedosos entornos y planteado nuevas modalidades en la formación” (41,42-46). Tras vislumbrar dichos cambios evolutivos es necesario aterrizar en los modelos de educación médica, que se han ido transformando hasta lo que conocemos hoy, sobre todo en los aspectos curriculares que, sorprendentemente, en la mayoría de instituciones de educación superior siguen siendo casi idénticos a los de hace más de 100 años (informe Flexner).

En 1908 Abraham Flexner fue convocado por el denominado círculo de Hopkins para dar su crítica al sistema educativo estadounidense. En ese entonces consideraban que la mayor dificultad de la pedagogía en medicina estaba en la forma tan heterogénea de impartir el conocimiento, por lo cual se necesitaba de un educador calificado para examinar el proceso (47). Tras una ardua revisión, Flexner publica un informe -que se denominó el Informe Flexner- en el cual tras una dura crítica al sistema, estructuró de manera rigurosa los requisitos para la admisión de los estudiantes a las escuelas de medicina y la constitución de un currículo que brinde los conocimientos suficientes en laboratorio, ciencias básicas, clínicas e investigación. De esa manera se estableció la estructura curricular basada en ciencias básicas y ciencias

clínicas (componente teórico inicialmente y luego práctico), así como la “departamentalización” en múltiples asignaturas (37,47). Aunque el desarrollo del modelo Flexner ha tenido aciertos y su modelo fue relativamente fácil de implementar a nivel global, su estructura ya no brinda los resultados esperados para la formación del médico del siglo XXI (37), y menos para el médico del 2030.

Posteriormente, en 1988 se realiza la Declaración de Edimburgo, que estableció la importancia de brindar una atención de calidad enfocada en promover la salud y prevenir la enfermedad. Se planteó un modelo de educación médica integral dándole espacio a la salud comunitaria y a los cambios curriculares, pues se manifestó la necesidad de implementar la educación médica continuada, la formación en educación para los docentes, sistemas evaluativos que permitieran tener seguimiento a competencias, una educación que a parte de lo científico instruyera en valores y un currículo que diera respuesta a las necesidades sociales, es decir mantener un diálogo social continuo, conservando la flexibilidad curricular, pues la sociedad no es estática (48).

Años más tarde y basados en estos principios se realizó la declaración de Bolonia (1999) sobre la cual se crearon algunos dominios fundamentales para la práctica médica, comunicación efectiva (habilidades de comunicación interpersonal), pensamiento analítico, aprendizaje basado en la práctica, profesionalismo dado por virtudes, valores, excelencia y educación continua, práctica médica costo efectiva para los pacientes (49). Para ese mismo año, se generó el documento “La educación superior en el siglo XXI: Líneas estratégicas para su desarrollo”, en la cual se plantean que el modelo educativo cambie poniendo al estudiante en el centro, creando la necesidad de un currículo diferente que tenga en cuenta la globalización, el desarrollo de tecnologías (TIC), la virtualización y la globalización (49).

En el año 2004, como parte del ejercicio académico de repensar la educación y por ende el modelo pedagógico, nace el proyecto “Alfa Tuning América-Latina”, metodología internacional que tiene como objetivo lograr que los modelos educativos de América Latina sean compatibles, comparables y competitivos, en términos de desarrollo de competencias, enfoques de enseñanza (formas de aprendizaje y evaluación de competencias), créditos académicos y calidad de los programas (50).

Algunos de los elementos de los tres últimos modelos fueron acogidos por algunas universidades, pero fue difícil la implementación y su mantenimiento, ya que era económicamente poco viable y menos comercial. Actualmente, existe la concepción y apreciación por parte del personal médico, de que la vida académica universitaria durante el pregrado tiene como objetivo el entrenamiento para un examen específico que les dará el ingreso a una especialidad de alto alcance profesional y económico.

Los cambios curriculares, tecnológicos y pedagógicos para la transición al nuevo modelo educativo en el campo de la salud soportado por inteligencia artificial residen sobre la triangulación que debe iniciar con el currículo como ruta, la tecnología digital como motor y la pedagogía como conductor.

A los nuevos modelos educativos se deben incorporar transformaciones pedagógicas que contengan currículos basados en investigación e innovación. La innovación no solo se refiere a las diferentes modalidades académicas (mixta, presencial, virtual) o a la adherencia de cambios en la tecnología digital del aprendizaje (e-education, gamificación, big data) (46,46), sino también a la integración con temas y asignaturas que asistan y refuercen el entendimiento de estadística, matemática básica, fundamentos de inteligencia artificial, aprendizaje automatizado y aprendizaje profundo, posibles aplicaciones de la inteligencia artificial en ciencias clínicas o ciencias quirúrgicas, manejo y pro-

cesamiento de grandes cantidades de datos en salud, ética de la inteligencia artificial en salud, así como la ética del dato en salud, historia clínica electrónica y registro adecuado de los datos (46). Y en este punto hay una pregunta importante, ¿por qué un estudiante o profesional en el campo de la salud debería saber sobre matemática, datos, Inteligencia Artificial? La palabra clave es la interdisciplinariedad, la construcción de tecnología digital basada en inteligencia artificial que de soluciones a los problemas operativos, educativos y administrativos del sector de la salud a través de la automatización y el análisis de grandes cantidades de datos, no se da gracias únicamente a ingenieros que desde el punto de vista técnico construyen software, pero que no tienen el componente experiencial para identificar de primera mano los detalles y dificultades de los procesos en salud, pero que el personal de salud entrenado en estas áreas técnicas si pueden generar aportes necesarios interdisciplinarios y con el sinergismo suficiente llegar a soluciones más elaboradas para resolver problemas complejos en salud.

El mercado laboral también está cambiando frente a la incursión de IA en salud, esta es otra razón para la adaptación de currículos universitarios, deben ser dinámicos y no solo alinearse a la realidad, sino estar planteados de tal manera que tengan la posibilidad de autoadaptación a largo plazo (34,43); la academia debe tener una visión de alto, largo y ancho alcance de tal manera que el currículo sea funcional a lo largo del tiempo. Esta propuesta de currículo adaptable requiere de una flexibilidad para integrar la educación no formal, la sociedad y las opciones de empleo, como un sistema dinámico y efectivo (43).

Hay que tener en cuenta que el desarrollo social y tecnológico van a ritmo que puede ser inviable seguirle el paso, es allí donde se requiere repensar la forma como la universidad plantea el currículo (43,46). En ese contexto existen propuestas con fórmulas innovadoras para la formación profesional como $F + I + D + i$

(Formación, Investigación, Desarrollo e innovación), que están a la vanguardia de las universidades más innovadoras del mundo. El Instituto Tecnológico de Massachusset incluye en esta fórmula IA + ii (Inteligencia Artificial e innovación inteligente). Estas fórmulas están acompañadas de la libertad del estudiante para seleccionar su plan curricular, puede ser rígido, semiflexible y flexible (46). El currículo rígido es el que se conoce comúnmente, en el quedan libres algunos créditos para elección del estudiante; el semiflexible, aparte de los créditos da la libertad de escoger un área de especialización, mientras que el flexible ofrece opciones de movilidad.

La universidad no solo debe trabajar en el desarrollo curricular moderno, sino que debe introducir el lenguaje digital soportado en inteligencia artificial (41), es decir trabajar en el desarrollo de la alfabetización digital.

Una vez establecido el currículo se deben sentar los lineamientos académicos, o sea el resultado de la in-

teracción entre el currículo y pedagogía, que sugiere a las instituciones educativas dirigir la formación académica hacia la empleabilidad o la posibilidad del desarrollo empresarial del estudiante, no en la única posibilidad de acumular conocimientos. En ese contexto los lineamientos académicos dictan (36,46): organizar la información más que acumular información (andamiaje a través de la psicología cognitiva del aprendizaje), aprender a cuestionar y hacerse preguntas retadoras, descubrir y hacerse consciente de lo que se sabe y de lo que se ignora de la temática, aprender dónde buscar información, cómo buscarla, procesar datos teóricos y el uso de la información para la resolución de problemas.

En última instancia tenemos la interacción entre pedagogía y tecnología digital o EdTech. En este aspecto se deben tener en cuenta las tecnologías de la información y comunicación de las que se dispone para planificar el proceso pedagógico a seguir, esto es, la planificación previa de las tecnologías digitales disponibles condiciona la estrategia pedagógica a usarse y permite

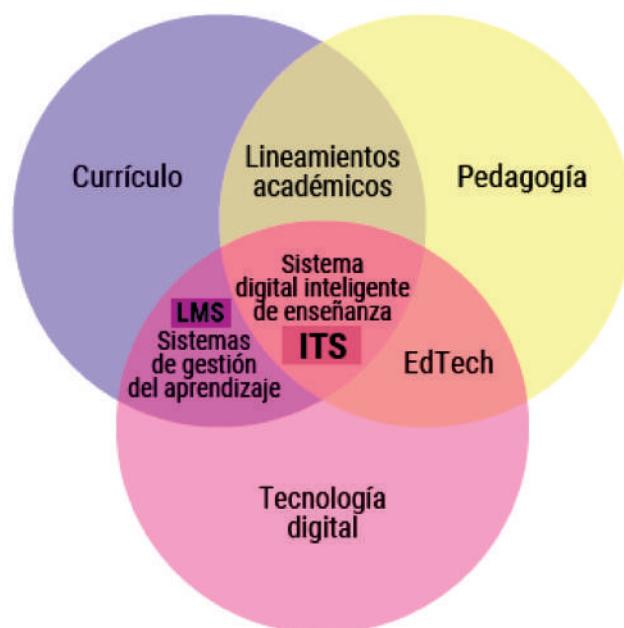


Figura 1. Componentes principales en la construcción del proceso académico en ciencias de la salud.

un rango previsible de los resultados esperados luego de la implementación académica, y no en sentido contrario (lo que usualmente se realiza), que se planifica la estrategia pedagógica a usarse y posteriormente se va utilizando los recursos tecnológicos que se encuentren disponibles (se los deja en segundo plano), dejando elementos al azar que condicionan los resultados esperados del proceso académico y el funcionamiento del proceso pedagógico.

De esta manera se constituye la unión entre currículo, pedagogía y tecnología digital, cuya conjunción determina la formación de los Sistemas Digitales Inteligentes de Enseñanza (ITS - Intelligent Teaching Systems) que significa el cambio de paradigma necesario para la educación formal (y no formal) de las ciencias de la salud. Este tipo de innovación educativa permite la identificación de problemas complejos por parte de los estudiantes y se incentiva un aprendizaje “justo a tiempo”, llevándolo a una situación de reflexión y evolución. Las universidades dejan de ser un objetivo, pues pasa a ubicarse en la red social propiciando un conocimiento vigente con la realidad colectiva (46) (33).

Conclusiones

La educación en ciencias de la salud y el sistema de salud necesitan urgentemente cambios innovadores que aprovechen el auge del potencial tecnológico digital, ciencia de datos e inteligencia artificial que catapulten el ahorro de recursos, la automatización de procesos y la eficiencia de los sistemas en congruencia con la cuarta revolución industrial. Los cambios incluyen tres esferas con igual peso e importancia: el currículo, la tecnología digital y las estrategias pedagógicas. El currículo es uno de los primeros cambios a realizarse, es decir el camino a recorrer; la tecnología digital es el motor que permite avanzar por dicho camino, por último la pedagogía, que es el conductor que permite de manera segura llevar el proceso, cumplir los objetivos pedagógicos, operativos e institucionales. La si-

nergia de las tres esferas son los Sistemas Inteligentes de Enseñanza (ITS - Intelligent Teaching Systems), que logran la necesaria automatización y anclaje con las plataformas operativas que manejan el sistema de salud, dichas plataformas estipulan las competencias cognitivas y pedagógicas que requiere el mercado y las comunican a las instituciones académicas para la posterior preparación del talento humano en salud adecuado para las necesidades del mercado. En la misma dirección se obtiene más tiempo para que el cuerpo docente dedique esfuerzos en desarrollar habilidades que son difíciles de forjar únicamente en el aula de clase (empatía, trabajo en equipo, pensamiento crítico).

Se requiere más investigación para determinar los efectos a mediano y largo plazo de estas intervenciones pedagógicas automatizadas, el impacto en el trabajo individual y en equipo, así como las necesidades emocionales que surgen de estos nuevos paradigmas en educación en ciencias de la salud.

Referencias

1. Meskó B. The Real Era of the Art of Medicine Begins with Artificial Intelligence. *J Med Internet Res*. 2019 Nov 18;21(11):e16295. doi: 10.2196/16295.
2. Precision Medicine Vision Statement: A Product of the World Economic Forum Global Precision Medicine Council [Internet]. World Economic Forum. [citado 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.weforum.org/reports/precision-medicine-vision-statement-a-product-of-the-world-economic-forum-global-precision-medicine-council/>
3. Paranjape K, Schinkel M, Nannan Panday R, Car J, Nanayakkara P. Introducing Artificial Intelligence Training in Medical Education. *JMIR Med Educ*. 2019 Dec 3;5(2):e16048. doi: 10.2196/16048.
4. Zhao H, Li G, Feng W. Research on Application of Artificial Intelligence in Medical Education. En: 2018 International Conference on Engineering Simulation and Intelligent Control (ESAIC). 2018. p. 340-2.
5. Rampton V, Mittelman M, Goldhahn J. Implications of artificial intelligence for medical education. *Lancet Digit Health*. 2020 Mar;2(3):e111-e112. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30023-6.
6. van der Niet AG, Bleakley A. Where medical education meets artificial intelligence: 'Does technology

- care?'. Med Educ. 2021 Jan;55(1):30-36. doi: 10.1111/medu.14131. Epub 2020 Mar 30.
7. Han ER, Yeo S, Kim MJ, Lee YH, Park KH, Roh H. Medical education trends for future physicians in the era of advanced technology and artificial intelligence: an integrative review. BMC Med Educ. 2019 Dec 11;19(1):460. doi: 10.1186/s12909-019-1891-5.
8. Webster CS. Artificial intelligence and the adoption of new technology in medical education. Med Educ. 2021;55(1):6-7.
9. Pinto Dos Santos D, Giese D, Brodehl S, Chon SH, Staab W, Kleinert R, et al. Medical students' attitude towards artificial intelligence: a multicentre survey. Eur Radiol. 2019 Apr;29(4):1640-1646. doi: 10.1007/s00330-018-5601-1. Epub 2018 Jul 6.
10. Luna-Nemecio J. Tecnologías de Información, Comunicación y Conocimiento para el Aprendizaje Digital en tiempos de pandemia: un balance crítico desde los imaginarios de la sostenibilidad. En 2021, p. 35-63.
11. Duong MT, Rauschecker AM, Rudie JD, Chen P-H, Cook TS, Bryan RN, et al. Artificial intelligence for precision education in radiology. Br J Radiol. 2019;92(1103):20190389.
12. Guimarães B, Dourado L, Tsisar S, Diniz JM, Madeira MD, Ferreira MA. Rethinking Anatomy: How to Overcome Challenges of Medical Education's Evolution. Acta Med Port. 2017;30(2):134-40.
13. Park SH, Do K-H, Kim S, Park JH, Lim Y-S. What should medical students know about artificial intelligence in medicine? J Educ Eval Health Prof. 2019;16:18.
14. Sapci AH, Sapci HA. Artificial Intelligence Education and Tools for Medical and Health Informatics Students: Systematic Review. JMIR Med Educ. 2020 Jun 30;6(1):e19285. doi: 10.2196/19285.
15. Wartman SA, Combs CD. Medical Education Must Move From the Information Age to the Age of Artificial Intelligence. Acad Med J Assoc Am Med Coll. 2018;93(8):1107-9.
16. La Informática Biomédica y la educación de los médicos: un dilema no resuelto | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 6 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1575181315-000145?token=C1F8893C7DC1EAC804EDC012E42C9B-94AB00C3B9FB8186F5F382210F1E3774AE54CAB5EF5589D4F57316577FA919A0E&originRegion=us-east-1&originCreation=20211006192850>
17. Sotero, Victor Dilma, Dalmaris, Dermeval, Diego, Artur, Jorge, Passos, Francisco. A Systematic Review on the Use of Educational Technologies for Medical Education. International Conference on Computer Supported Education; 2019. Report No.: 11.
18. Daly, Chris. A learning management system... or an intelligent tutoring system? Learning Solutions Magazine [Internet]. 2009; Disponible en: <https://www.immaginc.com/eLibrary/ARCHIVES/GENERAL/GENPRESS/L109511D.pdf>
19. Mousavinasab E, Zarifsanaiey N, R. Niakan Kalhori S, Rakhshan M, Keikha L, Ghazi Saeedi M. Intelligent tutoring systems: a systematic review of characteristics, applications, and evaluation methods. Interact Learn Environ. 2021;29(1):142-63.
20. Mars M. A systematic review of the effectiveness of videoconference-based tele-education for medical and nursing education. [citado 13 de septiembre de 2021]; Disponible en: https://core.ac.uk/reader/62635240?utm_source=linkout
21. Sottolare, Robert R Perez. A review of intelligent tutoring system technologies for medical training and education [Internet]. Science and Technology Organization; 2018 p. 140. Disponible en: [https://www.gifttutoring.org/attachments/download/2520/\\$\\$TR-HFM-237-ALL.pdf#page=87](https://www.gifttutoring.org/attachments/download/2520/$$TR-HFM-237-ALL.pdf#page=87)
22. Suebnukarn S. Intelligent Clinical Training during the COVID-19 Pandemic. En: 2021 18th International Joint Conference on Computer Science and Software Engineering (JCSSE). 2021. p. 1-5.
23. Assessment of Intelligent Tutoring Systems Technologies and Opportunities [Internet]. The Science and Technology Organization; 2018. Disponible en: [https://gifttutoring.org/attachments/download/2520/\\$\\$TR-HFM-237-ALL.pdf#page=25](https://gifttutoring.org/attachments/download/2520/$$TR-HFM-237-ALL.pdf#page=25)
24. Exploring the Need for Explainable Artificial Intelligence (XAI) in Intelligent Tutoring Systems (ITS). IUI Workshops'19 [Internet]. 2019;2327. Disponible en: <http://ceur-ws.org/Vol-2327/IUI19WS-ExSS2019-19.pdf>
25. Project Hanover [Internet]. Microsoft Research. [citado 9 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.microsoft.com/en-us/research/project/project-hanover/>
26. Li H, Chen B, Li J, Liu W, Ren T, Zheng S, et al. Status, problems and countermeasures of artificial intelligence application in medical education. Chin J Evid-Based Med. 2020;20:1092-7.
27. Winkler-Schwartz A, Bissonnette V, Mirchi N, Ponnudurai N, Yilmaz R, Ledwos N, et al. Artificial Intelligence in Medical Education: Best Practices Using Machine Learning to Assess Surgical Expertise in Virtual Reality Simulation. J Surg Educ. 2019 Nov-Dec;76(6):1681-1690. doi: 10.1016/j.jsurg.2019.05.015. Epub 2019 Jun 13.
28. Masters, Ken E Rachel. Mobile technologies in medical education: AMEE Guide No. 105. Medical Teacher [Internet]. 2016; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0142159X.2016.1141190>
29. Chang C-Y, Hwang G-J. Trends of mobile technology-enhanced medical education: a review of journal publications from 1998 to 2016. Int J Mob Learn Organ. 2018;12:373-93.

30. Zúñiga MAR. Gestión educativa del siglo XXI y su influencia de las TIC en el proceso de enseñanza-aprendizaje. *Análisis neutrosófico. Rev Asoc Latinoam Cienc Neutrosóficas*. 2021;18:23-32.
31. Calderon, Margarita L Héctor. Un cambio imprescindible: el rol del docente en el siglo XXI. *Revista Illari*. :37-42.
32. Esquerre Ramos LA, Pérez Azahuanche MÁ, Esquerre Ramos LA, Pérez Azahuanche MÁ. Retos del desempeño docente en el siglo XXI: una visión del caso peruano. *Rev Educ*. diciembre de 2021;45 (2):628-50.
33. Blanco AV, Amigo JC. *Revista Interuniversitaria de Formación del Profesorado*. 2016;30(2):103-114.
34. Zúñiga P, Hernández M, Conchas E. El nuevo enfoque de participación docente ante los retos y desafíos tecnológicos de la cuarta revolución industrial. 2020;41(11):24.
35. Zou T-T, Li L, Liu B, Huang H-L, Zhou Y-P, Wu L. The Influence and Countermeasures of the Era of Network and Digital Technology on the General Education of Medical Students. *DEStech Trans Soc Sci Educ Hum Sci* [Internet]. 2020 [citado 9 de octubre de 2021];0 (icssm). Disponible en: <https://www.dpi-proceedings.com/index.php/dtssehs/article/view/34300>
36. Friedman CP, Donaldson KM, Vantsevich AV. Educating medical students in the era of ubiquitous information. *Med Teach*. 2016;38 (5):504-9.
37. Buja LM. Medical education today: all that glitters is not gold. *BMC Med Educ*. 2019;19 (1):110.
38. León Rodríguez G de la C, Viña Brito SM. La inteligencia artificial en la educación superior. Oportunidades y amenazas. *INNOVA Res J*. 2017;2 (8.1):412-22.
39. Aretio LG. Necesidad de una educación digital en un mundo digital. *RIED Rev Iberoam Educ Distancia*. 2019;22 (2):9-22.
40. Differences in motives between Millennial and Generation X medical students - Borges - 2010 - Medical Education - Wiley Online Library [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2923.2010.03633.x>
41. Ocaña-Fernández Y, Valenzuela-Fernández LA, Garro-Aburto LL. Inteligencia artificial y sus implicaciones en la educación superior. *Propósitos Represent*. 2019;7 (2):536-68.
42. O'Doherty D, Dromey M, Loughheed J, Hannigan A, Last J, McGrath D. Barriers and solutions to online learning in medical education – an integrative review. *BMC Med Educ*. 2018;18:130.
43. Martínez Ruiz X, Martínez Ruiz X. Presentación. La industria 4.0 y las pedagogías digitales: aporías e implicaciones para la educación superior. *Innov Educ México DF*. 2019;19 (79):7-12.
44. Expósito Gallardo M del C, Ávila Ávila R. Aplicaciones de la inteligencia artificial en la Medicina: perspectivas y problemas. *ACIMED*. 2008;17 (5):0-0.
45. The Benefits and the Limitations of Machine Learning in Education [Internet]. *Getting Smart*. 2018 [citado 4 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.gettingsmart.com/2018/02/05/the-benefits-and-the-limitations-of-machine-learning-in-education/>
46. Pedroza Flores R. La universidad 4.0 con currículo inteligente 1.0 en la cuarta revolución industrial / The university 4.0 with intelligent curriculum 1.0 in the fourth industrial revolution. *RIDE Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo*. 2018;9 (17):168-94.
47. Duffy TP. The Flexner Report — 100 Years Later. *Yale J Biol Med*. 2011;84 (3):269-76.
48. Gual, Arcadi Nu Jesús. Declaración de Edimburgo, ¡25 años! 4:186-9.
49. González, Mónica L Pilar. Modelos educativos en medicina y su evolución histórica. 2015. 20:256-65.
50. Universidad de Deusto U de G. Tuning América Latina. Reflexiones y perspectivas de la educación superior en América Latina [Internet]. Bilbao; Disponible en: http://tuningacademy.org/wp-content/uploads/2014/02/TuningLAIII_Final-Report_SP.pdf

Recibido: 12 de noviembre de 2021
Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:
 Samuel X. Pimienta
quantumgenese@gmail.com

HERRAMIENTAS DE SOPORTE PARA EL RAZONAMIENTO CLÍNICO EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Andrés Eduardo Rico-Carrillo^{1,2}

Resumen

La inteligencia artificial (IA) es un conjunto de herramientas que simulan los procesos cognoscitivos de los humanos y con base en el análisis de un gran volumen de datos tiene la capacidad de recopilar y organizar la información, permitiendo procesos de toma de decisiones, razonamiento, reconocimiento de voz, percepción de imágenes e interpretación visual. En medicina, se abre paso como una estrategia para el mejoramiento en la prestación de servicios en las diferentes especialidades. A través de un caso clínico se mostrará la aplicabilidad de la inteligencia artificial en la cotidianidad del ámbito ambulatorio de la medicina interna, que se resalta la relevancia de la frase del Dr. Maskó: “Los médicos no serán reemplazados por la inteligencia artificial, pero aquellos que no la usen probablemente, serán reemplazados por aquellos médicos que si la usen”.

Palabras clave: *Inteligencia artificial; servicios médicos; herramientas; ética; registros clínicos electrónicos.*

1 MD. Miembro Fundador de Alpocrates.

2 Departamento de Medicina Interna, Fundación Javeriana de Servicios Médicos y Odontológicos Interuniversitarios “Carlos Márquez Villegas” JaveSalud IPS, Bogotá.

SUPPORT TOOLS FOR CLINICAL REASONING IN INTERNAL MEDICINE BASED ON ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Abstract

Artificial intelligence is a set of tools that simulate the cognitive processes of humans and based on the analysis of a large volume of data has the ability to collect and organize information, allowing processes of: decision-making, reasoning, recognition of voice, image perception and visual interpretation. In medicine, it makes its way as a strategy for the improvement in the provision of services in the different specialties. Through a clinical case, the applicability of artificial intelligence in the daily life of the outpatient field of internal medicine will be shown, where the relevance of Dr. Maskó's phrase is highlighted: "AI is not meant to replace medical professionals, but those who do not use it will probably be replaced by those physicians who do use it".

Keywords: *Artificial Intelligence; Medical Resources; Tools; Ethics; EHealth; Electronic Health Records/Electronic Medical Records.*

Introducción

Esta revisión descriptiva de la literatura en torno a la aplicabilidad de herramientas de inteligencia artificial en la práctica clínica tiene por objetivo aportar en el esclarecimiento de un horizonte que hasta el momento está colmado de incertidumbre. La inteligencia artificial está cada vez más presente en la vida cotidiana, una de las formas más comunes la experimentamos con asistentes de voz, tales como, Google, Siri y Alexa y aplicaciones que permiten transcripción de voz a texto o texto a voz. En medicina, el uso de estas herramientas facilita los procesos asistenciales y administrativos, contribuye con la disminución de la carga laboral del personal asistencial y optimiza los tiempos de atención. Esta tendencia innovadora creciente en el mundo ha generado la inminencia de un cambio del paradigma en la atención de personas sanas, enfermas, convalecientes o en rehabilitación. Se expondrá un

caso de vida real para ejemplificar los aspectos relevantes en la implementación de la inteligencia artificial en la práctica médica (1-6).

Caso Clínico

Adriana, es una mujer de 54 años, nacida en España, vive en Bogotá hace 20 años, asiste a consulta de medicina interna remitida por medicina general ante el hallazgo de presión arterial de 142/90 mmHg y llega 7 minutos tarde a consulta. Dentro de la revisión por sistemas, como aspectos relevantes se destacan episodios ocasionales de palpitaciones y muestra un registro de ritmo cardíaco tomado por su reloj inteligente compatible con fibrilación auricular. Como antecedentes de importancia, fue fumadora de 10 cigarrillos/día por 20 años, hasta hace 10 años, sufrió fractura de *Colles* por caída de su propia altura, que requirió reducción abierta y fijación interna, tuvo histerectomía más sal-

pingo-ooferectomía bilateral hace 10 años por una lesión NIC III, su padre sufrió infarto de miocardio a los 48 años y su madre presentó fractura de cadera a los 78 años, es hipertensa y se encuentra en tratamiento de cáncer de seno. Al examen físico se encuentra con pulso regular y ruidos cardíacos rítmicos, presión arterial de 138/92 mmHg, estatura de 1,62 metros, peso de 70 kg, perímetro abdominal 94 cm.

Trae resultados de paraclínicos que muestran: creatinina 1,26 mg/dl, colesterol total 278 mg/dl, colesterol HDL 35 mg/dl, triglicéridos 310 mg/dl, glicemia 102 mg/dl, uroanálisis con proteinuria, electrocardiograma en ritmo sinusal, onda P duración aumentada (> 0,12 segundos), S en V3 de 8 mm, R en aVL de 12mm, S en V1 de 18 mm, R en V6 de 22 mm y relación albuminuria/creatinuria 120 mg/g. Con base en la descripción del caso, se plantean algunas preguntas para definir las estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención: ¿La función renal es normal?, ¿Tiene daño de órgano blanco?, ¿tiene dislipidemia familiar?, ¿Cuál sería el cálculo del riesgo cardiovascular?, ¿Cuál es FINDRISC?, ¿Tiene riesgo de fractura osteoporótica?, ¿Tiene riesgo de cáncer?, ¿Cuáles son las metas de tratamiento?, ¿Son suficientes 20 minutos para contestar estas preguntas, educar y asesorar a la paciente?

Aplicando herramientas de inteligencia artificial al caso clínico

Para entender las posibles actividades en las que es susceptible la aplicación de las herramientas de inteligencia artificial se ha realizado un mapa de travesía o “journey map” asociado con un mapa de flujo de valor del proceso de atención de la paciente del caso, que corresponde a la **Figura 1**.

A través de un Chatbot, con un algoritmo entrenado, la paciente solicita la asignación de una cita, la herramienta evalúa la disponibilidad de la agenda, propone citas, la paciente escoge la opción, posteriormente el

Chatbot le solicita el consentimiento informado para acceder a datos clínicos provenientes de registros clínicos electrónicos (49). Entre el punto 1 y 4 hay un algoritmo complementario que evalúa la complejidad del caso y realiza una programación dinámica de la agenda (43), al ser primera vez y por el motivo de remisión se asigna una duración mayor de 20 minutos.

El punto 2 nos muestra una dificultad y es que a pesar de tener una limitación en el tiempo la paciente llega tarde, sin embargo, a través de la programación dinámica mediada por una herramienta de inteligencia artificial se reprograma el horario de atención y en tiempo real se avisa a los otros pacientes. En los puntos 3 y 4, se realiza la consulta médica y con base en algoritmos previamente diseñados se realiza el análisis de los datos, se construye la historia clínica sin necesidad de digitar y se entrega al clínico. En el punto 5, los algoritmos realizan la clasificación multidimensional de riesgo a través del cálculo simultáneo de Score, Framingham, PROCAMS y los ajusta según la evidencia disponible, de la tasa de filtración glomerular con varias ecuaciones, el FindRisc, el Frax y el riesgo de cáncer junto con el riesgo de sufrir de hipercolesterolemia familiar. En el punto 6, se establecen una serie de sugerencias con base en “aprendizaje automatizado”, que permiten al clínico contextualizarlas a la realidad del paciente y emitir el plan terapéutico final. A través de chatbots y dispositivos móviles conectados a internet se hace el seguimiento del proceso terapéutico (1,6,9,10-13,20-44,47-49).

Tal como se describió en el mapa de flujo de valor del caso clínico expuesto, en la **Figura 2** se detallan las potenciales oportunidades de implementar la inteligencia artificial como una herramienta útil para la simplificación de tiempos y movimientos durante un proceso de atención clínico, lo cual corresponde a los puntos 4, 5 y 6 de la gráfica anterior (**Figura 1**).

Existen diferentes herramientas basadas en inteligencia artificial que pueden ser aplicadas a la atención en



Figura 1. Flujo de atención con IA del caso: (1). Asignación de cita médica por medio de chat automatizado por IA, (2). Incumplimiento de hora de llega optimizado por IA, (3). Búsqueda de la data para alimentar IA, registros clínicos electrónicos previos y resultados de ayudas diagnósticas, (4). Uso de algoritmos de IA para realización del registro clínico electrónico, (5). Análisis de la data y cálculo multidimensional de riesgo, (6) Sugerencia de plan terapéutico individualizado con base en análisis de la evidencia científica y la data por IA y predicción de interacciones medicamentosas, (7). Contextualización psico-socio-económica del plan sugerido por IA por parte del médico y explicación al paciente, (8). Seguimiento de adherencia al plan terapéutico y desenlaces clínicos por IA.

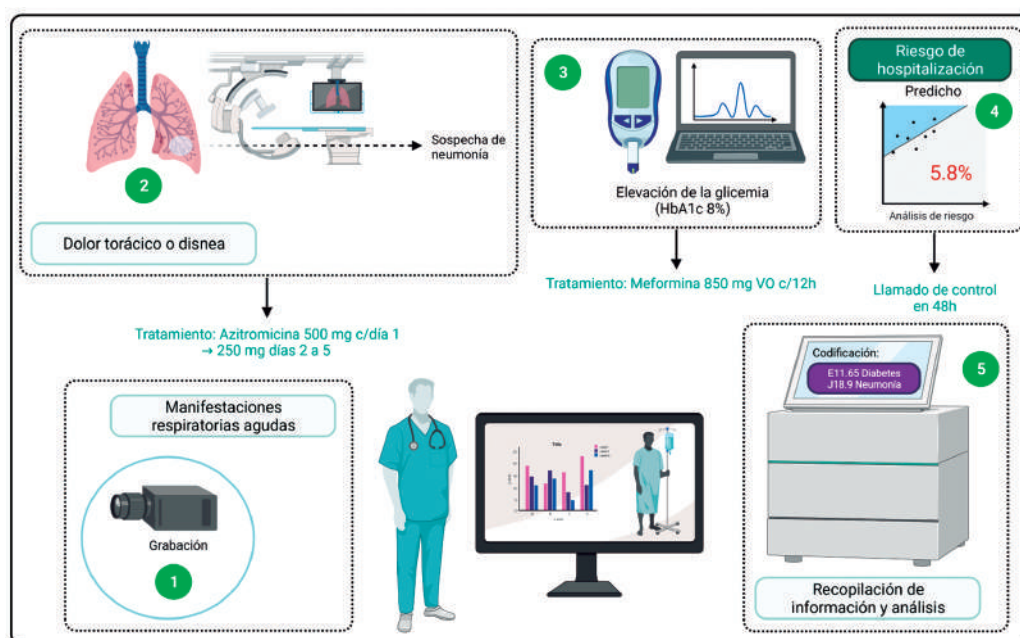


Figura 2. Ejemplo de asistente electrónico de datos (modificado con autorización de Lin S, Shanfelt T, Asch S. Reimagining Clinical Documentation With Artificial Intelligence, Mayo Clin Proc. 2018;93(5):563-565 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.016>).

salud y cuya utilidad dependerá del contexto de implementación. En la **Figura 3** se describen algunas de ellas.

¿Cuáles son los potenciales beneficios del uso de la inteligencia artificial?

Cuando se pregunta a un médico qué es lo más importante para lograr el éxito en el cuidado de los pacientes, usualmente responde: conocimiento y experiencia, es decir, cuantos más pacientes trate más experiencia y conocimiento; un paradigma en el cual se confía en la concordancia de los patrones aprendidos (combinación de síntomas, signos y datos de laboratorio con los criterios diagnósticos), se configura el concepto de “paciente típico” y el tratamiento está basado en experiencias pasadas de ensayo y error, con el riesgo potencial de efectos colaterales o infectividad (35,36,37).

La principal limitación para la inteligencia humana en términos de la cantidad de datos, es el tiempo. Al gran

volumen de información de los registros electrónicos y dispositivos de telemonitoreo (wearables), se suman los datos generados por revistas, websites y e-books en torno a la práctica clínica, que rebasan la capacidad humana de procesar y organizar la información para la toma de decisiones (34,35,36). Para manejar esta masiva cantidad de datos, se requieren herramientas que asistan en estos procesos y la inteligencia artificial brinda esa oportunidad de filtrar y priorizar información, favoreciendo un adecuado enfoque y una disminución de errores diagnósticos y terapéuticos (conciliación de medicamentos), además de eliminar la parte repetitiva del trabajo (17,23).

La inteligencia artificial utiliza algoritmos que simulan funciones cognitivas humanas a través de modelos matemáticos que son dependientes del volumen y calidad de los datos; entre más información esté disponible para el entrenamiento, mayor capacidad tendrá para ejecutar la función diseñada (1,6-9,16-19,20,30,33,34,43,45,48).

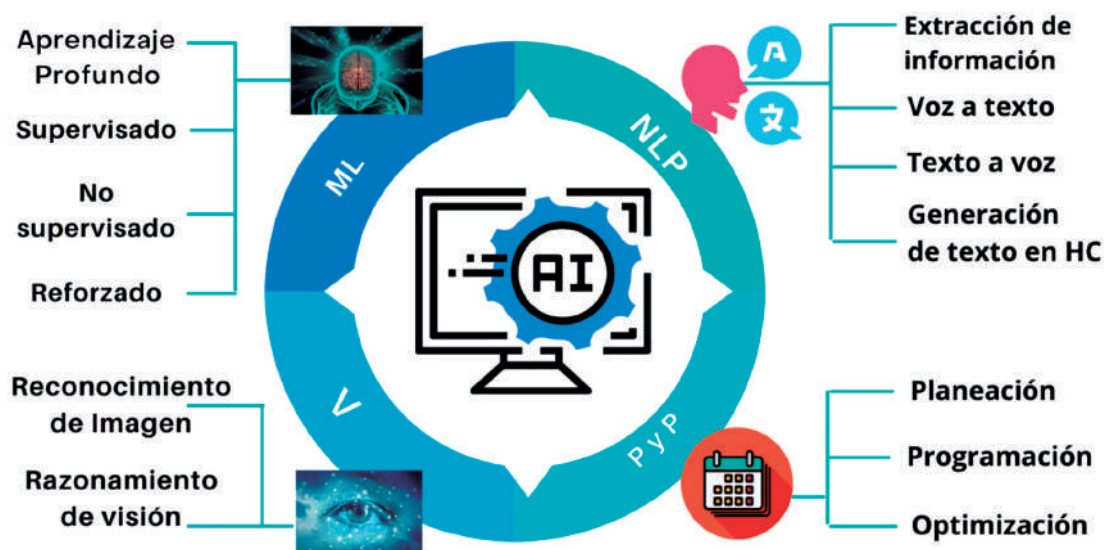


Figura 3. Tipos de herramientas de IA aplicables a la consulta externa de medicina interna (figura adaptada con autorización de The Royal College of General Practitioners, 2019 - Artificial Intelligence and Primary Care, <https://www.rcgp.org.uk/-/media/Files/CIRC/artificial-intelligence-and-primary-care-jan-2019.ashx?la=en>).

La obtención y análisis de “Big Data” ha sido un cuello de botella al requerir métodos estadísticos y computacionales sofisticados, pero ha generado “una taxonomía multiparamétrica de la enfermedad”, una diferenciación en la susceptibilidad, clasificación fenotípica, duración y probabilidad de respuestas positivas o negativas a determinada terapia (37). Con el desarrollo en hardware y software, el tiempo no es limitante, liberando el poder de la “Big Data”, es decir, de grandes volúmenes de información derivados de biología molecular (la genómica, transcriptómica, proteómica, epigenómica, metabolómica, anormalidades cromosómicas, polimorfismos, mutaciones, deficiencias funcionales de etiología genética, expresiones génicas alteradas y biomarcadores), que junto con los datos clínicos provenientes de registros electrónicos, respaldan la toma de decisiones basadas en la evidencia y predicen los desenlaces (7,30,34,37).

De manera simultánea a esta avalancha de información, el cuidado primario en salud se ha vuelto más complejo debido a la multimorbilidad, el gran número de opciones terapéuticas, las múltiples escalas de estratificación del riesgo y el aumento de actividades de índole asistencial y administrativo inherentes al registro clínico y al proceso de atención segura (1,7,9,44).

Los desarrollos tecnológicos alcanzados, como la historia clínica electrónica, prometían agilizar el proceso de atención y liberar al médico de tareas no clínicas, sin embargo, en la práctica, los resultados han sido contrarios, generando inconformidad entre el personal médico y sobrecarga laboral. Esta percepción, la incertidumbre y confusión en su definición, propósito y potencial, han condicionado los bajos índices de aceptación e implementación de la inteligencia artificial, retrasando la posibilidad de generar un modelo de atención en medicina automatizado, de tipo predictivo, preventivo, personalizado y participativo (3,7,9,15-17,30,37,43).

En otras disciplinas, la inteligencia artificial cada día es más tangible y se ha expresado en múltiples recur-

sos tecnológicos consumibles como Alexa en Amazon y Siri en Apple y se ha incorporado en dispositivos que los consumidores mantienen con ellos la mayoría del tiempo, como teléfonos inteligentes, relojes, entre otros. El área de la salud se ha quedado atrás en términos de reconocer el valor de los datos y la esperanza de alcanzar mejores desenlaces en la atención clínica se ha visto entorpecida por la baja eficiencia de la tecnología actual (15, 18, 26, 30, 37, 40, 43-45, 48).

Los procesos de atención relacionados con el cuidado de la salud, que se han optimizado con tecnologías de inteligencia artificial y el uso de la “Big Data”, con el objetivo de predecir desenlaces, aplicar medicina de precisión y salud poblacional, han mostrado mejorar el diagnóstico, el tratamiento y disminución en el error médico. La sugerencia de pruebas con alto impacto diagnóstico reduce la solicitud de ayudas poco útiles, además de mejorar la experiencia del paciente y minimizan el impacto financiero al optimizar el funcionamiento de las instituciones, pero esto requiere la compatibilidad de la IA con los procesos económicos y clínicos actuales (35-37).

¿Qué se ha definido como inteligencia artificial en la práctica clínica?

Existen diversas definiciones de inteligencia artificial. Por ejemplo, el Royal College of General Practitioners, lo ha definido como cualquier software con capacidad de decisión, desde algoritmos de programación basados en el “checking” dicotómico o árboles de decisiones, hasta soluciones más elaboradas que permiten cambios y adaptaciones automatizadas del software, o como la American Medical Association (AMA), que la define como “inteligencia humana aumentada” (2,3,7,15,30,32).

En otro enfoque se ha considerado la inteligencia artificial como un conjunto de algoritmos que con el poder computacional y acceso a gran volumen de in-

formación (bases de datos), a través de modelos matemáticos identifica relaciones no lineales entre variables, lo cual se denomina analítica, con capacidad de realizar modificaciones o correcciones a los algoritmos como respuesta al hallazgo de un error, esto es entrenamiento/aprendizaje y mejoría en la exactitud y precisión de la capacidad de predicción o confianza (4,6,8,9).

La inteligencia artificial tiene un gran número de arquitecturas que combinan ciencias computacionales, estadística, capacidad de análisis de grandes volúmenes de datos, evaluación de combinación de decisiones, toma de decisiones, aprendizaje, adaptación, razonamiento, solución de problemas, contextualización y entendimiento del lenguaje natural; con base en su diseño y funcionalidad, se puede clasificar en aprendizaje de máquina o “Machine Learning”, “Deep Learning” o redes neurales, entre otras (1,4,6,8,9,5,20,30,33,34, 35).

Hay algoritmos no basados en inteligencia artificial o “sistemas expertos”, confinados a un tópico específico que toman los principios generales y los aplican, sin aprendizaje; las herramientas de inteligencia artificial toman los datos, encuentra las relaciones no lineales y establecen las reglas de predicción, aprenden, predicen y se corrigen (19,30,32).

En este artículo, según su utilidad y aplicabilidad, se ha dividido en tres tipos:

- Inteligencia artificial estrecha (ANI – artificial narrow intelligence), diseñada para la realización de una tarea.
- Inteligencia artificial general (AGI - artificial general intelligence), que tiene la capacidad de dar contexto a su ambiente, también conocida como Inteligencia con nivel humano.
- Superinteligencia artificial, considerada como la capacidad de entendimiento y la toma de decisiones al nivel del humano más listo en cada área de

habilidades científicas, sociales y “cultura general” (1,5).

Las capacidades de la inteligencia artificial en cualquier modalidad podrían aumentar el desempeño humano en un proceso “no-lineal”, como lo es la práctica clínica en el diagnóstico, análisis de “Small Data” (síntomas y signos individuales) y “Big Data” (bases de datos, guías) para la toma de decisiones en tiempo real, facilitando la comunicación con el paciente y su seguimiento (1,5,6,9). Para la práctica clínica actual la inteligencia artificial ideal es la estrecha (ANI), diseñada en enfocarse en tareas específicas (5,15). Los datos perdidos o de mala calidad influyen en el entrenamiento, ejecución y validación del algoritmo, alterando la capacidad predictiva y por ende, la confianza en los resultados. Para que los datos sean útiles, deben estar en formatos susceptibles de análisis e interpretación (9,19).

La adopción de la historia clínica electrónica (EHR Electronic Health Record – EMR Electronic Medical Record) ha promovido la recopilación de datos a gran escala. La inteligencia artificial integrada al proceso permite la automatización de sistemas de captura, procesamiento y almacenamiento de los datos (demoografía, síntomas, signos, resultados de ayudas diagnósticas) y ofrece la oportunidad de análisis de datos multivariado, dando soporte al razonamiento clínico en tiempo real (6,8,9,16,18, 30-37).

Una de las dificultades en el aprovechamiento de los datos es su formato en estos repositorios de información, pues son datos “no estructurados”, además diferentes instituciones y hospitales difieren en los formatos y así, no son útiles para los análisis estadísticos convencionales. Para convertir esta información en utilizable, se requiere de una conversión manual, por ejemplo, formatos de investigación o herramientas basadas en inteligencia artificial como algoritmos de procesamiento de lenguaje natural o NLP, individual o paralelo a otros algoritmos. Por otra parte, la confi-

dencialidad del dato se ve comprometida, ya que no existen procesos estandarizados de intercambio ni de anonimización (18,19,33,35,36).

Se plantean ejemplos como la investigación del Dr. Choi en 2017, en la que usando los registros electrónicos de salud (EHR – Electronic Health Records, Historia Clínica Electrónica) como entrenamiento/aprendizaje, una herramienta de inteligencia artificial de tipo redes neurales, predijo la aparición de falla cardíaca superando la metodología usada para ese fin (10). La aplicación de “Big Data” en la salud es inevitable, dando paso a preguntas como: ¿Fue la implementación de la historia clínica electrónica la primera revolución digital?, ¿El uso de “Big Data” a través de la inteligencia artificial es la segunda revolución digital en medicina?, ¿Podremos convertir el “Big Data” en salud en conocimiento útil para los pacientes? (18,49).

La captura automatizada de los datos provenientes de “wearables”, se abre espacio en la atención de pacientes; actualmente uno de los campos de mayor desarrollo es la detección de fibrilación auricular, con una buena sensibilidad y especificidad, surgiendo como evidencia clase I en tamizaje de fibrilación auricular silente (10,11,13). Esta práctica se encuentra limitada por las características de los dispositivos (sensores), su calibración y el uso por parte del consumidor (1,4,5,23).

La integración de los datos médicos, de salud y los “omics” promete evaluar la heterogeneidad de los pacientes, facilitar la agrupación en fenotipos, entender la conexión entre genes, características humanas y enfermedades, dando paso a la medicina personalizada, inclusive el surgimiento del concepto de “gemelos digitales”, entidades que simularán con base en predicciones de inteligencia artificial los desenlaces clínicos derivados de una intervención (9,30,32,37).

En términos de predicción de eventos, la inteligencia artificial aprende del procesamiento de un gran volu-

men de los datos recogidos y se adapta según la nueva data, impactando en varios niveles, desde lo administrativo hasta lo asistencial, lo cual se ve reflejado en la experiencia de cuatro hospitales en París, que tomaron la información de ingresos, clima, días festivos y patrones de ocurrencia de la gripa durante 10 años y predijeron el número de consultas con 15 días de antelación, conduciendo a la contratación de personal extra cuando se esperaban más casos, obteniendo rapidez y calidad de la atención (20). Un segundo estudio mostró los beneficios en la construcción de modelos para la identificación de enfermedades subclínicas, como la enfermedad vascular periférica, generando modelos de clasificación y predicción más exactos (21).

La validación del funcionamiento de los algoritmos en términos de exactitud no es equivalente a la demostración de la eficacia clínica; validaciones y evaluación de reproducibilidad de los resultados en cohortes prospectivas, serán el paso para demostrar utilidad clínica. Hasta el momento los estudios acerca de la implementación de la inteligencia artificial en escenarios clínicos son limitados, enfocados en el desarrollo de algoritmos y validaciones usando cohortes retrospectivas (22,30,33,35).

Los médicos requieren contextualizar las sugerencias dadas por la inteligencia artificial, pero además participar en el diseño de las interfaces, ser críticos en los análisis estadísticos (construcción e interpretación); de lo contrario, empresas como Google, Facebook o biobancos de datos, por ejemplo, Kaggle Data Science Bowl, The Cancer Genome Atlas entre otros, abrumarán al clínico (20,33).

A nivel global, en los sistemas de salud se presenta una crisis con tres factores en común: escasez y burnout del personal médico, envejecimiento de la población con mayor expectativa de vida y mayor incidencia de complicaciones por enfermedad crónica (5). La medicina ha sido una combinación entre un modelo de

negocios fallido con un incremento en los gastos, una mezcla de errores de diagnóstico y tratamiento, desperdicio de recursos, ineficiencias, inequidades y tiempos de oportunidad de atención prolongados (30).

Como respuesta al aumento en los costos de salud derivados del modelo actual de prestación de servicios, hay una tendencia de las compañías de seguros y los países a cambiar su tipo de pagos por evento, a planes que prioricen los desenlaces clínicos de los pacientes para tratar de aliviar la inequidad en la distribución del recurso (20,22,23).

La inteligencia artificial requiere humanos

La inteligencia artificial requiere humanos para la programación de los algoritmos y generación de modelos computacionales; la interpretación y contextualización de los resultados bioestadísticos y clínicos generados; la identificación de modelos débiles que generan resultados espurios con sesgos (6,15,33). En el contexto de la medicina, la interpretación y juicio clínico es una responsabilidad del médico, y las herramientas basadas en inteligencia artificial lograrán su potencial solo si están acopladas al trabajo clínico como parte del equipo y están validadas o certificadas (1,5,6,15,26,33).

Se requiere una supervisión en el entrenamiento (de novo o por “transfer learning”), ejecución, validación, aplicación, evaluación y recalibración de los algoritmos, además de conocer las necesidades y objetivos del sector en el cual se implementarán para escoger el software adecuado (9,16). En la industria de la manufactura la automatización total falló. Aunque los robots no se cansan y son fuertes, no tienen la destreza, agilidad, ni flexibilidad mental de los humanos, lo que abrió el cambio hacia los “cobots”, un trabajo colaborativo entre humanos y robots (15).

Aplicando el trabajo colaborativo a la relación entre la inteligencia artificial y los profesionales de la salud, habrá una mejor distribución de funciones, el médico se preocupará más por las personas (empatía) y la herramienta por la velocidad, el acceso a la información, la captura automatizada de los datos a distancia (importación de registros clínicos previos y resultados), las necesidades desconocidas de los pacientes, el establecimiento de probabilidades, los pronósticos, la predicción de interacciones medicamentosas y la calidad de la historia clínica (15).

Los médicos de hoy se sienten incómodos con la incertidumbre, pues el avance de la tecnología y la ciencia crea el sofisma de la medicina como una ciencia exacta, sin embargo, no hay que olvidar que los instrumentos electrónicos no ofrecen la absoluta y decisiva verdad, y en inteligencia artificial los resultados de los algoritmos no son por completo reproducibles, por lo tanto, deben ser supervisados por médicos, aunque inevitablemente se contaminen de la subjetividad de la cual hemos tratado de escapar (14,15).

Hay un cambio sociológico en curso ligado a la irrupción de las tecnologías en la salud de los pacientes. Estas tecnologías progresan rápidamente, pero no necesariamente mejoran *per se*, los desenlaces clínicos de los pacientes, si no se cuenta con la orientación y el acompañamiento del personal de salud, quien debe retroalimentarse de forma constante en el uso de los dispositivos, internet, uso de apps y cualquier tipo de innovación. El toque humano y la inteligencia emocional deben provenir del personal de salud entrenado para una adecuada aplicación de la inteligencia artificial, que entienda y contextualice las predicciones y sugerencias (23,33,48).

Limitaciones

El desarrollo de las herramientas basadas en inteligencia artificial en el campo del cuidado de la salud se ha

enfocado en la tecnología y la necesidad comercial para encontrar un mercado, más que en las necesidades de los profesionales de la salud, sistemas de salud, comunidades y pacientes (15,37,48). La inteligencia artificial no es la panacea, pues cada elemento y parámetro no puede ser trasladado a un lenguaje de programación, por eso la inteligencia artificial no es la solución a todos los retos del cuidado de la salud, pero sí constituye una herramienta que ayuda a mejorar diagnósticos, decisiones terapéuticas, disminuyendo de errores médicos, mejorando desenlaces en su papel como asistente cognoscitivo y facilitador de procesos. La inteligencia artificial no es “la bala de plata” y podrían presentarse efectos no anticipados que impliquen un aumento en la carga laboral del médico u obstaculizar procesos administrativos como los pagos y reembolsos (1,5,6,30).

Los administradores de las instituciones de salud deben evaluar y mitigar las disrupciones en el flujo de trabajo cuando se introduce alguna herramienta basada en inteligencia artificial, superar la falta de entendimiento de la tecnología, de estrategias claras de integración, el bajo entrenamiento en el uso de las mismas, la incompatibilidad de la tecnología con la infraestructura existente y la carencia de datos de buena calidad para el entrenamiento de los algoritmos con datos locales (6,34,35).

La cantidad, calidad y fuente del dato, impactan dramáticamente en el desarrollo de los modelos de inteligencia artificial, por lo cual la capacidad para recolectar, almacenar y aprender es crucial para el desarrollo de la misma (35). Los registros médicos electrónicos o historia clínica electrónica no son interoperables, es decir, las plataformas y lenguajes de programación no permiten un intercambio de información fluido, generando una limitación en el uso de décadas de información almacenada en los servidores (4,15,17,18,20).

Los datos de baja calidad alteran el procesamiento de la información por correlaciones múltiples erradas que generan estimaciones inestables denominadas

“overfit” o sobreentrenamiento. Se disminuye su impacto a través de modelos de prueba y validación independiente (9,15,18,23,26,33,35). Los algoritmos son realizados en poblaciones específicas, lo que limita la replicación en otras poblaciones (validez externa) y su replicación (validez interna), por lo cual su aplicación general se ha visto limitada, especialmente en las minorías étnicas (1,4,5,9,26).

Las predicciones de desenlaces clínicos relevantes en casos con patrones infrecuentes o en entidades atípicas, en las que no se tenga un entrenamiento robusto estarán comprometidas y requieren un entrenamiento adicional antes de la validación (17,33,35,37). La mayoría de los algoritmos no están diseñados para inferir causalidad, sino para predicción, teniendo en cuenta que los factores predictores no son causas, sin embargo, recientemente la fenotipificación profunda proveniente de la medicina molecular y analizada a través de los algoritmos, ha permitido la construcción de una red de modelos causales de enfermedad a nivel de la fisiopatología molecular y celular (19,37).

Las capacidades analíticas de la inteligencia artificial que soportan la medicina de precisión se enfrentan a enfermedades crónicas con un compromiso multiorgánico y fenotipos heterogéneos, eventos agudos o agudizaciones erráticas, diferentes comportamientos en el tiempo sin un patrón evidente en un paciente y cursos clínicos diferentes entre pacientes, dificultando la traslación del Big Data a la tecnología de inteligencia artificial y a la aplicación clínica (4,30,32,33,34,35). El desarrollo de herramientas basadas en inteligencia artificial, requirieron costosos equipos de cómputo con procesadores de múltiples núcleos o supercomputadoras, sin embargo, el avance en las capacidades de los computadores de escritorio, la optimización en la ejecución de los algoritmos y el internet han permitido que estas soluciones se puedan diseñar o ejecutar desde la nube (9,17,34). ¿Por qué la resistencia a la implementación de la inteligencia artificial? La evolución de las tecnologías médicas ha implicado rápidos cambios

de concepto en el término “dispositivos médicos”, incorporando términos novedosos como algoritmos, teléfonos inteligentes o el internet de las cosas, provoca una disrupción en la práctica clínica del personal no entrenado ni preparado para estos cambios, además de la generación de grandes volúmenes de información (guías, consensos, estudios aleatorizados) (9,17,22,23).

La adopción de la historia clínica electrónica, en muchos casos ha aumentado la carga de trabajo, inclusive convirtiéndose en factor que aumenta la incidencia del síndrome de Burnout. Adicionalmente, el miedo del médico a ser reemplazado, aunque el grueso de la literatura médica muestra la inteligencia artificial como herramientas que aumentan las capacidades humanas, ha generado una evidente resistencia a su implementación (7,43,45) y miedo a las repercusiones legales y de responsabilidad por aceptar o rechazar las recomendaciones del algoritmo, pues hay una ausencia en las regulaciones en términos legales de responsabilidad (7,33,43), experiencias como Watson Oncology donde las recomendaciones eran erradas, probablemente porque la data no provenía de la vida real (30).

La “cultura digital” en salud se ha definido como la disrupción de los desarrollos tecnológicos en términos de proveer datos digitales y objetivos a personal de la salud y pacientes, llevando el paradigma de la relación médico paciente a un plano de decisiones compartidas e informadas, un cuidado de la salud basado en el valor y en las capacidades humanas aumentadas como por ejemplo el juicio clínico, un cuidado de salud inevitablemente cada vez más dependiente de la tecnología y la digitalización, el surgimiento del “e-patient”, como lo menciona el Dr. Ferguson, empoderado y siendo parte en la toma de decisiones sobre su salud y su vida, en medio de un personal no entrenado (23,24,30,33). En los currículos no hay políticas que lo reflejen y en consecuencia los médicos no están preparados para afrontar los retos de la digitalización en salud (4,6,15,23).

La ética y la inteligencia artificial

La inteligencia artificial como cualquier herramienta humana tiene el potencial de ayudar o dañar, no es buena ni mala y su impacto depende de cómo se use (27,30). La inteligencia artificial implica unos riesgos de daño al paciente, generados por errores de resultados ocasionados por un entrenamiento con datos deficientes, errores de validación que desvían al sobrediagnóstico o infradiagnóstico, o la presencia de minorías étnicas que pueden no estar representadas adecuadamente en el desarrollo y validación de los algoritmos (1,6,34,35,36). ¿Qué implica las sugerencias y la toma de decisiones por parte de sistemas de inteligencia artificial? ¿Cuáles son las consecuencias morales, sociales y legales de las acciones y decisiones de la inteligencia artificial? ¿Cómo se pueden controlar estas herramientas una vez desarrollen sus capacidades de aprendizaje? (26,32).

Una vez las capacidades para la toma de las decisiones crezcan, es necesario repensar y redefinir los conceptos de responsabilidad, que debe ir más allá de características adicionales de los algoritmos o el botón de apagado del sistema, debe existir una “ética por el diseño”, una ética integrada al comportamiento autónomo del algoritmo, una “ética en el diseño” o regulación en los métodos de ingeniería y una “ética para el diseño” o códigos de conducta, procesos estandarizados y certificados que aseguren la integridad del modelo para lograr que los algoritmos y sistemas que estén en nuestras vidas sean transparentes, justos y aceptables, disminuyendo el efecto de “caja negra” (26,30).

Se requiere que el razonamiento de los algoritmos tome en cuenta los valores sociales, morales y éticos del sitio donde se implementará. En las áreas, regiones o países con bajos ingresos su población tendría un acceso limitado a estas tecnologías, siendo sujeto de inequidad. La carencia de acceso puede hacer que los pacientes recurran a terapias ineficaces o “charlatanería en internet”. No obstante, en poblaciones rurales

la implementación de dispositivos de telemonitoreo pueden generar una opción de acceso a los servicios de salud (5,23,26,30).

El procesamiento de la información a través de algoritmos debe cumplir los principios éticos, como lo menciona la normatividad federal para introducción de las nuevas tecnologías biomédicas, Reporte Belmont (26), que es extrapolable a la inteligencia artificial hasta el momento, basado en los principios de respeto a las personas, beneficencia y justicia y que puede incluir otros parámetros éticos como no maleficencia, libertad, autonomía, confidencialidad y transparencia, con énfasis en prevenir la formación de monopolios u oligopolios de la información a través de “compartir ético”, es decir, que los repositorios de los datos sean accesibles en el contexto de la confidencialidad de los datos personales y clínicos con estrategias para prevenir la intrusión o “hackeo” de los datos (1,15,23,27,28-30).

Las herramientas basadas en inteligencia artificial se deben focalizar en sistemas con alto rendimiento, exactos, confiables, efectivos y entendibles, conservar muestras representativas que les permitan mantener la validez al algoritmo, superando obstáculos como datos perdidos o tamaños muestrales pequeños que alteren la implementación de las herramientas de soporte para toma de decisiones, por ello, la implementación debe llevarse a cabo con precaución; el desarrollo de los algoritmos debe ser explicable y entendible, a pesar de la complejidad con las redes neurales, con el objetivo de promover la confiabilidad (26,30,33).

Nuevas promesas de la Inteligencia Artificial

Herramientas de ayuda para diligenciamiento eficiente de los registros clínicos, con requerimientos de inversión de tiempo mínimos para el diligenciamiento automatizado de la historia clínica y carga administrativa, disminuyendo la probabilidad del síndrome de

burnout en el personal sanitario y el miedo a la deshumanización (7,33). El miedo a ser reemplazado y mejorar la aceptación de la inteligencia artificial puede ser minimizado si el diseño de los estudios futuros en lugar de comparar las soluciones de inteligencia artificial *versus* las humanas, compare los resultados de humanos que usan inteligencia artificial *versus* resultados de aquellos que no la usan, dando paso al concepto de la inteligencia artificial como un complemento a las habilidades humanas (7,30,33). El avance de la tecnología, la informática y la programación, permitirán una mayor disponibilidad de datos para un entrenamiento que sea acumulable y la generación de un ciclo de retroalimentación positiva, consistente en más datos, más precisión y exactitud, mejor producto, más usuarios, (15,30,32,33).

El cambio de una medicina jerárquica a un nuevo *status quo*, con pacientes empoderados, con acceso a la información a través de la tecnología y un seguimiento de su condición clínica a través del telemonitoreo, promoverá un cuidado integral y no una fragmentación del paciente en especialidades, la creación de una verdadera red de trabajo basada en la ética y el uso consensuado de los registros clínicos, telemedicina e inclusive las redes sociales, dando paso al surgimiento de la “e-health” y la “m-health” (23,34,35).

Una historia clínica interoperable, con la generación de datos estructurados, ágil y eficiente, que permita el uso eficaz, efectivo y eficiente de los datos (10-20,30,32-36). La sinergia entre inteligencia humana y algoritmos de inteligencia artificial serán la clave del desarrollo y sincronización de los diferentes sistemas de registro médico electrónico, mejorando la eficiencia, la seguridad y el acceso a los servicios de salud (33-35). Se ha identificado que la historia clínica electrónica es uno de los desencadenantes más importantes de burnout en el personal médico y se estima que generó pérdidas entre 90 y 140 billones de dólares para 2015 en tiempo perdido por año (equivalente a 532.000.000.000.000 pesos colombianos con una cam-

bio de \$3.800 pesos por dólar). Los médicos utilizan entre el 34 y el 55% de su día laboral creando notas, el 78% del tiempo de la realización de las historias clínicas electrónicas corresponde a escribirlas y revisarlas, además interfieren en el contacto con el paciente, la calidad de la atención y la mala calidad de la documentación clínica (43,44). El estudio del Dr. Young y colaboradores en 2018, muestra como el clínico emplea más tiempo diligenciando la historia, que en el contacto visual con el paciente (45); por lo anterior, empresas como Google, Microsoft, Nuance y Epic trabajan en soluciones basadas en inteligencia artificial para el reconocimiento de voz, algunas de ellas generando la nota clínica de manera automatizada, mientras la herramienta captura la información en tiempo real provee recomendaciones basadas en la evidencia usando la información actual y el entrenamiento previo, transforma unos datos no estructurados (historia clínica no lineal, fragmentada, multicapas) y genera un documento con una narrativa lógica, susceptible de ser manejado, además, logra integrar información de otras fuentes al registro, como los laboratorios y las radiografías (40-44).

La inteligencia artificial generará modelos predictivos basados en “Big Data” provenientes de los registros clínicos electrónicos: Kaiser Permanente asociado a KenSci da los primeros pasos para estratificar pacientes con falla cardíaca y predecir hospitalización, readmisión y mortalidad; Ochsner Health System asociado con Epic predice el deterioro clínico o Banner Health y Base Health’s AI predicen y previenen en 100.000 miembros las visitas a urgencias (43). El registro clínico electrónico dejará de ser un repositorio pasivo de información y se convertirá en un asistente digital inteligente. ¿La inteligencia artificial convertirá la relación médico paciente en una relación más humana? (44).

Algunas empresas han desarrollado “AI doctors”, que son herramientas basadas en inteligencia artificial que asesoran sobre síntomas comunes y leves; más que reemplazar médicos, al hacer parte del equipo de salud,

logran optimizar los servicios, dejando espacio para las consultas de casos más complejos y mejoran el manejo de las agendas. “Digital Coach” es una oportunidad en las enfermedades crónicas, pues a través de aplicaciones, ofrece asesoría y seguimiento, para el logro de las metas terapéuticas (43).

La inteligencia artificial ofrece las herramientas para evitar distracciones (como labores administrativas) que puedan poner en riesgo la seguridad del paciente, disminuir la carga de teclear, redactar el registro clínico, la sobrecarga de información proveniente del paciente; brindar acceso a la mejor evidencia en tiempo real y realizar tamizajes “en segundo plano” a través de la exploración consensuada de los registros electrónicos previos (43).

Conclusiones

La inteligencia artificial es una herramienta tecnológica creada por los humanos, que ofrece gran diversidad de alternativas y utilidades para la optimización de los procesos de atención en salud. La incertidumbre siempre existirá en el campo de la salud, pues la medicina no solo es una ciencia, sino un arte. A pesar de una implementación lenta de la inteligencia artificial en el campo de la salud, aparentemente se ha llegado a un punto de no retorno y será una herramienta para aumentar las capacidades humanas, no para reemplazarlas. La experiencia previa con la historia clínica electrónica mostró, que, si no participamos en el diseño y planeación de herramientas de inteligencia artificial, seremos víctimas de un Frankenstein electrónico, construido de retazos y sin una utilidad clara.

En la práctica clínica, el papel del médico en el “ritual de la atención” y en la relación médico paciente, en la que se establece la confianza, la empatía y la humanidad, es irremplazable. La inteligencia artificial está presente para soporte, optimización y priorización del paciente. La humanidad depende del médico, no de las máquinas. La ética médica aplica para cualquier

tipo de proceso involucrado en la relación con el paciente, incluyendo la inteligencia artificial, que no puede desconocer la normatividad actual.

La práctica de la medicina interna y la atención primaria con la ayuda de la inteligencia artificial migrarán a una tendencia más preventiva, de diagnóstico temprano y optimización terapéutica, minimizando el error diagnóstico y terapéutico y mejorando la calidad de vida, el bienestar personal, social, económico y laboral. La inteligencia artificial depende de la calidad de los datos con que se alimenten las bases de datos y esta depende de la calidad de la historia clínica electrónica. Hay preguntas por responder ¿Los costos de atención aumentarán? ¿Los médicos serán más eficientes? ¿El hardware requerido será costoso? ¿Será una inversión viable? ¿La conexión a internet en zonas apartadas funcionará? ¿Qué pasará con el efecto “black box”?

Este caso es ficticio pero basado en la experiencia clínica del autor, es reflejo de los retos diarios en el consultorio, en el contexto de un sistema de salud con problemas de oportunidad en la atención especializada; el abordaje inadecuado implica un riesgo de eventos cardiovasculares, progresión a diálisis, u otras complicaciones que generan discapacidad, muerte y aumento de costos para el sistema de salud, siendo la aplicación de la inteligencia artificial, como se describió, una fuente de transformación y mejoramiento.

Referencias

1. Artificial Intelligence and Primary Care [Internet] The Royal College of General Practitioners; 2019 [consultado 20 septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.rcgp.org.uk/-/media/Files/CIRC/artificial-intelligence-and-primary-care-jan-2019.ashx?la=en>
2. Augmented intelligence in health care [Internet]. American Medical Association; 2021 [consultado 20 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.ama-assn.org/system/files/2019-08/ai-2018-board-policy-summary.pdf>
3. Augmented intelligence in health care [Internet]. American Medical Association; 2021 [consultado 20 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.fsmb.org/sites-assets/artificial-intelligence/pdfs/ama-ai-advocacy.pdf>
4. Miller D., Brown E. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to Answer? *Am J Med* 2018;131(2):129-133.
5. Meskó B, Hetényi G., Gyorffy Z., Will artificial intelligence solve the human resource crisis in healthcare? *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):545
6. Yu H., Beam A., Kohane I. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(2):719–731.
7. Briganti G., Le Moine O., Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:27.
8. Jiang F., Jiang Y., Zhi H., Dong Y., Li H., Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(4):230-243.
9. Krittanawong C., Johnson K., Rosenson R., Wang Z., Aydar M., Baber U, et al. Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *Eur Heart J*. 2019;40(25):2058–2073.
10. Choi E, Schuetz A, Stewart WF, Sun J. Using recurrent neural network models for early detection of heart failure onset. *J Am Med Inform Assoc* 2017;24(2):361–370.
11. Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, Singh A, Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smart-watch. *JAMA Cardiol*. 2018;3(5):409–416.
12. Nagarajan V., Lee SL., Robertus JL., Nienaber CA., Trajanova NA., Ernst S., Artificial Intelligence in the Diagnosis and Management of Arrhythmias, *Eur Heart J*. 2021;42(38):3904-3916.
13. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J., Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for The Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of The European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.- *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
14. Jauhar S., The Demise of the Physical Exam. *N Engl J Med*. 2006;354(6):548-551.
15. Mistry P., Artificial intelligence in primary care. *Br J Gen Pract*. 2019;69(686):422-423.
16. Beam A., Kohan I. Translating Artificial Intelligence Into Clinical Care. *JAMA*. 2016;316(22):2368-9.
17. Dwivedi A., Dwivedi SS., Tariq MR., Qiu X., Hong S., Xin Y. Scope of Artificial Intelligence in Medicine. *J Res Med Dent Sc*. 2020;8(3):137-140.
18. Murdoch T., Detsky A. The Inevitable Application of Big Data to Health Care. *JAMA*. 2013;309(13):1351-2.
19. Obermeyer Z., Emanuel E. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning and Clinical Medicine. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1216-9.

20. Ricco J., Guetarni F., Holh P. Learning from Artificial Intelligence and Big Data in Health Care. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(6):868-869.
21. Ross EG, Shah NH, Dalman RL, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ. The use of machine learning for the identification of peripheral artery disease and future mortality risk. *J Vasc Surg.* 2016;64(5):1515-22.
22. Yin J., Ngiam K., Teo H. Role of Artificial Intelligence Applications in Real-Life Clinical Practice: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2021;23(4):e25759.
23. Meskó B., Drobni Z., Bényei É., Gergely B., Györfy Z. Digital health is a cultural transformation of traditional healthcare. *MHealth.* 2017;3:38.
24. Ferguson T. (doctom.com) [Internet]. Doctom.com. 2021. [consultado 20 septiembre de 2021]. Disponible en: <http://www.doctom.com/>
25. Eysenbach G. What is e-health? *J Med Internet Res.* 2001;3(2):E20.
26. Dignum V. Ethics in artificial intelligence: introduction to the special issue. *Ethics and Information Technology.* 2018;20(1):1-3.
27. Read the Belmont Report. [Internet]. HHS.gov. 2021 [consultado 20 septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>
28. The Good Clinical Practice [Internet]Gco.nidatraining.org. 2021 [consultado 14 octubre de 2021] . Disponible en: <https://gcp.nidatraining.org>
29. Protecting Human Research Participants | PHRP Training [Internet]. Phrptraining.com 2021 [consultado 20 septiembre de 2021]. Disponible en: <https://phrptraining.com>
30. Topol E., High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56
31. García-Vidal C., Sanjuan G., Puerta-Alcalde P., Moreno-García E., Soriano A. Artificial intelligence to support clinical decision-making processes. *EBioMedicine.* 2019;46:27-29.
32. Noorbakhsh-Sabet N., Zand R., Zhang Y., Abedi V. Artificial Intelligence Transforms the Future Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care. *Am J Med.* 2019;132(7):795-801.
33. Dzobo K., Adotey S., Thomford N., Dzobo W. Integrating Artificial and Human Intelligence: A Partnership for Responsible Innovation in Biomedical Engineering and Medicine. *OMICS.* 2020;24(5):247-263.
34. Yoav M., Ronit B. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 28(2):73-81.
35. Chen, M., Decary M., Artificial intelligence in healthcare: An essential guide for health leaders. *Healthc Manage Forum.* 2020;33(1):10-18.
36. Mehta N., Devarakonda M. Machine learning, natural language programming, and electronic health records: The next step in the artificial intelligence journey? *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(6):2019-21.
37. Seyhan A., Carini C. Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patients centric care? *J Transl Med.* 2019;17(1):114.
38. Chi E., Chi G., Tsui C., Jiang., Jarr K., Kulkarni C., et al. Development and Validation of an Artificial Intelligence System to Optimize Clinical Review of Patient Records. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2117391.
39. Beveridge M., Fox J., Automatic generation of spoken dialogue from medical plans and ontologies. *J Biomed Inform.* 2006 39(5):482-499.
40. Migneault J., Farzanfar R., Wright JA., Friedman R. How to write health dialog for a talking computer. *J Biomed Inform.* 2006;39(5):468-481.
41. Fox J., Cognitive systems at the point of care: The CREDO program. *J Biomed Inform.* 2017;68:83-95.
42. Smith T. 10 Ways Health Care Could Transform Primary Care. [Internet]. American Medical Association. 2021. [consultado 14 octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ama-assn.org/practice-management/digital/10-ways-health-care-ai-could-transform-primary-care>
43. Lin S., Mahoney M., Sinsky C., Ten Ways Artificial Intelligence Will Transform Primary Care. *J Gen Intern Med.* 2019;34(8):1626-30.
44. Lin S., Shanfelt T., Asch S. Reimagining Clinical Documentation With Artificial Intelligence. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(5):563-565.
45. Young R., Burge S., Kumar K., Wilson J., Ortiz D. A Time-Motion Study of Primary Care Physicians' Work in the Electronic Health Record Era. *Fam Med.* 2018;50(2):91-9.
46. Wong J., Murray M., Zhou L., ToH, Using machine learning to identify health outcomes from electronic health record data. *Curr Epidemiol Rep.* 2018;5(4):331-342.
47. Xiao C., Choi E., Sun J., Opportunities and challenges in developing deep learning models using electronic health records data: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc.* 2018;25(10):1419-1428.
48. Fogel A., Kvedar J. Artificial intelligence powers digital medicine. *NPJ Digital Med.* 2018;1:5.
49. Garg S., Williams N., Ip A., Dicker A. Clinical Integration of Digital Solutions in Health Care: An Overview of the Current Landscape of Digital Technologies in Cancer Care. *JCO Clin Cancer Inform.* 2018;2:1-9.

Recibido: 12 de noviembre de 2021
Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:
 Andrés Eduardo Rico-Carrillo
ricomvir@icloud.com

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN NEUMOLOGÍA

Leslie Vargas-Ramírez¹, Rafael Brango Ayazo²

Resumen

Cada día encontramos con mayor frecuencia el término inteligencia artificial en todos los escenarios de la medicina incluyendo la neumología, siendo una necesidad el conocimiento en el tema y el acercamiento del profesional de salud al uso de estas herramientas. La aplicabilidad de la inteligencia artificial en neumología tuvo sus inicios en la interpretación de pruebas de función pulmonar y en ámbitos de diagnóstico. Sin embargo, rápidamente vemos la importancia del uso en soporte de decisiones, monitoreo y vigilancia de desenlaces en la práctica diaria y en el campo de investigación, modelos de predicción clínicos, solo para mencionar algunos. Este artículo es una revisión narrativa del papel de la inteligencia artificial en algunas de las patologías más frecuentemente vistas en nuestra práctica diaria. Describimos el uso de inteligencia artificial en el diagnóstico clínico, funcional e imagenológico de la EPOC y el asma así como en el monitoreo remoto de los pacientes, los avances en la interpretación de imágenes y de patología de las enfermedades intersticiales con el uso de Aprendizaje Automatizado (AA) y Aprendizaje Profundo (AP), la aplicación en tamización de hipertensión pulmonar a partir de pruebas diferentes al cateterismo cardiaco derecho, y finalmente la amplia gama de aplicaciones en medicina del sueño, en la que el avance es asombroso.

Palabras clave: *Inteligencia artificial; Deep Learning; Machine Learning; Neumología; Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica; Asma; Hipertensión pulmonar; Enfermedad pulmonar intersticial; Apnea del sueño.*

1 MD. Departamento Neumología, Instituto Neumológico del Oriente, Bucaramanga, Colombia.
2 MD. Gerencia y Auditoría de la Calidad en Salud, Asmetsalud, Bogotá, Colombia.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN PULMONOLOGY

Abstract

Every day we find more often the term artificial intelligence in all scenarios of medicine including pulmonology, being a necessity the knowledge in the subject and the approach of the health professional to the use of these tools. The applicability of artificial intelligence in pulmonology had its beginnings in the interpretation of pulmonary function tests and in diagnostic settings, however, we quickly see the importance of its use in decision support, checking and surveillance of outcomes in daily practice and in the field of research, clinical prediction models, just to name a few. In this article we make a narrative review of the role of artificial intelligence in some of the pathologies most often seen in our daily practice. The use of artificial intelligence is described in the clinical, functional, and imaging diagnosis of COPD and asthma as well as in the remote monitoring of patients, advances in the interpretation of images and pathology of interstitial diseases with the use of machine learning and deep learning, the application in pulmonary hypertension screening from tests other than right heart catheterization and finally the wide range of applications in sleep medicine where progress is amazing.

Keywords: *Artificial Intelligence; Deep Learning; Machine Learning; Pulmonary Medicine; Pulmonary Disease Chronic Obstructive; Asthma; Hypertension Pulmonary; Lung Diseases Interstitial; Sleep Apnea Syndromes.*

Introducción

Para citar a Herman Kesten, los progresos de la medicina son gigantescos. La inteligencia artificial (IA) es entendida en términos generales como cualquier tipo de sistema computacional artificial que muestra un comportamiento inteligente, es decir, un comportamiento complejo que conduce a alcanzar objetivos. Se ha venido presentando en los últimos años como el verdadero impulsor de un cambio o transformación, que aunque se mostraba como inaudito, ha mejorado nuestro presente y futuro (1).

El sector de la salud está respondiendo a un consumo creciente, influido por las diferentes experiencias que la sociedad tiene frente a bienes y servicios en

otros sectores que de la mano de las nuevas tecnologías se reinventan poniendo en el centro al consumidor, usuario, ciudadano que en nuestro caso sería el paciente, haciéndole más participativo y promoviendo los mejores resultados en salud. Aunque la IA ya se está utilizando en el entorno de los sistemas sanitarios, su uso será cada vez más imprescindible en la atención médica, ya que permite mejorar la productividad, la calidad de la atención, la participación del paciente en su manejo y seguimiento, el acceso a los servicios, ganando en proximidad y humanización de los procesos al permitir dedicar más tiempo y de mayor calidad a la relación médico-paciente.

La IA es en este momento una prioridad de la sociedad y así lo están entendiendo los responsables de la

toma de decisiones en materia de salud, gobiernos de todo el mundo, empresas, inversores, innovadores y emprendedores entre otros.

Las enfermedades respiratorias son responsables de una alta carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Su prevención, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado permitirán aliviar esta carga en gran medida.

La IA presagia oportunidades emocionantes en la optimización de la atención médica y significa un sinfín de posibilidades para personalizar la atención en salud, brindando una herramienta a los neumólogos que les permita interpretar los síntomas respiratorios con precisión y hacer un diagnóstico correcto. A continuación, hacemos una revisión narrativa del papel de la IA en algunas de las patologías respiratorias, siendo imposible abarcar en este espacio todo el espectro en el que se está utilizando actualmente.

IA en fisiología pulmonar

Las pruebas de función pulmonar (PFP) son la principal herramienta para la valoración del sistema respiratorio. Su interpretación requiere de un neumólogo que, basado en guías internacionales, puede clasificarlas como normales, obstructivas, restrictivas o mixtas. Aunque es un proceso estandarizado, la precisión diagnóstica dependerá de la experticia de quien las interpreta, lo cual dificulta la generalización, siendo la IA una herramienta que podría ayudar en este fin (2).

En un trabajo realizado con 120 neumólogos de 16 hospitales europeos que evaluaron 50 casos con PFP, se encontró que el reconocimiento de los patrones coincidió con las guías internacionales en el 74,4% ($\pm 5,9$) de los casos (*kappa* 0,67), mientras el diagnóstico correcto fue realizado por 44,6% de los neumólogos (*kappa* 0,35). En comparación, un software que utilizó datos de las PFP combinados con características del

paciente (edad, sexo, Índice de Masa Corporal (IMC) y el índice paquete año de consumo de tabaco) logró hacer una interpretación correcta de los patrones en el 100% de los casos y un diagnóstico correcto en el 82% (3). El uso de un marco de aprendizaje automático, integrando la función pulmonar con las variables clínicas, puede proporcionar árboles de decisión alternativos que permiten un diagnóstico más preciso (4).

IA en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene una prevalencia alta y se considera que en el 2030 será la tercera causa de muerte en el mundo. El diagnóstico se realiza por espirometría, pero sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada por lo que se ha propuesto la IA como herramienta para el diagnóstico a través de múltiples aplicaciones (5).

El uso de DL para evaluación de imágenes se ha usado con un buen rendimiento diagnóstico (6). Basados en un marco de diagnóstico asistido por computadora es posible hacer el abordaje y clasificación de los subtipos de enfisema en la TAC, así como la evaluación de la gravedad y extensión del mismo (7) permitiendo una aproximación más precisa a la enfermedad.

Se pueden identificar regiones portadoras de patología en una imagen a través de características del contenido de la imagen como color, forma, textura y longitud de ejecución. La selección de características es la base de la precisión de estos marcos de diagnóstico asistidos por computadora. Este proceso consiste en encontrar el subconjunto óptimo de características extraídas para que pueda hacerse una correcta y precisa clasificación. Existen cuatro enfoques del proceso: el de filtro, que selecciona características clasificándolas con una puntuación de relevancia y descarta las de baja calificación tomando un umbral de referencia que puede ser el índice Gini, chi cuadrado, ganancia de información o

el coeficiente de Pearson; el enfoque de envoltura, que identifica un subconjunto de características en función del rendimiento predictivo; el enfoque integrado, semejante al de envoltura y, finalmente, el enfoque híbrido, que realiza la clasificación de características similar al filtro y los resultados filtrados se ajustan usando el enfoque de envoltura (8).

La segmentación es el proceso de dividir los tejidos pulmonares de un corte de tomografía axial computarizada (TAC) pulmonar eliminando su fondo, lo cual requiere de gran precisión para establecer límites en tejidos o lesiones pulmonares. Para esto se pueden utilizar clústeres o conglomerados, abordando el problema de la incertidumbre, es decir, la variabilidad de la intensidad de los píxeles vecinos en la imagen.

Un análisis basado en AP de TAC no solamente puede clasificar fumadores con o sin EPOC, sino que puede

predecir desenlaces como exacerbaciones y mortalidad. Esta evaluación por AP puede ser desarrollada en una cohorte y aplicada a otra sin requerimiento de un entrenamiento adicional, a partir de la identificación de clústeres o subgrupos que comparten imágenes y características clínicas únicas (9).

En los últimos años se ha observado un aumento del uso de algoritmos de AA para clasificar con mayor precisión los fenotipos de la enfermedad a través de clústeres que permiten integrar información de los pacientes y encontrar estructuras en los datos que sean similares entre sí (10). En este ámbito de investigación también se han establecido puntos de buenas prácticas como son el uso de datos longitudinales prospectivos, cohortes que incluyan diferentes poblaciones y escenarios, inclusión de información genética como la disponible en las bases de datos de COPDgene y la garantía de claridad en la selección de las variables que se usen para identificar los fenotipos (10).

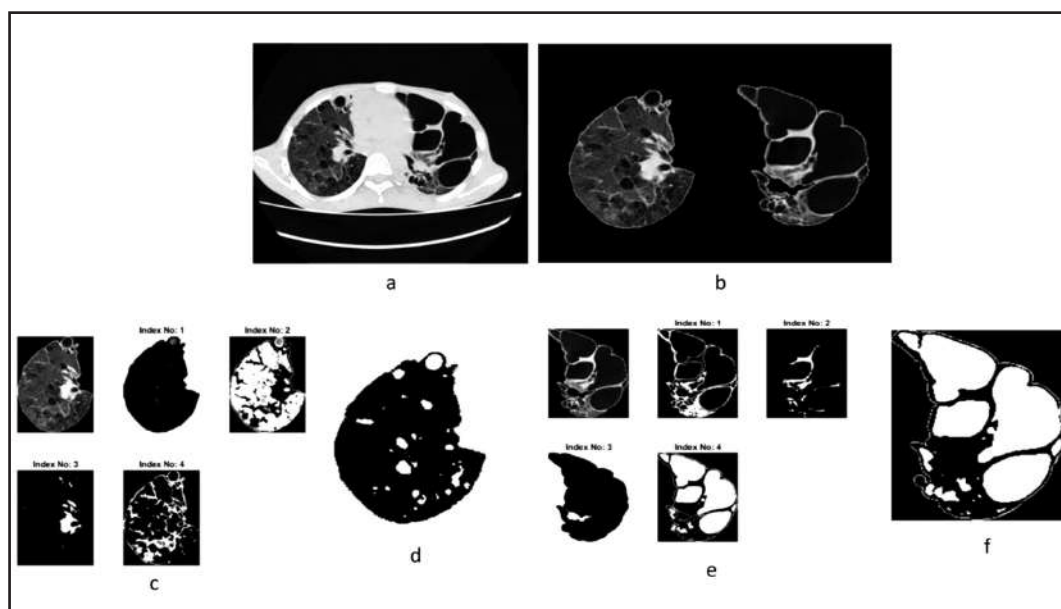


Figura 1. (a) Corte de TC de pulmón de entrada, (b) Tejidos pulmonares segmentados, (c) Pulmón derecho que representa cuatro grupos, (d) Regiones de interés extraídas del pulmón derecho (enfisema), (e) Pulmón izquierdo que representa cuatro grupos, (f) Regiones de interés extraídas del pulmón izquierdo (bulas subpleurales). Figura modificada con autorización de Isaac A, Nehemiah H, Isaac A, Kannan A. Computer- Aided Diagnosis system for diagnosis of pulmonary emphysema using bio-inspired algorithms. Comput Biol Med. 2020;124:103940.

La IA también permite evaluar progresión de la EPOC (11). Un buen ejemplo es SuStain (Subtype and Stage Inference), una herramienta de AA capaz de definir subtipos de la enfermedad, estadios y progresión en tiempo a partir de datos transversales de TAC y función respiratoria. Los hallazgos fueron validados en un corte transversal en la cohorte ECLIPSE (12) y de forma longitudinal en la cohorte COPDGene con datos de cinco años de seguimiento (13).

Así mismo, se han podido crear modelos a través de AA para establecer predictores de exacerbación a través de datos obtenidos de forma automática de historias clínicas electrónicas (14). En nuevos modelos de predicción de mortalidad usando AA se han incluido de forma novedosa mediciones de imágenes, incluyendo datos de la pared cardíaca, pared de la vía aérea y del parénquima; siendo interesante que se continúa encontrando la distancia de la caminata de seis minutos, el Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF1), la disnea y el IMC como predictores de mortalidad en EPOC, acompañados de la relación arteria pulmonar/aorta (15,16). El monitoreo remoto del paciente con EPOC ha permitido que el equipo tratante tenga la certeza de que está haciendo el seguimiento adecuado, y que el paciente gane confianza en el personal que le hace el seguimiento y en sí mismo.

Un claro ejemplo es el uso de acelerómetros que permiten el monitoreo de la actividad física, con el que se procesan y clasifican los tipos de actividades que hace el paciente e incluso permiten darle indicaciones de lo que debe hacer, a través de algoritmos de AA que ajustan las recomendaciones a las necesidades del paciente. También están disponibles sistemas de monitoreo remoto para detección de tos y control de frecuencia de esta, los cuales usan un micrófono y análisis del audio basados en IA, evaluando también las sibilancias a través de algoritmos de AA con muy buena sensibilidad y precisión (17).

IA en asma

El diagnóstico de asma requiere un abordaje inicial que se basa en la historia clínica y se soporta en gran medida con la detección de sibilancias en la auscultación; sin embargo, la detección de estos ruidos respiratorios necesita entrenamiento, por lo que pueden ser pasadas por alto por personal inexperto. Existen dispositivos portátiles que registran las señales de los ruidos respiratorios y permiten identificar sibilancias con una sensibilidad del 89,3% y una especificidad de 96,2%; las señales son posteriormente transferidas a teléfonos inteligentes, que a través de un algoritmo que usa un modelo de Markov profundo, identifican las frecuencia correctas (18).

Un algoritmo de procesamiento de lenguaje natural (NPL) se desarrolló a partir de un proceso automático de extracción de datos de registros médicos electrónicos (historia clínica, laboratorio y antecedentes especialmente) logrando el diagnóstico de asma en una cohorte de niños con una sensibilidad del 86%, especificidad 98%, valor predictivo positivo del 98% y valor predictivo negativo del 98% (19).

Algoritmos de AA también han sido utilizados en el ámbito de la interpretación de pruebas de función pulmonar en asma. En un estudio se utilizaron diferentes técnicas (K-Nearest Neighbors, Random forest (RF), AdaBoost con árboles de decisión y clasificación basada en disimilitud) para aumentar la precisión del diagnóstico de asma a través de oscilometría forzada. Los autores demostraron que estas herramientas lograban el objetivo propuesto, siendo la mejor área bajo la curva 0,91 (20). Integrar un mayor número de variables que representen el componente multidimensional de la enfermedad: clínica, genotipo, RNA de células mononucleares en sangre periférica, citometría de flujo, citoquinas, RT-qPCR, podría establecer fenotipos más precisos en términos de clasificación a través de ML (Figura 2) (21).

En el contexto del tratamiento, determinar las variables que predicen la respuesta a esteroides nos permitiría mayor precisión en el manejo de los pacientes. Para este fin, en un trabajo con 346 adultos con asma se utilizó un modelo de aprendizaje no supervisado de múltiples vistas, con lo cual se identificaron 4 clústeres (22). Los grupos 1 y 2 estuvieron compuestos por pacientes jóvenes con asma alérgica, función pulmonar normal, que respondían a esteroide y que se diferenciaban por las características del esputo; un tercer grupo de mayor edad con asma de inicio tardío, eosinofilia y compromiso de la función pulmonar que respondían a esteroide, y un cuarto grupo de pacientes de sexo femenino, con obesidad, alteración obstructiva severa, poca eosinofilia y pobre respuesta a los esteroides.

A partir de este análisis se reconocieron 12 variables predictivas de esta respuesta, lo que permitiría hacer realmente una medicina de precisión.

El tratamiento de los pacientes con asma tiene por objetivo lograr el adecuado control de los síntomas, seguimiento que habitualmente se realiza a través de cuestionarios. La introducción de otras características como la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), compuestos orgánicos volátiles exhalados (VOCs) y citocinas para determinar control, ha sido evaluada usando RF, demostrando que adicionar VOCs podría discriminar niños con asma persistente controlada y no controlada con un área bajo la curva de 86%, y que añadir el FeNO y los otros marcadores no mejora la precisión en esta clasificación (23).

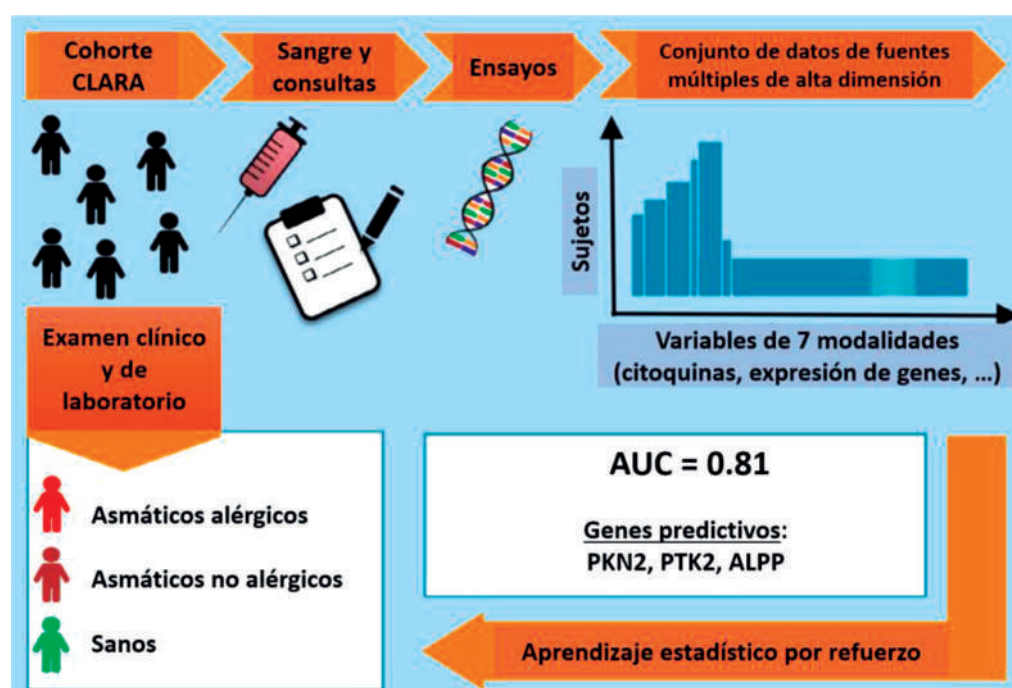


Figura 2. El aprendizaje estadístico sobre datos inmunológicos, genéticos y ambientales clasifica bien el asma. La estimación del riesgo es más precisa cuando se incorporan todos los datos con una estrategia multimodal. Los mejores predictores son tres genes diana. ALPP: fosfatasa alcalina placentaria, PKN2: proteína quinasa N2, PTK2: proteína tirosina quinasa 2. AUC: área bajo la curva de características operativas del receptor (adaptado con autorización de Krautenbacher N, Flach N, Böck A, Laubhahn K, Laimighofer M, Theis FJ, et al. A strategy for high-dimensional multivariable analysis classifies childhood asthma phenotypes from genetic, immunological, and environmental factors. *Allergy*. 2019 Jul;74(7):1364-1373. doi: 10.1111/all.13745. Epub 2019 Mar 31.).

Se han propuesto también algoritmos de aprendizaje conjuntos, es decir una combinación del conocimiento médico con algoritmos de aprendizaje supervisado para mejorar los resultados en la detección del nivel de control del asma. Este tipo de modelos pueden aplicarse en sistemas electrónicos de autocuidado para apoyar la toma de decisiones en tiempo real, así como para proveer al paciente alarmas personalizadas sobre deterioro en su condición o pérdida del control de la enfermedad (24).

La predicción de crisis se ha abordado a través de modelos avanzados de AP, que toman variables clínicas de registros médicos electrónicos. Xiant Y. y colaboradores (25) propusieron una red neuronal sensible al tiempo para predecir exacerbaciones en una población de más de 30.000 pacientes, usando el mecanismo de atención, específicamente diseñado para redes neuronales profundas, actuando como filtro de información y asignando un peso a cada concepto clínico. Con todos estos datos se logró definir factores de riesgo personalizados y, a nivel de cohorte se logró una muy buena precisión.

En pacientes con asma también se han usado dispositivos para monitoreo remoto. Un sensor basado en acelerómetro se usó para recopilar datos durante el sueño de pacientes pediátricos asmáticos, registrando frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, aceleración de pulso y movimientos, logrando correlacionar estos cambios fisiológicos con los síntomas y predecir exacerbaciones (26).

IA en enfermedad pulmonar intersticial

El abordaje de las enfermedades pulmonares intersticiales requiere una historia clínica detallada, examen físico completo con énfasis en la auscultación pulmonar y una correcta evaluación tomográfica. Con las guías actuales y la discusión en grupos multidisciplinarios se tiene una mejor probabilidad de hacer un diag-

nóstico preciso. Sin embargo, el acceso a estos grupos es limitado y las habilidades en detectar estertores finos en la auscultación pulmonar, así como la interpretación de las imágenes, requieren experticia.

La cuantificación de los sonidos respiratorios -incluyendo los estertores finos a través de algoritmos basados en AA- puede predecir los hallazgos de fibrosis pulmonar en la tomografía, dando apoyo al diagnóstico temprano de esta patología. Los ruidos respiratorios son registrados a través de fonendoscopios electrónicos y transferidos a computadores que identifican el tipo de sonido según el algoritmo (27).

Desde hace varios años se ha utilizado el análisis asistido por computadora y la identificación y clasificación automatizada basados en TAC a través de características de textura como matrices de coocurrencia de nivel de gris, matrices de longitud de ejecución, análisis fractal y medidas basadas en histograma, proponiéndose más recientemente el uso de características aprendidas directamente de los datos (28).

Algunos de estos métodos se basan en algoritmos de aprendizaje no supervisado como la máquina de Boltzmann (29), una red neuronal capaz de capturar y reproducir la estructura estadística de un conjunto de datos dado o K-SVD (30) para construir conjuntos de características aprendidas. La cuantificación de las anomalías tomográficas permite caracterizar subgrupos de esta enfermedad. Para este fin han usado redes neuronales convolucionales (CNN) a partir de patrones tomográficos específicos extraídos de regiones de interés como se observan en la figura 3, a los cuales se les incorporan redes 2D, 2.5D y 3D.

Cada red individual es entrenada en la base de datos y luego los resultados de las redes se resumen y combinan a la salida del conjunto, lo cual mostró un rendimiento superior comparado con los modelos individuales (31).

La evaluación de TAC mediante un algoritmo de DL puede proporcionar una clasificación casi inmediata de las enfermedades pulmonares intersticiales con un alto nivel de precisión, convirtiéndose en una herramienta útil en centros donde no se tiene experiencia en la interpretación de imágenes torácicas (32). En ocasiones, es necesario el análisis de tejido pulmonar obtenido por biopsia transbronquial, biopsia abierta o crio biopsia para establecer el diagnóstico definitivo, requiriendo de la participación de un patólogo entrenado en pulmón.

Pankratz y colaboradores (33), desarrollaron un clasificador genómico de tejido obtenido por biopsia transbronquial que diferencia la neumonía intersticial usual (NIU) de la no NIU, tomando como referencia al patólogo experto. Se utilizó AA para entrenar un algoritmo altamente específico, demostrando que se mejora la utilidad de este tipo de muestras, siendo necesario a futuro la realización de validaciones y análisis con especímenes obtenidos a través de otros procedimientos (34).

IA en hipertensión arterial pulmonar

El diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) a menudo se retrasa por la falta de sospecha clínica y por la necesidad de realización de cateterismo cardíaco derecho, procedimiento que no es de fácil acceso, pero que es indispensable para confirmar, cuantificar, clasificar y determinar el tratamiento. El uso de pruebas más sencillas podría permitir una aproximación temprana a la enfermedad. La radiografía de tórax es de fácil acceso, bajo costo y se puede convertir -a través de la aplicación de AP- en una herramienta para el diagnóstico de HAP (35), con la posibilidad incluso de estratificar el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (36).

El electrocardiograma (ECG) también puede ayudar en la tamización y detección temprana de HAP. Un algoritmo de IA fue desarrollado usando una red neural profunda, una red neural convolucional y un método de ensamble para integrar las dos redes a partir de la señal del ECG de 12 derivaciones y datos demográficos.

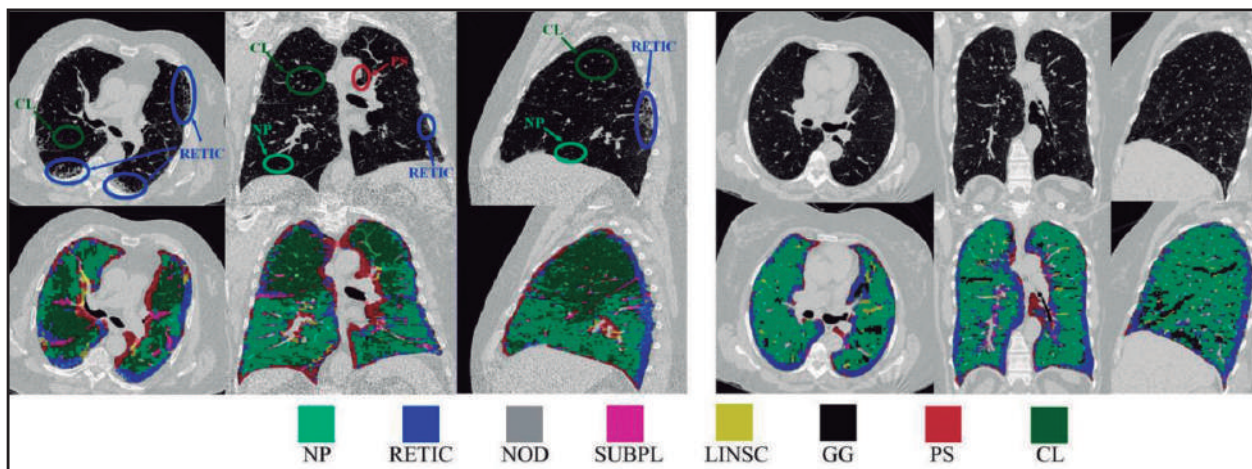


Figura 3. Resultados de la clasificación automática en dos tomografías con diferentes subtipos de anomalía intersticial. NP (parénquima normal), RETIC (reticular), Nod (Nodular), SUBPL (Línea Subpleural), LINSCL (Cicatriz Lineal), GC (Vidrio Esmerilado), PS (Enfisema Paraseptal), CL (Enfisema Centrilobulillar) (modificada con autorización de Bermejo-Peláez D, Ash SY, Washko GR, San José Estépar R, Ledesma-Carbayo MJ. Classification of Interstitial Lung Abnormality Patterns with an Ensemble of Deep Convolutional Neural Networks. Sci Rep. 2020 Jan 15;10(1):338. doi: 10.1038/s41598-019-56989-5).

cos de una cohorte histórica multicéntrica de más de 20.000 pacientes para diagnosticar HAP, alcanzando un área bajo la curva de 0,85 en la validación interna y 0,90 en la validación externa (37).

El uso de algoritmos de AA permitió predecir HAP a través de la integración de varios parámetros ecocardiográficos con características como edad, sexo, IMC y área de superficie corporal en una serie de casos retrospectivos, sugiriendo que podrían integrarse a las máquinas ecocardiográficas con el objetivo de aumentar la sensibilidad y la precisión diagnóstica (38,39). Es posible realizar interpretación automatizada de los

ecocardiogramas entrenando redes neurales convolucionales para la detección de HAP (40).

También se ha utilizado AA en la identificación de fenotipos basados en el análisis no supervisado de perfiles proteómicos. En un estudio observacional prospectivo con pacientes con HAP del grupo 1 evaluados en las universidades de Stanford y Sheffield, se midió un panel de 48 citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento, con lo cual se descubrieron y validaron cuatro clústeres con distintos perfiles inmunológicos que podrían predecir riesgos clínicos, pronóstico a largo plazo y constituir blancos terapéuticos para te-

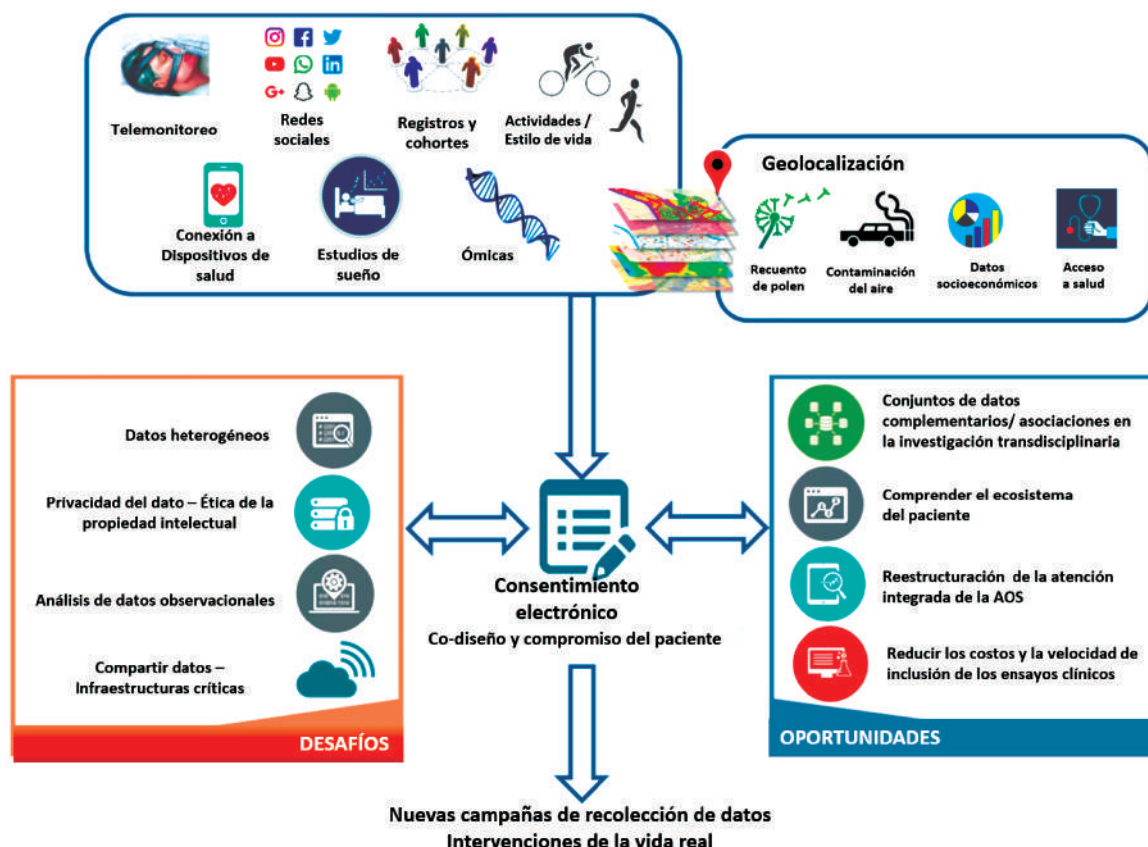


Figura 4. Fuentes de Big Data: datos recopilados a diario provenientes de diferentes fuentes pueden ser complementados con geolocalización que permita evaluar el entorno del paciente. Se generan nuevas oportunidades, pero también desafíos (figura modificada con autorización de Pépin JL, Bailly S, Tamisier R. Big Data in sleep apnoea: Opportunities and challenges. *Respirology*. 2020 May;25(5):486-494. doi: 10.1111/resp.13669. Epub 2019 Aug 14).

rapias emergentes (41). Los métodos de AA de última generación superan los enfoques basados en reglas de decisión simple, usadas comúnmente para identificación de personas con hipertensión pulmonar en bases de registros médicos electrónicos, lo cual es aplicable en metodología a la selección de cohortes para investigación con mayor sensibilidad y especificidad (42).

IA en medicina del sueño

En 2020 la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) publicó una breve revisión acerca de las actuales aplicaciones de la IA en medicina del sueño, ventajas, desventajas y su potencial uso. Este documento permitió poner en la mesa la necesidad de generalizar su conocimiento (43). Una de las primeras aplicaciones ha sido en la estadificación de las etapas de sueño en la polisomnografía. Esta actividad requiere la marcación de la etapa de sueño en épocas de 30 segundos de registro electroencefalográfico, actividad que demanda gran cantidad de tiempo. La aplicación de AA en este proceso ha demostrado buena precisión en la estadificación con kappas de 0,8 similares a las reportadas en comparaciones interevaluador (0,68-0,76) (44).

A través de AP basado en redes neuronales convolucionales es posible detectar los eventos respiratorios (apneas e hipopneas) en la polisomnografía, siendo capaz de lidiar con diferentes características de las señales como las formas de la onda y las demás señales fisiológicas para una correcta identificación (45,46).

Con respecto a las aplicaciones descritas, la AASM adopta como posición la aceptación del análisis mediante IA de los datos electrofisiológicos adquiridos a partir de polisomnografía. Se espera que las aplicaciones de la IA en la estadificación de las etapas del sueño y marcación de los eventos respiratorios mejoren la eficiencia de los laboratorios de sueño sin reemplazar la evaluación por el experto (47). En la parte clínica ha

sido muy importante el uso de BigData en la caracterización de los diferentes fenotipos de la enfermedad, así como en la construcción de modelos predictivos y de subgrupos según la respuesta al manejo con CPAP, permitiendo realizar una verdadera medicina personalizada y de precisión (48). Las fuentes de datos son múltiples y es de resaltar que la recolección de estos requiere el consentimiento electrónico del paciente (Figura 4).

Referencias

1. Sánchez-Caro J, Sánchez FA. Inteligencia artificial en el campo de la salud. Un nuevo paradigma: aspectos clínicos, éticos y legales. 1ª ed. Fundación Merck Salud; 2021.
2. Delclaux C. No need for pulmonologists to interpret pulmonary function tests. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900829.
3. Topalovic M, Das N, Burgel PR, Daenen M, Derom E, Haenebalcke C, et al. Artificial intelligence outperforms pulmonologists in the interpretation of pulmonary function tests. *Eur Respir J*. 2019;53(4):1801660.
4. Topalovic M, Laval S, Aerts JM, Troosters T, Decramer M, Janssens W. Automated Interpretation of Pulmonary Function Tests in Adults with Respiratory Complaints. *Respiration*. 2017;93(3):170–8.
5. Das N, Topalovic M, Janssens W. Artificial intelligence in diagnosis of obstructive lung disease: Current status and future potential. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(2):117–23.
6. Bibault JE, Xing L. Screening for chronic obstructive pulmonary disease with artificial intelligence. *Lancet Digit Heal*. 2020;2(5):e216–7.
7. Tang LYW, Coxson HO, Lam S, Leipsic J, Tam RC, Sin DD. Towards large-scale case-finding: training and validation of residual networks for detection of chronic obstructive pulmonary disease using low-dose CT. *Lancet Digit Heal*. 2020;2(5):e259–67.
8. Isaac A, Nehemiah H, Isaac A, Kannan A. Computer-Aided Diagnosis system for diagnosis of pulmonary emphysema using bio-inspired algorithms. *Comput Biol Med*. 2020;124:103940.
9. González G, Ash SY, Vegas-Sánchez-Ferrero G, Onieva Onieva J, Rahaghi FN, Ross JC, et al. Disease Staging and Prognosis in Smokers Using Deep Learning in Chest Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):193–203.
10. Nikolaou V, Massaro S, Fakhimi M, Stergioulas L, Price D. COPD phenotypes and machine learning cluster

- analysis: A systematic review and future research agenda. *Respir Med.* 2020;171:106093.
11. Agusti A, Faner R. When Harry Met Sally, or when machine learning met chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(3):263–75.
12. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11(1):122. 13. Young AL, Bragman FJS, Rangelov B, Han MK, Galbán CJ, Galbán G, Lynch D, et al. Disease Progression Modeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:294–302.
13. Stållberg B, Lisspers K, Larsson K, Janson C, Müller M, Łuczko M, et al. Predicting hospitalization due to copd exacerbations in swedish primary care patients using machine learning – based on the arctic study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:677–88.
14. Moll M, Qiao D, Regan EA, Hunninghake GM, Make BJ, Tal-Singer R, et al. Machine Learning and Prediction of All-Cause Mortality in COPD. *Chest.* 2020;158(3):952–64.
15. Matheson AM, Parraga G. Machine Learning Predictions of COPD Mortality: Computational Hide and Seek. *Chest.* 2020;158(3):846–7.
16. Li X, Zhou HP, Zhou ZJ, Du N, Zhong EH, Zhai K, et al. Artificial intelligence-powered remote monitoring of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(13):1546–8.
17. Oletic D, Bilas V. Asthmatic Wheeze Detection from Compressively Sensed Respiratory Sound Spectra. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2018;22(5):1406–1414.
18. Kaur H, Sohn S, Wi C-II, Ryu E, Park MA, Bachman K, et al. Automated chart review utilizing natural language processing algorithm for asthma predictive index. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):1–9.
19. Amaral JLM, Lopes AJ, Veiga J, Faria ACD, Melo PL. High-accuracy detection of airway obstruction in asthma using machine learning algorithms and forced oscillation measurements. *Comput Methods Programs Biomed.* 2017;144:113–25.
20. Krautenbacher N, Flach N, Böck A, Laubhahn K, Laimighofer M, Theis FJ, Ankerst DP, Fuchs C, Schaub B. A strategy for high-dimensional multivariable analysis classifies childhood asthma phenotypes from genetic, immunological, and environmental factors. *Allergy.* 2019 Jul;74(7):1364–1373.
21. Wu W, Bang S, Bleecker ER, Castro M, Denlinger L, Erzurum SC, et al. Multiview cluster analysis identifies variable corticosteroid response phenotypes in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1358–67.
22. Van Vliet D, Smolinska A, Jöbsis Q, Rosias PPR, Muris JWM, Dallinga JW, et al. Association between exhaled inflammatory markers and asthma control in children. *J Breath Res.* 2016;10(1):016014.
23. Khasha R, Sepehri MM, Mahdavian SA. An ensemble learning method for asthma control level detection with leveraging medical knowledge-based classifier and supervised learning. *J Med Syst.* 2019;43(6):158.
24. Xiang Y, Ji H, Zhou Y, Li F, Du J, Rasmy L, et al. Asthma Exacerbation Prediction and Risk Factor Analysis Based on a Time-Sensitive, Attentive Neural Network: Retrospective Cohort Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(7):e16981.
25. Huffaker MF, Carchia M, Harris BU, Kethman WC, Murphy TE, Sakarovitch CCD, et al. Passive nocturnal physiologic monitoring enables early detection of exacerbations in children with asthma a proof-of-concept study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(3):320–8.
26. Horimasu Y, Ohshimo S, Yamaguchi K, Sakamoto S, Masuda T, Nakashima T, et al. A machine-learning based approach to quantify fine crackles in the diagnosis of interstitial pneumonia: A proof-of-concept study. *Medicine.* 2021;100(7):e24738.
27. Ohno Y, Aoyagi K, Takenaka D, Yoshikawa T, Ikezaki A, Fujisawa Y, Murayama K, Hattori H, Toyama H. Machine learning for lung CT texture analysis: Improvement of inter-observer agreement for radiological finding classification in patients with pulmonary diseases. *Eur J Radiol.* 2021;134:109410.
28. Li Q, Cai W, Feng DD. Lung image patch classification with automatic feature learning. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;6079–82.
29. Zhao W, Xu R, Hirano Y, Tachibana R, Kido S. A sparse representation based method to classify pulmonary patterns of diffuse lung diseases. *Comput Math Methods Med.* 2015;2015:567932.
30. Bermejo-Peláez D, Ash SY, Washko GR, San José Estépar R, Ledesma-Carbayo MJ. Classification of Interstitial Lung Abnormality Patterns with an Ensemble of Deep Convolutional Neural Networks. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–15.
31. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):837–45.
32. Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, Fedorowicz GM, Anderson JD, Colby T V., et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(11):1646–54.
33. Wells AU, Antoniou KM. The genomic detection of usual interstitial pneumonia from transbronchial biopsy tissue: A dress rehearsal for the future? *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(11):1632–3.
34. Zou XL, Ren Y, Feng DY, He XQ, Guo YF, Yang HL, Li X, Fang J, Li Q, Ye JJ, Han LQ, Zhang TT. A promising approach for screening pulmonary hypertension based

- on frontal chest radiographs using deep learning: A retrospective study. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236378.
35. Kusunose K, Hirata Y, Tsuji T, Kotoku J, Sata M. Deep learning to predict elevated pulmonary artery pressure in patients with suspected pulmonary hypertension using standard chest X ray. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–8.
 36. Kwon J myoung, Kim KH, Medina-Inojosa J, Jeon KH, Park J, Oh BH. Artificial intelligence for early prediction of pulmonary hypertension using electrocardiography. *J Hear Lung Transplant*. 2020;39(8):805–14.
 37. Leha A, Hellenkamp K, Unsöld B, Mushemi-Blake S, Shah AM, Hasenfuß G, et al. A machine learning approach for the prediction of pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2019;14(10):1–16.
 38. Leopold JA, Maron BA. Precision Medicine in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(6):832–833.
 39. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, Tison GH, Hallock LA, Beussink-Nelson L, et al. Fully automated echocardiogram interpretation in clinical practice: Feasibility and diagnostic accuracy. *Circulation*. 2018;138(16):1623–35.
 40. Sweatt AJ, Hedlin HK, Balasubramanian V, Hsis A, Blum LK, Robinson WH, et al. Discovery of Distinct Immune Phenotypes Using Machine Learning in Pulmonary Arterial Hypertension HHS Public Access. *Circ Res*. 2019;124(6):904–19.
 41. Ong MS, Klann JG, Lin KJ, Maron BA, Murphy SN, Natter MD, et al. Claims-based algorithms for identifying patients with pulmonary hypertension: A comparison of decision rules and machine-learning approaches. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e016648.
 42. Goldstein CA, Berry RB, Kent DT, Kristo DA, Seixas AA, Redline S, et al. Artificial intelligence in sleep medicine: Background and implications for clinicians. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(4):609–18.
 43. Biswal S, Sun H, Goparaju B, Brandon-Westover M, Sun J, Bianchi MT. Expert-level sleep scoring with deep neural networks. *J Am Med Informatics Assoc*. 2018;25(12):1643–50.
 44. Bernardini A, Brunello A, Gigli GL, Montanari A, Saccomanno N. AIOSA: An approach to the automatic identification of obstructive sleep apnea events based on deep learning. *Artif Intell Med*. 2021;118:102133.
 45. Mostafa SS, Mendonça F, Ravelo-García AG, Morgado-Dias F. A systematic review of detecting sleep apnea using deep learning. *Sensors*. 2019;19(22):1–26.
 46. Goldstein CA, Berry RB, Kent DT, Kristo DA, Seixas AA, Redline S, et al. Artificial intelligence in sleep medicine: An American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(4):605–7.
 47. Pépin JL, Bailly S, Tamisier R. Big Data in sleep apnoea: Opportunities and challenges. *Respirology*. 2020;25(5):486–94.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Leslie Vargas-Ramírez
leslievargas2018@gmail.com

ESTADO DEL ARTE, VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

Adriana Beltrán-Ostos¹, Ana María Urdaneta², Jaime Alberto González³

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión narrativa del estado actual de la aplicación de las técnicas de inteligencia artificial (IA) en las áreas de la epidemiología y salud pública, así como de sus limitaciones y oportunidades. **Metodología:** Se realizó una revisión estructurada de la literatura para lo cual se desarrolló una estrategia de búsqueda genérica compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre se llevó a cabo una búsqueda de la literatura en las siguientes bases de datos MEDLINE, Embase, Epistemonikos y LILACS, se establecieron los criterios de elegibilidad de los artículos, los cuales se utilizaron para los procesos de tamización y selección de los mismos, los que se realizaron por duplicado. Finalmente se llevó a cabo el proceso de extracción de los datos utilizando una herramienta estructurada, la síntesis de la evidencia se realizó de manera cuantitativa por medio de tablas de síntesis. Se realizó un análisis descriptivo univariado basado en el cálculo de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas y se calcularon medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión junto con los valores máximo y mínimo para las variables cuantitativas. **Resultados:** El 18,4% de los artículos publicados provenían de Estados Unidos seguido por el 13,1% de China. En relación con las publicaciones, 11% fueron latinoamericanas. En cuanto al modelo de inteligencia artificial utilizado el 36% correspondió a modelos de Machine learning y árboles de decisión, seguido por redes neuronales en el 30%; el 58,5% de los algoritmos fueron modelos supervisados, el 43% de los modelos no fue objeto de validación, el 51,9% de los modelos se utilizaron para diagnóstico de enfermedades, el 21% para tamizaje y el 11% para evaluar el tratamiento. En relación con el propósito en salud pública, el 49,3% se utilizaron para protección de la salud, el 36% para promoción y el 14% para mejorar la eficiencia en la prestación de los servicios de salud. Respecto a su utilización en epidemiología, el 53% pretendían determinar factores de riesgo o exposición a enfermedades, el área predominante de desarrollo de los modelos fue infectología en el 61% de las publicaciones encontradas. **Conclusiones:** La IA se presenta como una herramienta útil en áreas como la epidemiología y en la toma de decisiones en salud pública al desarrollar algoritmos a partir de datos complejos que permiten predecir una variedad de desenlaces. Sin embargo, es necesario estandarizar los métodos en aspectos, tales como la calidad de los datos utilizados en estos algoritmos, en los métodos de validación utilizados, lo cual permitiría su aplicación en el contexto clínico.

Palabras clave: *Inteligencia artificial; salud pública; epidemiología.*

-
- 1 Médico Internista-Reumatóloga, PhD(c) epidemiología clínica, miembro de Alpócrates.
 - 2 Médico Especialista en epidemiología clínica, miembro de Alpócrates.
 - 3 Médico Internista-Hematoncólogo, MSc Oncología Molecular, miembro de Alpócrates.

STATE OF THE ART, ADVANTAGES, AND LIMITATIONS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN EPIDEMIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Abstract

Objective: To carry out a narrative review of the current state of the application of artificial intelligence (AI) techniques in the areas of epidemiology and public health, as well as its limitations and opportunities. **Methodology:** A structured review of the literature was carried out, for which a generic search strategy was developed composed of controlled vocabulary exploited as terms (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptors in Health Sciences) and Emtree (Embase Subject Headings) and By free language, a literature search was carried out in the following databases MEDLINE, Embase,, Epistemonikos and LILACS, the eligibility criteria of the articles were established, which were used for the screening and selection processes of the same which were carried out in duplicate, finally the data extraction process was carried out using a structured tool, the synthesis of the evidence was carried out quantitatively by means of synthesis tables, a univariate descriptive analysis was carried out based on the calculation of absolute and relative frequencies of the qualitative variables and measures of trend central (mean and median) and measures of dispersion together with the maximum and minimum values for the quantitative variables. **Results:** 18,4% of the articles published came from the United States followed by, 13,1% from China, 11% were Latin American publications, as for the artificial intelligence model used, 36% corresponded to Machine learning models, and trees of decision, followed by neural networks in 30%, 58,5% of the algorithms were supervised models, 43% of the models were not validated, 51,9% of the models were used for disease diagnosis, 21% for screening and 11% to evaluate treatment, in relation to the purpose in public health, 49,3% were used for health protection and 36% for promotion and 14% to improve efficiency in the provision of health services, regarding its use in epidemiology, 53% intended to determine risk factors or exposure to diseases, the predominant area of development of the models was infectology in 61% of the publications found. **Conclusion:** AI is presented as a useful tool in areas such as epidemiology and in public health decision-making by developing algorithms from complex data that allow predicting a variety of outcomes. However, it is necessary to standardize the methods in aspects, such as the quality of the data used in these algorithms, in the validation methods used, which allows their application in the clinical context.

Keywords: *Computational Intelligence; Artificial Intelligence; Public Health; Epidemiology.*

Introducción

En 1854 el Doctor John Snow logró establecer la asociación entre el cólera y el consumo de agua contaminada utilizando técnicas de cartografía y matemáticas relativamente sencillas, sentando así las bases de la epidemiología. Esta relativa simplicidad contrasta con los desarrollos de los últimos años dados por la disponibilidad de una masiva cantidad de datos de diversas fuentes, así como, el desarrollo de tecnologías, incluida la inteligencia artificial (ciencia que estudia las formas de construir programas y máquinas inteligentes que puedan resolver problemas de manera creativa, lo cual, siempre se ha considerado una prerrogativa humana), apalancados por los avances en la biología molecular y la genómica (1), los cuales, dependen en gran medida del soporte de la ingeniería y de la infraestructura computacional; este nuevo entorno del acceso a diferentes herramientas tecnológicas, particularmente a la inteligencia artificial se presenta como una oportunidad para su utilización en epidemiología y salud pública, con beneficios tales como la integración de diferentes fuentes de datos, la eficiencia en el análisis de los mismos, y en muchos casos en los costos derivados de su utilización (2), sin embargo, existen retos importantes en el desarrollo e implementación de estas técnicas, tales como, la falta de validación de los modelos y aspectos éticos (3). Es por esto, que se planteó como objetivo de este estudio una revisión narrativa del estado actual de la aplicación de la inteligencia artificial en las áreas de la epidemiología y salud pública y a partir de los resultados describir sus áreas de implementación actual, así como, sus limitaciones y oportunidades.

Objetivo

Describir el estado actual de la aplicación de las técnicas de inteligencia artificial en las áreas de la epidemiología y salud pública, así como sus limitaciones y oportunidades.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión estructurada de la literatura, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos (Tabla 1), se llevó a cabo una búsqueda de la literatura en las siguientes bases de datos MEDLINE, Embase, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizaron búsquedas de fuentes secundarias y de las referencias de las publicaciones. Se establecieron como criterios de inclusión artículos publicados en revistas científicas, a los cuales se pudiera acceder al texto completo con los términos de la búsqueda en el título o en el resumen. No se establecieron restricciones de fecha, metodología, ni idioma, se excluyeron artículos cuya investigación no fuera en humanos.

Tabla 1. Términos de las búsquedas.

Términos de las búsquedas
('artificial intelligence':ab,ti OR 'intelligence, artificial':ab,ti OR 'computational intelligence':ab,ti OR 'intelligence, computational':ab,ti OR 'machine intelligence':ab,ti OR 'intelligence, machine':ab,ti OR 'computer reasoning':ab,ti OR 'reasoning, computer':ab,ti OR (ai:ab,ti AND 'artificial intelligence':ab,ti) OR 'computer vision systems':ab,ti OR 'system, computer vision':ab,ti OR 'systems, computer vision':ab,ti OR 'vision system, computer':ab,ti OR ('knowledge acquisition':ab,ti AND computer:ab,ti) OR ('acquisition, knowledge':ab,ti AND computer:ab,ti) OR ('knowledge representation':ab,ti AND computer:ab,ti) OR ('knowledge representations':ab,ti AND computer:ab,ti) OR ('representation, knowledge':ab,ti AND computer:ab,ti)) AND 'public health':ab,ti OR 'community health':ab,ti OR ('environment, preventive medicine':ab,ti AND 'public health':ab,ti) OR epidemiology:ab,ti OR 'social epidemiology':ab,ti OR 'epidemiologies, social':ab,ti

La tamización de estudios se realizó con el software Rayyan. Inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de tres revisores independientes (AU, AB y JG); los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad preestablecidos. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por tres revisores (AU, AB y JG). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA*.

Los datos relevantes para esta revisión fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (AU, AB y JG), por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado en una extracción piloto realizada o en uno de los artículos.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron: primer autor, año de publicación, país de publicación, tipo de modelo de IA utilizado, método de aprendizaje del algoritmo, validación del modelo, propósito del modelo en salud (tamizaje, diagnóstico, tratamiento, pronóstico, seguimiento) utilidad del algoritmo en salud pública (protección de la salud, promoción de la salud, incremento de la eficiencia de los servicios de

salud), utilidad del algoritmo desarrollado en epidemiología (determinar factores de riesgo o exposición, establecer causalidad, evaluar efectividad y seguridad de las intervenciones) y área de la medicina de aplicación del desarrollo.

La síntesis de la evidencia se realizó de manera cuantitativa por medio de tablas de síntesis. Se realizó un análisis descriptivo univariado basado en el cálculo de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas y se calcularon medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión junto con los valores máximo y mínimo para las variables cuantitativas.

Resultados

La búsqueda inicial arrojó 374 artículos. Al realizar una revisión bibliométrica se observó que el idioma de publicación predominante fue el inglés en el 97%, seguido por el francés en el 1% de las publicaciones. También se observó una tendencia al incremento en el número de publicaciones desde el año 2016 hasta el año 2021 (**Figura 1A**). De los 374 artículos, se excluyeron en el tamizaje inicial 168 porque no cumplieron con los criterios de elegibilidad, 206 artículos se revisaron en texto completo, de los cuales se seleccionaron 152 artículos (3-73) (**Figura 1B**).

Respecto a la distribución de las publicaciones por país, el 18,4% de los artículos publicados provenían de Estados Unidos, seguido por el 13,1% de China y el 11% en el Reino Unido. De las 153 publicaciones, 17 fueron americanas, y de ellas, 11 fueron brasileñas, seguidas por 3 de Colombia(4-6) y 3 de Cuba (**Figura 2**). En cuanto al modelo de inteligencia artificial utilizado, el 36% correspondió a modelos de Machine learning, y árboles de decisión, seguido por redes neuronales en el 30% (**Figura 3**). Respecto al estilo de aprendizaje, el 58,5% de los algoritmos fueron modelos supervisados, en el 36% de las publicaciones



Figura 1A. Número de publicaciones por año.

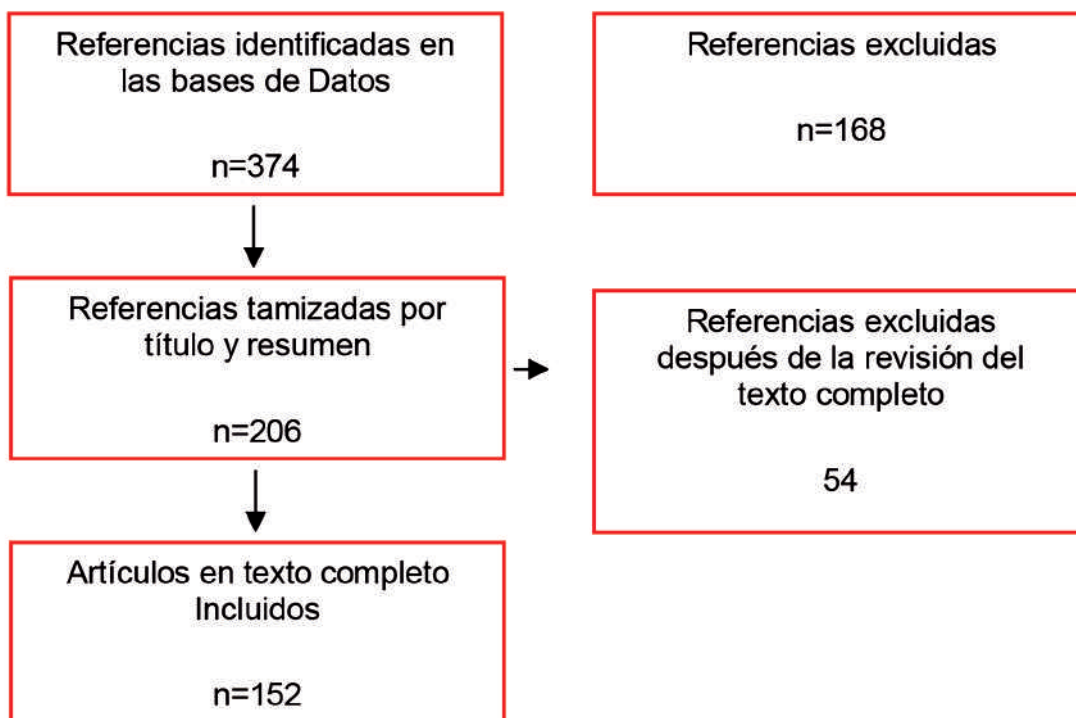


Figura 1B. Diagrama de PRISMA de los estudios seleccionados.

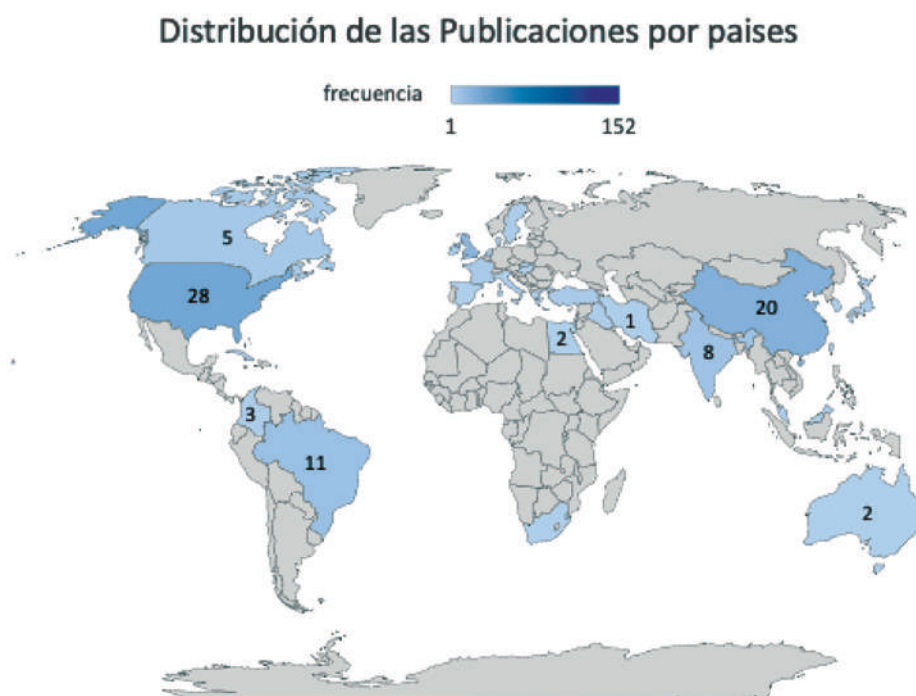


Figura 2. Distribución de las publicaciones por países.

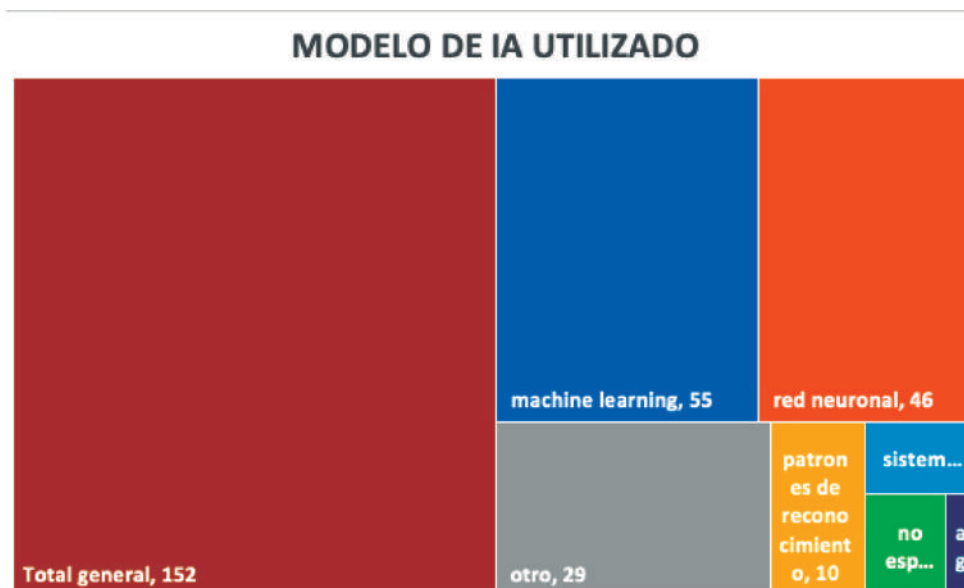


Figura 3. Modelo de IA utilizado.

no se reportó el tipo de aprendizaje de los algoritmos, y el 56% de los modelos fueron validados y el 43% restante no fue objeto de validación o no fue reportado en la publicación. Respecto al propósito de los modelos, el 51,9% se utilizaron para diagnóstico de enfermedades, el 21% para tamizaje y el 11% para evaluar el tratamiento, en relación con el propósito en salud pública, el 49,3% (7,8) se utilizaron para protección de la salud y el 36% (8-30) para promoción y prevención, y el 14% para mejorar la eficiencia en la prestación de los servicios de salud (30,31). En cuanto a su utilización en epidemiología, el 53% pretendían determinar factores de riesgo o exposición a enfermedades, el área predominante de desarrollo de los modelos fue infectología en el 61% (32-61), seguido por dermatología 7,8% (62-71) y por salud mental en el 5,9% (23,72,73) de las publicaciones (**Figura 4**).

Discusión

Establecer la asociación entre las enfermedades y los factores que las pueden provocar o influir en su fre-

cuencia, distribución espacial y su evolución, son los principales objetivos de la epidemiología, la cual es fundamental para la toma de decisiones en salud pública, si bien inicialmente se utilizaban métodos observacionales, la estadística permitió realizar análisis más complejos, a su vez, en los últimos años el acceso a diversas fuentes de información y a grandes volúmenes de datos han favorecido la utilización cada vez más frecuente de la inteligencia artificial para resolver problemas en las áreas de epidemiología y salud pública, lo cual se ha reflejado en un incremento en el número de publicaciones. En nuestro estudio encontramos una tendencia creciente en el número de publicaciones, la cual se duplicó en el último año, particularmente a partir del análisis de datos relacionados con la pandemia COVID-19 (36).

Al comparar la distribución geográfica del número de publicaciones se observó una mayor frecuencia en países como Estados Unidos y China, sin embargo, el 11% de las publicaciones provinieron de Latinoamérica, lo que, puede ser un reflejo de la baja inversión en

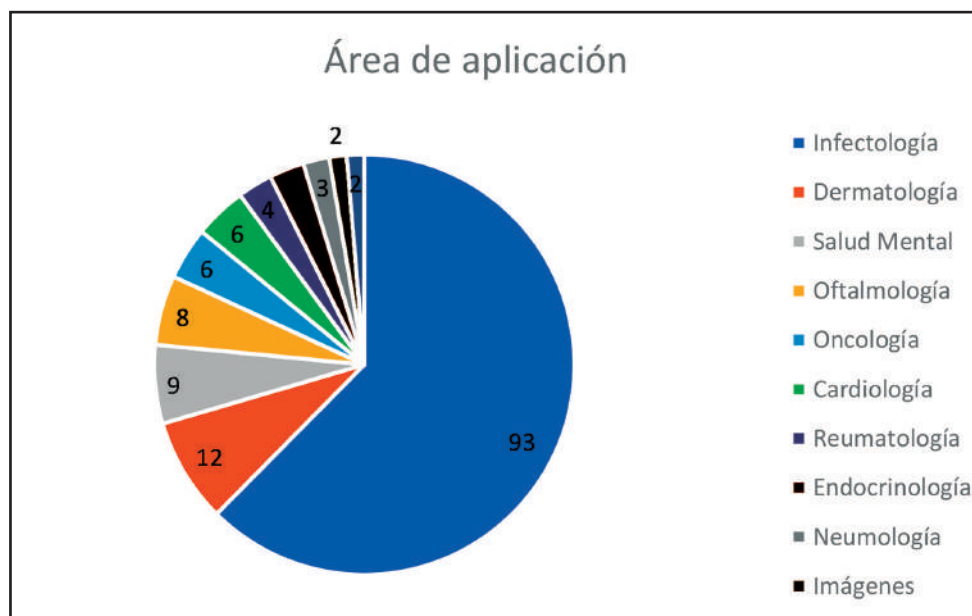


Figura 4. Área de aplicación.

investigación en estos países; dentro de Latinoamérica Brasil ocupó el primer lugar seguido por Colombia, no obstante, se observó una baja frecuencia de publicaciones colombianas, aportando el 1,9% del total de las publicaciones.

Los modelos de IA pueden estimar el riesgo de eventos en salud y por lo tanto se pueden utilizar como herramienta en la toma de decisiones en salud pública (1-3); a su vez, los algoritmos de aprendizaje de máquina tienen el potencial de identificar asociaciones complejas y no lineales con implicaciones positivas en el desempeño predictivo de estos modelos, los cuales, pueden resultar de utilidad en epidemiología para descubrir mecanismos desconocidos (74-76), difíciles de identificar a partir de métodos deductivos cuando se desconoce *a priori* su existencia (1,3).

Sin embargo, a pesar de tratarse de una herramienta prometedora en el análisis de datos complejos, aún se observa, en las diferentes publicaciones, una falta de estandarización en la descripción de los métodos de IA utilizados (77); en nuestro estudio encontramos una amplia variabilidad en la descripción de los modelos de inteligencia artificial utilizados, de los cuales, los más frecuentes fueron los modelos de aprendizaje de máquina, seguidos por las redes neuronales. No obstante, en el 22% de los estudios no se describió el tipo de modelo utilizado; por otra parte, en la mayoría de los estudios no se describe en detalle la fuente de datos utilizada, aspecto fundamental, ya que analizar datos de mala calidad puede introducir sesgos en los resultados del análisis, independiente de la técnica utilizada, generando asociaciones espurias y resultados que carecen de validez externa (77,78).

Aún así, con datos de buena calidad es importante llevar a cabo métodos para evaluar la validez y consistencia de los algoritmos partir de una muestra de los datos y a partir de la comparación con una fuente externa de datos (79). En nuestro estudio, en el 43% de los artículos

no encontramos descrito un método de validación de los datos, lo que restringe la generalizabilidad de los datos y por lo tanto su utilidad en el contexto clínico (77).

Por otra parte, 93 artículos abordaron temas relacionados con infectología, de estos, 15 desarrollaron algoritmos para evaluar la efectividad de las políticas públicas adoptadas en los diferentes países relacionadas con la pandemia COVID 19 y 42 artículos relacionados con el desarrollo de algoritmos para tamizaje y diagnóstico de esta enfermedad, lo cual evidencia, una vez más, el impacto que ejerció la pandemia en el número y velocidad del desarrollo de las investigaciones y de nuevas tecnologías, incluidas las técnicas de IA (80).

En cuanto a las tres publicaciones colombianas encontradas se desarrollaron algoritmos para la detección de pólipos colorrectales (4), en la predicción de eritemas por fototipos (5) y como herramienta de ayuda en la detección de infarto agudo de miocardio en el servicio de urgencias (6).

Conclusión

La IA se presenta como una herramienta útil en áreas como la epidemiología y en la toma de decisiones en salud pública al desarrollar algoritmos a partir de datos complejos que permiten predecir una variedad de desenlaces. Sin embargo, es necesario estandarizar los métodos en aspectos tales como la calidad de los datos utilizados en estos algoritmos y en los métodos de validación utilizados, lo cual permita su aplicación en el contexto clínico.

Referencias

1. Flouris AD, Duffy J. Applications of artificial intelligence systems in the analysis of epidemiological data. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(3):167-70. doi: 10.1007/s10654-006-0005-y.
2. Salcedo J, Rosales M, Kim JS, Nuno D, Suen S, Chang AH. Cost-effectiveness of artificial intelligence monito-

- ring for active tuberculosis treatment: A modeling study. *PLOS ONE*. 2021 Jul 21;16(7).
3. Benke K, Benke G. Artificial Intelligence and Big Data in Public Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 10;15(12):2796. doi: 10.3390/ijerph15122796.
4. Gómez Zuleta MA, Cano Rosales DF, Bravo Higuera DF, Ruano Balseca JA, Romero Castro E. Detección automática de pólipos colorrectales con técnicas de inteligencia artificial. *Revista colombiana de Gastroenterología*. 2021 Mar 8;36(1).
5. Puerta Barrera JF, Amaya Hurtado D, Jiménez Moreno R. Prediction system of erythemas for phototypes I and II, using deep-learning. *Revista Vitae*. 2015 May 1;22(3).
6. Sprockel JJ, Alzate W. Aplicación de la computación evolutiva en el diagnóstico del infarto agudo del miocardio: Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia. 2012. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2014 Sep 1;23(3).
7. Effland T, Lawson A, Balter S, Devinney K, Reddy V, Waechter H, et al. Discovering foodborne illness in online restaurant reviews. *J Am Med Inform Assoc*. 2018 Dec 1;25(12):1586-1592. doi: 10.1093/jamia/ocx093. PMID: 29329402; PMCID: PMC7647154.
8. Chakraborty M, Sarkar S, Mukherjee A, Shamsudduha M, Ahmed KM, Bhattacharya A, et al. Modeling regional-scale groundwater arsenic hazard in the transboundary Ganges River Delta, India and Bangladesh: Infusing physically-based model with machine learning. *Sci Total Environ*. 2020 Dec 15;748:141107. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141107. Epub 2020 Jul 25.
9. Ochoa Reyes A, Orellana García A, Sanchez Corales Y, Davila Hernández F. Componente web para el análisis de información clínica usando la técnica de Minería de Datos por agrupamiento. *Revista Cubana de Informática Médica*. 2014;6(1):5-16.
10. Kuiava VA, Kuiava EL, Chielle EO, Syllós R. Desenvolvimento de sistema estruturado com inteligência artificial para apoio no diagnóstico de patologias oftalmológicas mais relevantes. *Clinical & Biomedical Research*. 2021 Aug 30;
11. Nieuwlaat R, Eikelboom JW, Schulman S, van Spall HG, Schulze KM, Connolly BJ, et al. Cluster randomized controlled trial of a simple warfarin maintenance dosing algorithm versus usual care among primary care practices. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 May;37(4):435-42. doi: 10.1007/s11239-013-0969-x.
12. Labovitz DL, Shafner L, Reyes Gil M, Virmani D, Hanina A. Using Artificial Intelligence to Reduce the Risk of Nonadherence in Patients on Anticoagulation Therapy. *Stroke*. 2017 May;48(5):1416-1419. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016281. Epub 2017 Apr 6.
13. INFANT Collaborative Group. Computerised interpretation of fetal heart rate during labour (INFANT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1719-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30568-8. Epub 2017 Mar 21.
14. Finkelstein SM, Lindgren BR, Robiner W, Lindquist R, Hertz M, Carlin BP, et al. A randomized controlled trial comparing health and quality of life of lung transplant recipients following nurse and computer-based triage utilizing home spirometry monitoring. *Telemed J E Health*. 2013 Dec;19(12):897-903. doi: 10.1089/tmj.2013.0049. Epub 2013 Oct 1.
15. Caballero-Ruiz E, García-Sáez G, Rigla M, Villaplana M, Pons B, Hernando ME. A web-based clinical decision support system for gestational diabetes: Automatic diet prescription and detection of insulin needs. *Int J Med Inform*. 2017 Jun;102:35-49. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2017.02.014. Epub 2017 Mar 6.
16. Rim TH, Soh ZD, Tham YC, Yang HHS, Lee G, Kim Y, et al. Deep Learning for Automated Sorting of Retinal Photographs. *Ophthalmol Retina*. 2020 Aug;4(8):793-800. doi: 10.1016/j.oret.2020.03.007. Epub 2020 Mar 17.
17. Sabanayagam C, Xu D, Ting DSW, Nusinovi S, Banu R, Hamzah H, Lim C, et al. A deep learning algorithm to detect chronic kidney disease from retinal photographs in community-based populations. *Lancet Digit Health*. 2020 Jun;2(6):e295-e302. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30063-7. Epub 2020 May 12.
18. SIOP 2016 Scientific Programme+Index. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016 Nov;63.
19. Kolanu N, Brown AS, Beech A, Center JR, White CP. Natural language processing of radiology reports for the identification of patients with fracture. *Arch Osteoporos*. 2021 Jan 6;16(1):6. doi: 10.1007/s11657-020-00859-5.
20. Lim HK, Ha HI, Park SY, Han J. Prediction of femoral osteoporosis using machine-learning analysis with radiomics features and abdomen-pelvic CT: A retrospective single center preliminary study. *PLoS One*. 2021 Mar 4;16(3):e0247330. doi: 10.1371/journal.pone.0247330.
21. Monlezun DJ, Dart L, Vanbeber A, Smith-Barbaro P, Costilla V, Samuel C, et al. Machine Learning-Augmented Propensity Score-Adjusted Multilevel Mixed Effects Panel Analysis of Hands-On Cooking and Nutrition Education versus Traditional Curriculum for Medical Students as Preventive Cardiology: Multisite Cohort Study of 3,248 Trainees over 5 Years. *BioMed Research International*. 2018.
22. Adeyinka DA, Olakunde BO, Muhajarine N. Evidence of health inequity in child survival: spatial and Bayesian network analyses of stillbirth rates in 194 countries. *Sci Rep*. 2019 Dec 24;9(1):19755. doi: 10.1038/s41598-019-56326-w.
23. Carrasco-Hernandez L, Jódar-Sánchez F, Núñez-Benjumea F, Moreno Conde J, Mesa González M, Civit-Balcells A, et al. A Mobile Health Solution Complementing

- Psychopharmacology-Supported Smoking Cessation: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020 Apr 27;8(4):e17530. doi: 10.2196/17530.
24. Salod Z, Singh Y. Comparison of the performance of machine learning algorithms in breast cancer screening and detection: A protocol. *J Public Health Res*. 2019 Dec 4;8(3):1677. doi: 10.4081/jphr.2019.1677.
25. Pergialiotis V, Pouliakis A, Parthenis C, Damaskou V, Chrelias C, Papantoniou N, et al. The utility of artificial neural networks and classification and regression trees for the prediction of endometrial cancer in postmenopausal women. *Public Health*. 2018 Nov;164:1-6. doi: 10.1016/j.puhe.2018.07.012. Epub 2018 Aug 24.
26. Wang TH, Zhou XF, Ni Y, Pan ZG. Health information needs regarding diabetes mellitus in China: an internet-based analysis. *BMC Public Health*. 2020 Jun 23;20(1):990. doi: 10.1186/s12889-020-09132-3.
27. Bonakdari H, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. A continuous data driven translational model to evaluate effectiveness of population-level health interventions: case study, smoking ban in public places on hospital admissions for acute coronary events. *J Transl Med*. 2020 Dec 9;18(1):466. doi: 10.1186/s12967-020-02628-x.
28. Davagdorj K, Pham VH, Theera-Umporn N, Ryu KH. XGBoost-Based Framework for Smoking-Induced Non-communicable Disease Prediction. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 7;17(18):6513. doi: 10.3390/ijerph17186513.
29. Adhikary R., Krishnakumar A., Kolwankar S., Shah A., Sanghavi S., Mattoo V. Effectiveness of digital therapeutics to improve blood pressure control among patients with hypertension and diabetes in india. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar, 75 (11_Supplement_1) 3583.
30. Chary M, Genes N, McKenzie A, Manini AF. Leveraging social networks for toxicovigilance. *J Med Toxicol*. 2013 Jun;9(2):184-91. doi: 10.1007/s13181-013-0299-6.
31. Tang N, Huang G, Li M, Xu F. Artificial intelligence plays an important role in containing public health emergencies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Jul;41(7):869-870. doi: 10.1017/ice.2020.103. Epub 2020 Apr 2.
32. Sinčák P, Ondo J, Kaposztasova D, Virčíková M, Vranayova Z, Sabol J. Artificial intelligence in public health prevention of legionellosis in drinking water systems. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Aug 21;11(8):8597-611. doi: 10.3390/ijerph110808597.
33. Xiong Y, Ba X, Hou A, Zhang K, Chen L, Li T. Automatic detection of mycobacterium tuberculosis using artificial intelligence. *J Thorac Dis*. 2018 Mar;10(3):1936-1940. doi: 10.21037/jtd.2018.01.91.
34. Wang S, Ramkrishna D. On the Spread of Coronavirus Infection. A Mechanistic Model to Rate Strategies for Disease Management. US; 2020.
35. Delen D, Eryarsoy E, Davazdahemami B. No Place Like Home: Cross-National Data Analysis of the Efficacy of Social Distancing During the COVID-19 Pandemic. *JMIR Public Health Surveill*. 2020 May 28;6(2):e19862. doi: 10.2196/19862.
36. Payedimarri AB, Concina D, Portinale L, Canonico M, Seys D, Vanhaecht K, et al. Prediction Models for Public Health Containment Measures on COVID-19 Using Artificial Intelligence and Machine Learning: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 23;18(9):4499. doi: 10.3390/ijerph18094499.
37. Scardoni A, Balzarini F, Signorelli C, Cabitza F, Odone A. Artificial intelligence-based tools to control healthcare associated infections: A systematic review of the literature. *J Infect Public Health*. 2020 Aug;13(8):1061-1077. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.006. Epub 2020 Jun 16.
38. Wakamiya S, Kawai Y, Aramaki E. Twitter-Based Influenza Detection After Flu Peak via Tweets With Indirect Information: Text Mining Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2018 Sep 25;4(3):e65. doi: 10.2196/publichealth.8627.
39. Gao Y, Cai GY, Fang W, Li HY, Wang SY, Chen L, et al. Machine learning based early warning system enables accurate mortality risk prediction for COVID-19. *Nat Commun*. 2020 Oct 6;11(1):5033. doi: 10.1038/s41467-020-18684-2.
40. Doyle OM, Leavitt N, Rigg JA. Finding undiagnosed patients with hepatitis C infection: an application of artificial intelligence to patient claims data. *Sci Rep*. 2020 Jun 29;10(1):10521. doi: 10.1038/s41598-020-67013-6.
41. Kolozsvári LR, Bérczes T, Hajdu A, Gesztelyi R, Tiba A, Varga I, et al. Predicting the epidemic curve of the coronavirus (SARS-CoV-2) disease (COVID-19) using artificial intelligence: An application on the first and second waves. *Inform Med Unlocked*. 2021;25:100691. doi: 10.1016/j.imu.2021.100691. Epub 2021 Aug 8.
42. Sinčák P, Ondo J, Kaposztasova D, Virčíková M, Vranayova Z, Sabol J. Artificial intelligence in public health prevention of legionellosis in drinking water systems. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Aug 21;11(8):8597-611. doi: 10.3390/ijerph110808597.
43. Dande P, Samant P. Acquaintance to Artificial Neural Networks and use of artificial intelligence as a diagnostic tool for tuberculosis: A review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018 Jan;108:1-9. doi: 10.1016/j.tube.2017.09.006. Epub 2017 Sep 20.
44. Qiu Y, Chen X, Shi W. Impacts of Social and Economic Factors on the Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Mar 17:2020.03.13.20035238. doi: 10.1101/2020.03.13.20035238. Update in: *J Popul Econ*. 2020 May 9:1-46.

45. Alessa A, Faezipour M. Flu Outbreak Prediction Using Twitter Posts Classification and Linear Regression With Historical Centers for Disease Control and Prevention Reports: Prediction Framework Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2019 Jun 25;5(2):e12383. doi: 10.2196/12383.
46. Adikari A, Nawaratne R, De Silva D, Ranasinghe S, Alahakoon O, Alahakoon D. Emotions of COVID-19: Content Analysis of Self-Reported Information Using Artificial Intelligence. *J Med Internet Res.* 2021 Apr 30;23(4):e27341. doi: 10.2196/27341.
47. Gao Y, Cai GY, Fang W, Li HY, Wang SY, Chen L, et al. Machine learning based early warning system enables accurate mortality risk prediction for COVID-19. *Nat Commun.* 2020 Oct 6;11(1):5033. doi: 10.1038/s41467-020-18684-2.
48. Cresswell K, Tahir A, Sheikh Z, Hussain Z, Domínguez Hernández A, Harrison E, et al. Understanding Public Perceptions of COVID-19 Contact Tracing Apps: Artificial Intelligence-Enabled Social Media Analysis. *J Med Internet Res.* 2021 May 17;23(5):e26618. doi: 10.2196/26618.
49. Doyle OM, Leavitt N, Rigg JA. Finding undiagnosed patients with hepatitis C infection: an application of artificial intelligence to patient claims data. *Sci Rep.* 2020 Jun 29;10(1):10521. doi: 10.1038/s41598-020-67013-6.
50. Yu CS, Chang SS, Chang TH, Wu JL, Lin YJ, Chien HF, et al. A COVID-19 Pandemic Artificial Intelligence-Based System With Deep Learning Forecasting and Automatic Statistical Data Acquisition: Development and Implementation Study. *J Med Internet Res.* 2021 May 20;23(5):e27806. doi: 10.2196/27806. Erratum in: *J Med Internet Res.* 2021 Jul 9;23(7):e31085.
51. Ozturk T, Talo M, Yildirim EA, Baloglu UB, Yildirim O, Rajendra Acharya U. Automated detection of COVID-19 cases using deep neural networks with X-ray images. *Comput Biol Med.* 2020 Jun;121:103792. doi: 10.1016/j.compbimed.2020.103792. Epub 2020 Apr 28.
52. Nayariseri A, Khandelwal R, Madhavi M, Selvaraj C, Panwar U, Sharma K, et al. Shape-based Machine Learning Models for the Potential Novel COVID-19 Protease Inhibitors Assisted by Molecular Dynamics Simulation. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(24):2146-2167. doi: 10.2174/1568026620666200704135327.
53. Rahman F, Meyer R, Kriak J, Goldblatt S, Slepian MJ. Big Data Analytics + Virtual Clinical Semantic Network (vCSN): An Approach to Addressing the Increasing Clinical Nuances and Organ Involvement of COVID-19. *ASAIO J.* 2021 Jan 1;67(1):18-24. doi: 10.1097/MAT.0000000000001275.
54. Alakus TB, Turkoglu I. A Novel Protein Mapping Method for Predicting the Protein Interactions in COVID-19 Disease by Deep Learning. *Interdiscip Sci.* 2021 Mar;13(1):44-60. doi: 10.1007/s12539-020-00405-4. Epub 2021 Jan 12.
55. Gil-Jardiné C, Chenais G, Pradeau C, Tentillier E, Revel P, Combes X, et al. Trends in reasons for emergency calls during the COVID-19 crisis in the department of Gironde, France using artificial neural network for natural language classification. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021 Mar 31;29(1):55. doi: 10.1186/s13049-021-00862-w.
56. Tran TT, Fang TY, Pham VT, Lin C, Wang PC, Lo MT. Development of an Automatic Diagnostic Algorithm for Pediatric Otitis Media. *Otol Neurotol.* 2018 Sep;39(8):1060-1065. doi: 10.1097/MAO.0000000000001897.
57. Wiecek M, Silka J, Polap D, Woźniak M, Damaševičius R. Real-time neural network based predictor for covid19 virus spread. *PLoS One.* 2020 Dec 17;15(12):e0243189. doi: 10.1371/journal.pone.0243189.
58. Popa IV, Diclescu M, Mihai C, Cijevschi-Prelicean C, Burlacu A. COVID-19 and Inflammatory Bowel Diseases: Risk Assessment, Shared Molecular Pathways, and Therapeutic Challenges. *Gastroenterology Research and Practice.* 2020 Jul 10;2020.
59. Nkamgang OT, Tchiotsop D, Tchinda BS, Fotsin HB. A neuro-fuzzy system for automated detection and classification of human intestinal parasites. *Informatics in Medicine Unlocked.* 2018;13.
60. Kolitz S, Kim J, Zhang J, Cha Y, Battula S, Kusko R, et al. 477 Deep learning to drive COVID-19 rapid drug repurposing. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2020 Nov 9;8(Suppl 3).
61. Izquierdo JL, Ancochea J; Savana COVID-19 Research Group, Soriano JB. Clinical Characteristics and Prognostic Factors for Intensive Care Unit Admission of Patients With COVID-19: Retrospective Study Using Machine Learning and Natural Language Processing. *J Med Internet Res.* 2020 Oct 28;22(10):e21801. doi: 10.2196/21801.
62. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Corrigendum: Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017 Jun 28;546(7660):686. doi: 10.1038/nature22985. Erratum for: *Nature.* 2017 Feb 2;542(7639):115-118.
63. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018 Aug 1;29(8):1836-1842. doi: 10.1093/annonc/mdy166.
64. Yang J, Sun X, Liang J, Rosin PL. Clinical Skin Lesion Diagnosis Using Representations Inspired by Dermatologist Criteria. In: 2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. IEEE; 2018.

65. Maron RC, Weichenthal M, Utikal JS, Hekler A, Berking C, Hauschild A, et al. Systematic outperformance of 112 dermatologists in multiclass skin cancer image classification by convolutional neural networks. *Eur J Cancer*. 2019 Sep;119:57-65. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.013. Epub 2019 Aug 14.
66. Hagggenmüller S, Maron RC, Hekler A, Utikal JS, Barata C, Barnhill RL, et al. Skin cancer classification via convolutional neural networks: systematic review of studies involving human experts. *Eur J Cancer*. 2021 Oct;156:202-216. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.049. Epub 2021 Sep 8.
67. Fujisawa Y, Otomo Y, Ogata Y, Nakamura Y, Fujita R, Ishitsuka Y, et al. Deep-learning-based, computer-aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board-certified dermatologists in skin tumour diagnosis. *Br J Dermatol*. 2019 Feb;180(2):373-381. doi: 10.1111/bjd.16924. Epub 2018 Sep 19.
68. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Berking C, Haferkamp S, Hauschild A, et al. Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification. *Eur J Cancer*. 2019 Sep;119:11-17. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.023. Epub 2019 Aug 8.
69. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Klode J, Hauschild A, Berking C, et al. A convolutional neural network trained with dermoscopic images performed on par with 145 dermatologists in a clinical melanoma image classification task. *Eur J Cancer*. 2019 Apr;111:148-154. doi: 10.1016/j.ejca.2019.02.005. Epub 2019 Mar 8.
70. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Klode J, Hauschild A, Berking C, et al. Deep learning outperformed 136 of 157 dermatologists in a head-to-head dermoscopic melanoma image classification task. *Eur J Cancer*. 2019 May;113:47-54. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.001. Epub 2019 Apr 10.
71. Alheejawi S, Berendt R, Jha N, Maity SP, Mandal M. Automated proliferation index calculation for skin melanoma biopsy images using machine learning. *Comput Med Imaging Graph*. 2021 Apr;89:101893. doi: 10.1016/j.compmedimag.2021.101893. Epub 2021 Mar 5.
72. 6th European Conference on Schizophrenia Research: Advancing Research—Promoting Recovery. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2017 Sep 8;267(S1).
73. Adamou M, Antoniou G, Greasidou E, Lagani V, Charonyktakis P, Tsamardinos I, et al. Toward Automatic Risk Assessment to Support Suicide Prevention. *Crisis*. 2019 Jul;40(4):249-256. doi: 10.1027/0227-5910/a000561. Epub 2018 Nov 26.
74. Sibbritt D, Gibberd R. The effective use of a summary table and decision tree methodology to analyze very large healthcare datasets. *Health Care Manag Sci*. 2004 Aug;7(3):163-71. doi: 10.1023/b:hcms.0000039379.32963.9e.
75. Delen D, Walker G, Kadam A. Predicting breast cancer survivability: a comparison of three data mining methods. *Artif Intell Med*. 2005 Jun;34(2):113-27. doi: 10.1016/j.artmed.2004.07.002.
76. Pittet D. Infection control and quality health care in the new millennium. *Am J Infect Control*. 2005 Jun;33(5):258-67. doi: 10.1016/j.ajic.2004.11.004.
77. Stead WW. Clinical Implications and Challenges of Artificial Intelligence and Deep Learning. *JAMA*. 2018 Sep 18;320(11):1107-1108. doi: 10.1001/jama.2018.11029.
78. Gianfrancesco MA, Tamang S, Yazdany J, Schmajuk G. Potential Biases in Machine Learning Algorithms Using Electronic Health Record Data. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1544-1547. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3763.
79. Park SH, Choi J, Byeon JS. Key Principles of Clinical Validation, Device Approval, and Insurance Coverage Decisions of Artificial Intelligence. *Korean J Radiol*. 2021 Mar;22(3):442-453. doi: 10.3348/kjr.2021.0048.
80. Qiu Y, Chen X, Shi W. Impacts of social and economic factors on the transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *J Popul Econ*. 2020 May 9:1-46. doi: 10.1007/s00148-020-00778-2. Epub ahead of print.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Adriana Beltrán-Ostos
abeltraninvestigaciones@gmail.com

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y RADIOLOGÍA: LA DISRUPCIÓN TECNOLÓGICA EN LA TRANSFORMACIÓN DE UN PARADIGMA

Gabriela Puentes¹, Emmanuel Salinas Miranda², Gustavo Adolfo Triana³

Resumen

La inteligencia artificial (IA) ha demostrado su funcionalidad en la mayor parte de las áreas de la radiología moderna. El progreso notable en el desarrollo de redes neuronales convolucionales ha abierto la puerta para nuevos horizontes en los cuales la IA será protagonista en el análisis de imágenes médicas. En los últimos años, las herramientas de IA en radiología han demostrado su capacidad para reconocer patrones de alta complejidad en las imágenes, con un rendimiento que puede equiparar o, incluso, superar al del médico entrenado. Se han evidenciado escenarios clínicos en los cuales las tecnologías de IA pueden realizar una valoración radiológica más rápida y eficiente respecto de los métodos actuales. Este hecho plantea algunos interrogantes acerca del papel del radiólogo en el futuro de la radiología. Aún existen brechas y retos en el desarrollo ético de la IA en la atención médica, en la validación adecuada de algoritmos, en el desarrollo de mecanismos efectivos para compartir datos y en la solución de los obstáculos regulatorios. En esta revisión, se busca abordar las potenciales aplicaciones de la IA en la labor del radiólogo, no desde la mirada especulativa y distópica, sino desde el reconocimiento de las oportunidades que nos brindan los desarrollos tecnológicos para nutrir la práctica del médico, optimizar los procesos de enseñanza y generar mayor eficacia en la asistencia sanitaria del futuro. En este sentido, los radiólogos cada día son menos espectadores de los desarrollos y más partícipes y consumidores de estos.

Palabras clave: *Inteligencia Artificial; Redes Neuronales; Radiología; Sistemas de Información Radiológica.*

1 MD. Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

2 MD. Comité de Inteligencia Artificial, Asociación Colombiana de Radiología, Bogotá, Colombia.

3 MD. Sección Radiología Pediátrica e Investigación, Departamento de Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND RADIOLOGY: TECHNOLOGICAL DISRUPTION IN THE TRANSFORMATION OF A PARADIGM

Abstract

Artificial intelligence (AI) has proven its effectiveness in many areas of modern radiology. Remarkable progress in the development of convolutional neural networks has opened the door for new horizons in which AI will play a leading role in the analysis of medical images. In recent years, AI has demonstrated its ability to recognize highly complex patterns in images with an accuracy that can match and even exceed that of trained clinicians. There has been evidence of clinical scenarios in which AI technologies can perform a faster and more efficient radiological assessment compared to current methods. This fact raises some questions about the role of radiologists in the future of radiology. Challenges remain in the ethical application of AI in healthcare, in the proper validation of algorithms, in developing effective mechanisms for sharing data, and in solving regulatory hurdles. In this review, we seek to understand the potential applications of AI in the radiologist's work, not from a speculative and dystopian perspective; but from the recognition of the opportunities that technological developments offer us to improve the practice of the doctor, optimize the teaching processes and generate greater efficiency in the health care of the future. In this sense, everyday radiologists are fewer spectators of innovations and more participants and consumers of them.

Keywords: *Artificial Intelligence; Computational Intelligence; Neural Networks; Radiology; Radiology Information Systems.*

Introducción

La disrupción potencial que puede generar la inteligencia artificial (IA) en el campo de la radiología está rodeada de controversias y ansiedades en la profesión. Desde las primeras referencias de la IA en la radiología, su potencial disruptivo ha sido evidente (1). Sin embargo, la llegada de las tecnologías de la cuarta revolución industrial a la práctica de la radiología ha suscitado un gran debate sobre el papel y las responsabilidades del radiólogo en el futuro (2). Estos desarrollos no solo tienen la capacidad de impactar significativamente sobre una de las actividades

principales de la radiología que es la interpretación de las imágenes, sino también sobre todo el flujo clínico de trabajo (1).

En los últimos años se ha presentado un crecimiento progresivo de este campo en la radiología, impulsado principalmente por la disponibilidad de grandes conjuntos de datos y nuevos algoritmos de aprendizaje profundo (2). Varios argumentos soportan la incorporación de estas nuevas tecnologías, con la posibilidad de optimizar diversos escenarios: el incremento de la certeza diagnóstica, en la calidad de la atención y la disminución de los tiempos de lectura (3-5).

A pesar del papel protagónico de la IA en los últimos 20 años (6), su aplicación en la vida real ha generado múltiples detractores en la especialidad y debates sobre su capacidad de ser una tecnología generalizable (7). Aunque por el momento faltan datos suficientes para la aplicación rutinaria de esta tecnología, en la práctica rutinaria, la creciente evidencia permite suponer que el desarrollo de soluciones automatizadas basadas en el aprendizaje profundo comenzará a abordar los problemas clínicos más comunes en un futuro no lejano (1).

Varios problemas deben resolverse previo a la implementación de la IA en la práctica diaria (4,5). Estos incluyen el papel los acuerdos sobre los desarrollos en la IA para la obtención de imágenes, el desarrollo ético y el uso de la IA en la atención médica, la validación adecuada de cada algoritmo, el desarrollo de mecanismos efectivos para compartir datos y la solución de los obstáculos regulatorios de la IA (8).

Rol de las redes neuronales convolucionales en el aprendizaje de máquina

La inteligencia artificial incluye una gama muy amplia de funciones inteligentes realizadas por computadoras como la resolución de problemas, la planificación, la representación del conocimiento, el procesamiento del lenguaje y el aprendizaje automático (9). Sin embargo, es a través del aprendizaje profundo donde se logra el mayor impacto (10).

El aprendizaje profundo corresponde a un conjunto de algoritmos de redes neuronales artificiales que intentan modelar abstracciones de alto nivel en datos (11). De esta forma, estos algoritmos conforman diversas capas de aprendizaje con la capacidad de reconocer objetos particulares en imágenes según características definidas (12). Los modelos de aprendizaje profundo que suelen usarse en el reconocimiento de imágenes se basan en redes neuronales convolucionales (CNN)

con entradas de datos de forma bidimensional o tridimensional (12). Una CNN se conforma de una serie de capas que mapean y extraen sucesivamente las entradas de imágenes mientras aprenden características de objetos en las imágenes a un nivel cada vez más alto (3). Las CNN están formadas por una pila de una entrada, una capa de salida y con múltiples capas ocultas que *convolucionan* las entradas de datos para obtener la información útil (3).

Las CNN se pueden aplicar para la detección de lesiones tales como los tumores en la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética (13,14). Para lograr esto, se detectan varios miles de regiones en cada sección de tomografía o resonancia y se encuentran todos los lugares posibles donde se pueden ubicar objetos en la imagen (propuesta de región) (13,14). Para la identificación de las regiones y el aprendizaje de las características se implementan capas de CNN con múltiples capas ocultas que usan conjuntos de datos con los que previamente se han entrenado (13,14). Estas capas ocultas son seguidas por capas conectadas que proporcionan un razonamiento de alto nivel y producción de predicciones (13,14). Las CNN están diseñadas para cuantificar características radiológicas específicas en distintos tipos de imagen, como la forma en 3 dimensiones de una consolidación o la textura de un tumor y la distribución de intensidades de píxeles. Finalmente, las CNN poseen un proceso de selección posterior para asegurar que solo se utilicen las características más relevantes de cada objeto (3).

Las CNN pueden desarrollarse a través de la transferencia de aprendizaje, un enfoque que permite aplicar la información aprendida en un proceso anterior para tareas diferentes pero relacionadas (14). Algunos sistemas son entrenados en imágenes no médicas y posteriormente son usados para el análisis de imágenes médicas (15). La transferencia de aprendizaje crea una oportunidad para el rápido progreso del aprendizaje automático en diferentes dominios dentro de la radio-

logía (15). La transferencia se facilita gracias a las numerosas herramientas de código abierto para modelar sistemas en aprendizaje profundo. Las bases de datos más extensas son de libre acceso (14,15). Adicionalmente, los desarrolladores de software y algunas organizaciones de tecnología han logrado incrementar el acceso a estas tecnologías, buscando democratizar su acceso (3,15).

Aplicaciones de la inteligencia artificial en la práctica clínica

El desarrollo de métodos de aprendizaje profundo se ha venido explorando en casi la totalidad de las ramas de la radiología para potenciar el rendimiento de la detección de hallazgos anormales en imágenes (4,16). Por ejemplo, en la radiografía de tórax se han desarrollado múltiples algoritmos de aprendizaje profundo para la interpretación automática (4). Los algoritmos actuales pueden detectar hasta 14 enfermedades frecuentes en la radiografía de tórax cuando se presentan como hallazgos aislados (16).

Uno de los campos en radiología con más investigación de IA es la radiología oncológica. A través de la introducción de la detección asistida por computadora (CAD) la IA empezó a tomar fuerza en la radiología (10).

La CAD se usa ahora de forma rutinaria en los programas de detección del cáncer de mama en los Estados Unidos, con evidencia consistente, equivalente o mejorada (10). Sin embargo, su impacto solo ha permitido un aumento marginal en las tasas de control de la enfermedad, lo que limita su introducción global en la práctica clínica rutinaria. La CAD también proporciona una segunda opinión respecto de la lectura inicial de las mamografías realizada por el radiólogo, siendo su principal objetivo a corto plazo el aumentar el desempeño basal del médico para facilitar la detección de lesiones sospechosas. (17). La mejora progresiva de

estos sistemas ha llevado a algunos modelos de IA a tener un desempeño comparable con el de un radiólogo (17).

En el Digital Mammography Dialogue for Reverse Engineering Assessments and Methods, o DREAM Challenge, que se llevó a cabo entre noviembre de 2016 y mayo de 2017, muchos equipos compitieron en el desarrollo de modelos de aprendizaje automático para clasificar las mamografías de detección según la presencia de cáncer (17). Los equipos más exitosos utilizaron modelos de aprendizaje profundo, logrando una sensibilidad y especificidad del 87% y 82%, respectivamente (17). A pesar de estas dificultades técnicas, los resultados son prometedores (18).

Un estudio de 2016 enfrentó cuatro sistemas CAD en 50 tomografías computarizadas que contenían nódulos pulmonares que los radiólogos habían pasado por alto previamente (10). Los sistemas CAD detectaron del 56 al 70% de las lesiones pulmonares que originalmente no se habían detectado, incluido el 17% de los cánceres de menos de 3 mm y el 69 al 78% de los cánceres de entre 3 y 6 mm, tamaños que los observadores expertos suelen pasar por alto (10). Estos hallazgos sugieren que los sistemas CAD pueden lograr un desempeño similar al de los lectores humanos en el reconocimiento de lesiones difíciles, y que pueden resultar una herramienta invaluable en la detección de nódulos pulmonares pequeños en etapa temprana (10).

Nasrullah y colaboradores demostraron un sistema de aprendizaje profundo con capacidades de clasificación del grado de malignidad y de detección de nódulos pulmonares que alcanzó una sensibilidad del 94% y una especificidad del 91% (19). Sin embargo, los esfuerzos no se han enfocado solo en la detección de los nódulos pulmonares, sino también en la clasificación de estos (19). Ardila y colaboradores propusieron un sistema de aprendizaje profundo para predecir el ries-

go de malignidad en el cribado de tomografía computarizada de bajas dosis utilizando un conjunto de datos de más de 20.000 pacientes (20). Este sistema fue capaz de lograr reducciones absolutas de falsos positivos y falsos negativos del 11% y el 5%, respectivamente (20). Adicionalmente, el rendimiento del modelo fue equivalente o levemente superior al de los hallazgos reportados por los 6 radiólogos cuando se analizaron solo las tomografías, mientras que los rendimientos fueron equivalentes al radiólogo cuando se incluían los antecedentes personales de los pacientes (20).

La automatización a través de la IA puede considerar una gran cantidad de características cuantitativas junto a los hallazgos imagenológicos e incorporarlos en modelos de clasificación o modelos pronósticos (4,6). Por ejemplo, es difícil para los seres humanos predecir con precisión el estado de malignidad de una lesión pulmonar debido a la similitud entre los nódulos benignos y malignos en las tomografías computarizadas (4). La IA puede identificar automáticamente estas características al combinar el aprendizaje profundo de objetos con biomarcadores de las imágenes (4,21). Por lo tanto, la combinación con biomarcadores serológicos podría usarse para predecir la probabilidad de malignidad, el diagnóstico diferencial, el pronóstico y la respuesta al tratamiento (4,21). En la detección de lesiones en mamografías, los primeros resultados muestran que la utilización de CNN en combinación con datos clínicos y demográficos poseen un desempeño diagnóstico de alta sensibilidad y muestran un rendimiento similar en comparación con lectores humanos altamente capacitados (4,21).

Imágenes obtenidas de forma más rápida y eficiente

Los métodos de procesamiento de datos basados en el aprendizaje automático tienen el potencial de reducir el tiempo de obtención de imágenes (16). Se ha demostrado cómo el aprendizaje profundo se puede aplicar

para optimizar el procesamiento de la adquisición de datos de difusión por resonancia a solo un paso (16,22). Los algoritmos sugieren modificaciones en la secuencia durante la resonancia magnética para lograr una caracterización óptima de la lesión mientras que logran un tiempo de escaneo reducido doce veces (22).

Disrupción de la radiología: El papel de la IA

Es imposible desconocer que el aumento creciente en la necesidad de imágenes diagnósticas y el desarrollo cada vez mayor de tecnologías de vanguardia han impuesto desafíos adicionales sobre los radiólogos (10,23). La variabilidad en la experiencia entre observadores, el agotamiento físico y mental tras horas de evaluación de imágenes, son problemas que pueden provocar análisis erróneos e incompletos por parte de los profesionales y que las nuevas tecnologías pueden tener un campo de acción (23,24).

En los últimos años, los volúmenes de imágenes han crecido a un ritmo desproporcionado (23). Un estudio en la Clínica Mayo de 2015 reveló que un radiólogo promedio que interpreta exámenes de tomografía debe evaluar una imagen cada 3-4 segundos en una jornada laboral de 8 horas para cumplir con las demandas de una institución de alto nivel (25). En este sentido, la urgente necesidad de optimizar los procesos y disminuir la tasa de errores ha llevado a la integración de la IA en los procesos de diagnóstico imagenológico (26). Redes de aprendizaje profundo integradas a los flujos de trabajo de los radiólogos podrían convertirse en herramientas invaluable para alcanzar los objetivos de evaluación y diagnóstico (26). Las herramientas de inteligencia artificial podrían reducir la variación en la práctica y automatizar la detección de anomalías en las imágenes (23,26). Adicionalmente, se ha demostrado que muchos sistemas de IA tienen la capacidad de reconocer patrones de alta complejidad en los datos de las imágenes con una evaluación cuantitativa que

puede proporcionar a los radiólogos capacitados imágenes preseleccionadas con características preidentificadas (26,27).

En un futuro, no lejano, es probable que la integración de CAD basado en IA con los sistemas de comunicaciones y archivo de imágenes alimentado que compone el Big Data, tenga un alto impacto en el refuerzo del papel de la IA en radiología (10). La incorporación de estos cambios sostiene la promesa de ayudar a salvaguardar la calidad de la atención al paciente, y de mejorar el flujo de trabajo (13,28).

En los últimos años, varios sistemas de IA han alcanzado rendimientos diagnósticos equiparables al ser humano (23). Algunos investigadores consideran que los CNN pueden realizar una valoración radiológica más rápida, más barata, más eficiente y con una calidad equiparable a la de los seres humanos (29). Esto ha llevado a la especulación creciente acerca del eventual reemplazo de la profesión de radiología por sistemas informáticos (29). Existe el temor creciente, casi distópico, de que los seres humanos sean reemplazos por las máquinas (9).

Si bien, la postura general suele ser más moderada y menos apocalíptica, el consenso actual considera que la IA no reemplazará a los radiólogos, solo los hará más eficientes (30). Se considera que los algoritmos de IA serán el respaldo de los radiólogos mejorando la precisión del diagnóstico (30). Se espera que la IA complemente, sin reemplazar, al radiólogo, quien formulará un juicio independiente antes de considerar el resultado del algoritmo de IA (26). No obstante, en situaciones extremas, en las que exista alta carga laboral puede existir el riesgo de que los radiólogos acepten la lectura de la IA y no formulen un juicio independiente (26).

El doctor Maciej A. Mazurowsk, ingeniero y experto en sistemas informáticos del departamento de radiología de la Universidad Duke, publicó en 2019 una interesan-

te revisión narrativa que contiene las principales especulaciones referentes al futuro de la IA en la radiología y su potencial disrupción en el papel de la radiología (23). Examinando argumentos que los radiólogos sostienen para defender la presunta imposibilidad de que sistemas de IA reemplacen la labor humana, Mazurowsk presenta una interesante perspectiva de la situación actual de los CNN en el panorama de la radiología (23).

El primer argumento presentado por Mazurowsk es que los sistemas de aprendizaje profundo nunca podrán interpretar imágenes tan bien como los humanos. Este argumento se deriva de la milenaria y riesgosa postura que considera a la inteligencia humana como una institución superior e imbatible. Como se mencionaba previamente, se han desarrollado robustos algoritmos de radiómica con rendimientos diagnósticos equiparables al ser humano (21). La potencia informática del Big data ha permitido enriquecer la suficiencia de los algoritmos a una velocidad pasmosa (17,19). A continuación, se presentarán casos distintos y complementarios a los del doctor Mazurowsk que demuestran que los sistemas informáticos pueden ser equiparables a la experticia médica, inclusive en contextos de emergencia que han obligado a su desarrollo en cortos periodos de tiempo. Durante la pandemia de COVID-19, Chen y colaboradores construyeron un sistema basado en el aprendizaje profundo para detectar la neumonía COVID-19 en TC de alta resolución. Para el desarrollo y la validación del modelo, se recopilaron retrospectivamente 46.096 imágenes anónimas de 106 pacientes ingresados, incluidos 51 pacientes con neumonía COVID-19 confirmada por laboratorio y 55 pacientes de control de otras enfermedades en el Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan (31). El modelo logró una precisión por paciente del 95,24% y una precisión por imagen del 98,85% en un conjunto de datos retrospectivo interno (31). Para 27 posibles pacientes internos, el sistema logró un rendimiento comparable al de un radiólogo experto (31). Con la ayuda del modelo, el tiempo de lectura de los radiólogos se redujo conside-

rablemente en un 65% (31). El modelo de aprendizaje profundo mostró un rendimiento comparable con el de un radiólogo experto y mejoró enormemente la eficiencia de los radiólogos en la práctica (31).

El segundo argumento que trae a colación Mazurowski es: Los radiólogos hacen mucho más que simplemente leer imágenes (23). Otras actividades realizadas por los radiólogos incluyen procedimientos de radiología intervencionista y labores como la valoración de pacientes en consulta externa (23,24). La visión más pesimista nos plantea un futuro en que la IA realice todas las tareas de un radiólogo menos los procedimientos y la valoración en consulta (23). Es evidente que la IA no desaparecerá la labor del radiólogo, pero tiene el potencial de disminuir el requerimiento de muchas de sus funciones actuales (2,14). En este sentido, es posible anudar el tercer argumento que nos presenta el autor: los radiólogos podrán dedicar más tiempo para ver pacientes, discutir casos con médicos de atención primaria y oncólogos o analizar casos particularmente difíciles (23). ¿Por qué los radiólogos no lo hacen ahora? ¿Por qué en la actualidad no se contratan más radiólogos que hagan estas tareas? ¿Existe una real demanda de estas funciones? En el sistema de salud colombiano, con un déficit palpable de especialistas y con unas agremiaciones médicas y académicas que parecen restringir el acceso a las residencias médicas, no existe la demanda para el cumplimiento de dichas tareas (32). Para Mazurowski, en el sistema de salud estadounidense la realidad no es distinta (23).

El rol del radiólogo en la implementación y desarrollo de la IA

A pesar de la revolución que promete la integración de la IA al flujo del trabajo, el escenario puede ser menos distópico de lo que podría parecer para algunos pesimistas. La integración de la IA proveerá una mayor precisión y las funciones de los radiólogos se ampliarán a medida que se conecten más a la tecnología

(33). El radiólogo puede encontrar su espacio en los escenarios críticos para el proceso de entrenamiento de IA, aportando conocimiento y supervisando la eficacia (33). Los operadores humanos supervisarán los resultados y buscarán los medios de validación y como una forma de descubrir información oculta que podría haberse pasado por alto (33). A continuación, se presentan algunas actividades de la práctica diaria en las que tiene aplicación la IA.

Gestionar el flujo de trabajo

En la actualidad, los radiólogos se enfrentan a avalanchas de imágenes para su valoración e interpretación, con poco espacio para conocer el contexto clínico y con amplias dificultades para priorizar la interpretación de exámenes anormales. La IA puede ofrecer la gestión de la lista de trabajo de IA (6,33). Existen algoritmos que pueden identificar radiografías de tórax anormales con la intención de acelerar la interpretación de un examen anormal (6). Así mismo, se están desarrollando algoritmos que permiten clasificar las tomografías de cráneo sin contraste con el fin de detectar y priorizar la valoración de las imágenes de pacientes que estén cursando con hemorragia intracraneal o accidente cerebrovascular (6). Las listas de trabajo inteligente podrían reducir los tiempos de diagnóstico y tratamiento al indicar cuales imágenes deberían ser interpretadas primero por el radiólogo (6). También se podrían utilizar para marcar estudios que potencialmente pueden ser no diagnósticos y requieren ser repetidos (6). La capacidad de la IA permitirá identificar estructuras dentro de la imagen e integrar esa información con los metadatos para minimizar los tiempos de diagnóstico y tratamiento urgente (33).

Considerar la herramienta apropiada según la necesidad clínica

¿Cuál es la tecnología más apropiada para el diagnóstico de cierta entidad en cierto tipo de paciente y con

cierto tipo de imagen según los hallazgos clínicos? ¿Qué escenarios clínicos se benefician del uso de cada IA? Los radiólogos son los profesionales propicios para evaluar los escenarios clínicos en los cuales usar y aprovechar cada tecnología de IA (24). El Instituto de Ciencia de Datos (DSI) del Colegio Americano de Radiología (ACR) ha desarrollado un manual que proporciona una descripción narrativa de las necesidades clínicas que abordan algunos sistemas de IA y los resultados que produce para el radiólogo (24). Estos esfuerzos buscan que los radiólogos elijan la tecnología que les brinde la información necesaria según la necesidad clínica a la cual se enfrenten (17,24). Incluir a la necesidad clínica como un criterio permanente en el flujo de trabajo diario permite mejorar la calidad y eficiencia de la atención al paciente (34).

Reducir el flujo de trabajo y contribuir a la interpretación

Un sistema de IA coordinado con Big Data no solo podría reconocer y clasificar las lesiones, sino que también podría, por ejemplo, diagnosticar y cuantificar la cardiomegalia o producir un diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar intersticial (2,10). Esto puede permitir administrar la carga de trabajo y mejorar el desempeño individual y reducir el error humano (2). La CAD puede mostrar sus hallazgos primero para ser interpretados por el radiólogo, quien luego hace el diagnóstico final (10).

Evaluar la capacidad de las herramientas de IA

El doctor Daniel L. Rubin, del departamento de información biomédica de la Universidad de Stanford, sostiene que una de las mayores tareas del radiología en el futuro del IA es entrenar, probar y respaldar la tarea de los algoritmos (24). Los algoritmos entrenados con aprendizaje profundo pueden poseer sesgos que impiden la generalización de sus valoraciones (24,28).

Los datos de entrenamiento surgen de bases de datos limitadas lo que podría dificultar la generalización de los parámetros de imagen usados en la práctica, en especial en condiciones singulares y enfermedades raras (28). Existen escenarios clínicos con demasiados patrones de práctica y otras idiosincrasias locales que hacen que el aprendizaje de un modelo de amplia aplicación sea difícil de instaurar (7). La ausencia de validación externa contribuye a que algunos algoritmos fallen en la generalización y pierdan fuerza en su rendimiento (24). En consecuencia, es imperativo que los radiólogos evalúen el rendimiento de los algoritmos de IA en los datos en su práctica local (7).

Para la evaluación de los algoritmos se proponen una serie de pasos. El primer paso es determinar cuáles son los resultados esenciales en determinados contextos y para determinadas necesidades clínicas (24). La tecnología de IA debe ser capaz de alcanzar cada uno de estos resultados con la caracterización suficiente que existe un diagnóstico y una terapéutica de calidad (24). El segundo paso es recopilar casos de prueba: una cohorte de pacientes representativos de cada escenario clínico a nivel local. Esta muestra de pacientes permitirá evaluar la capacidad de los algoritmos en la generalización (24). El tamaño del grupo de prueba dependerá de la prevalencia de la condición en la población y de las clases de salida de cada algoritmo (24).

El tercer paso es establecer el campo de la verdad para caso de prueba (24). Este paso requiere la historia clínica del paciente y los informes de radiología para obtener un estándar de referencia (24). Una vez se ha llevado el tercer paso, es necesario elegir la métrica de evaluación adecuada para el algoritmo de IA (24). En este cuarto paso es necesario comparar la determinación de cada tecnología de IA con la verdad fundamental para cada caso (24). En esta comparación se requiere conocer las métricas de rendimiento, detección y diagnóstico aplicables a cada tecnología y a cada caso clínico particular (24). El quinto paso es definir un umbral de rendimiento para la

métrica que un radiólogo desea alcanzar para decidir que un algoritmo de IA será útil en la práctica (24).

El sexto paso es evaluar los casos de prueba contra la métrica. Esto se hace enviando los casos de prueba al algoritmo de IA, comparando con la verdad y creando una matriz de confusión (24). La matriz de confusión es una tabla que permite calcular las métricas de rendimiento de IA (24). Finalmente, el último paso implica la implementación de una estrategia para monitorear el desempeño de la IA, que generalmente se realiza repitiendo intermitentemente los pasos anteriores con un nuevo conjunto de pruebas (adquirido más recientemente (24).

El entrenamiento permanente de radiólogos

La dependencia de la tecnología podría afectar negativamente la formación de los futuros radiólogos (2). Independientemente de las capacidades de la IA, los radiólogos deben garantizar a sus estudiantes el aprendizaje de las habilidades de observación e interpretación críticas que hacen de la radiología una disciplina única (24).

La regulación de la IA

Comprobar que un sistema informático es capaz de detectar lesiones neoplásicas de forma temprana con mayor eficiencia que un radiólogo entrenado, con pocos riesgos adicionales, es un argumento suficiente para que las agencias reguladoras de medicamentos y tecnologías no pasen por alto los modelos de IA (23). A su vez, el costoso proceso de los ensayos clínicos para probar nuevos fármacos ha generado el creciente interés en la creación de software que faciliten el proceso y permitan ahorrar recursos (35). Así mismo, se están desarrollando múltiples modelos que solucionan las ineficiencias de los registros médicos electrónicos y potencialicen el diligenciamiento correcto de las historias clínicas (35). Las empresas de informática trabajan

con un ritmo acelerado en el desarrollo de tecnologías de IA para diversos campos de la medicina (2,10,23).

Ante la escasez de médicos especialistas en distintos contextos alrededor del mundo y con el requerimiento cada vez mayor de escenarios de atención primaria más eficientes, no es descabellado pensar en un futuro con más tecnologías de IA acompañando la labor de atención médica básica (10,24). En el sistema de salud colombiano es normal que los médicos de atención primaria no tengan la posibilidad de recibir interpretaciones rápidas de las imágenes diagnósticas que solicitan y deban hacer un abordaje terapéutico soportado en su propia interpretación. Son escasos los hospitales con médicos radiólogos en sus servicios de urgencias o que interpreten imágenes en las noches o los fines de semana. Adicionalmente, no son pocas las situaciones complejas en que los médicos generales y algunos especialistas proporcionan interpretaciones de las imágenes sin la supervisión de un radiólogo (25). Aunque las agencias reguladoras no apoyan el uso de IA para la interpretación de imágenes diagnósticas sin el concepto de un radiólogo, hay un creciente interés en facilitar la comercialización de dispositivos de IA que soporten la labor de los médicos generales (34).

Entidades como la Agencia de los Estados Unidos para la Administración de Drogas y Comidas (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia de Medicinas Europea (EMA, por sus siglas en inglés) mantienen una visión positiva ante las tecnologías de IA en radiología, y sus legislaciones se han vuelto más laxas en los últimos años (9). No obstante, la capacidad de producir algoritmos de IA está superando la minuciosidad con la que se evalúa la validez externa de dichas tecnologías (36). Aunque los productos que se someten a la revisión de la FDA para su aprobación regulatoria son sometidos a varias validaciones, la vigilancia posterior a la comercialización es pobre. Algunos radiólogos pueden tener la tentación de asumir que dicha recopilación de datos y evaluación de métricas no es necesaria, asumiendo que

la IA funcionará bien en sus pacientes si el algoritmo ha sido aprobado por la FDA (24). No obstante, las bases de datos que utiliza la FDA para validar los algoritmos la mayoría de las veces no son lo suficientemente generalizables en varios contextos clínicos (24).

El desarrollo y la implementación de las pautas regulatorias deberán marchar al mismo ritmo de los avances en IA (24,37). Los criterios para evaluar la IA han comenzado a centrarse en lograr la aprobación de innovaciones médicas con mayor rapidez cada vez (34). En este sentido, la FDA anunció en 2018 el desarrollo del Programa de precertificación (También conocido como Pre-Cert) de software de salud digital (Pre-Cert), que busca agilizar la regulación de la tecnología de software, incluidos los productos de inteligencia artificial (34). Esta ley certifica que una organización puede llevar un producto al mercado sin revisión previa a la comercialización, siempre que el producto se considere de menor riesgo (34). No obstante, la implementación en el mundo real podría resultar un desafío porque no hay un precedente establecido de la medición de la validez externa de estas tecnologías (34). Algunos expertos en atención médica han expresado su preocupación de que el enfoque Pre-Cert pueda dar un sello de aprobación sin que este software haya mostrado un beneficio clínico validado (34,37). En este sentido, es fundamental la labor de cada radiólogo, su participación en la evaluación para establecer cuan generalizable es cada algoritmo en el contexto definido.

Conclusiones

El desarrollo y la integración de la IA en la radiología supone una revolución en su práctica. La expansión continua de los algoritmos y su evolución sin pausa, prometen ser el compañero de respaldo del radiólogo en su búsqueda de mejorar la eficiencia y reducir la variabilidad sin renunciar a la precisión. Las herramientas de la IA ofrecen múltiples oportunidades para satisfacer las necesidades de los radiólogos y fortalecer la

calidad en la atención médica, y los radiólogos deben convertirse en protagonistas de esta revolución. No se espera que los algoritmos reemplacen la experticia de los radiólogos entrenados, sin embargo, aquellos radiólogos que utilicen estas herramientas si reemplazarán a los radiólogos que no lo hagan. En ese sentido, es necesario adaptarse a los nuevos sistemas como constructores y consumidores informados. El radiólogo del futuro debe contemplar todas las necesidades clínicas que importan en sus prácticas para evaluar si las herramientas de IA satisfacen esas necesidades. Así mismo, el radiólogo del futuro debe ser consciente de los peligros potenciales de depender demasiado de la tecnología. Es necesario que el radiólogo ejerza un entrenamiento permanente para mantener sus habilidades clínicas. En última instancia, el radiólogo debe seguir siendo el encargado del cuidado del paciente, no de la tecnología, y será el radiólogo quien finalmente se beneficiará de monitorear la evolución de estas herramientas.

La gran cantidad de publicaciones sobre IA ha superado a otros dominios que también crecen a un ritmo muy rápido. En este momento de la historia, los radiólogos poseen un papel protagónico en el desarrollo de la medicina. Un mejor juicio clínico por parte de los radiólogos en combinación con las nuevas tecnologías ayudará a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de los clínicos y optimizará las decisiones clínicas. Las predicciones que sugieren que la inteligencia artificial dejará a los radiólogos por fuera del área de la salud resultan, a la fecha actual, poco probables y es mucho más probable que sean los radiólogos quienes absorban todos estos métodos de IA dentro de su práctica clínica.

Referencias

1. Dumić-Čule I, Orešković T, Brkljačić B, Tiljak MK, Orešković S. The importance of introducing artificial intelligence to the medical curriculum – assessing practitioners' perspectives. *Croatian Medical Journal*. 2020;61(61):457–64.

2. Gampala S, Vankeshwaram V, Gadula SSP. Is Artificial Intelligence the New Friend for Radiologists? A Review Article. *Cureus*. 2020 Oct 24;12(10):e11137. doi: 10.7759/cureus.11137.
3. Zhao X, Qi S, Zhang B, Ma H, Qian W, Yao Y, et al. Deep CNN models for pulmonary nodule classification: Model modification, model integration, and transfer learning. *J Xray Sci Technol*. 2019;27(4):615–29.
4. Saba L, Biswas M, Kuppili V, Cuadrado Godia E, Suri HS, Edla DR, et al. The present and future of deep learning in radiology. *Eur J Radiol*. 2019 May;114:14–24. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.02.038. Epub 2019 Mar 2.
5. Hardy M, Harvey H. Artificial intelligence in diagnostic imaging: impact on the radiography profession. *Br J Radiol*. 2020 Apr;93(1108):20190840. doi: 10.1259/bjr.20190840. Epub 2019 Dec 16.
6. Syed AB, Zoga AC. Artificial Intelligence in Radiology: Current Technology and Future Directions. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018 Nov;22(5):540–545. doi: 10.1055/s-0038-1673383. Epub 2018 Nov 6.
7. Futoma J, Simons M, Panch T, Doshi-Velez F, Celi LA. The myth of generalisability in clinical research and machine learning in health care. *Lancet Digit Health*. 2020 Sep;2(9):e489–e492. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30186-2. Epub 2020 Aug 24.
8. Recht MP, Dewey M, Dreyer K, Langlotz C, Niessen W, Prainsack B, et al. Integrating artificial intelligence into the clinical practice of radiology: challenges and recommendations. *Eur Radiol*. 2020 Jun;30(6):3576–3584. doi: 10.1007/s00330-020-06672-5. Epub 2020 Feb 17.
9. Rubin DL. Artificial Intelligence in Imaging: The Radiologist's Role. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(9):1309–17.
10. Fazal MI, Patel ME, Tye J, Gupta Y. The past, present and future role of artificial intelligence in imaging. *Eur J Radiol*. 2018 Aug;105:246–250. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.06.020. Epub 2018 Jun 22.
11. Mascarenhas VV, Caetano A, Dantas P, Rego P. Advances in FAI Imaging: a Focused Review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2020 Oct;13(5):622–640. doi: 10.1007/s12178-020-09663-7.
12. Chen J, Wu L, Zhang J, Zhang L, Gong D, Zhao Y, et al. Deep learning-based model for detecting 2019 novel coronavirus pneumonia on high-resolution computed tomography. *Sci Rep*. 2020 Nov 5;10(1):19196. doi: 10.1038/s41598-020-76282-0.
13. Roy D, Panda P, Roy K. Tree-CNN: A hierarchical Deep Convolutional Neural Network for incremental learning. *Neural Netw*. 2020 Jan;121:148–160. doi: 10.1016/j.neunet.2019.09.010. Epub 2019 Sep 19.
14. Jing Y, Bian Y, Hu Z, Wang L, Xie XQ. Deep Learning for Drug Design: an Artificial Intelligence Paradigm for Drug Discovery in the Big Data Era. *AAPS J*. 2018 Mar 30;20(3):58. doi: 10.1208/s12248-018-0210-0.
15. Pianykh OS, Langs G, Dewey M, Enzmann DR, Herold CJ, Schoenberg SO, et al. Continuous Learning AI in Radiology: Implementation Principles and Early Applications. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):6–14. doi: 10.1148/radiol.2020200038. Epub 2020 Aug 25.
16. McMillan AB. Making your AI smarter: Continuous learning artificial intelligence for radiology. *Radiology*. 2020;23(297):15–16.
17. Geras KJ, Mann RM, Moy L. Artificial Intelligence for Mammography and Digital Breast Tomosynthesis: Current Concepts and Future Perspectives. *Radiology*. 2019 Nov;293(2):246–259. doi: 10.1148/radiol.2019182627. Epub 2019 Sep 24.
18. Ather S, Kadir T, Gleeson F. Artificial intelligence and radiomics in pulmonary nodule management: current status and future applications. *Clin Radiol*. 2020 Jan;75(1):13–19. doi: 10.1016/j.crad.2019.04.017. Epub 2019 Jun 12.
19. Nasrullah N, Sang J, Alam MS, Mateen M, Cai B, Hu H. Automated Lung Nodule Detection and Classification Using Deep Learning Combined with Multiple Strategies. *Sensors (Basel)*. 2019 Aug 28;19(17):3722. doi: 10.3390/s19173722.
20. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):954–961. doi: 10.1038/s41591-019-0447-x. Epub 2019 May 20.
21. Binczyk F, Prazuch W, Bozek P, Polanska J. Radiomics and artificial intelligence in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Feb;10(2):1186–1199. doi: 10.21037/tlcr-20-708.
22. Sun Y, Reynolds HM, Parameswaran B, Wraith D, Finnegan ME, Williams S, et al. Multiparametric MRI and radiomics in prostate cancer: a review. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2019 Mar;42(1):3–25. doi: 10.1007/s13246-019-00730-z. Epub 2019 Feb 14.
23. Mazurowski MA. Artificial Intelligence May Cause a Significant Disruption to the Radiology Workforce. *J Am Coll Radiol*. 2019 Aug;16(8):1077–1082. doi: 10.1016/j.jacr.2019.01.026. Epub 2019 Apr 8.
24. Rubin DL. Artificial Intelligence in Imaging: The Radiologist's Role. *J Am Coll Radiol*. 2019 Sep;16(9 Pt B):1309–1317. doi: 10.1016/j.jacr.2019.05.036.
25. Lalwani N, Shanbhogue KP, Jambhekar K, Jha S, Ram R, Itri JN, et al. New Job, New Challenges: Life After Radiology Training. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Mar;212(3):483–489. doi: 10.2214/AJR.18.20398. Epub 2019 Jan 30.
26. Yasaka K, Abe O. Deep learning and artificial intelligence in radiology: Current applications and future directions. *PLoS Med*. 2018 Nov 30;15(11):e1002707. doi: 10.1371/journal.pmed.1002707.

27. Mayo RC, Leung J. Artificial intelligence and deep learning - Radiology's next frontier? Clin Imaging. 2018 May-Jun;49:87-88. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.11.007. Epub 2017 Nov 16.
28. Kim DW, Jang HY, Kim KW, Shin Y, Park SH. Design Characteristics of Studies Reporting the Performance of Artificial Intelligence Algorithms for Diagnostic Analysis of Medical Images: Results from Recently Published Papers. Korean J Radiol. 2019 Mar;20(3):405-410. doi: 10.3348/kjr.2019.0025.
29. Jin C, Chen W, Cao Y, Xu Z, Tan Z, Zhang X, et al. Development and evaluation of an artificial intelligence system for COVID-19 diagnosis. Nat Commun. 2020 Oct 9;11(1):5088. doi: 10.1038/s41467-020-18685-1.
30. Kobayashi Y, Ishibashi M, Kobayashi H. How will "democratization of artificial intelligence" change the future of radiologists? Jpn J Radiol. 2019 Jan;37(1):9-14. doi: 10.1007/s11604-018-0793-5. Epub 2018 Dec 21.
31. Chen J, See KC. Artificial Intelligence for COVID-19: Rapid Review. J Med Internet Res. 2020 Oct 27;22(10):e21476. doi: 10.2196/21476.
32. ¿Hay déficit de especialistas médicos en Colombia? - Razón Pública [Internet]. 2018 [citado el 13 de junio de 2021]. Disponible en: <https://razonpublica.com/hay-deficit-de-especialistas-medicos-en-colombia/>
33. Huynh E, Hosny A, Guthrie C, Bitterman DS, Petit SF, Haas-Kogan DA, et al. Artificial intelligence in radiation oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Dec;17(12):771-781. doi: 10.1038/s41571-020-0417-8. Epub 2020 Aug 25.
34. Harrington SG, Johnson MK. The FDA and Artificial Intelligence in Radiology: Defining New Boundaries. J Am Coll Radiol. 2019 May;16(5):743-744. doi: 10.1016/j.jacr.2018.09.057. Epub 2018 Dec 7.
35. Albahri OS, Zaidan AA, Albahri AS, Zaidan BB, Abdulkareem KH, Al-Qaysi ZT, et al. Systematic review of artificial intelligence techniques in the detection and classification of COVID-19 medical images in terms of evaluation and benchmarking: Taxonomy analysis, challenges, future solutions and methodological aspects. J Infect Public Health. 2020 Oct;13(10):1381-1396. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.028. Epub 2020 Jul 1.
36. Keek SA, Leijenaar RT, Jochims A, Woodruff HC. A review on radiomics and the future of theranostics for patient selection in precision medicine. Br J Radiol. 2018 Nov;91(1091):20170926. doi: 10.1259/bjr.20170926. Epub 2018 Jul 5.
37. Benjamens S, Dhunoo P, Meskó B. The state of artificial intelligence-based FDA-approved medical devices and algorithms: an online database. NPJ Digit Med. 2020 Sep 11;3(1):118. doi: 10.1038/s41746-020-00324-0. PMID: 34508167.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Gabriela Puentes

gabriela.puentes@urosario.edu.co

ECOSISTEMAS DE SALUD EN PEDIATRÍA

Ledys Izquierdo, MD MSc¹⁻³, Alexandra Jiménez³

Resumen

Las inversiones tempranas en la salud, la educación y el desarrollo de los niños tienen beneficios que se acumulan a lo largo de la vida, para sus futuros hijos y para la sociedad en su conjunto. Las sociedades exitosas invierten en sus niños y protegen sus derechos, como es evidente en los países que aplican eficientemente las medidas sanitarias y económicas durante las últimas décadas. Sin embargo, muchas decisiones políticas todavía no dan prioridad a la inversión en la infancia ni la perciben como la base para mejoras sociales. Incluso, en los países ricos, muchos niños pasan hambre o viven en condiciones de pobreza absoluta, especialmente los que pertenecen a grupos sociales marginados, incluidas las poblaciones indígenas y las minorías étnicas. Además, muchos millones de niños crecen marcados por la guerra o la inseguridad, excluidos de recibir los servicios de salud, educación y desarrollos más básicos.

El modelo actual del sistema de salud colombiano es lineal y, por su diseño derrochador, con pocas oportunidades de aprender y mejorar. La necesidad de integrar los sistemas de salud y atención médica en una ecoestructura cohesiva permite que las empresas de atención médica se adapten, respondan y aprendan constantemente del ecosistema de salud. El desarrollo de una tecnología adecuada con sistemas de inteligencia artificial, mejorará la prestación de servicios de salud en la población de manera dinámica y receptiva para transformar la prestación de servicios de salud, que en el esquema actual opera como un sistema reactivo, y pasar a uno proactivo, en especial cuando se trata de la atención médica en pediatría.

Palabras clave: *Salud infantil; Internet de las cosas en pediatría; Inteligencia artificial (IA) en pediatría; Salud infantil de la población.*

1 MD, MSc. Departamento de Pediatría, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

2 Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

3 MD. Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

HEALTH ECOSYSTEMS IN PEDIATRICS

Abstract

Early investments in health, education and children's development have accrued benefits throughout life for its descendants and for communities as a whole. Successful societies invest in their children and protect their rights, as it is evident in countries that have efficiently implemented health and economic measurements over the past decades. However, many policy decisions still do not prioritize investment in children and do not perceive them as basis for social improvements. Even in rich countries, many kids face hungry or live in absolute poverty conditions, especially those belonging to marginalized social groups, including indigenous populations and ethnic minorities. In addition, many millions grow up scarred by war or insecurity, barred from health services, education and basic needs.

Colombian actual health system is linear and by its squander design, with few opportunities to learn and improve. The need to integrate health and healthcare systems into a cohesive eco-structure, allows healthcare companies to constantly adapt, respond and learn from health-care ecosystem. The development of an appropriate technology with Artificial Intelligence (AI) systems, will improve and transform dynamically health delivery services, shifting from a reactive system to a proactive one, especially when it comes to medical care in pediatrics.

Keywords: *Child health; Internet of things in pediatrics; Artificial intelligence (AI) in pediatrics; Population child health.*

Introducción

La tecnología puede permitir el desarrollo de un sistema de atención de la salud en constante aprendizaje, con una integración perfecta de la atención para cumplir con los elementos centrales de un ecosistema de salud, transformando la atención clínica del actual modelo lineal a uno continuo y en constante aprendizaje y mejora. La tecnología moverá la gestión de la salud de la población de una centrada en el hospital a una centrada en la vida de la población, en la que pacientes y población participan como socios activos para dar valor a este ecosistema de salud. (1)

La inteligencia artificial (IA) y el análisis predictivo pueden ayudar a dar propósito a datos financieros, a

proveedores de recursos médicos, a la utilización de medicamentos, al plan de vacunación, a la asignación de profesionales, a la demografía, entre otros. Además, la atención médica puede personalizarse y calibrarse según las necesidades y requisitos específicos e individuales. Permite a los médicos estimar los efectos de las intervenciones específicas en individuos y grupos en diversas poblaciones de pacientes y traducir estos hallazgos en estrategias impactantes para mejorar la salud general de los niños en el siglo XXI (1,2).

Este artículo se centra en la revisión de experiencias, datos y pruebas aplicadas en diferentes latitudes, utilizando la IA como metodología de base, enfocada a la salud de la población infantil. Se revisa la literatura actual y se comparte la evidencia práctica de Singapur,

donde las tecnologías actualmente disponibles permitieron el desarrollo de una “telealdea” digital para salud de los niños. Describe las prácticas con el papel del médico en la salud digital automatizada, usos potenciales y abusos relacionados con las implementaciones de la salud digital automatizada y la evaluación de los resultados de la IA en áreas de la pediatría como consulta externa, hogar, hospitalización y la aplicación de IA en cuidado intensivo pediátrico (UCIP). El artículo concluye describiendo cómo sería un ecosistema de salud de aprendizaje digital para la salud infantil.

Entorno digital para la salud infantil personalizada TELESALUD

La telesalud en pediatría es un concepto amplio que engloba teleconsulta, telediagnóstico, teletratamiento, telemonitorización y teleasistencia; y se basa en el uso de cualquier tecnología de la información que, enriquecida con datos, algoritmos o patrones, puede satisfacer las necesidades de salud de cada paciente (3,4). Pero no es solamente una herramienta de servicio individual, la telesalud, incluida la salud móvil (mHealth por sus siglas en inglés), puede monitorear las intervenciones en salud pública, facilitar espacios de colaboración y formación entre profesionales de la salud y muchas veces se comporta como un faro de opciones de autocuidado.

Lograr traspasar barreras geográficas, económicas, culturales y políticas, es un método eficaz para asegurar la equidad y aumentar el acceso a los servicios de salud, que se espera sean traducidos en resultados clínicos costo efectivos y mejoría de la experiencia de servicio del paciente; si la telesalud ofrece todas estas oportunidades, entonces, ¿Cuál es la razón de la resistencia para su adopción?

Por una parte, el modelo actual de salud es un **Modelo Lineal** y la atención está centrada en las instituciones de salud (IPS, EPS), con una información al pacien-

te fruto de unos pocos minutos de interacción, sin retroalimentación alguna, y con un fraccionamiento de datos. Por otra parte, la forma como se han mostrado algunas de las herramientas de la telesalud (por ejemplo, la teleconsulta), particularmente desde la pandemia COVID19, ha suscitado perspicacias respecto a si la relación médico paciente se fracciona o si exponer a comunidades con riesgo de exclusión digital a este tipo de servicios, en lugar de mejorar la calidad de vida lo que logra es ampliar la brecha de desigualdad. (5)

La primera tarea es no fraccionar los niños por patologías o especialidades (telecirugía, telecardiología, teleradiología) y verlos en un **Modelo Circular (modelo Singapur)** que involucre sus determinantes de salud particulares y colectivos, que brinde una continua y constante transferencia de información, que a su vez garantice análisis, aprendizaje y mejora continua, en la que el centro no sea la institución de salud, sino el paciente, que este sea un socio activo de su propio modelo de salud (1). La segunda es integrar todas las herramientas digitales para optimizar la atención: teleconsulta con uso de biosensores inalámbricos, resistentes, cómodos, *chatbots*, plataformas analíticas y comportamiento en redes. Estas acciones se logran sintetizar en la **Figura 1**.

Tener un modelo circular de atención, apalancándose en la monitorización en casa, proporciona datos en tiempo real mientras los pacientes hacen algunas otras cosas de su cotidianidad, (estudian, corren), esto además les brinda a las personas una sensación de poder sobre su propia salud y les permite familiarizarse con los datos, propender por el autocuidado y retroalimentar al personal de atención (5).

En suma, la telesalud, a través de los avances en las imágenes, la conectividad, y herramientas de decisión, proporcionan no solo información sobre la fisiología, en tiempo real, sino también sobre la condición emocional y social de los niños, que en lugar de deshu-



Figura 1. Modelo de atención en salud circular integrativo en el marco de la telesalud: Modelo centrado en el paciente y determinantes de salud con obtención de datos en tiempo real a través de tecnología de la información (chatbots, apps, redes, biosensores), que permita una atención personalizada (en casa, en las instituciones de salud) con una retroalimentación continua.

manizar como muchos temen cuando se habla de IA, brinda la oportunidad de ofrecer un trato más personalizado, de mejor calidad y sin duda más digno.

Papel del médico en la automatización digital- Medicina de precisión

Tal como lo dijo Sir William Osler “*Es mucho más importante saber qué tipo de paciente tiene una enfermedad, que qué tipo de enfermedad tiene un paciente*” (6). Los médicos no solo deben curar enfermedades, sino que deben abordar integralmente la salud infantil a través de acceso a registros de salud electrónicos (RSE) y herramientas del aprendizaje de máquinas (su acrónimo en inglés machine learning: ML), que permitan predecir la heterogeneidad de los datos entre hospitales, verificar valores atípicos, unificar la representación de pacientes y mejorar los modelos futuros (3), con una

atención más personalizada, respondiendo a las necesidades y requisitos específicos e individuales.

La medicina de precisión es una forma de personalizar la atención, usa la biología individual del paciente y brinda la posibilidad de adaptar las intervenciones de atención médica teniendo en cuenta las variaciones genómicas, edad, género, geografía, los antecedentes familiares, perfil inmunológico, metabólico, y la vulnerabilidad ambiental (6). En oncología pediátrica se han avanzado estudios farmacológicos e inmunológicos con el uso de la genómica y con secuenciación del exoma para estudio huella de niños con autismo. Sin embargo, la medicina de precisión no se limita solo al individuo, al utilizar “Big Data” se pueden establecer herramientas para estudio de los determinantes sociales de la salud, (7), dado que muchos de los factores ambientales, por ejemplo, pueden conducir a cam-

bios epigenéticos que perjudican a los niños, así como también estudiar polimorfismos genéticos pueden dar herramientas, resiliencia, lo que permite desarrollar estrategias para utilizar la medicina de precisión en el contexto de la adversidad social y para construir un ambiente cerebral mejor para cada niño.

El enfoque de prevención personalizado busca aprovechar la información desde múltiples fuentes, como estudios genéticos y de neurociencia, dispositivos (teléfonos inteligentes, unidades de GPS portátiles y herramientas de captura de datos electrónicos y tec-

nologías móviles), junto con los datos disponibles de los sistemas de atención (atención primaria, hospitalización), y educación,(8), para fusionar a través de una variedad de técnicas estadísticas de minería de datos, modelado predictivo y aprendizaje automático, las mejores decisiones en términos de prevención, diagnóstico y tratamiento para un paciente. Este es el denominado ecosistema digital de la salud infantil que se logra esquematizar en la **Figura 2**.

Algunas de las aplicaciones de la inteligencia artificial en pediatría se enuncian en el cuadro siguiente (**Tabla 1**):

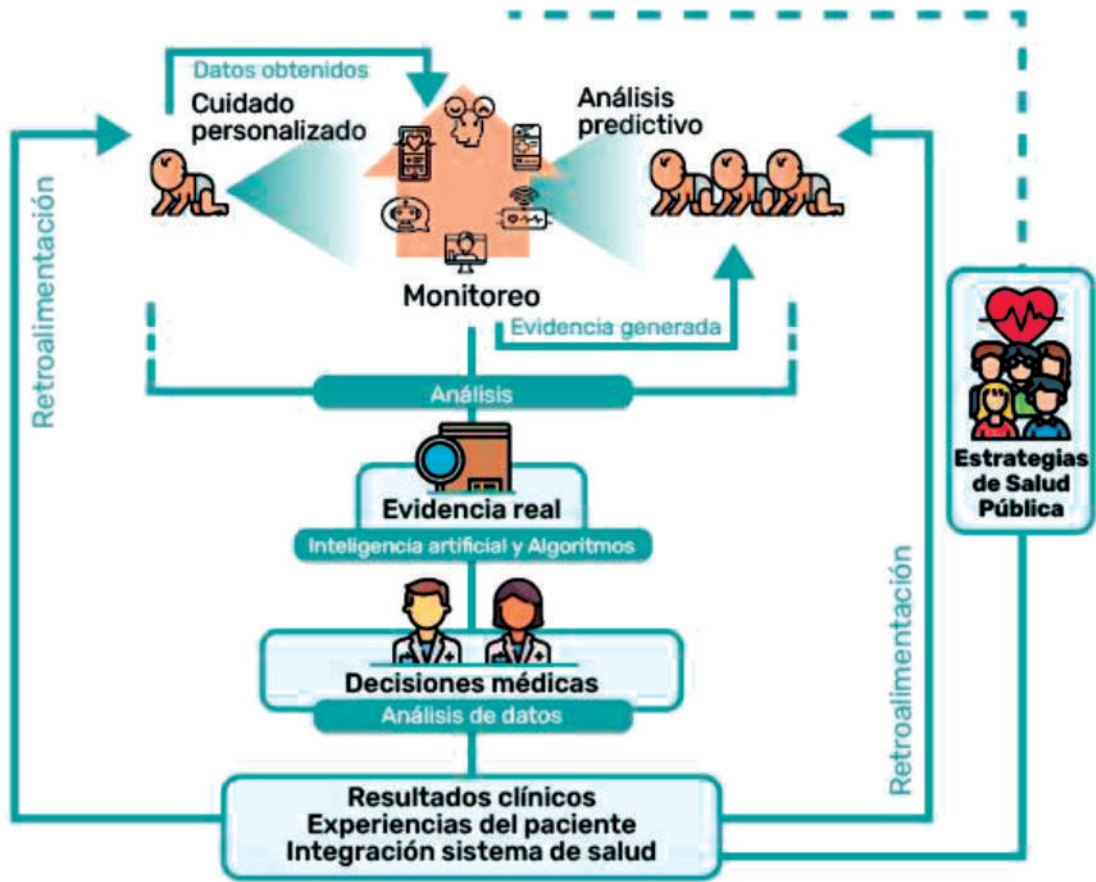


Figura 2. Ecosistema de Salud Pediatría: Sistema integrado que personaliza la atención del niño y su familia usando herramientas de tecnológicas digitales que logran evidencia en tiempo real y permite hacer análisis predictivos, que alimentan algoritmos de decisión médica para mejorar los resultados clínicos y la experiencia de atención del paciente articulando todo el sistema de salud.

Tabla 1. Aplicaciones de la IA en pediatría.

Esferas de Trabajo	Foco	Ejemplos de Aplicaciones Pediatría
Diagnóstico Médico <i>Precisión y disminución carga laboral</i>	Mapeo Cerebral	Predicción de la madurez cerebral infantil, conectividad funcional cerebral en prematuros.
	Reconocimiento de patrones	Predicción de convulsiones en niños con epilepsia. Cuantificar riesgo de trastornos de ansiedad en niños en edad preescolar
	Análisis imagen	Análisis EMG, ECG; radiografía TAC
	Oncología pediátrica	Genómica
Gestión Hospitalaria <i>Hospitales y redes de salud</i>	Sistemas de alerta	En urgencias puntuaciones Estratificación del riesgo: de apendicitis, la lesión cerebral traumática
	Transferencia Información	Historia Clínica Electrónica
	Costo efectividad	Farmacoeconomía
Autocuidado <i>Aplicaciones de salud digital para pacientes</i>	Social. Mejorar la interacción interpersonal, sentido de pertenencia y apoyo	Grupos de apoyo en redes Intervención en las redes sociales para dejar de fumar
	Cognitivo: Facilita la adquisición e intercambio de información	Aplicaciones (iso Android) Ingesta calórica, estilos de vida saludables, seguimiento diabetes, asma
	Emocional: Generación de respuestas emocionales que influyan directa o indirectamente en la salud y el bienestar	Tendencia redes sobre períodos de mayor interés en temas de suicidio y depresión
Salud Pública <i>Objetivos desarrollo sostenible</i>	Evaluación del riesgo de mortalidad y morbilidad	Gestión de datos de atención materna y perinatal
	Predicción y vigilancia de brotes de enfermedades	Teledetección y algoritmos de aprendizaje automático para caracterizar y predecir patrones de transmisión del virus del Zika
	Política y planificación sanitaria	Comprender las percepciones de los niños sobre su entorno (redes sociales, la voz y el mapeo de la comunidad) Programación políticas publicas

EMG: electro miografía; ECG: electrocardiograma; TAC: Tomografía Axial Computarizada.

Prevención

El ciberespacio de las redes sociales y el internet de las cosas pueden tender puentes y proporcionar soluciones e interfaces, incluso facilitar la creación de plataformas basadas en la evidencia. En su mayoría se evidencian servicios de prevención que enfrentan tres desafíos clave: la desconexión entre las herramientas

de salud digital y la atención clínica, las amenazas a la privacidad y seguridad y la dificultad para identificar productos de salud digital de alto valor sobre todo para adolescentes (2). La seguridad cibernética y la gobernanza de los datos debe mantener la confianza de la gente en cómo se almacenan, comparten y utilizan los datos, pero esa privacidad debe equilibrarse con el beneficio público, obtener acceso rápido a los datos de

interés en salud pública. Así mismo, los datos recopilados (genéticos, genómicos, demográficos, de salud atención, administrativos y patrones de uso de redes sociales), deben estar integrados para respaldar las políticas de planificación, de atención, mejora de la prestación de servicios y en las agendas de investigación en medicina de precisión y salud pública (9).

La IA particularmente en redes sociales para padres y adolescentes debe basarse en el principio de beneficencia, el desarrollo de contenido digital debe estar enfocado en las necesidades y no en crear herramientas para después descubrir qué hacer con esos datos. El uso incorrecto de las redes es perjudicial, puede acabar con la confianza de los usuarios, la sobrecarga de información imprecisa, exagerada, falsa, alimenta una vida complicada y desordenada, con graves problemas de invasión de la privacidad; (10,11) pero, llegaron para quedarse y adecuadamente encaminadas en un modelo global de atención en salud infantil son de una ayuda infinita, porque pasa de ver pacientes basados en evidencia “alta” de estudios clínicos (muchas veces realizados en países con condiciones de socioeconómicas y culturales muy diferentes al nuestro), a intervenir con evidencia que surge de la realidad *in vivo*, de sus familias, su información genética, observándolos en su día a día, sin desconocer sus determinantes, sus preferencias, sus pensamientos y sus emociones.

Inteligencia Artificial en UCIP

Desde los orígenes de la medicina intensiva hace ya más de 50 años, hasta la actualidad, se ha recorrido un largo camino y han cambiado muchas cosas. La Medicina Intensiva nació en respuesta a problemas concretos y se desarrolló de la mano de avances tecnológicos, pero en su mayoría de edad lo que la define es un cuerpo doctrinal y un conjunto de conocimientos más que una tecnología o una ubicación concreta. La

contribución científica que ha aportado en este tiempo, tanto en nuestro país como en el mundo, ha sido de gran magnitud, y la investigación clínica centrada en el paciente crítico debe continuar en el futuro, como condición indispensable para el desarrollo continuo de la especialidad y, lo que es más importante, para garantizar unos estándares cada vez de mayor calidad en la asistencia a los pacientes en estado crítico.

La demanda de cuidados intensivos ha crecido rápidamente, aunque por motivos distintos, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, y en los dos ámbitos se plantea la necesidad de dimensionar su campo de actuación con criterios de efectividad, eficiencia y equidad. En cualquier caso, la medicina intensiva ocupa en la actualidad un papel clave en el proceso asistencial de muchos pacientes. El presente y el futuro presentan retos que habrá que afrontar y oportunidades para un desarrollo de la especialidad acorde con las necesidades de la población.

Aplicaciones de IA en cuidado intensivo

Gran parte del trabajo en cuidados intensivos con IA se ha centrado en el análisis predictivo (12). Los modelos tienen como objetivo pronosticar el deterioro de los pacientes para que los médicos puedan identificar las poblaciones de pacientes en riesgo, determinar las pruebas que podrían ayudar a cambiar el curso de la enfermedad y definir las intervenciones que evitarán un posible deterioro. Las diferentes aplicaciones de IA se esquematizan en la **Figura 3**.

Se ha demostrado una mejora en la predicción de situaciones, tales como:

- La hipotensión, utilizando modelos avanzados de aprendizaje automatizado (AA) en entornos de cuidados intensivos. Estos modelos permiten la detección y la intervención hasta 15 minutos antes de un evento y se han generalizado para su

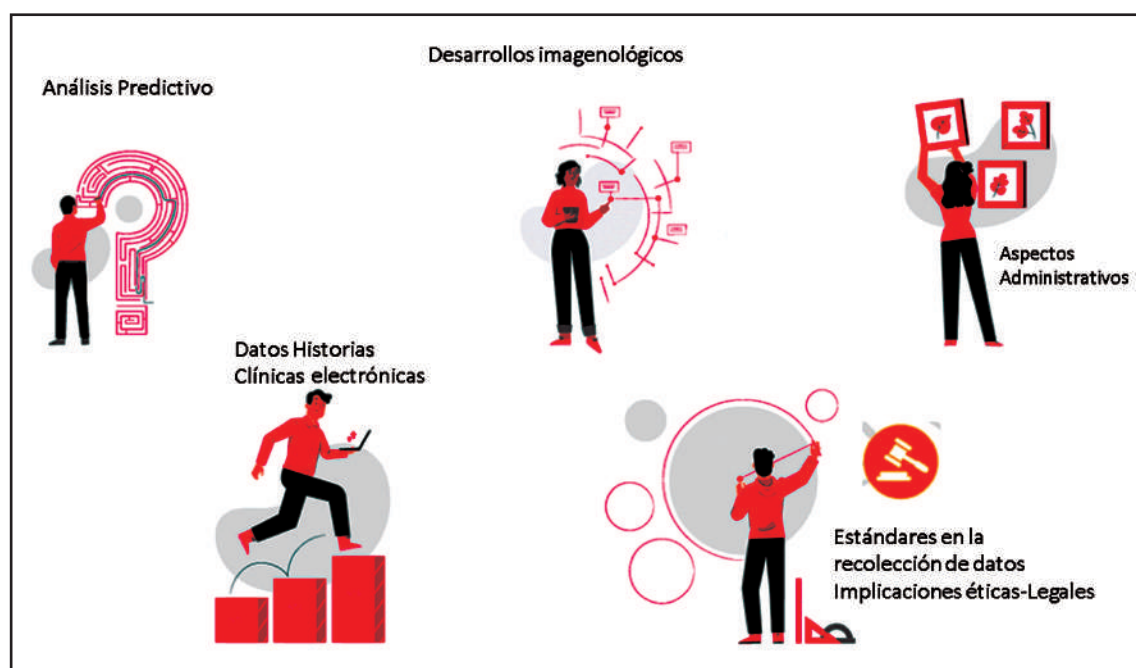


Figura 3. Diferentes Aplicaciones de IA en UCIP: áreas como análisis predictivo, desarrollos imagenológicos, aspectos administrativos, utilización de datos desde las historias clínicas electrónicas, implicaciones éticas y aspectos legales.

uso en el entorno clínico multicéntrico (13). También se han elaborado intervenciones terapéuticas predictivas para prevenir la hipotensión utilizando IA para la reanimación con líquidos. Al combinar modelos para la detección temprana de hipotensión y la intervención terapéutica, existe la posibilidad de prevenir o minimizar el deterioro del paciente y el desarrollo posterior de disfunción de órganos multisistémicos.

- La sepsis sigue siendo una de las mayores causas de mortalidad en la UCIP. Entre las aplicaciones algorítmicas novedosas para pacientes adultos y neonatos, que se han diseñado para la detección de la sepsis, se incluye la evaluación rápida de insuficiencia de órganos relacionada con la sepsis (qSOFA) y sepsis neonatal tardía, que se está probando en muchas instituciones. Los algoritmos de sepsis se vuelven más importantes debido al de-

sempeño de las medidas básicas de sepsis aplicado principalmente a través de Historias Clínicas Electrónicas (HCE), estos modelos interpretables pueden predecir la sepsis de 4 a 12 horas antes del reconocimiento clínico (14). Sin embargo, muchos de estos modelos carecen de especificidad para la sepsis y terminan detectando pacientes que simplemente están más enfermos que otros. Su principal utilidad puede ser la clasificación, el manejo de pacientes y la participación acelerada de los equipos de respuesta rápida, todo lo cual puede ayudar a prevenir un deterioro inminente. Los modelos de aprendizaje de máquinas (ML su sigla en inglés Machine Learning) también pueden ayudar en la predicción de infecciones adquiridas en el hospital, y han demostrado una predicción con una precisión razonable y están siendo utilizados por expertos en prevención de infecciones

- para orientar las intervenciones a los pacientes de alto riesgo (15).
- En la ventilación mecánica prolongada es útil la predicción para el uso de traqueostomía, destete del ventilador y rehabilitación (16). El uso de IA para identificar pacientes que requerirán más de 7 días de ventilación mecánica y la utilización de redes neuronales para crear un modelo de predicción de extubación, ha mostrado una precisión del 80%, en comparación con el método tradicional que utiliza el índice de respiración rápida y superficial (17). Estos avances son aplicados en la población de adultos.
 - En cuidados Neurointensivos, la IA también se ha implementado para realizar una evaluación precoz y precisa del riesgo de convulsiones en pacientes críticamente enfermos.
 - Un modelo de predicción de paro cardíaco en pediatría fue realizado por el grupo de Curtis E. y colaboradores (18), quienes desarrollaron un modelo de predicción de paro cardíaco mediante análisis de tendencias de series de tiempo, utilizando un algoritmo de máquina de soporte vectorial que logró un rendimiento bueno, aunque el modelo final carecía de la especificidad necesaria para la aplicación clínica, ellos demostraron cómo la información de los datos de series de tiempo, puede ser utilizados para aumentar la precisión de la predicción clínica utilizada en este modelo.
 - Los dispositivos “wearables” y sensores portátiles en UCIP han mostrado cómo la capacidad de seguimiento continuo de los parámetros fisiológicos, pueden proporcionar al paciente estrategias de atención para mejorar los resultados y reducir los costos en la atención médica de pacientes con patologías cardíacas (12). También se han empleado estos dispositivos con patologías neurológicas en pacientes adultos como enfermedad de Parkinson, para mejorar las valoraciones cualitativas y subjetivas tradicionales realizadas o la interpretación humana.
 - La mortalidad es un resultado común en los estudios médicos, y las capacidades de predicción relacionadas con ella se han estudiado ampliamente utilizando AA y Procesamiento de Lenguaje Natural (PNL) (19). El uso de PNL permite la inclusión de notas clínicas tradicionalmente difíciles de usar, y demostraron la capacidad de utilizar datos no estructurados como notas clínicas y términos como “mal pronóstico”, mediante el uso de diversas técnicas de PNL. Usando redes neuronales, se ha logrado construir algoritmos de clasificación para identificar los términos más importantes en las notas del médico que luego se pueden usar en la construcción de modelos de AA para predecir resultados como la mortalidad en la UCI quirúrgica. Estos modelos aplicados a pacientes en la UCI, han demostrado que superan a los sistemas de puntuación tradicionales como APACHE y SOFA (12, 19). Este tipo de modelos no solo se han centrado en la precisión de la predicción, sino que también ha intentado generar predicciones más tempranas por horas utilizando datos multimodales. Una vez más, los beneficios de estos modelos residen en la clasificación, la intervención temprana y la recomendación de tratamiento adecuado para minimizar el riesgo en el paciente y la prestación de una atención rentable.
 - Las puntuaciones (en inglés “Score”), mediante la utilización de AA proporcionan una forma más rentable de realizar investigaciones que pueden ir desde ser retrospectivas, hasta la construcción de modelos que pueden proporcionar orientación en tiempo real o prospectiva a los médicos (20). El aprovechar información significativa de los datos de HCE es costoso, puede tener un valor limitado y se utiliza principalmente para el análisis de investigación retrospectiva. Estas puntuaciones se basan en valores “instantáneos” recopilados durante el período inicial posterior al ingreso en la UCIP. Estas puntuaciones estáticas no se adaptan a la progresión clínica del paciente crítico y ofrecen poca ayuda para el tratamiento de pacientes

individuales (12). Las herramientas para la estratificación del riesgo deben ser precisas y generalizables, intervenciones que contribuyen con la identificación oportuna de los pacientes para facilitar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos con la intención de mejorar los desenlaces clínicos y resultados. Sin embargo, la población blanco está limitada usualmente a sujetos de prueba generalmente sanos u obtenidos a partir del entorno de urgencias, lo que limita su reproducción en escenarios de alta complejidad incluyendo el cuidado intensivo. Por el momento, el rápido desarrollo de la AA, junto con la riqueza de los datos derivados de la monitorización exhaustiva del paciente ingresado en cuidado intensivo (UCI), ofrece oportunidades sin precedentes para facilitar el desarrollo de escalas con puntuaciones que facilitan la predicción de complicaciones, desenlaces clínicos y morbilidad.

- **Desafíos en la analítica.** De los datos de la UCIP, incluida la diversidad y complejidad patológicas y la amplia gama de edades y etapas de desarrollo, se prevé que se aborden mediante la implementación de modelos predictivos innovadores.

Muchos de estos modelos predictivos diseñados hasta el momento, pueden mostrar un alto rendimiento para la predicción, pero muchos de ellos se ven limitados por la falta de validación externa y no han sido aún aplicados en la práctica de un entorno del mundo real. Los resultados preliminares de estos modelos requieren de un mayor refinamiento con respecto a los elementos de datos, extracción, procesamiento y operación con falsas alarmas aceptables.

Imágenes

La ecografía a la cabecera del paciente en UCIP, utilizada para la evaluación de la función cardíaca, el estado del volumen y el manejo de vasopresores/inotrópicos, ha sido testigo de una utilización cada vez mayor en la atención de pacientes críticamente enfermos. Se han desarrollado modelos de aprendizaje profundo,

que pueden permitir una clasificación rápida y precisa de la anatomía cardíaca en ecocardiogramas (21). Es probable que innovaciones como estas impulsen a los médicos a una nueva era de integración mejorada de diversas técnicas de imagen para generar métodos diagnósticos y tratamientos más precisos.

Hay mucha promesa en la utilización de IA con metodologías como AP para la interpretación de imágenes biomédicas automatizadas o aumentadas en áreas como radiología, patología, dermatología, oftalmología y cardiología (12). AA puede ser usada para un número de aplicaciones en radiología incluyendo la detección de la enfermedad, segmentación de la lesión, y cuantificación de la lesión. En diversos campos de análisis de imágenes médicas, incluyendo a médicos no radiólogos, la utilización de técnicas de AA puede llegar a diagnosticar enfermedades a través de imágenes al nivel del médico experto.

Dispositivos inteligentes

La administración y titulación de la medicación es un componente clave de la atención del paciente en la UCI y requiere una gran cantidad de recursos clínicos. Existen bombas inteligentes para la titulación de medicamentos y estos dispositivos se pueden utilizar aún más por su capacidad para proporcionar una gestión de circuito cerrado (22). En el futuro, es de esperar que una mayor utilización de infusiones de circuito cerrado disminuya el trabajo manual y, al mismo tiempo, mejore la consistencia en la administración del fármaco en estado estable. Los modelos que utilizan el aprendizaje no supervisado se han probado para aplicaciones clínicas, incluido el uso en la administración de fármacos vasopresores en la UCI (12).

Administrativa

La clasificación de los servicios de urgencias es una tarea complicada e incluye la identificación de pacientes de alto riesgo que necesitan ser admitidos de inmedia-

to en la UCI. Se han desarrollado modelos de IA que pueden ayudar a clasificar a los pacientes traumatizados y, por lo tanto, a la utilización adecuada y oportuna de los recursos. De manera similar, se ha postulado la identificación de cohortes de pacientes con necesidades clínicas similares para proporcionar un marco para futuras innovaciones organizativas en la UCI y proporcionar una mejor atención rentable (23).

Investigación y educación

Se ha generado una investigación considerable en todas las áreas de la IA gracias a la disponibilidad del conjunto de datos MIMIC-III (12). Este conjunto de datos de código abierto específico de la UCI ha fomentado el desarrollo de algoritmos de aprendizaje automático innovadores en toda la ciencia del aprendizaje automático y ha permitido a los investigadores clínicos que utilizan la PNL procesar datos no estructurados, como notas clínicas.

La IA en la educación médica está todavía en su infancia, pero incluye aplicaciones en la evaluación de la técnica quirúrgica mediante visión por computadora, uso en la creación de centros de simulación más inteligentes y apoyo a la toma de decisiones clínicas. Todos los modelos que se han creado tienen algún elemento de una falta de interpretación básica, que es un problema importante para la implementación. Como mínimo, se requiere familiaridad con el vocabulario AA y comprensión básica de la metodología para comprender este campo en crecimiento (12). En el futuro, es probable que se requiera una comprensión básica de la IA y sus aplicaciones en la práctica clínica y, por lo tanto, será parte de los planes de estudio educativos facilitar una mejor comprensión, interpretación e implementación.

Desafíos

Los desafíos relacionados con las aplicaciones de la IA en cuidados intensivos son similares al resto de la atención médica e incluyen los relacionados con la tecnología en sí, los aspectos de implementación y la adopción

general. También se recomienda precaución, ya que la rápida adopción de modelos de IA en el cuidado de la salud puede tener consecuencias no deseadas.

Acceso y calidad de los datos

El almacenamiento y el acceso a los datos sigue siendo un desafío importante, y las HCE en sí mismas pueden ser una limitación. Los sistemas de registro de datos en tiempo real y de almacenamiento a largo plazo tienden a estar secuestrados dentro de los sistemas EMR y la integración desde estos sistemas puede ser ardua y costosa para las entidades que recopilan los datos en primer lugar. Estas limitaciones existen para desalentar los cambios en las HCE y facilitar más compras a los proveedores (24). El costo del almacenamiento y la potencia computacional ha ido disminuyendo, especialmente con la disponibilidad de computación en la nube compatible con la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico a nivel de red local o externa, lo que permite que el mantenimiento de bases de datos sea una estrategia manejable y rentable en general para grandes empresas y pequeñas operaciones clínicas. Los costos se pueden reducir aún más uniéndose a colaboraciones de datos clínicos. Los datos faltantes y los conjuntos de datos pequeños plantean desafíos adicionales, pero las técnicas en evolución en la imputación de datos han demostrado cierto éxito para superarlos. La variabilidad en la calidad de los datos puede ser una limitación significativa para el diseño, la generalización y la implementación de aplicaciones. La revisión y validación de los datos de origen, su aplicabilidad para el propósito definido y el uso de técnicas de aprendizaje automático multimodales pueden ayudar a resolver algunos de los desafíos de calidad de los datos.

Escalabilidad, generalización e interpretación

Se han expresado preocupaciones acerca de que la IA alcance un “pico de sus expectativas infladas”, que podría ir seguido de una “meseta de productividad” (12,

25). Los períodos de estancamiento han ralentizado la progresión de la IA en el pasado, especialmente entre 1974-1980, que fue testigo del retroceso de la financiación de la IA debido a que no se cumplieron las elevadas expectativas, y durante 1987-1993, cuando los sistemas frágiles y las máquinas y los lenguajes de propósito especial paralizaron las aplicaciones comerciales de AI. Gran parte del trabajo se ha llevado a cabo mediante la explotación de conjuntos de datos limitados utilizando algunos de los modelos de ML simplistas basados en regresiones, lo que generó grandes expectativas (26). Se pueden esperar ganancias modestas al mejorar el uso de modelos similares con alguna variación, pero posiblemente se obtenga mucho más mediante la comprensión y la aplicación de modelos complejos en conjuntos de datos más diversos. La colaboración con expertos en el campo de la IA será fundamental para impulsar su uso en el cuidado de la salud al siguiente nivel.

La introducción de nueva ciencia es una presencia lenta pero constante en la medicina. Uno de los desafíos para el despliegue de algoritmos de IA en cuidados intensivos es la posibilidad de adoptar estos modelos como nueva evidencia, modalidades de diagnóstico y opciones de tratamiento. La mayoría, si no todos, de los algoritmos de IA contienen algún elemento de falta de interpretación, lo que deja a los médicos sin resolver a la hora de implementar un sistema de “caja negra” en la atención de los pacientes. Es posible que la evidencia no sea sustancial o no esté disponible después del desarrollo, lo que hace que los algoritmos y sus usuarios potenciales se sientan vulnerables. La creación de modelos interpretables que pudieran derivar información detallada para resultados prácticos, específicos y orientados a tareas sería un paso importante para lograr la aceptación de los médicos.

Rentabilidad

Existe la preocupación de que el desarrollo y el uso indiscriminados de algoritmos de IA puedan conducir

a un sobrediagnóstico y pruebas innecesarias. Algunos de los primeros modelos han demostrado que la IA es eficaz para disminuir las pruebas innecesarias y predecir posibles ahorros de costos significativos (27). Dado que persisten los riesgos de uso inadecuado, los modelos de IA deben probarse rigurosamente para su implementación clínica. Estos modelos deben mantenerse en un alto nivel de validación y regulación de la atención médica, ya que las vidas de los pacientes están en juego.

Implicaciones legales y éticas

Seguridad de datos

Las preocupaciones sobre la privacidad de los datos y la seguridad de los modelos de inteligencia artificial han surgido en los últimos años. Las regulaciones, por ejemplo, la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de los Seguros de Salud, siempre afectarán la forma en que se accede y se utilizan los datos de atención médica a medida que evolucionan nuevas fuentes de datos y se forman nuevas colaboraciones (28). Comprender el marco regulatorio es la única forma de avanzar para la investigación y el desarrollo continuos.

Responsabilidad médica

Existen preocupaciones sobre la responsabilidad médica en torno al uso de estos algoritmos. Dependiendo del nivel de apoyo a la toma de decisiones proporcionado por estas herramientas de software, el riesgo de un diagnóstico y/o manejo incorrecto puede distribuirse entre los médicos y el licenciario del software (29).

Algoritmos falaces

Existe un riesgo existencial de que estos algoritmos tengan una arquitectura que pueda transformarse con el tiempo o que no cambie ni se actualice con la evolución de la práctica clínica. Estos son escenarios

igualmente peligrosos que serán perjudiciales directa e indirectamente para el propósito de su entrega. Hay muchas preguntas sin respuesta a este respecto, que no es probable que se respondan hasta que las aplicaciones rigurosamente probadas se integren a los entornos clínicos. ¿Se pueden poner inadvertidamente datos identificables a disposición de fuentes externas? ¿Cuán vulnerables serán estos modelos a influencias malintencionadas externas, no intencionadas o intencionadas? Hay que considerar estas posibilidades (12,28).

Conclusiones

A pesar del entusiasmo por explorar el potencial de la IA y su apoyo en la toma de decisiones en entornos clínicos, existen limitantes que abarcan desde problemas éticos en la elaboración de algoritmos, seguridad en términos de las bases de datos y de información clínica reservada, restricciones económicas que impiden la inversión óptima en investigación, innovación y desarrollo y, la creación de mecanismos y criterios de estandarización de la información, entre otros. Un ecosistema, es en el fondo, un medio de perfeccionamiento del sector de la salud, con información completa y procesable a diferentes niveles del sistema, que permite adoptar la mejor predicción, es decir, la mejor decisión, con el mejor enfoque y propósito único, el paciente.

Referencias

1. Chong NK, Chu Shan Elaine C, de Korne DF. Creating a Learning Telemedicine and Automated Digital Child Health Ecosystem. *Pediatr Clin North Am.* 2020 Aug;67(4):707-724. doi: 10.1016/j.pcl.2020.04.016. Epub 2020 Jun 19.
2. Wong CA, Madanay F, Ozer EM, Harris SK, Moore M, Master SO, Moreno M, Weitzman ER. Digital Health Technology to Enhance Adolescent and Young Adult Clinical Preventive Services: Affordances and Challenges. *J Adolesc Health.* 2020 Aug;67(2S):S24-S33. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.10.018.
3. Jessica Macwilliam, Iain Hennessey, Gavin Cleary, Telemedicine: improving clinical care and medical education in paediatrics, Paediatrics and Child Health, 2021, ISSN 1751-7222, <https://doi.org/10.1016/j.paed.2021.07.004>.
4. Hsing JC, Wang CJ, Wise PH. Child Health and Telehealth in Global, Underresourced Settings. *Pediatr Clin North Am.* 2020 Aug;67(4):773-781. doi: 10.1016/j.pcl.2020.04.014.
5. Scott R, Mars M. Telehealth in the developing world: current status and future prospects. *Smart Homecare Technol Telehealth* 2015;25. <https://doi.org/10.2147/shtts.75184>
6. Bohr A, Memarzadeh K. The rise of artificial intelligence in healthcare applications. *Artificial Intelligence in Healthcare.* 2020:25-60. doi: 10.1016/B978-0-12-818438-7.00002-2. Epub 2020 Jun 26.
7. Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision Medicine from a Public Health Perspective. *Annu Rev Public Health.* 2018 Apr 1;39:153-168. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040617-014158. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29166244.
8. August GJ, Gewirtz A. Moving Toward a Precision-Based, Personalized Framework for Prevention Science: Introduction to the Special Issue. *Prev Sci.* 2019 Jan;20(1):1-9. doi: 10.1007/s11121-018-0955-9.
9. Schwalbe N, Wahl B. Artificial intelligence and the future of global health. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1579-1586. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30226-9.
10. Riu R, Gupta S, Patel P. The Application of the Principles of Responsible AI on Social Media Marketing for Digital Health. *Inf Syst Front.* 2021 Sep 13:1-25. doi: 10.1007/s10796-021-10191-z. Epub ahead of print.
11. Clark H, Coll-Seck AM, Banerjee A, Peterson S, Dalglish SL, Ameratunga S, et al. A future for the world's children? A WHO-UNICEF-Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):605-658. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32540-1. Epub 2020 Feb 19.
12. Mathur P, Burns ML. Artificial Intelligence in Critical Care. *Int Anesthesiol Clin.* 2019 Spring;57(2):89-102. doi: 10.1097/AIA.0000000000000221
13. Celi LA, Hinske LC, Alterovitz G, et al. An artificial intelligence tool to predict fluid requirement in the intensive care unit: a proof-of-concept study. *Crit Care.* 2008;12:R151.
14. Nemati S, Holder A, Razmi F, et al. An interpretable machine learning model for accurate prediction of sepsis in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46:547-553.
15. Motzkus CA, Lilly CM. Accountability for sepsis treatment: the SEP-1 core measure. *Chest.* 2017;151:955-957.
16. Parreco J, Hidalgo A, Parks JJ, et al. Using artificial intelligence to predict prolonged mechanical ventilation and tracheostomy placement. *J Surg Res.* 2018;228:179-187.
17. Kuo HJ, Chiu HW, Lee CN, et al. Improvement in the prediction of ventilator weaning outcomes by an ar-

- tificial neural network in a medical ICU. *Respir Care*. 2015;60:1560–1569.
18. Kennedy CE, Aoki N, Mariscalco M, Turley JP. Using Time Series Analysis to Predict Cardiac Arrest in a PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Nov;16(9):e332-9. doi: 10.1097/PCC.0000000000000560.
 19. Weissman GE, Hubbard RA, Ungar LH, et al. Inclusion of unstructured clinical text improves early prediction of death or prolonged ICU stay. *Crit Care Med*. 2018;46:1125–1132.
 20. Delahanty RJ, Kaufman D, Jones SS. Development and evaluation of an automated machine learning algorithm for in-hospital mortality risk adjustment among critical care patients. *Crit Care Med*. 2018;46:e481–e488.
 21. Madani A, Arnaout R, Mofrad M, et al. Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning. *NPJ Digit Med*. 2018;1:6.
 22. DeJournett L, DeJournett J. In silico testing of an artificial-intelligence-based artificial pancreas designed for use in the intensive care unit setting. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10:1360–1371.
 23. Vranas KC, Jopling JK, Sweeney TE, et al. Identifying distinct subgroups of ICU patients: a machine learning approach. *Crit Care Med*. 2017;45:1607–1615.
 24. Cismondi F, Fialho AS, Vieira SM, et al. Missing data in medical databases: impute, delete or classify. *Artif Intell Med*. 2013;58:63–72.
 25. Liu VX. Toward the “Plateau of Productivity”: enhancing the value of machine learning in critical care. *Crit Care Med*. 2018;46:1196–1197.
 26. Mehta N, Devarakonda MV. Machine learning, natural language programming, and electronic health records: the next step in the artificial intelligence journey? *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2019.e1–2021.e1.
 27. Cismondi F, Celi LA, Fialho AS, et al. Reducing unnecessary lab testing in the ICU with artificial intelligence. *Int J Med Inf*. 2013;82:345–358.
 28. McLennan S, Shaw D, Celi LA. The challenge of local consent requirements for global critical care databases. *Intensive Care Med*. 2018. [Epub ahead of print].
 29. Karnik K. FDA regulation of clinical decision support software. *J Law Biosci*. 2014; 1:202–208.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Ledys M. Izquierdo
llizquierdo@unal.edu.co

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN SALUD: PERSPECTIVA LOCAL Y REGIONAL

Alexandra Jiménez¹

Resumen

América Latina, requiere mejorar la calidad de sus servicios de salud, apalancada en soluciones innovadoras, dentro de las cuales se encuentran las tecnologías de información y comunicación; sin embargo estas, al igual que la inteligencia artificial, no están exentas de operar con las desigualdades existentes en la región, en términos de ingreso, género, edad y la condición étnico-racial. A pesar del crecimiento en el uso de la banda ancha de 917% entre 2010 y 2016, América Latina y el Caribe (ALC) tiene un tráfico de datos móviles siete veces menor que el tráfico de Asia y el Pacífico. Sin embargo, tiene muchas oportunidades de crecimiento, particularmente por el compromiso de los gobiernos, organizaciones y otros actores privados de la región que han procurado la adopción de planes de transformación digital que den respuesta a la necesidades sectoriales, estando Colombia en el análisis de varios de estos estudios categorizado como un país con enormes ventajas, pero también con necesidades urgentes por resolver, como la adecuada interoperabilidad y la asimetría en la provisión de servicios de salud entre zonas urbanas y rurales. La multidisciplinariedad y la multisectorialidad se evidencian como herramienta fundamental en la transformación tecnológica de América Latina y el Caribe donde el sector público, el privado y la academia deben trabajar conjuntamente a la luz de la generación de valor, ciberseguridad y ética en el manejo de datos.

Palabras clave: *Latinoamérica y el Caribe; servicios de salud; innovación; inteligencia artificial.*

.....
¹ MD. MSc. Pediatra Intensivista, especialista en alta gerencia, miembro de Alpocrates.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN HEALTHCARE: LOCAL AND REGIONAL PERSPECTIVE

Abstract

Latin America needs to improve the quality of its healthcare services, promoting innovative solutions in information and communication technologies, among others. However, as in artificial intelligence, these technologies are not exempt from certain operation pitfalls, bearing in mind the existing inequalities in the region in terms of income, gender, age, and ethnic-racial status. Despite growth in broadband usage of 917% between 2010 to 2016, Latin America and the Caribbean have seven times less mobile data traffic than Asia-Pacific. However, there are many growth opportunities, mainly due to the commitment of governments, organizations, and other private stakeholders in the region, who have sought the adoption of digital transformation plans that respond to sectoral needs, with Colombia being catalogued in the analysis of several of these studies as a country with enormous advantages, but with several challenges that urgently need to be solved such as the lack of interoperability, and the asymmetry in the provision of health services between urban and rural areas. Multidisciplinarity and multisectoriality are evidenced as a fundamental tool in the technological transformation of Latin America and the Caribbean, where the public, private and academic sectors must work together investing in value generation with cybersecurity and ethics in data management

Keywords: *Latin America and the Caribbean; Health service; Innovative; Artificial intelligence.*

Introducción

América Latina requiere mejorar la calidad de sus servicios de salud, apalancándose en soluciones innovadoras, dentro de las cuales se encuentra las tecnologías de información y comunicación; el reto de disminuir las inequidades en salud, de tener una perspectiva global de las necesidades de la población que integre los determinantes sociales y propenda por la igualdad y la equidad regional, no puede dar la espalda a la inteligencia artificial; el presente y el futuro de la salud está en saber caminar en brazos de gigantes (2). Sin embargo, el mundo digital no está exento de operar con las desigualdades existentes en la región, en términos de ingreso, género, edad y condición

étnico-racial o territorio. Es por esto que dentro de los objetivos que plantea la Agenda 2030 para Latinoamérica y el Caribe, el reto está en profundizar el desarrollo y explotación de las nuevas tecnologías en forma global, es decir, donde “nadie se quede atrás”, lo que implica una mayor inversión económica, una voluntad política real y persistencia en el camino de la transformación digital (2).

Inteligencia artificial en Latinoamérica y el Caribe (LAC)

El desarrollo regional es asimétrico en términos económicos y sociales y la incorporación de la tecnología en salud. Mientras existen gigantes en la región como

Brasil, México o Uruguay, existen otros países como El Salvador, que está muy por debajo del promedio regional. Para conocer el panorama LATAM y del Caribe es necesario no solo saber cuánto se invierte en salud, sino que porcentaje de esos rubros están destinados a la investigación y cuáles retos existen en términos de percepciones, creencias y barreras de cada uno de los actores del sistema.

La inteligencia artificial en salud no puede abordarse como elemento único, es más, está inmersa a nivel multisectorial con doble papel, por un lado hace parte de las tecnologías de información y comunicación, y por otro es una herramienta fundamental para la innovación, que abre el mundo a nuevas posibilidades para generar atención centrada en la persona, mejorar flujos de información, garantizar interoperabilidad de datos entre otras. Por ello, el Banco Interamericano de

Desarrollo (BID) y C Minds, en el marco de la iniciativa fAIr LAC, realizaron un informe que muestra un primer diagnóstico de los avances logrados por los países de América latina y el Caribe en el uso de la IA al servicio del bien social (3).

Se realizó una selección de 12 países de América Latina y el Caribe, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Paraguay, Perú, República Dominicana, Trinidad y Tobago, y Uruguay, a través de 21 criterios para evaluar en ellos el nivel de madurez digital, el índice de datos abiertos, y avances logrados en materia de IA (**Figura 1**).

Se encontraron grandes avances en términos de gobernanza, estando Uruguay a la cabeza de las estrategias gubernamentales, Brasil y México como cabezas de los 12 países; análisis en términos de innovación y em-

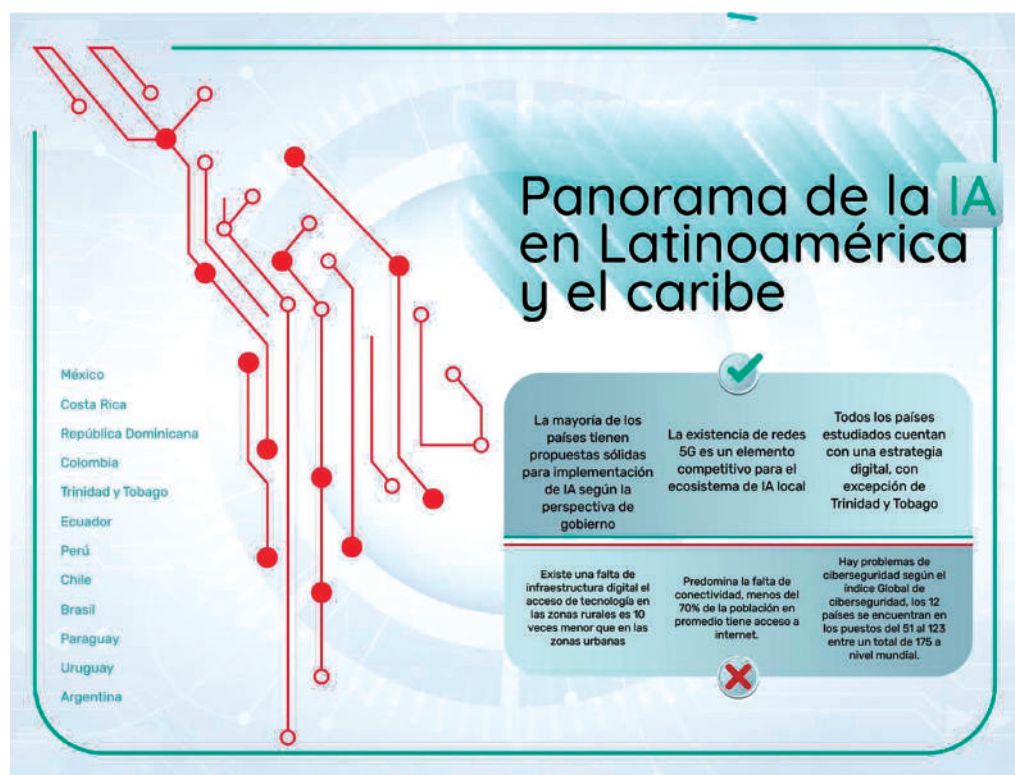


Figura 1. Banco Interamericano de Desarrollo: resumen de las oportunidades y desafíos como región.

prendimiento, el desarrollo es asimétrico entre los países, sin embargo, como región existen oportunidades de crecimiento digital que están supeditadas a falta de conectividad y muchos adelantos sectoriales privados y públicos aún en proceso (3).

Falta de conectividad

En la región es evidente que mientras hubo un crecimiento en el uso de la banda ancha de 917% entre 2010 a 2016, con un aumento de 4 veces más en el número de suscriptores, es decir 3.750% en el mismo período, América Latina y el Caribe sigue siendo la región con menor tráfico de datos móviles del mundo con un promedio de 449 terabytes por mes, lo que es siete veces menor que el tráfico de Asia Pacífico. La región presenta un rezago en la adopción de tecnologías digitales avanzadas en los procesos productivos. México y Brasil superan individualmente a todo el resto de Sudamérica, aunque están muy por debajo de Estados Unidos, China, Japón, la República de Corea y Alemania (2).

Sin embargo, está siendo atractiva para los inversionistas según la Asociación for Private Capital Investment in Latin America (LAVCA), en 2018 se invirtió en ALC, un capital de alrededor de USD 1,98 mil millones, dividido así: Brasil (55,9%), México (20,5%), Chile (10,6%), Argentina (4,1%) y Colombia (4,1%) (4). El sector de la salud ocupa el segundo lugar entre los que más concentran actividad de empresas con un alto nivel de especialización en IA en América Latina (17%) (5). Particularmente, los desarrollos se dan en materia de eficiencia y atención médica, investigación y desarrollo, y también en seguros de salud.

Ética de la IA

A finales de 2019 se había registrado la existencia de más de 90 documentos sobre principios de IA publicados por gobiernos, empresas y otros actores, cada país

ha optado por acoger uno o varios documentos sin que exista un consenso y por supuesto mucho menos una regulación o retroalimentación de los problemas éticos en la implementación de IA (6). Los principios de la OCDE fueron acogidos por 42 países incluyendo siete de ALC (7): Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México y Perú; y BID, bajo su iniciativa fAIr LAC, cuenta con un grupo de personas expertas del ámbito regional dedicado a desarrollar diversas herramientas para el uso responsable de la IA. América Latina y el Caribe está aún en una etapa temprana en el desarrollo de guías, protocolos, evaluaciones, marcos regulatorios y procesos de vigilancia, siendo Uruguay el país que ha realizado el mayor número de avances formales en la materia (8,18).

Percepciones

Grupo BID y C Minds, con el apoyo de varios aliados, lanzaron la primera encuesta regional abierta de IA para el bien social, con la percepción de 225 participantes, encontrando que el 58% de la muestra percibe que las organizaciones de la sociedad civil y otras dedicadas a generar impacto social están considerando muy poco, o poco, el uso de la IA para cumplir sus metas, un 62% piensa que el tema de la ética de la IA está ausente del debate público o figura poco, siendo la privacidad y la seguridad del usuario, con un 56%, seguidos por fiabilidad y seguridad del sistema, con 37% los temas que más se preocupan, pero sorprendentemente más del 70% de los participantes no conoce un ejemplo de un caso de uso implementado de IA para el bien social en ALC (9).

Panorama Colombiano en Inteligencia Artificial

Colombia es reconocida como un país proactivo y visionario en materia de inteligencia artificial, que ha realizado un trabajo arduo en construcción de una gobernanza para la IA y que tiene como reto su adecua-

da implementación y la materialización de sus principales compromisos.

A nivel mundial Colombia ocupa el puesto número 48 en el Global AI Index Tortoise (10) y fue seleccionado por la ICDR del Gobierno canadiense y Oxford Insights como un una Estrella Ascendente en la Inteligencia Artificial, reconociendo a Colombia como líder en la región en materia de políticas nacionales e iniciativas que usen esta tecnología (11) (Figura 2).

Los 12 países estudiados presentan distintos niveles, estando Uruguay, Colombia, Argentina, Chile y México con bases sólidas para desarrollar esta implementación. La academia es clave para fortalecer programas de formación de talento especializado e incorporar carreras relacionadas con la IA y el apoyo a la sociedad civil desde la perspectiva del ecosistema emprendedor, el panorama es alentador, un gran potencial de esta tecnología en temas clave como la salud, la educación, la inclusión social (3).

Colombia además fue catalogado como líder en la región en materia de avances en Inteligencia Artificial, el mayor de ellos 89,1% en materia de Gobierno, estando solo por debajo de Uruguay que tiene un 91,5%, otor-

gó también un 68% en Academia, 47,3% en Ecosistema de Emprendimiento, y 25% en Sociedad Civil (3).

Marco Regulatorio

Colombia tiene dentro del Plan Nacional de Desarrollo (PND) 2018-2022 el Pacto por la transformación digital de Colombia que plantea tres derroteros: (11).

Masificar la conectividad a internet

La situación actual según datos de BID, en Colombia alrededor del (62%) de la población tiene acceso a internet. El país ha logrado avances del 64% en su transición hacia la digitalización, según el Índice de Adopción Digital del Banco Mundial (3). En cuanto al Índice de Disponibilidad de Red, Colombia obtiene un 49% de preparación. En el Índice Global de Ciberseguridad 2018 de la Unión Internacional de Telecomunicaciones, Colombia obtiene un puntaje de 0,565/1, lo cual ubica al país en el puesto 7 entre 33 en las Américas y en el 73 de 145 en el mundo (12).

Para garantizar el cumplimiento de este objetivo de generalizar el acceso a las TICS en el pacto por la Ciencia, la Tecnología y la Innovación (13) se estable-

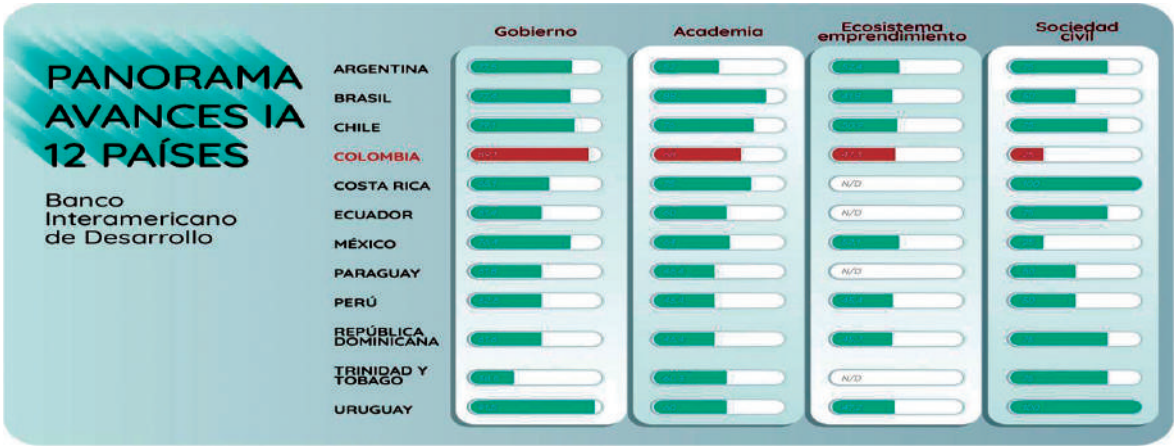


Figura 2. Panorama Avances 12 países IA. Banco Interamericano de Desarrollo. Evaluación desde la gobernanza, educación, emprendimiento y sociedad civil.

ció duplicar la inversión pública y privada y llegar al 1,5% del PIB, en segundo lugar, duplicar los acuerdos de transferencia de tecnología de las universidades a las empresas apoyadas por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación; y en tercer lugar aumentar en más de 4 veces los investigadores vinculados a empresas con apoyo del gobierno nacional, para lo cual haría una inversión total aproximada de \$121.619 millones de pesos en un período de cinco años (11-13) (Figura 3).

Desarrollar competencias y entornos laborales digitales que impulsen la creatividad al servicio de la innovación digital

Para este desarrollo Colombia atraviesa por algunas dificultades, si bien existen documentos de política (CONPES) (15) referentes a la adopción de tecnologías como la inteligencia artificial, definir las recomen-

daciones y proponer la hoja de ruta que oriente al país en el uso apropiado y efectivo de la IA está en proceso y se espera lograr a través de la Misión expertos de Inteligencia Artificial (16). Ahora bien, la introducción de nuevas tecnologías implica que los trabajadores adquieran nuevas habilidades o transformen las ya existentes para suplir las necesidades del país en términos de salud, infraestructura, agroindustria, entre otros. Conocer si el grado de capacitación en habilidades de IA es suficiente para responder estas necesidades sectoriales es difícil en primer lugar porque hay una falta de datos que no permite entender el verdadero impacto de estas tecnologías en el mercado laboral colombiano, así como un seguimiento y análisis de la oferta real del talento que se está generando (14,16). En segundo lugar porque la oferta académica es asimétrica, si bien las cinco mejores universidades colombianas según el QS World University Ranking (2019), ofrecen carreras y posgrados técnicos que pueden forman

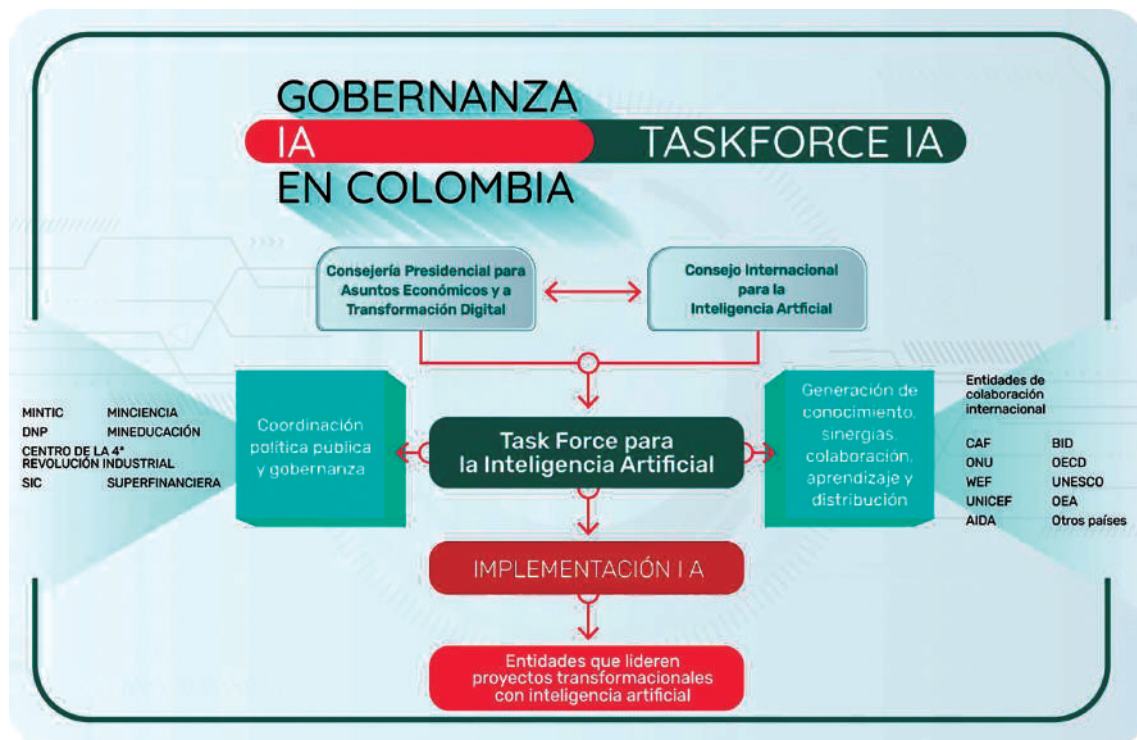


Figura 3. Gobernanza de la Inteligencia Artificial en Colombia: Estructura e interrelaciones (14).

competencias para el desarrollo de tecnologías de IA, tres de las cinco son privadas, lo que puede traducirse en falta de acceso de la población en general a estos conocimientos.

Pese a esto, hay evidencia de una baja disponibilidad de perfiles para generar desarrollo de IA (científicos de datos, tecnologías digitales, ingenieros en inteligencia artificial) (17). Existen también alianzas intersectoriales, con cajas de compensación y grupos privados de inversión, sin embargo, mientras ciudades como Medellín, Bogotá, Cali o Bucaramanga llevan la vanguardia de estas innovaciones, particularmente en el sur oriente del país, los procesos aún están encaminados a mejorar la conectividad.

Crear una institución que asegure la implementación del pacto y regule las nuevas tecnologías

Colombia desarrolló su Política de Transformación Digital e Inteligencia Artificial, a través del CONPES 3975 de 2019 y en diciembre de 2019 se creó el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación como ente rector del sector y del Sistema Nacional de Ciencia, además el gobierno colombiano convocó la Misión Internacional de Sabios para el avance de la ciencia, la tecnología y la innovación, y la misión de expertos en IA para Colombia (17) (Figura 4). Se estableció así la necesidad de tener algunas entidades que liderarán el proceso de transformación, dentro de los que se en-

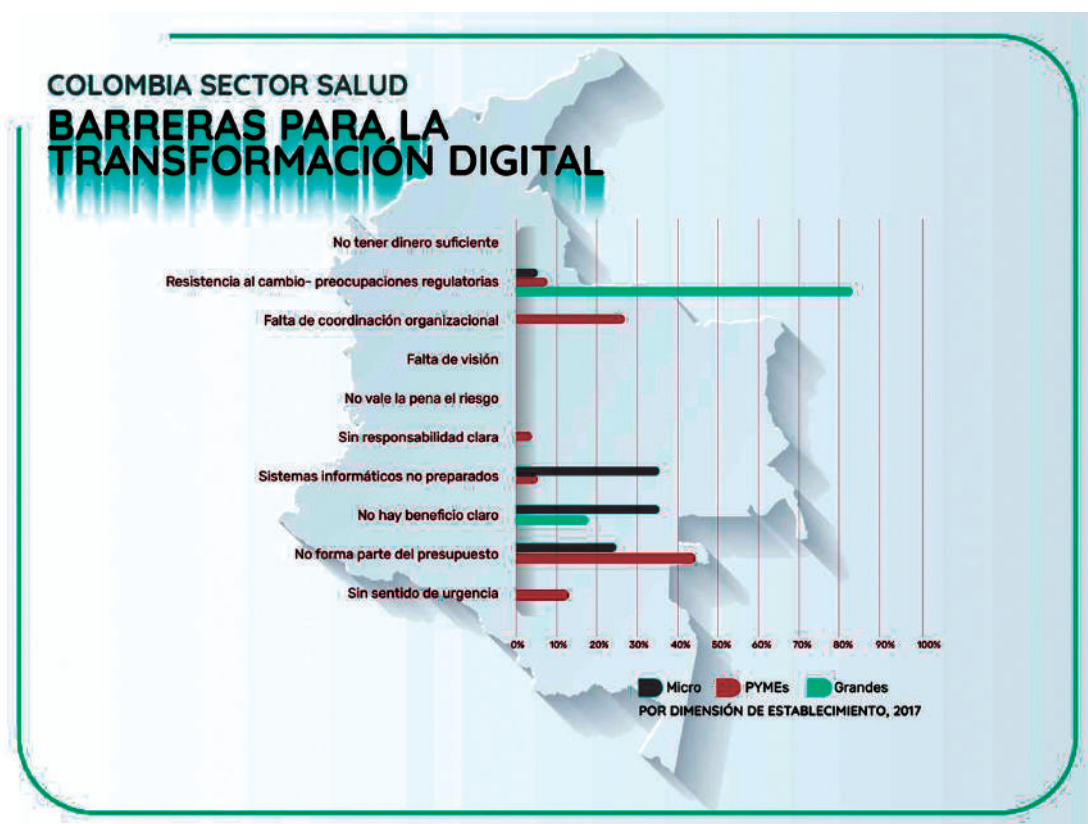


Figura 4. La misión de expertos IA se encuentra liderada por la Dra. Sandra Cortesi. Con un trabajo inicial de 10 meses, trabajarán apoyados en el comité de expertos sector público e invitados nacionales o internacionales.

cuentran el Consejo Internacional de IA, una serie de propuestas técnicas elaboradas por la CAF en el año 2020 y el desarrollo de un *Task Force* de IA (18).

La misión asesorará a Colombia, se enfocará en tres grandes campos: el primero experimentación e innovación en el desarrollo de políticas públicas y laboratorios de talento, también trabajará el segundo en la generación de programas de talento específico usando experiencias exitosas como la finlandesa 1% o la alemana IA coach y por último se espera lidere la generación de iniciativas con un enfoque dirigido a la preservación del medio ambiente desde una perspectiva IA.

Conocer la política de transformación digital, sus actores y objetivos y alcances así como el diseño de lineamientos que permitan cumplir con los objetivos que tiene el país en la materia, resulta imperioso.

Inteligencia Artificial en Colombia Sector Salud

Existen tres necesidades que son las más urgentes para desarrollar como parte de la inteligencia artificial en salud: la primera la implementación de la historia clínica digital, que permitirá interoperabilidad; la segunda el desarrollo de soluciones y aplicaciones para pacientes y afiliados al Sistema de Seguridad Social en Salud, que se traduzca en detección temprana, monitoreo eficaz y acceso oportuno; por último y de la mano con los dos anteriores, el desarrollo de TICs para el acceso de la población a los servicios de salud: Telesalud y Telemedicina (19).

Es evidente que los objetivos están claros y adecuadamente sustentados y que como se describe en el marco normativo hay sustento y apoyo; pero en la operación del día a día esto no funciona, pues bien, para tener un panorama más amplio, se analizaron datos de 145 encuestas de empresas del sector salud, realizadas en la segunda mitad del 2017 como parte

del desarrollo del Observatorio de la Economía Digital de Colombia y tres grupos focales llevados de Bogotá, Cali y Barranquilla respectivamente entre los meses de julio y septiembre, agosto del 2018, y un taller de trabajo realizado en Bogotá en septiembre del 2018, encontrando (20) un uso generalizado de la red 99% de las empresas de salud tienen una red de datos privada y usan dispositivos digitales (computadores, laptops, tabletas o teléfonos inteligentes) para apoyar sus operaciones, 83% de los empleados utilizan internet para sus labores. Las tecnologías más usadas son la computación en la nube para manejo de datos y el Internet de las cosas para interconectar dispositivos de monitoreo y entrega de medicamentos. Pero el uso de tecnologías más avanzadas como Impresión 3D, geolocalización y ciberseguridad no están presentes en todas las empresas, de hecho, no todas las empresas adoptan las tecnologías digitales de la misma forma porque priorizan sus necesidades de acuerdo, entre otras cosas, a su tamaño. Para las grandes empresas es fundamental invertir en tecnologías móviles para la participación de clientes y el intercambio de conocimiento; pero las pymes están más interesadas en el marketing basado en ubicación y comunicación con clientes; y las microempresas priorizan también en el marketing basado en ubicación y tecnología para ventas móviles (20).

Tomando estos datos, se logra inferir que el índice de adopción de tecnologías avanzadas en el sector salud de Colombia está menos desarrollado que otras industrias, por debajo de las industrias de información, comunicaciones y educación. Tan solo 13,4% de las empresas del sector salud consideran que cuentan con una estrategia digital y de aquellas que poseen la estrategia, el 53,9% no la evalúa en términos de retorno de la inversión, estudio de mercados o análisis de riesgo (20). El 48,3% de las empresas asignan presupuesto para la adquisición y gestión de tecnologías digitales y en promedio, el presupuesto asignado es 28,3% del gasto anual y tan solo 29,8% de las empresas del sector

considera que sus empleados están preparados para desarrollar una estrategia digital avanzada (21).

Dado que las empresas tienen diferentes objetivos en el proceso de digitalización, vale la pena preguntarse si estas tecnologías o intervenciones sanitarias son costo-ahorrativas o costo-efectivas, de acuerdo con el umbral de costo de oportunidad local, y que debería existir un trabajo mancomunado inicial por lo menos para garantizar en conjunto superar las barreras comunes y no favorecer las brechas, es decir, grandes centros de excelencia con tecnología avanzada y centros de salud sin banda ancha. Determinar no solo el costo, sino el grado de valor de las intervenciones en salud debe ser prioridad (22).

Existen tres desafíos comunes a todos los actores de salud en términos de adopción de inteligencia arti-

cial. El primero evitar la fragmentación de datos entre los subsectores (EPS, IPS, farmacia). y centrar la atención en el paciente a través de la estandarización de formatos de gestión documental (historia clínica, reportes), facilitando el acceso a información en bases de datos estatales, para prevención de enfermedades y reducción de costos de servicios sanitarios (20). El segundo garantizar penetrancia de la transformación en la zona rural, no solo más, sino mejor cobertura, con adecuada promoción del uso de dispositivos de captura de datos y capacitación digital de profesionales y técnicos de la medicina como parte del desarrollo de la telesalud.

Por último y no menos importante, identificar y enfrentar las barreras por los actores de salud con respecto a la implementación de tecnologías digitales, que tal como se observa en la **Figura 5**, denotan no

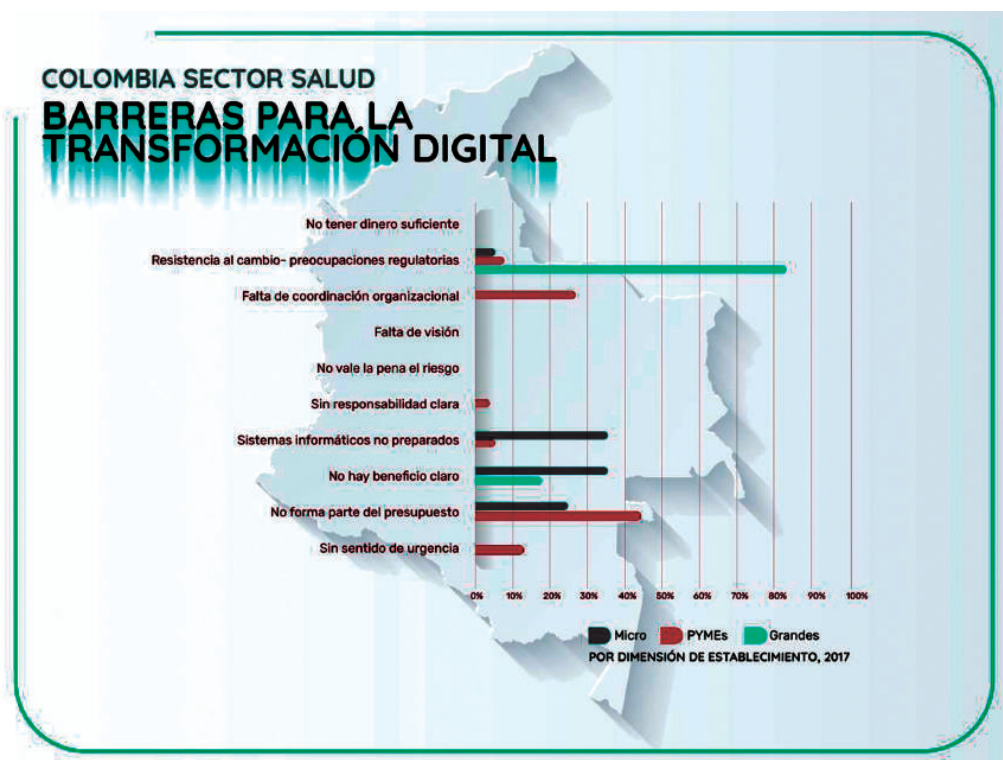


Figura 5. Barreras para la transformación digital: Percepciones de acuerdo al tamaño de empresas Micro, PYMEs, Grandes empresas en salud. CCG.

solo falta de interés, sino de conocimiento y sobre todo falta de voluntad y liderazgo. No está señalado como barrera, por lo menos para este grupo focal, los problemas de ciberseguridad, teniendo en cuenta que solo el 35 % tienen un área encargada de la seguridad informática y solo un 34,2 % de las empresas cuentan con un protocolo para dar respuesta a incidentes digitales (20).

Tanto en Colombia como en la región, las principales barreras están en las instituciones, que mantienen procesos organizacionales del siglo XX, frente a la respuesta que como región debe darse a los desafíos del siglo XXI (23).

Ideas finales

La digitalización también trae consigo desafíos; por ejemplo, en materia de ciberseguridad, privacidad, protección de datos personales, competencia y fiscalidad. Por ello, es necesario contar con leyes y políticas que establezcan límites claros, reduzcan los riesgos de la tecnología y fomenten la innovación (23). Existe una importante parte de la población que por sus condiciones económicas, sociales, geográficas y de contexto, no puede aprovechar las tecnologías digitales. A nivel empresarial existen brechas estructurales entre sectores y al interior de estos, y por tamaños de empresas, se requiere un trabajo colaborativo para fomentar el uso y adopción de nuevas tecnologías sin olvidar los sectores más vulnerables, tales como indígenas, personas con discapacidad, mujeres y niños de comunidades rurales y remotas. Colombiana ha hecho un trabajo robusto en gobernanza, pero necesita con urgencia trabajar en las 3I, inversión, innovación e implementación, lo que está en la hoja de ruta de la misión de expertos para la IA. Sin embargo, la brecha entre la formulación de políticas y la ejecución de los procesos es lo que actualmente separa los actores del sistema, y debe ser resuelta para aumentar la eficiencia en conjunto del sector y dar respuesta a los problemas estructurales existentes, entre

los que se encuentran, particularmente, los relacionados con la asimetría en la provisión de servicios de salud entre zonas urbanas y rurales (24, 25).

La multidisciplinariedad y la multisectorialidad son fundamentales para la transformación tecnológica, que no puede llevarse a cabo sin un talento humano entrenado y sin la oferta de empleo en desarrollo tecnológico que atraiga y mantenga expertos en el tema. Un esfuerzo conjunto del sector público, el privado y la academia marcará la diferencia (25).

Referencias

1. Farach N, Faba G, Julian S, Mejía F, Cabieses B, D'Agostino M, et al. Stories From the Field: The Use of Information and Communication Technologies to Address the Health Needs of Underserved Populations in Latin America and the Caribbean. *JMIR Public Health Surveill.* 2015 Mar 17;1(1):e1. doi: 10.2196/publichealth.4108.
2. Martínez R, Palma A. y Velásquez A, Revolución tecnológica e inclusión social: reflexiones sobre desafíos y oportunidades para la política social en América Latina, serie Políticas Sociales, N° 233 (LC/TS.2020/88), Santiago, Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), 2020
3. Gomez C. La inteligencia artificial al servicio del bien social en américa latina y el caribe: panorámica regional e instantáneas de doce países. <https://www.iadb.org/> Copyright.
4. LAVCA, 2019 LAVCA Industry Data & Analysis. Buenos Aires: LAVCA, 2019. <https://lavca.org/downloads/2019-lavca-industry-data-analysis/>
5. Endeavor. 2018. El Impacto De La inteligencia artificial en el Emprendimiento (AI Latin America, Rep.).
6. OAC, "Cumbre de Inteligencia Artificial Latinoamericana en MIT," OAC: boletín de enero febrero 2020 (Observatorio Argentino del Ciberespacio, Buenos Aires, 2020), <http://190.12.101.91/jspui/bitstream/1847939/1356/1/2020%2001%20BOLETIN%2020%20OAC.pdf>.
7. OECD, "AI Strategies; Public Sector Components," Observatory of Public Sector Innovation, Paris (2020). <https://oecd-opsi.org/projects/ai/strategies>.
8. OECD, "Hello, World! Artificial Intelligence and Its Use in the Public Sector" (OECD Working Papers on Public Governance, Paris, November 2019), <https://oecd-opsi.org/wp-content/uploads/2019/11/AI-Report-Online.pdf>.

9. Cabrol M, González N, Pombo C y Sánchez R. 2020. Adopción y ética y responsable de la inteligencia artificial en América Latina y el Caribe. Nota Técnica del BID
10. Tortoise, 'The Global AI Index Methodology' (December 2020). .ibid.
11. Oxford Insights, "AI Readiness Index 2020, " (Oxford, Oxford Insights, 2020), <https://www.oxfordinsights.com/government-ai-readiness-index-2020>.
12. "Plan Nacional de Desarrollo 2018-2022: Pacto por Colombia, Pacto por la Equidade," DNP, Bogotá, 2018, <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Prensa/Resumen-PND2018-2022-final.pdf>.
13. "Política Nacional para la Transformación Digital e Inteligencia Artificial," MinTIC (CONPES, n.p., November 8, 2019), https://www.mintic.gov.co/portal/604/articulos-107147_recurso_1.pdf.
14. Guío Español, Armando. Task Force para el desarrollo e implementación de la inteligencia artificial en Colombia. Consejería Presidencial para asuntos económicos y transformación digital (2020, noviembre). Tomado de <https://dapre.presidencia.gov.co/AtencionCiudadana/Documents/TASK-FORCE-paradesarrollo-implementacion-Colombia-propuesta-201120.pdf> precisión
15. Documento CONPES 3975: POLÍTICA NACIONAL PARA LA TRANSFORMACIÓN DIGITAL E INTELIGENCIA ARTIFICIAL Tomado de <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Conpes/Econ%C3%B3micos/3975.pdf>
16. Guío Español, Armando. Misión de Expertos en IA de Colombia Diagnóstico, Miembros y Objetivos 2021 Tomado de https://inteligenciaartificial.gov.co/static/img/201021_Mision_de_Expertos_en_IA_de_Colombia.pdf
17. "Consejo Internacional de Inteligencia Artificial para Colombia," (Gobierno de Colombia y Banco de Desarrollo de América Latina, 2021), Tomado de <https://dapre.presidencia.gov.co/TD/CONSEJO-INTERNACIONAL-INTELIGENCIA-ARTIFICIAL-COLOMBIA.pdf>
18. Angarita Cruz A. PLAN DE SEGUIMIENTO A LA IMPLEMENTACIÓN EN COLOMBIA DE PRINCIPIOS Y ESTANDARES INTERNACIONALES EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL. Guía para el cumplimiento de recomendaciones del Consejo de Inteligencia Artificial de la OCD. Tomado https://inteligenciaartificial.gov.co/static/img/201021_Mision_de_Expertos_en_IA_de_Colombia.pdf
19. Guío Español, Armando. PLAN ESTRATÉGICO PARA LA TRANSFERENCIA DE CONOCIMIENTO EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL <https://dapre.presidencia.gov.co/AtencionCiudadana/Documents/Consulta/consulta-Plan-estrategico-transferencia-conocimiento-inteligencia-artificial-210708.pdf>
20. Katz R, Duarte M. Plan de acción para el aceleramiento de la digitalización del sector salud .Plan de acción para el aceleramiento de la digitalización del sector salud. Tomado <https://bibliotecadigital.ccb.org.co/bitstream/handle/11520/24942/PLAN%20DE%20ACCION%20PARA%20EL%20ACELERAMIENTO%20DE%20LA%20DIGITALIZACION%20DEL%20SECTOR%20SALUD.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. Katz R, Duarte M, Callorda F, Duran D y Miesl C. (2018). Observatorio de Economía Digital de Colombia. Bogotá, Colombia: Ministerio TIC y Cámara de Comercio de Bogotá.
22. Riviere P. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América . Julio 2021. Tomado de [Latina.https://iadb.org/wsdocs/getdocument.aspx?docnum=EZSHA-RE-464395988-19](https://iadb.org/wsdocs/getdocument.aspx?docnum=EZSHA-RE-464395988-19)
23. "Marco Ético para la Inteligencia Artificial en Colombia," (Gobierno de Colombia, Consejería Presidencial para asuntos económicos y transformación digital y Banco de Desarrollo de América Latina). 2020, <https://dapre.presidencia.gov.co/AtencionCiudadana/Documents/Consulta/consulta-marco-etico-IA-Colombia-200813.pdf>
24. Del Barrio J. Transformación digital del sector salud: mapa de situación y tendencias. 2018 Tomado de <https://www.elsevier.com/es-es/connect/ehealth/transformacion-digital-del-sector-salud-mapa-de-situacion-y-tendencias>
25. Docuemnto: Hacia la transformación digital de América Latina y el Caribe: El Observatorio CAF del Ecosistema Digital 2017 <https://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1059/Observatorio%20CAF%20del%20ecosistema%20digital.pdf?sequence=7&isAllowed=y>

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Alexandra Jiménez

alexandrajimenez45@gmail.com

BIOLOGÍA DE SISTEMAS Y COMPUTACIONAL EN CÁNCER: DE LO BÁSICO A LA PRÓXIMA FRONTERA

Andrés F. Cardona¹⁻³, Luis Eduardo Pino⁴, Erick Cantor⁴

Resumen

La inteligencia artificial (IA) está remodelando rápidamente la investigación en cáncer, al igual que la atención clínica personalizada. La disponibilidad de conjuntos de datos de alta dimensionalidad junto con los avances en la computación de alto rendimiento y de las arquitecturas innovadoras de aprendizaje profundo ha llevado a una explosión en el uso de la IA en varios aspectos de la práctica e investigación oncológica. Estas aplicaciones van desde la detección y clasificación de diversas neoplasias, su caracterización molecular incluyendo la evaluación del microambiente tumoral, el descubrimiento y la reutilización de medicamentos, y la predicción de los resultados derivados del tratamiento. A medida que estos avances penetren en la práctica clínica, se prevé un cambio de paradigma en la atención que se verá fuertemente impulsado por la IA.

Palabras clave: *Inteligencia artificial (IA); cáncer; oncología; tratamiento personalizado; terapia; diagnóstico; medicina de precisión.*

-
- 1 MD. MSc. PhD. MBA. Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
 - 2 Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia.
 - 3 Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (Fox-G), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
 - 4 Grupo Oncología Clínica, Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

SYSTEMS AND COMPUTATIONAL BIOLOGY IN CANCER: FROM THE BASICS TO THE NEXT FRONTIER

Abstract

Artificial intelligence (AI) is rapidly reshaping cancer research, as is personalized clinical care. The availability of high-dimensional data sets coupled with advances in high-performance computing and innovative deep learning architectures has led to an explosion in the use of AI in various aspects of oncology practice and research. These applications range from detecting and classifying multiple neoplasms, their molecular characterization, including evaluating the tumor microenvironment, the discovery and reuse of drugs, and the prediction of the results derived from the treatment. As these advances penetrate clinical practice, a paradigm shift in care is anticipated AI will powerfully drive that.

Keywords: *Artificial intelligence (AI); Cancer; Oncology; Personalized treatment; Therapy; Diagnostic; Precision medicine.*

Introducción

El cáncer es un problema sanitario creciente a nivel global con una importante repercusión en salud pública y sobre la economía de los países con ingresos medios y altos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la segunda causa principal de muerte a nivel mundial, y aproximadamente se diagnosticaron 20 millones de nuevos casos y 10 millones de muertes por esta enfermedad en el 2020. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) estima que una de cada cinco personas desarrollará cáncer a lo largo de su vida. Este flagelo está afectando de manera desproporcionada a los países con ingresos bajos y medios donde la incidencia explica cerca del 70% de las muertes anuales por la enfermedad. En paralelo, diversas innovaciones en el diagnóstico y tratamiento han mejorado los resultados y la calidad de vida de los pacientes afectados. En concordancia, las tasas globales de mortalidad

estandarizadas por la edad han mostrado una disminución del 17% entre 1990 y 2016, hallazgo asociado a la evaluación de la atención que se ha hecho altamente especializada y compleja (1). Adicionalmente, la enorme afluencia de información derivada de la investigación básica, clínica y de transferencia, se ha traducido en la inclusión de terapias novedosas que usan blancos moleculares específicos, medicamentos biológicos, terapias celulares y génicas, además de la configuración de un sistema avanzado de diagnóstico y apoyo terapéutico que incluye a la patología molecular y la radiómica. Este modelo requiere de un sistema multidisciplinario integrado para la prestación de la atención, al igual que herramientas que permitan el análisis avanzado de datos (2).

El término inteligencia artificial (IA) se acuñó por primera vez para el Taller de computación de verano de Dartmouth en 1956, donde se designó en remplazo de las “máquinas pensantes”. En condiciones simples, la IA se puede definir como la capacidad que tiene una

máquina para aprender y reconocer patrones y relaciones a partir de ejemplos y hechos representativos con la finalidad de utilizar esta información de manera práctica y eficaz en la toma de decisiones. La AI abarca, y en ocasiones se usa como sinónimo de aprendizaje automatizado (*machine learning*, ML) y profundo (*deep learning*, DL). En términos generales, el ML es un subcampo de la IA y el DL es el subconjunto que se centra en las redes neuronales artificiales profundas (es decir, redes neuronales artificiales con múltiples capas ocultas completamente interconectadas - *deep artificial neural networks*) (**Figura 1**). En los últimos años, el DL ha ganado un enorme impulso debido al éxito para la gestión de visión automatizada que incluye el reconocimiento facial y la clasificación de imágenes (3). Esta propiedad del DL ha extendido su aplicabilidad a varios aspectos de la investigación básica, clínica y de transferencia, todos relacionados con la oncología de precisión. Entre otros, cabe mencionar el desarrollo de redes neuronales convolucionales (CNN) para la identificación y clasificación de imágenes, el progreso de la patología digital, y la bioinformática y biología computacional para facilitar el entendimiento de problemas orgánicos complejos propios de la evolución clonal y subclonal de los tumores sólidos y hematológicos (4).

Redes neuronales convolucionales: herramienta primaria para la clasificación de imágenes

Las CNNs han sido la arquitectura de DL más popular y utilizada para la clasificación de imágenes en cáncer (**Figura 1**). Las CNNs aplican una serie de transformaciones no lineales a los datos estructurados (como los píxeles sin procesar de una imagen) para aprender características relevantes, a diferencia de los modelos de aprendizaje automatizado convencionales que con frecuencia requieren la curación manual de características. Por otra parte, aún es difícil saber qué funciones aprenden e integran las CNNs, lo que las convierte en lo que se ha denominado una “caja negra”. Una con-

secuencia es que las imágenes utilizadas en las CNNs deben procesarse previamente para reducir el riesgo de que el modelo incluya los artefactos de la imagen. Hay dos enfoques principales para los modelos de las CNNs, uno es el aprendizaje por transferencia que utiliza imágenes obtenidas y promovidas de una gran colección de objetos naturales (como en ImageNet) con el fin de entrenar las capas iniciales (donde el modelo aprende a identificar características generales como formas y bordes), y luego, el sistema usa los datos específicos de la enfermedad para ajustar los parámetros de entrenamiento en las capas finales (5). La segunda variación de las CNNs se basa en un codificador automático en el que el modelo aprende diversas propiedades de fondo de un subconjunto de imágenes representativas y codifica una figura comprimida de los caracteres básicos que se utilizarán para inicializar el proceso. En el CAMELYON16 Challenge, se utiliza una función de colaboración colectiva para identificar y clasificar las metástasis en los ganglios de pacientes con cáncer de mama a partir de imágenes de diapositivas completas (WSI) obtenidas a partir de tumores expuestos a hematoxilina y eosina (H&E). Para este caso, 25 de los 32 algoritmos presentados incluyen CNNs que se basan exclusivamente en el aprendizaje por transferencia, como lo hace GoogLeNet, ResNet, VGG-16 (6). Khosravi y colaboradores entrenaron y probaron varios modelos de DL de vanguardia para clasificar los WSI provenientes de tejidos tumorales tomados de una de las cohortes provenientes del Atlas Genómico del Cáncer (TCGA, del inglés The Cancer Genome Atlas) (5,6).

Generación de modelos predictivos a partir de grandes conjuntos de datos

En la última década, varias iniciativas internacionales multinstitucionales han dado lugar a la generación de grandes conjuntos de datos sobre la biología molecular del cáncer. Estos grupos se obtienen de la elaboración de perfiles “ómicos” de muestras biológicas de diver-

sas neoplasias a través de plataformas y tecnologías de alto rendimiento. Los datos se utilizan para diseñar modelos predictivos que maximizan la toma de decisiones clínicas (**Figura 2**).

El TCGA es, por mucho, la compilación más completa de acceso libre para el público que permite el análisis de perfiles que incluyen radiómica, genómica, epigenómica, proteómica e histopatología (5,6). Otros esfuerzos, como PCAWG (del inglés, Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes), METABRIC y GENIE, también han recopilado abundante información con disposición abierta. La tecnología para generar los perfiles ha evolucionado desde el análisis monogénico hasta la valoración exómica (WES, del inglés wide exome sequencing) y genómica completa (WGS, del inglés wide genome sequencing). En la misma dimensión, la expresión génica se transformó desde el estudio de mi-

croarreglos (microarrays) hasta la secuenciación global de ARN (RNAseq) y en una célula única (*single cell analysis*). Otras aplicaciones de vanguardia permiten la producción de programas para caracterización de la metilación, perfiles de proteómica, estudios de perturbación que incluyen ensayos de viabilidad celular o citotoxicidad usando terapias blanco dirigidas (moléculas pequeñas), ARN de interferencia (ARNi), pantallas de CRISP y diseños para redes de interacción proteína-proteína (interactoma tumoral). A partir de la estructuración y organización de esta información se ha logrado el entrenamiento de modelos usando DL que permite la correcta predicción de la supervivencia libre de progresión y global en múltiples tumores sólidos avanzados (7).

Cheerla y colaboradores, desarrollaron el sistema BANDIT siguiendo un enfoque de ML Bayesiano

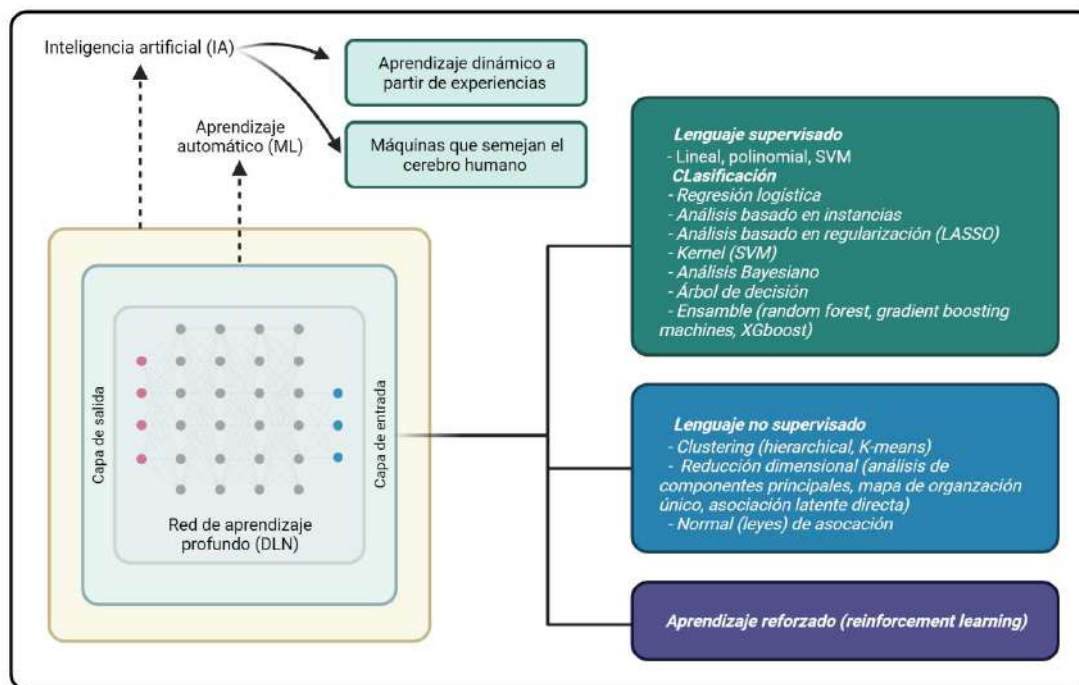


Figura 1. Relación entre la IA, aprendizaje automático y aprendizaje profundo, con algoritmos de uso común (como ejemplos. CART: árboles de clasificación y regresión; CNN: Redes neuronales convolucionales; DNN: redes neuronales profundas; LASSO: Operador de Selección y Contracción Mínima Absoluta; SVM: Máquinas vectoriales de soporte).

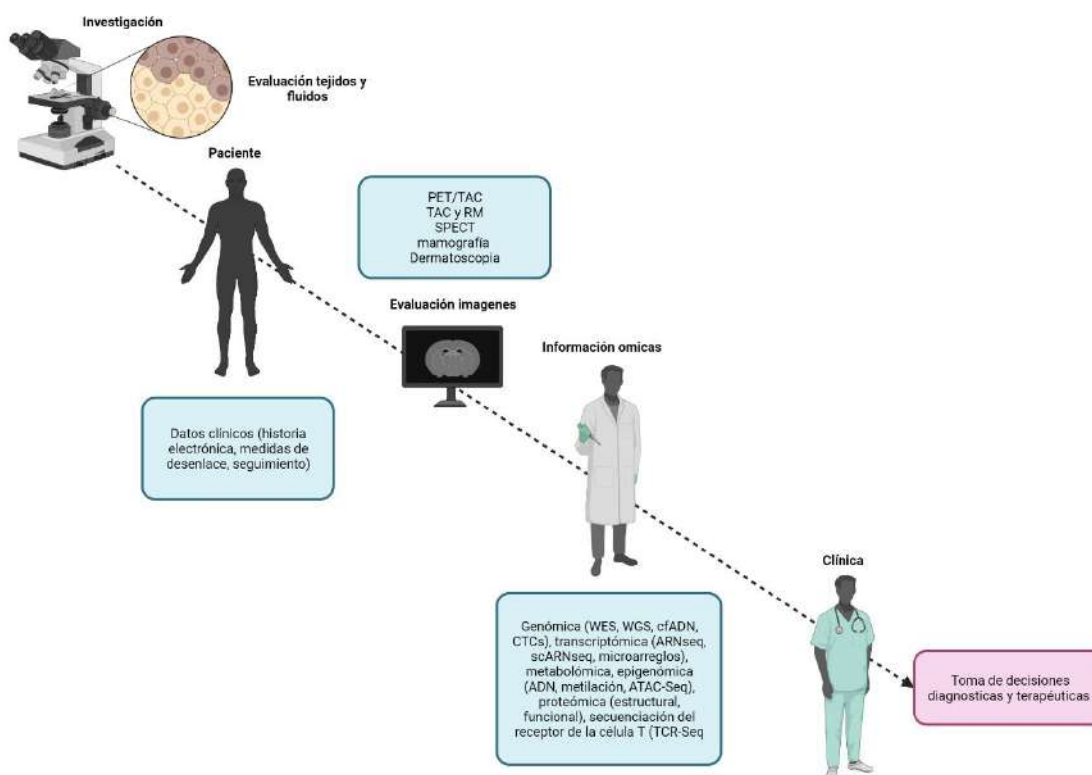


Figura 2. Descripción general de los conceptos básicos del aprendizaje automatizado. Conjuntos de datos derivados del paciente que se utilizan para el diseño de los modelos de IA con el objetivo de acelerar la atención del cáncer desde el banco de tejido hasta la cabecera de la cama.

para predecir la utilidad de diversas moléculas farmacológicamente activas sobre oncoproteínas activas (8). Al integrar el modelo BANDIT con las bases de datos públicas, el modelo logró identificar con una precisión próxima al 90% más de 2.000 medicamentos potenciales. Posteriormente, la plataforma logró discriminar 14.000 compuestos en estudio con potenciales blancos terapéuticos, a partir de una interacción *in silico* molécula-objetivo previamente desconocida (8). A partir de este conjunto, se validaron 14 nuevos inhibidores de microtúbulos, incluidos 3 con actividad sobre células tumorales multirresistentes. Como prueba de resistencia, el BANDIT logró identificar que el compuesto ONC201 resultó ser un fuerte inhibidor de DDR2, alteración común en los carcinomas de pulmón de célula

las no pequeñas (2,3%), tumores sinusales (4,6%), adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (2,0%), y carcinoma urotelial (4,0%). Este hallazgo, permitió la planeación de un experimento clínico canasta de precisión (8). En igual dimensión, Madhukar y colaboradores diseñaron un modelo de ML para predecir a partir de datos panómicos el uso de moléculas en estudio. Esta plataforma permitió predecir con exactitud el 78% de la respuesta a potenciales nuevos fármacos (9).

Calidad de los datos y selección del modelo

La estrategia básica para los flujos de trabajo del ML aplicado a la oncología sigue un patrón estándar (Fi-

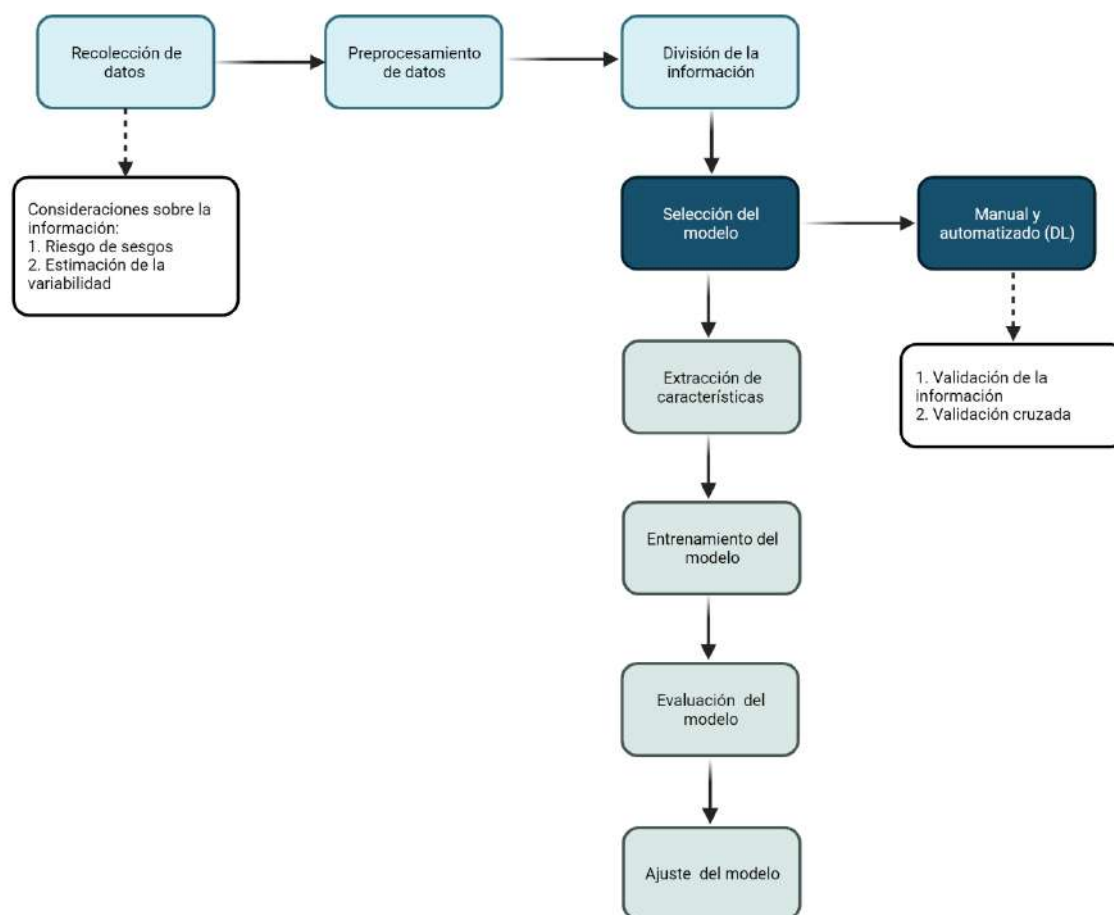


Figura 3. Pasos básicos en los flujos de trabajo del clasificador de aprendizaje automatizado (AUROC: Área bajo la curva de características operativas del receptor; AUPRC: Área bajo la curva de recuperación de precisión; DL: Aprendizaje profundo).

gura 3). El primer componente del modelo es la recopilación y depuración de la información, seguido de la inspección y corrección de fallos además de los ajustes para disminuir la varianza. El ajuste excesivo del modelo puede generalizar inadecuadamente la información generando sesgos, por lo que se requieren estrategias de validación cruzada, el aumento del tamaño muestral en el conjunto de entrenamiento, y la selección manual de las características útiles para predecir. Otro de los pasos esenciales dentro de los modelos de ML es su ajuste en función del rendimiento.

La productividad se mide comúnmente utilizando el área bajo la curva del receptor (AUROC o simplemente AUC) que cuantifica el equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad. Un buen clasificador dentro del modelo de ML debe lograr un nivel mayor a 0,80, sin embargo, el umbral se considera clínicamente aceptable dependiendo de cada indicación clínica. Después de entrenar y probar un modelo en una cohorte determinada (generalmente dividido en conjuntos de entrenamiento y prueba) es importante validar el modelo en un conjunto de datos externos e independientes para

favorecer la estabilidad y la generalización. Es por esto que el desarrollo de las plataformas de IA aplicables al diagnóstico y tratamiento del cáncer siguen la complejidad de la enfermedad de una forma dinámica. Los modelos requieren ajustes dinámicos en subconjuntos de datos provenientes de casos o pacientes que expliquen la heterogeneidad y variabilidad de la enfermedad. De igual forma, se requiere el mantenimiento rutinario del modelo con el fin de garantizar su rendimiento evitando la degradación de los conceptos de entrada y salida que con el tiempo sufren cambios imprevistos (10). La **Figura 4** ilustra los modos en que la IA que permiten el desarrollo de la atención clínica en cáncer, así como el impulso de la investigación básica y de transferencia.

Detección temprana, diagnóstico y estadificación de la enfermedad

La detección de la enfermedad, la precisión del diagnóstico y la estadificación son determinantes claves para determinar la evolución biológica y la toma de decisiones clínicas y sus resultados. En pocos años, la IA ha realizado contribuciones significativas en esta área crítica para la oncología, algunas veces con un rendimiento comparable al de profesionales expertos, y con una ventaja adicional dada por la escalabilidad y la automatización (11).

Diagnósticos más precisos

Diferentes estudios han demostrado la viabilidad de implementar modelos basados en ML para optimizar el diagnóstico de diversos tumores sólidos y hematológicos a partir de muestras patológicas y de radiología convencional o avanzada. Las redes neuronales profundas (DNN) representan algoritmos poderosos que permiten aumentar la precisión del diagnóstico y la identificación de subtipos genómicos a partir de análisis moleculares o de patología convencional. La patología digital permite diferenciar las células nor-

males de las tumorales con una precisión próxima al 99%, especialmente para el segmento de enfermedades con mayor incidencia. De igual forma, las DNN también se utilizan para clasificar el proceso histológico evolutivo de la enfermedad, como ocurre desde las lesiones preinvasivas hasta las infiltrantes en cáncer gástrico y de colon (12,13). Como ejemplo, Coudray y colaboradores desarrollaron un modelo basado en la arquitectura DeepPATH Inception-v3 (red neuronal convolucional profunda; <https://github.com/ncoudray/DeepPATH>.) para clasificar simultáneamente los caracteres histológicos y genómicos de una cohorte de muestras de adenocarcinoma de pulmón del TCGA (14). El rendimiento del método resultó comparable al de los patólogos, con un área media bajo la curva de 0,97. Adicionalmente, el modelo fue capaz de discriminar los caracteres histológicos a partir de tejidos congelados, incluidos en parafina y de biopsias frescas. La red también fue entrenada para discriminar los patrones patológicos determinantes de las diez mutaciones más frecuentes en el adenocarcinoma, logrando un rendimiento óptimo para seis de ellas (STK11, EGFR, FAT1, SETBP1, KRAS y TP53); para estos casos, el rendimiento del modelo tuvo una AUC de 0,73 a 0,85 (14).

El éxito de las DNN no se limita a la histopatología, sino que se extiende a otras imágenes diagnósticas obtenidas mediante técnicas no invasivas incluyendo fotografías de la piel, tomografías computarizadas, la mamografía y la resonancia magnética. La clasificación automatizada de las lesiones cutáneas mediante imágenes es una tarea desafiante debido a la variabilidad de grano fino en la apariencia de las mismas. Las redes neuronales convolucionales (CNN) han demostrado potencial para establecer patrones a partir de lesiones cutáneas con alta variabilidad de presentación clínica, utilizando únicamente píxeles y etiquetas como entradas. Esteva y colaboradores, entrenaron una CNN (arquitectura Inception-V3) a partir de un conjunto de datos de 129.450 imágenes de pacientes. El estudio probó el desempeño del modelo contra 21 dermatólogos certificados y las biopsias de 2.032 ca-

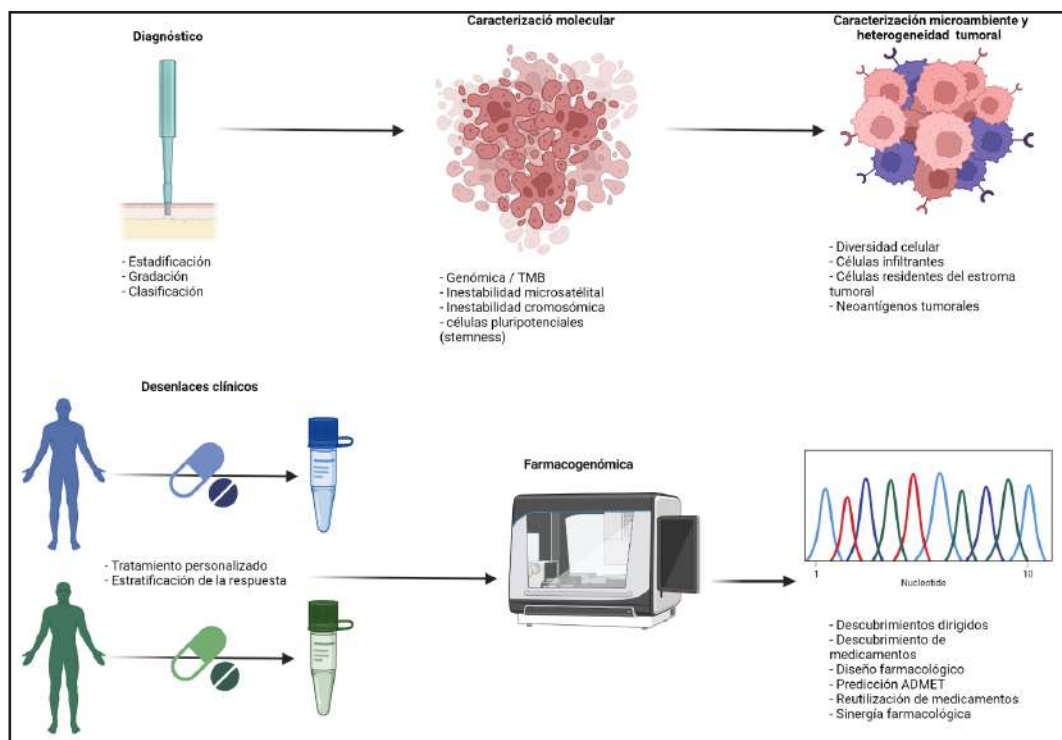


Figura 4. Aplicaciones de la IA en la investigación del cáncer y la medicina de precisión (ADMET: absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad).

sos encontrando que la clasificación de los carcinomas basocelulares y escamocelulares, además de los melanomas hecha por la CNN superó la precisión media humana (AUC 0,91 a 0,94) (15).

En el ámbito de la radiología, Anthimopoulos y colaboradores demostraron que la información obtenida de las tomografías de pacientes con cáncer se puede utilizar para construir una DNN capaz de clasificar los patrones y texturas de las lesiones pulmonares (opacidades en vidrio esmerilado, micronódulos, y nódulos de patrón sólido) con una precisión media de 0,85 (16). De forma similar, Jian y su grupo de estudio utilizaron tomografías computarizadas para desarrollar una DNN útil para predecir la presencia de metástasis peritoneales ocultas en pacientes con cáncer gástrico (AUC entre 0,92 y 0,94), incluso mejor que lo obtenido a partir de la integración de las características clíni-

cas y patológicas de la enfermedad (AUC 0,51 a 0,63) (17). En otro estudio, Wang y colaboradores utilizaron las imágenes de resonancias magnéticas de 172 pacientes con cáncer de próstata para entrenar y probar el rendimiento de una DNN (desarrollado utilizando el marco de aprendizaje profundo de Caffe por Berkeley AI Research) capaz de distinguir la presencia de lesiones benignas versus alteraciones nodulares sospechosas, alcanzando una productividad media de 0,84 (18).

Por otra parte, y dada la importancia pública del cribado para cáncer de mama, McKinney y colaboradores desarrollaron un estudio retrospectivo valorando el resultado de las mamografías realizadas a una cohorte de pacientes a quienes se realizó biopsia de seno. A partir de tres modelos independientes de ML se logró realizar una escala de riesgo para cáncer de seno teniendo en cuenta la información derivada de las imá-

genes de 29.000 mujeres (AUC 0,75 a 0,88) (19). El mismo grupo informó una mejora en la sensibilidad y especificidad versus la impresión del radiólogo que oscilo entre el 1,5-5,7% y 2,7-9,4%, respectivamente. La notable acumulación de información sobre la utilidad diagnóstica de la AI en cáncer ha permitido la implementación y puesta a punto de estudios clínicos con asignación aleatoria que permitirán confirmar o desechar estos resultados. El alcance de esta información podría llegar al análisis automatizado de los datos clínicos a partir de aplicaciones asistidas por IA e instaladas en teléfonos inteligentes, evento que favorecería el diagnóstico temprano, la prevención y la promoción a partir de un dispositivo electrónico colocado en la mano del usuario (20,21). Por convenientes y prometedoras que parezcan estas impresiones, la precisión diagnóstica de tales aplicaciones localizadas en teléfonos inteligentes aún debe validarse clínicamente. Por el momento parecen especialmente preocupantes los falsos negativos, ya que pueden retrasar al paciente para obtener atención médica oportuna (21).

Estadificación y clasificación del cáncer

La estadificación y correcta clasificación tumoral es uno de los componentes esenciales del proceso diagnóstico del cáncer. De hecho, la estadificación define y modifica dinámicamente las opciones terapéuticas, desde una conducta expectante hasta la cirugía o el uso de la radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia o intervenciones blanco dirigidas. Parte de la estadificación del cáncer de próstata incluye el puntaje de Gleason, una combinación de dos variables que miden la frecuencia de células tumorales en dos ubicaciones diferentes en la misma patología. Las DNNs ha mostrado resultados prometedores en la predicción de la puntuación del Gleason a partir de patologías convencionales. Nagpal y colaboradores utilizaron un modelo de ML capacitado para valorar secuencias de patologías de cáncer de próstata teñidas con hematoxilina

y eosina, seguido de la estructuración de un clasificador soportado por los sistemas de DNN Inception-V3 y k-vecino (22). Este grupo informó una mejoría consistente en la capacidad diagnóstica del Gleason (0,70) en comparación con las determinaciones hechas por 29 patólogos expertos (0,61). La confirmación y estadificación tumoral también se puede realizar a partir de imágenes, como es el caso del hepatocarcinoma en hígados cirróticos y de los tumores cerebrales de estirpe glial. Zhou y colaboradores desarrollaron un modelo de ML (basado en SENet y DenseNet) para predecir el grado tumoral derivado de las resonancias hepáticas de pacientes con hepatocarcinoma, plataforma que alcanzó un área bajo la curva de 0,83 (23). En general estos estudios demuestran la aplicabilidad plena de la AI para la gradación y estadificación de diferentes tumores sólidos, algunos modelos con un rendimiento superior al logrado por expertos capacitados (24).

Durante la última década la patología convencional ha dado paso a la clasificación tumoral a partir de perfiles genómicos básicos y complejos. La información derivada de la secuenciación de próxima generación (NGS) ha permitido la perfilación de la enfermedad a partir de la evaluación exómica, del estudio de la transcripción de microarrays, RNA-seq, microARNs y perfiles de metilación. Debido a que los datos proporcionados por estas plataformas son multidimensionales (evaluando decenas de miles de genes y variantes simultáneamente), el uso de la IA facilita la velocidad y capacidad análisis (25,26). Recientemente, Capper y colaboradores demostraron que un *random forest classifier* (RFC) entrenado exclusivamente para definir perfiles de metilación del ADN tumoral pudo mejorar significativamente la precisión de predicción de los subtipos de tumores cerebrales de baja incidencia (AUC 0,99) (27). Su capacidad de predicción se probó en 139 casos con diagnósticos difíciles no coincidentes entre patólogos; el seguimiento de los pacientes permitió revelar que el 93% de los casos controvertidos por los clínicos fueron catalogados correctamente por

el modelo (27). En paralelo, Sun y colaboradores construyeron y aplicaron un DNN para identificar alteraciones genómicas puntuales que permitieran clasificar 12 tipos diferentes de cáncer seleccionados del TCGA de los tejidos sanos (28). El clasificador entrenado por múltiples iteraciones logró distinguir entre el tejido sano y el tumoral con alta precisión (AUC 0,94), sin embargo, no fue tan útil para diferenciar las neoplasias entre sí (AUC 0,70). Este trabajo destacó que la precisión clasificación molecular del cáncer tiene limitaciones debido a la evolución dinámica de la enfermedad y la heterogeneidad intratumoral (28).

Detección temprana del cáncer

La IA está permitiendo la rápida migración de las técnicas para detección temprana desde las imágenes secuenciales hasta la introducción de las biopsias líquidas (BL) a partir del análisis de células tumorales circulantes (CTCs), cf/ctADN y microvesículas. Las BLs obtenidas mediante técnicas mínimamente invasivas permiten la detección precoz de diversas enfermedades tumorales, el seguimiento periódico y la evaluación de resistencia y de la heterogeneidad tumoral. Chabon y colaboradores desarrollaron un enfoque de análisis basado en ML llamado Lung-CLiP (probabilidad de cáncer en plasma) capaz de predecir la evolución del cáncer de pulmón a partir del análisis de una BL (29). El método estimó inicialmente la probabilidad de que una mutación encontrada en el cfADN esté asociada con el tumor (usando un modelo de red elástica y las características de la muestra que incluyen el tamaño del fragmento), y posteriormente, integró los resultados junto con las puntuaciones para el número de copias dentro de un clasificador elaborado con cinco algoritmos. Este modelo demostró un rendimiento predictivo relativamente modesto (AUC 0,69-0,98) dependiente del estado y extensión de la enfermedad. Por otra parte, Mouliere y colaboradores informaron el uso de un clasificador con patrón aleatorio basado en un RFC capaz de predecir con alta precisión la presen-

cia de cfADN tumoral en sujetos aparentemente sanos (AUC 0,91-0,99) (30). Como análisis completo (de extremo a extremo) para la determinación temprana del cáncer, Cohen y colaboradores desarrollaron la plataforma CancerSEEK que incluyó 8 variedades de tumores sólidos detectables tempranamente a partir del análisis de cfADN en BL (31). Inicialmente, las muestras se clasificaron como positivas a partir del análisis de un modelo de regresión que incluyó alteraciones en 16 genes y niveles de expresión de 8 proteínas medidas en cfADN. A continuación, se predijo el tipo de cáncer usando un RFC que tuvo precisiones que oscilaron entre el 39% y 85% según el tipo de neoplasia (31). Este trabajo resultó particularmente valioso debido a que 5 de los 8 tipos de cáncer cubiertos tienen pruebas de tamización disponibles y con menor capacidad diagnóstica. A medida que se expanda y amplifique la adquisición de datos proveniente de BLs se incluirán nuevos modelos, más avanzados y precisos para discriminar la selección manual de las características discriminatorias más relevantes.

Detección de alteraciones genómicas en cáncer utilizando ML

La disponibilidad de la genotipificación vía NGS ha hecho posible la secuenciación masiva del cáncer a nivel poblacional. La identificación de variantes y mutaciones requiere del apoyo de múltiples herramientas computacionales para el análisis; sin embargo, con frecuencia la observación y descomposición de los datos falla por la baja cobertura sobre regiones génicas complejas, el análisis intrónico o la presencia de grandes deleciones. Diversos grupos han explorado como optimizar la detección de mutaciones, traslocaciones, amplificaciones o la evaluación del número de copias génicas (CNVs) usando ML (32,33). DeepVariant, un método de DNN basado en la arquitectura Inception-V2, permitió detectar un mayor número de variantes patogénicas de orden germinal y somático a partir del análisis de imágenes (33). Este método posibilitó la

inclusión de nuevos moldes que optimizaron la detección de SNPs en pacientes con cáncer.

Aprovechamiento de la información genómica en cáncer

Una de las áreas de mayor interés para la IA es la predicción de mutaciones conductoras en tejido tumoral a partir de imágenes de patología, lo que ofrecería una alternativa de cribado óptima, económicamente aceptable y disponible globalmente. El sistema DeepPATH que permite clasificar diversos subtipos histológicos de cáncer de pulmón, también fue capaz de predecir la presencia de mutaciones en STK11, EGFR, FAT1, SETBP1, KRAS y TP53 (14). El mismo grupo de investigación también probó su modelo para detectar mutaciones en el EGFR a partir de una cohorte independiente al TCGA alcanzando un rendimiento del 0,68. El AUC más bajo se atribuyó a las diferencias en la preservación del tejido y su manejo preanalítico (14). En contraposición, un enfoque de DNN basado en ML evaluó la posibilidad de determinar la presencia de mutaciones en el EGFR a partir de los resultados de imágenes provenientes de tomografías preoperatorias en 844 pacientes con adenocarcinoma. El análisis fue prometedor, documentando un AUC de 0,81 (34), evento homologable a lo obtenido directamente a partir de la exploración de imágenes de 18F-FDG-PET/TAC usando el modelo SResCNN con (AUC >0,81) (35).

Para el caso de los tumores cerebrales de origen glial en los que las imágenes representan el pilar del seguimiento, el uso de la radiómica podría guiar la toma de decisiones. Las mutaciones en IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1), la acumulación de α -cetoglutarato y el estado de la metilación del promotor de la MGMT (O_6 -metil-guanin metil-transferasa) podrían perfilarse usando las imágenes de resonancia más el sistema XGBoost (del inglés, eXtreme Gradient Boosting), modelo que alcanzó un rendimiento de 0,70 (36). En

la misma dimensión, Kha y colaboradores usaron el XGBoost para predecir el estado de la codeleción 1p19q en una cohorte de gliomas de bajo grado usando una combinación binaria (37). A partir del entrenamiento de los datos en la base pública TCIA (del inglés, The Cancer Imaging Archive) el sistema XGBoost combinado con el modelo SHAP (del inglés, SHapley Additive ExPlanations) logró una precisión entre el 82 y 87%. La radiómica y el análisis integrado para la codeleción 1p19q y las mutaciones en IDH1/2 fue confirmada de forma independiente por varios grupos de investigación adicionales (38-42). De forma similar, varios modelos basados en DNN (Inception-V3) pueden identificar mutaciones comunes (CTNNB1, FMN2, TP53 y ZFX4) en pacientes con hepatocarcinoma con un rendimiento que oscila entre 0,71 y 0,86 (43,44).

La evaluación de la expresión génica en cáncer se ha extendido a la generación de firmas que permiten la distinción patológica por subgrupos o la selección de intervenciones específicas dependiendo de la carga mutacional (del inglés, Tumor Mutational Burden - TMB) o inestabilidad microsatelital (IMS). Recientemente, la Administración Federal de Medicamentos (del inglés, *Federal Drug Administration* - FDA) aprobó el uso del pembrolizumab como tratamiento de primera línea para pacientes con tumores que presentan elevada IMS (MSI-H) (45,46). Como se describió anteriormente, una idea convincente e interesante sería poder predecir el estado de la IMS a partir de las imágenes histopatológicas teñidas con hematoxilina y eosina. Esto constituiría una alternativa rentable y aditiva a la inmunohistoquímica antes de considerar el uso de la qPCR o de la NGS. Con este objetivo en mente, Kather y colaboradores aplicaron el sistema ResNet18 CNN para detectar regiones tumorales susceptibles de tener IMS, evento que alcanzó un rendimiento de 0,99. El modelo se aplicó luego a 1.600 muestras de cáncer gástrico, colorrectal y endometrial obtenidas del TCGA; en ellos, el rendimiento del modelo osciló

entre 0,75 y 0,84 (47). La productividad fue superior en la evaluación del tejido embebido en parafina (0,84) versus el congelado (0,77). Lastimosamente, el estudio demostró una enorme variabilidad dependiente de la etnicidad. Recientemente, Yashmita y colaboradores entrenaron y probaron la plataforma MSINet, un modelo de ML centrado en aprendizaje por transferencia usando la arquitectura MobileNetV2 (48). El MSINet clasificó correctamente 100 tumores colorrectales (AUC 0,93) y luego se comparó con el ResNet18, alcanzando superioridad significativa (AUCs 0,88 y 0,71, respectivamente).

La carga mutacional ha ganado terreno como biomarcador predictivo entre una diversidad de tumores sólidos (49). Por el momento la TMB solo puede estimarse usando NGS, lo que limita su aplicabilidad clínica, reproducibilidad y armonización. El uso de la IA para predecir la TMB a partir de la patología convencional representa un área de interés para iniciar la búsqueda. Jain y colaboradores desarrollaron un modelo de ML basado en la arquitectura Inception-v3/Image2TMB para determinar la TMB a partir de láminas histológicas y catalogarla como positiva o negativa (50). El estudio valoró 499 muestras de adenocarcinoma de pulmón incluidas en el TCGA usando tres aumentos (5X, 10X y 20X), lo que permitió alcanzar un rendimiento del 0,92. En otro estudio, Wang y colaboradores intentaron clasificar la TMB en 545 muestras de neoplasias gastrointestinales incluidas en el TCGA. Este grupo basó su modelo a partir de la TMB calculada del recuento de mutaciones no sinónimas a partir de un análisis WES. La plataforma incluyó 8 modelos diferentes usando aprendizaje por transferencia que se informó a GoogleNet para obtener un AUC de 0,75 para los tumores gástricos y 0,82 para los de colon (51). La IA también ha permitido predecir la TMB a partir de la patología de carcinomas de pulmón de células no pequeñas con un rendimiento de 0,81 (52), y poco a poco, la investigación se extiende hasta intentar pronosticar la inestabilidad genómica y cromosómica (53).

Determinación del linaje de la célula tumoral

Desde la perspectiva clínica, la determinación del origen tumoral en los primarios no conocidos puede ser útil para dirigir la terapia antineoplásica (54). Convencionalmente, el tejido de origen tumoral se determina a través de la inmunohistoquímica, proceso que puede amplificarse usando perfiles de expresión génica que tienen una sensibilidad aproximada del 80% (55). Como alternativa, Jiao y el consorcio PCAWG diseñaron y aplicaron varios modelos de DNN para agrupar y contar las mutaciones encontradas en 6.000 tumores que abarcan 28 tipos de cáncer (56). La idea básica detrás de este enfoque es que las alteraciones regionales son representativas de la accesibilidad a la cromatina en una región genómica específica, lo que permitiría establecer el estado epigenético de la célula de origen. Este modelo permitió discriminar que la distribución regional de las mutaciones somáticas del cáncer está agregada por contenedores de Mb en el genoma, la mayoría siendo alteraciones pasajeras que permiten perfilar el origen de la neoplasia con un rendimiento que oscila entre 0,83 y 0,91. Curiosamente, este análisis no encontró que la presencia de genes conductores fuera una característica esencial para la clasificación del primario desconocido (56). En el futuro próximo la IA se podrá utilizar para comprender el impacto funcional de las mutaciones, para predecir el valor de las alteraciones no codificantes en la expresión génica, el valor de múltiples procesos epigenéticos y el riesgo de recaída o progresión de la enfermedad (57,58).

Caracterización del microambiente tumoral

A pesar del rendimiento predictivo consistentemente alto, muchos de los enfoques de IA utilizados en patología digital pueden describirse como una “caja negra”; es decir, sus métodos pueden enseñar a discriminar y aplicar entre diferentes enfermedades, pero

a menudo no proporcionan una explicación fácilmente interpretable. La IA tiene el potencial de ayudar a automatizar los procesos patológicos para simplificar las tareas rutinarias del personal de laboratorio que limitan la estimación de las características de las células tumorales. Tradicionalmente, los patólogos inspeccionan los portaobjetos con láminas de tejido teñidas para determinar la celularidad, un enfoque que no solo es laborioso, sino también subjetivo debido a la variabilidad intra e interobservador. La celularidad tumoral también se puede inferir computacionalmente a partir de conjuntos de datos de NGS, pero hay una concordancia limitada entre los métodos de inferencia disponibles y una gran dependencia de la presencia de múltiples alteraciones genómicas (59,60). Para abordar esta tarea usando IA, Akbar y colaboradores contaron la celularidad tumoral a partir de tejido teñido con hematoxilina y eosina (aumento 20X) de 53 pacientes con cáncer de seno usando un modelo DNN con arquitectura InceptionNet (60). El grupo entrenó dos modelos, uno para distinguir el tumor del tejido sano, y el otro, para generar puntuaciones entre 0 y 100% respecto de la celularidad. El rendimiento para tal fin fue de 0,82. Aunque estos hallazgos demuestran la viabilidad de la propuesta, el recurso debe ampliarse en conjuntos de datos más grandes.

La IA también se ha extendido a la evaluación espacial y cuantitativa del microambiente tumoral (del inglés, Tumor Microenvironment - TME) donde las células tumorales interactúan continuamente con otros elementos formes del estroma incluyendo las del sistema inmune (61), comunicación que puede determinar la evolución de la enfermedad y su capacidad para generar metástasis (61). Saltz y colaboradores demostraron la viabilidad de identificar y cuantificar la infiltración linfocitaria a partir de láminas de patologías teñidas convencionalmente para 13 tipos de cáncer incluidos en el TCGA utilizando una DNN con autoencoder convolucional, en el cual el modelo aprende una representación compacta de las características morfo-

lógicas básicas para definir la anormalidad del tumor (62). En el estudio se entrenaron dos DNN, el primero para clasificar el estado de los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y el otro, para identificar regiones con necrosis. Al evaluar un conjunto de adenocarcinomas de pulmón, el rendimiento global del modelo fue de 0,95. Posteriormente, Bejnordi y colaboradores entrenaron y probaron un DNN usando arquitectura VGG-Net para estimar las características del estroma de 882 pacientes con cáncer de seno, modelo que logró una precisión del 92% para discriminar entre normalidad y tumor con o sin infiltración linfocitaria. En adición, Fassler y colaboradores aprovecharon las imágenes de patología obtenidas por inmunohistoquímica multiplex (IHC) en un grupo de muestras de cáncer de páncreas para aplicar un modelo DNN compuesto por un autoencoder (ColorAE) junto con una red neural convolucional U-Net, encontrando un rendimiento para la segmentación y clasificación celular del estroma entre 0,40 y 0,84 (63). En el futuro próximo, se utilizarán cada vez más las plataformas de imágenes integradas como la Vectra® PerkinElmer o la citometría de masas de imágenes, capaces de valorar una enorme diversidad de aspectos del TME con una resolución creciente y mayor capacidad para el procesamiento gráfico (por su sigla en inglés, GPU). Estas tecnologías permitirán a investigadores y clínicos estudiar con detalle las complejas interacciones entre las células tumorales y sus acompañantes sanas a nivel del estroma.

Descubrimiento de nuevos objetivos terapéuticos y medicamentos

El descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos y biomarcadores se asocia con costos elevados y largos periodos de tiempo. El acceso a diversas tecnologías de secuenciación de profundidad e imágenes, junto con una creciente disponibilidad de conjuntos de datos públicos o privados sobre el cáncer, ha generado un interés creciente en aprovechar la inteligencia artificial para hacer este proceso más eficiente. Lo anterior in-

cluye la generación de modelos que integren diferentes momentos del espectro de gestión de los medicamentos oncológicos (**Figura 5**). Por ejemplo, Tong y colaboradores integraron los datos de perfiles de expresión génica con redes de interacción proteína-proteína para derivar características que podrían predecir posibles blancos terapéuticos en hepatocarcinoma. Usando un diseño de ML con vectores de apoyo se encontró una AUC de 0,88 (64). Otro enfoque basado en DL encontró datos similares para el cáncer de seno (65,66).

El Consorcio DepMap ha puesto a disposición de los investigadores cientos de conjuntos de datos que permiten la implementación de diversas estrategias de IA (67). Por ejemplo, el enfoque de la plataforma ECLIPSE (ML) es predecir posibles blancos terapéuticos a partir de la información genómica extraída de muestras de pacientes y líneas celulares (68). Del mismo modo, Chen examinó una amplia gama de características moleculares de DepMap y encontró a partir de la proteómica (específicamente, datos de la matriz de proteínas de fase inversa) que la IA puede predecir la interacción y dependencia celular a diferentes vías de señalización potencialmente modulables (69).

Diseño de medicamentos

La IA también se ha aplicado para diseñar estructuras de fármacos *in silico* con las propiedades fisicoquímicas deseadas y las especificidades de los objetivos celulares. Las técnicas tradicionales de IA se han centrado en la clasificación binaria y tienen dificultades para ejecutar y modelar objetivos complicados, como el diseño de nuevas moléculas *in silico*. El aprendizaje por refuerzo (*reinforcement learning*), un subconjunto creciente de la IA suele ser ideal para resolver problemas que presentan objetivos complejos, permitiendo la retroalimentación interactiva (70). Olivecrona y colaboradores demostraron cómo su enfoque de red neuronal recurrente utilizando el aprendizaje por refuerzo fue capaz de generar análogos del Celecoxib y compues-

tos sin el azufre (70). Tú y colaboradores introdujo un modelo de DNN con gráficos para generar moléculas novedosas con alta precisión y sin el requerimiento de conversión computacional a representaciones 2D. Además, las Redes Generativas Adversarias (GAN), una combinación del generador y el discriminador, también se han aplicado en el proceso de generación de nuevas moléculas (71,72).

El MolGAN, un método para generar moléculas con propiedades específicas, que utiliza tanto GAN como arquitectura de aprendizaje por refuerzo, logró un alto rendimiento para varias propiedades, incluidas la probabilidad, sintetizabilidad y solubilidad del fármaco (62%, 95% y 89%, respectivamente) (72). Si bien los modelos basados en redes neuronales dominan la generación de moléculas, los modelos no basados en redes neuronales han tenido éxito para predecir las propiedades de los fármacos (73). Gayvert y colaboradores reportaron un modelo que utilizó distintos tipos de datos preclínicos para predecir la toxicidad de los fármacos oncológicos y sus eventos adversos (74). En la misma línea, Shen y colaboradores entrenaron un modelo de máquina de vectores de soporte para predecir varias propiedades ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de un fármaco y validó su enfoque al predecir con precisión tanto la permeabilidad de la barrera hematoencefálica como la absorción intestinal humana (74).

Pronóstico y respuesta al tratamiento

La capacidad de identificar prospectivamente a los pacientes que mejor se adaptan a una terapia determinada puede ayudar a reducir los riesgos, a mejorar los desenlaces clínicos, y también ayudar a minimizar los altos costos. El uso de la IA en esta área ha sido limitado debido a la disponibilidad de datos insuficientes, pero ahora se está expandiendo gradualmente. Liu y colaboradores informaron sobre el uso de un clasificador basado en regresión logística entrenado para

detectar perfiles genómicos y transcriptómicos en pacientes sin tratamiento previo y adherirlos a múltiples características clínicas para predecir la resistencia a los inhibidores de PD-1 en pacientes con melanoma avanzado. Globalmente, el rendimiento del modelo osciló entre 0,73 y 0,83 (75). En adición, Litchfield y colaboradores compilaron la mayor cohorte de perfiles genómicos y transcriptómicos pareados para definir la

utilidad de la inmunoterapia. Ellos usaron este conjunto de datos para entrenar y probar un clasificador específico de cáncer basado en XGBoost, elemento que alcanzó una capacidad de predicción entre 0,66 y 0,86 (76). Por otra parte, Johannet y colaboradores informaron el uso de una plataforma de IA más avanzada usando CNN entrenado sobre patologías y sumado a caracteres clínicos para predecir la respuesta a

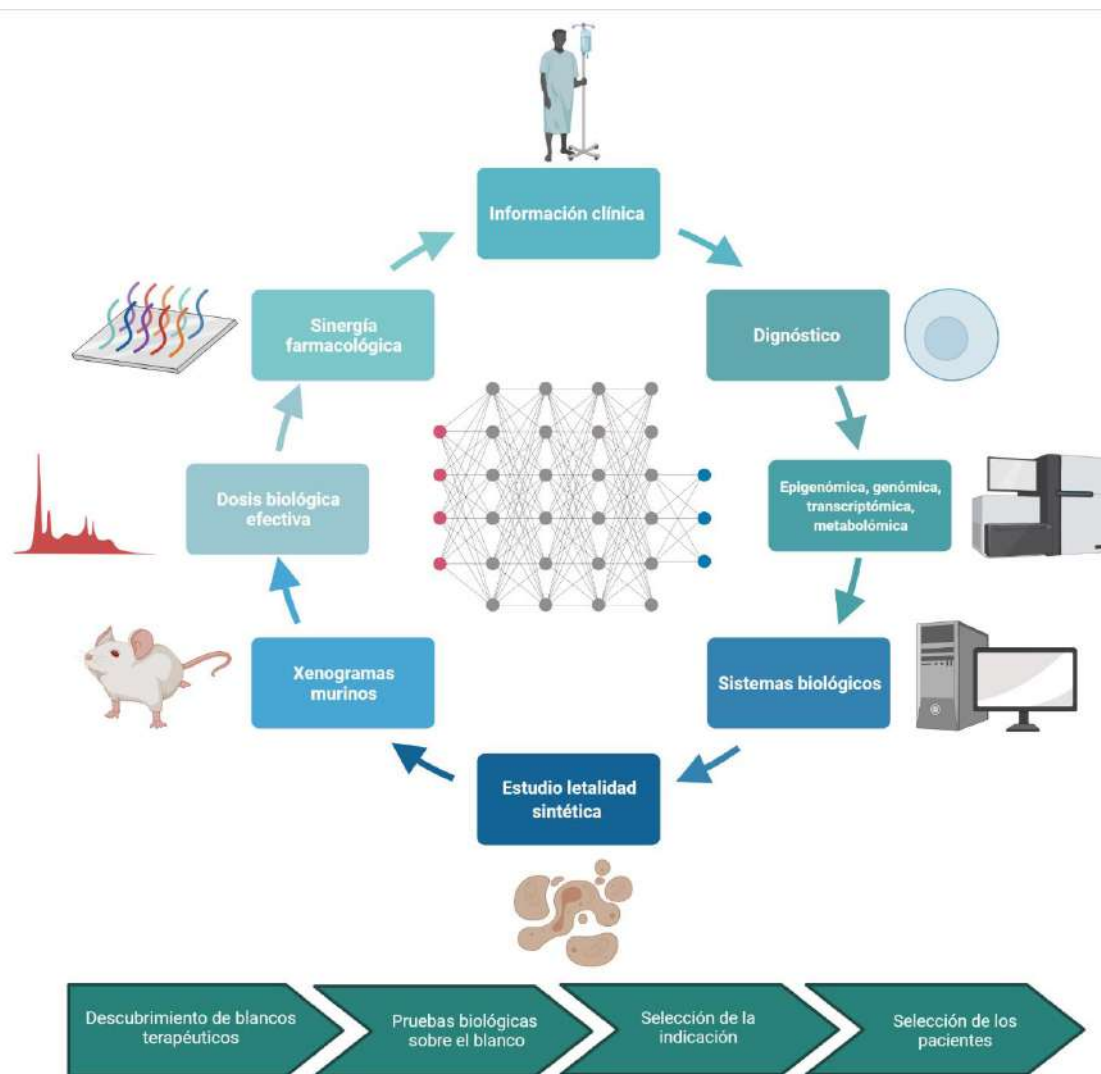


Figura 5. La integración de los conjuntos de datos de múltiples fuentes diversas, que van desde la secuenciación hasta la estructura y la detección de conjuntos de datos, puede aumentar el espacio de características relevantes para los modelos de IA que permiten el descubrimiento de nuevas moléculas de un extremo a otro (ADMET: absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad).

la inmunoterapia en pacientes con melanoma con una precisión cercana a 0,80 (77).

Además de la utilidad de la IA para predecir la respuesta a la inmunoterapia, también se han informado modelos capaces de predecir la respuesta de los pacientes a la terapia blanco dirigida a partir de datos ómicos con o sin imágenes integradas. Sun y colaboradores aplicaron un modelo DNN a características extraídas de la expresión génica como la alteración en el número de copias más rasgos clínicos en pacientes con cáncer de seno (de METABRIC y TCGA) para predecir el pronóstico después del tratamiento neo y adyuvante obteniendo un rendimiento de 0,80 (78). Otros enfoques similares basados en DNN han sido capaces de predecir la supervivencia en pacientes con tumores cerebrales, hepatocarcinoma, carcinoma colorrectal y leucemias (79-83).

Sistemas inteligentes como apoyo de la decisión clínica

En los últimos años, el desarrollo de máquinas inteligentes que permitan mejorar la precisión en la toma de decisiones en medicina se ha convertido en la obsesión de diferentes empresas dedicadas a la inteligencia artificial, estos desarrollos han sido analizados en diferentes escenarios incluyendo las decisiones clínicas (84). IBM Watson for Oncology fue desarrollado y entrenado en conjunto con el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (por sus siglas en inglés, WFO y MSKCC), es una herramienta de apoyo a la toma de decisiones clínicas, que aprovecha el poder de la tecnología cognitiva para ayudar a los médicos a elegir terapias para pacientes con cáncer, siendo esta la meta principal de WFO (85). El sistema fue entrenado por oncólogos del MSKCC para aprender datos clave asociados con el cáncer, incluidos los resultados de análisis de sangre, informes de patología e imágenes que detallan el tipo, tamaño y ubicación del tumor. Además, la presencia de mutaciones a partir de las cuales

revisa diversas bases de datos y gran cantidad de literatura médica, priorizando el tratamiento basado en la mejor evidencia para cada paciente específico. Ahora, diversos estudios muestran que WFO ha logrado un alto grado de concordancia con las recomendaciones médicas. A la fecha, el sistema de WFO ha sido capacitado para respaldar las decisiones de tratamiento en diversas neoplasias sólidas incluyendo los cánceres de pulmón, seno, colorrectal, vejiga, cuello uterino, endometrio, esófago, gástrico, ovario, próstata, tiroides, y además algunos tipos de linfomas.

Mediante el uso de un software de procesamiento de lenguaje natural para comprender algoritmos probabilísticos, el WFO puede leer y comprender millones de páginas de texto para concentrarse en la información relevante para las consultas de los médicos y generar múltiples posibilidades para su uso en la toma de decisiones terapéuticas. Inicialmente capacitado en cánceres de pulmón, seno y colorrectal, los primeros estudios demostraron que el WFO tenía más del 90% de correlación con las recomendaciones de tratamiento del MSKCC para pacientes con cáncer de seno en estado I a III, y coincidía con las recomendaciones el 50% de las veces para cáncer de pulmón (86-88).

Desde su introducción en la práctica clínica alrededor de 2015, múltiples trabajos se han realizado para verificar su beneficio en diferentes entornos hospitalarios de los Estados Unidos y en países de Asia. Aunque WFO todavía se encuentra en la fase de prueba en la mayoría de los centros oncológicos, se está utilizando regularmente en el entorno clínico de hospitales en Tailandia, India, Corea, y Eslovaquia, y se está adoptado progresivamente en los sistemas hospitalarios de China (88). Somashekhar y colaboradores presentaron sus resultados de 1.000 pacientes que fueron analizados por el sistema y confirmados por una Junta Multidisciplinaria de Tumores. El estudio encontró una concordancia para el tratamiento del 92% (todos los cánceres combinados), y del 93%, 92%, 89% y 81%,

para el cáncer de recto, seno, pulmón y de colon, respectivamente. La Junta cambió su decisión en 136 casos (13,6%), teniendo como razones principales la recomendación de tratamientos recientes no disponibles (55%), la utilización de una alternativa personalizada (30%), y el uso de conocimiento basado en la conjunción de datos genómicos y fenotípicos en el 15% (90). En adición, Jie y colaboradores presentaron un metaanálisis para evaluar sistemáticamente la coherencia de los esquemas de tratamiento propuestos por el sistema WFO y las Juntas de Tumores. El estudio integrativo incluyó 9 experimentos y 2.463 pacientes, considerando una concordancia global del 81,5%. Entre ellos, el cáncer de seno tuvo el mayor rendimiento (especialmente para los estados I a III) siendo opuesto el resultado para el cáncer de pulmón (91). Esta y otras herramientas de apoyo en la toma de decisiones mantienen la promesa de valor de la mejor atención en cáncer.

Referencias

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan;25(1):16-27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578. Epub 2015 Dec 14.
2. Tufail AB, Ma YK, Kaabar MKA, Martínez F, Junejo AR, Ullah I, Khan R. Deep Learning in Cancer Diagnosis and Prognosis Prediction: A Minireview on Challenges, Recent Trends, and Future Directions. *Comput Math Methods Med*. 2021 Oct 31;2021:9025470. doi: 10.1155/2021/9025470.
3. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015 May 28;521(7553):436-44. doi: 10.1038/nature14539.
4. Pellegrino E, Jacques C, Beaufile N, Nanni I, Carlioz A, Metellus P, Ouafik L. Machine learning random forest for predicting oncosomatic variant NGS analysis. *Sci Rep*. 2021 Nov 8;11(1):21820. doi: 10.1038/s41598-021-01253-y.
5. Ding L, Bailey MH, Porta-Pardo E, Thorsson V, Colaprico A, et al.; Cancer Genome Atlas Research Network. Perspective on Oncogenic Processes at the End of the Beginning of Cancer Genomics. *Cell*. 2018 Apr 5;173(2):305-320.e10. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.033.
6. Li F, Wu T, Xu Y, Dong Q, Xiao J, Xu Y, et al. A comprehensive overview of oncogenic pathways in human cancer. *Brief Bioinform*. 2020 May 21;21(3):957-969. doi: 10.1093/bib/bbz046.
7. Madhukar NS, Khade PK, Huang L, Gayvert K, Galletti G, Stogniew M, et al. A Bayesian machine learning approach for drug target identification using diverse data types. *Nat Commun*. 2019 Nov 19;10(1):5221. doi: 10.1038/s41467-019-12928-6.
8. Madhukar NS, Khade PK, Huang L, Gayvert K, Galletti G, Stogniew M, et al. A Bayesian machine learning approach for drug target identification using diverse data types. *Nat Commun*. 2019 Nov 19;10(1):5221. doi: 10.1038/s41467-019-12928-6.
9. Cheerla A, Gevaert O. Deep learning with multimodal representation for pancancer prognosis prediction. *Bioinformatics*. 2019 Jul 15;35(14):i446-i454. doi: 10.1093/bioinformatics/btz342.
10. Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine. *Cancer Discov*. 2021 Apr;11(4):900-915. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0090.
11. Khosravi P, Kazemi E, Imielinski M, Elemento O, Hajarosouliha I. Deep Convolutional Neural Networks Enable Discrimination of Heterogeneous Digital Pathology Images. *EBioMedicine*. 2018 Jan;27:317-328. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.026. Epub 2017 Dec 28.
12. Munir K, Elahi H, Ayub A, Frezza F, Rizzi A. Cancer Diagnosis Using Deep Learning: A Bibliographic Review. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 23;11(9):1235. doi: 10.3390/cancers11091235.
13. Patil PD, Hobbs B, Pennell NA. The promise and challenges of deep learning models for automated histopathologic classification and mutation prediction in lung cancer. *J Thorac Dis*. 2019 Feb;11(2):369-372. doi: 10.21037/jtd.2018.12.55.
14. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyo D, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med*. 2018 Oct;24(10):1559-1567. doi: 10.1038/s41591-018-0177-5. Epub 2018 Sep 17.
15. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017 Feb 2;542(7639):115-118. doi: 10.1038/nature21056. Epub 2017 Jan 25. Erratum in: *Nature*. 2017 Jun 28;546(7660):686.
16. Anthimopoulos M, Christodoulidis S, Ebner L, Christe A, Moutakakou S. Lung Pattern Classification for Interstitial Lung Diseases Using a Deep Convolutional Neural Network. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016 May;35(5):1207-1216. doi: 10.1109/TMI.2016.2535865. Epub 2016 Feb 29.
17. Jiang Y, Liang X, Wang W, Chen C, Yuan Q, Zhang X, et al. Noninvasive Prediction of Occult Peritoneal Metastasis.

- sis in Gastric Cancer Using Deep Learning. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2032269. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32269.
18. Wang X, Yang W, Weinreb J, Han J, Li Q, Kong X, et al. Searching for prostate cancer by fully automated magnetic resonance imaging classification: deep learning versus non-deep learning. *Sci Rep*. 2017 Nov 13;7(1):15415. doi: 10.1038/s41598-017-15720-y.
19. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafi H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020 Jan;577(7788):89-94. doi: 10.1038/s41586-019-1799-6. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: *Nature*. 2020 Oct;586(7829):E19.
20. Freeman K, Dinnes J, Chuchu N, Takwoingi Y, Bayliss SE, Matin RN, et al. Algorithm based smartphone apps to assess risk of skin cancer in adults: systematic review of diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2020 Feb 10;368:m127. doi: 10.1136/bmj.m127. Erratum in: *BMJ*. 2020 Feb 25;368:m645.
21. Dasgupta S, Vaughan AS, Kramer MR, Sanchez TH, Sullivan PS. Use of a Google Map Tool Embedded in an Internet Survey Instrument: Is it a Valid and Reliable Alternative to Geocoded Address Data? *JMIR Res Protoc*. 2014 Apr 10;3(2):e24. doi: 10.2196/resprot.2946.
22. Nagpal K, Foote D, Liu Y, Chen PC, Wulczyn E, Tan F, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer. *NPJ Digit Med*. 2019 Jun 7;2:48. doi: 10.1038/s41746-019-0112-2. Erratum in: *NPJ Digit Med*. 2019 Nov 19;2:113.
23. Zhou Q, Zhou Z, Chen C, Fan G, Chen G, Heng H, et al. Grading of hepatocellular carcinoma using 3D SE-DenseNet in dynamic enhanced MR images. *Comput Biol Med*. 2019 Apr;107:47-57. doi: 10.1016/j.compbiomed.2019.01.026. Epub 2019 Feb 4.
24. Gong XQ, Tao YY, Wu YK, Liu N, Yu X, Wang R, et al. Progress of MRI Radiomics in Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2021 Sep 20;11:698373. doi: 10.3389/fonc.2021.698373.
25. Grewal JK, Tessier-Cloutier B, Jones M, Gakkhar S, Ma Y, Moore R, et al. Application of a Neural Network Whole Transcriptome-Based Pan-Cancer Method for Diagnosis of Primary and Metastatic Cancers. *JAMA Netw Open*. 2019 Apr 5;2(4):e192597. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2597.
26. Penson A, Camacho N, Zheng Y, Varghese AM, Al-Ahmadie H, Razavi P, et al. Development of Genome-Derived Tumor Type Prediction to Inform Clinical Cancer Care. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1;6(1):84-91. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3985.
27. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 Mar 22;555(7697):469-474. doi: 10.1038/nature26000. Epub 2018 Mar 14.
28. Sun Y, Zhu S, Ma K, Liu W, Yue Y, Hu G, et al. Identification of 12 cancer types through genome deep learning. *Sci Rep*. 2019 Nov 21;9(1):17256. doi: 10.1038/s41598-019-53989-3.
29. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, Esfahani MS, Moding EJ, Stehr H, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature*. 2020 Apr;580(7802):245-251. doi: 10.1038/s41586-020-2140-0. Epub 2020 Mar 25.
30. Moulriere F, Chandrananda D, Piskorz AM, Moore EK, Morris J, Ahlborn LB, et al. Enhanced detection of circulating tumor DNA by fragment size analysis. *Sci Transl Med*. 2018 Nov 7;10(466):eaat4921. doi: 10.1126/scitranslmed.aat4921.
31. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18.
32. Poplin R, Chang PC, Alexander D, Schwartz S, Colthurst T, Ku A, et al. A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks. *Nat Biotechnol*. 2018 Nov;36(10):983-987. doi: 10.1038/nbt.4235. Epub 2018 Sep 24.
33. Park H, Chun SM, Shim J, Oh JH, Cho EJ, Hwang HS, et al. Detection of chromosome structural variation by targeted next-generation sequencing and a deep learning application. *Sci Rep*. 2019 Mar 6;9(1):3644. doi: 10.1038/s41598-019-40364-5.
34. Yin G, Wang Z, Song Y, Li X, Chen Y, Zhu L, et al. Prediction of EGFR Mutation Status Based on 18F-FDG PET/CT Imaging Using Deep Learning-Based Model in Lung Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021 Jul 22;11:709137. doi: 10.3389/fonc.2021.709137. Erratum in: *Front Oncol*. 2021 Sep 07;11:747316.
35. Mu W, Jiang L, Zhang J, Shi Y, Gray JE, Tunali I, et al. Non-invasive decision support for NSCLC treatment using PET/CT radiomics. *Nat Commun*. 2020 Oct 16;11(1):5228. doi: 10.1038/s41467-020-19116-x.
36. Shboul ZA, Chen J, M Iftekharruddin K. Prediction of Molecular Mutations in Diffuse Low-Grade Gliomas using MR Imaging Features. *Sci Rep*. 2020 Feb 28;10(1):3711. doi: 10.1038/s41598-020-60550-0.
37. Kha QH, Le VH, Hung TNK, Le NQK. Development and Validation of an Efficient MRI Radiomics Signature for Improving the Predictive Performance of 1p/19q Co-Deletion in Lower-Grade Gliomas. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 27;13(21):5398. doi: 10.3390/cancers13215398.
38. Han Y, Xie Z, Zang Y, Zhang S, Gu D, Zhou M, et al. Non-invasive genotype prediction of chromosome

- 1p/19q co-deletion by development and validation of an MRI-based radiomics signature in lower-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2018 Nov;140(2):297-306. doi: 10.1007/s11060-018-2953-y. Epub 2018 Aug 10.
39. Zhou H, Chang K, Bai HX, Xiao B, Su C, Bi WL, et al. Machine learning reveals multimodal MRI patterns predictive of isocitrate dehydrogenase and 1p/19q status in diffuse low- and high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2019 Apr;142(2):299-307. doi: 10.1007/s11060-019-03096-0. Epub 2019 Jan 19.
40. Zhang B, Chang K, Ramkissoon S, Tanguturi S, Bi WL, Reardon DA, et al. Multimodal MRI features predict isocitrate dehydrogenase genotype in high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2017 Jan;19(1):109-117. doi: 10.1093/neuonc/now121. Epub 2016 Jun 26.
41. Kim M, Jung SY, Park JE, Jo Y, Park SY, Nam SJ, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma. *Eur Radiol.* 2020 Apr;30(4):2142-2151. doi: 10.1007/s00330-019-06548-3. Epub 2019 Dec 11.
42. Tan Y, Zhang ST, Wei JW, Dong D, Wang XC, Yang GQ, et al. A radiomics nomogram may improve the prediction of IDH genotype for astrocytoma before surgery. *Eur Radiol.* 2019 Jul;29(7):3325-3337. doi: 10.1007/s00330-019-06056-4. Epub 2019 Apr 10.
43. Chen M, Zhang B, Topatana W, Cao J, Zhu H, Juengpanich S, et al. Classification and mutation prediction based on histopathology H&E images in liver cancer using deep learning. *NPJ Precis Oncol.* 2020 Jun 8;4:14. doi: 10.1038/s41698-020-0120-3.
44. Lu L, Daigle BJ Jr. Prognostic analysis of histopathological images using pre-trained convolutional neural networks: application to hepatocellular carcinoma. *PeerJ.* 2020 Mar 12;8:e8668. doi: 10.7717/peerj.8668.
45. Sidaway P. MSI-H: a truly agnostic biomarker? *Nat Rev Clin Oncol.* 2020 Feb;17(2):68. doi: 10.1038/s41571-019-0310-5.
46. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4.
47. Kather JN, Pearson AT, Halama N, Jäger D, Krause J, Loosen SH, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med.* 2019 Jul;25(7):1054-1056. doi: 10.1038/s41591-019-0462-y. Epub 2019 Jun 3.
48. Yamashita R, Long J, Longacre T, Peng L, Berry G, Martin B, et al. Deep learning model for the prediction of microsatellite instability in colorectal cancer: a diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):132-141. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30535-0.
49. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol.* 2019 Jan 1;30(1):44-56. doi: 10.1093/annonc/mdy495.
50. Jain MS, Massoud TF. Predicting tumour mutational burden from histopathological images using multiscale deep learning. *Nat Mach Intell.* 2020;2:356-62.
51. Wang L, Jiao Y, Qiao Y, Zeng N, Yu R. A novel approach combined transfer learning and deep learning to predict TMB from histology image. *Pattern Recognit. Lett* 2020;135:244-48.
52. He B, Dong D, She Y, Zhou C, Fang M, Zhu Y, et al. Predicting response to immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer using tumor mutational burden radiomic biomarker. *J Immunother Cancer.* 2020 Jul;8(2):e000550. doi: 10.1136/jitc-2020-000550.
53. Xu Z, Verma A, Naveed U, Bakhoun S, Khosravi P, Elemento O. Using Histopathology Images to Predict Chromosomal Instability in Breast Cancer: A Deep Learning Approach. *medRxiv* 2020.09.23.20200139. 10.1101/2020.09.23.20200139.
54. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 10;31(2):217-23. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3755. Epub 2012 Oct 1.
55. Greco FA. Molecular diagnosis of the tissue of origin in cancer of unknown primary site: useful in patient management. *Curr Treat Options Oncol.* 2013 Dec;14(4):634-42. doi: 10.1007/s11864-013-0257-1.
56. Jiao W, Atwal G, Polak P, Karlic R, Cuppen E; PCAWG Tumor Subtypes and Clinical Translation Working Group; PCAWG Consortium. A deep learning system accurately classifies primary and metastatic cancers using passenger mutation patterns. *Nat Commun.* 2020 Feb 5;11(1):728. doi: 10.1038/s41467-019-13825-8.
57. Zhou J, Theesfeld CL, Yao K, Chen KM, Wong AK, Troyanskaya OG. Deep learning sequence-based ab initio prediction of variant effects on expression and disease risk. *Nat Genet.* 2018 Aug;50(8):1171-1179. doi: 10.1038/s41588-018-0160-6. Epub 2018 Jul 16.
58. Hoffman GE, Bendl J, Girdhar K, Schadt EE, Roussos P. Functional interpretation of genetic variants using deep learning predicts impact on chromatin accessibility and histone modification. *Nucleic Acids Res.* 2019 Nov 18;47(20):10597-10611. doi: 10.1093/nar/gkz808.
59. Haider S, Tyekucheva S, Prandi D, Fox NS, Ahn J, Xu AW, et al.; Cancer Genome Atlas Research Net-

- work. Systematic Assessment of Tumor Purity and Its Clinical Implications. *JCO Precis Oncol*. 2020 Sep 4;4:PO.20.00016. doi: 10.1200/PO.20.00016.
60. Akbar S, Peikari M, Salama S, Panah AY, Nofech-Mozes S, Martel AL. Automated and Manual Quantification of Tumour Cellularity in Digital Slides for Tumour Burden Assessment. *Sci Rep*. 2019 Oct 1;9(1):14099. doi: 10.1038/s41598-019-50568-4.
61. Bhinder B, Elemento O. Computational methods in tumor immunology. *Methods Enzymol*. 2020;636:209-259. doi: 10.1016/bs.mie.2020.01.001. Epub 2020 Jan 25.
62. Saltz J, Gupta R, Hou L, Kurc T, Singh P, Nguyen V, et al. Spatial Organization and Molecular Correlation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Using Deep Learning on Pathology Images. *Cell Rep*. 2018 Apr 3;23(1):181-193. e7. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.086.
63. Fassler DJ, Abousamra S, Gupta R, Chen C, Zhao M, Paredes D, et al. Deep learning-based image analysis methods for brightfield-acquired multiplex immunohistochemistry images. *Diagn Pathol*. 2020 Jul 28;15(1):100. doi: 10.1186/s13000-020-01003-0. Erratum in: *Diagn Pathol*. 2020 Sep 24;15(1):116.
64. Tong Z, Zhou Y, Wang J. Identifying potential drug targets in hepatocellular carcinoma based on network analysis and one-class support vector machine. *Sci Rep*. 2019 Jul 18;9(1):10442. doi: 10.1038/s41598-019-46540-x.
65. López-Cortés A, Paz-Y-Miño C, Cabrera-Andrade A, Barigye SJ, Munteanu CR, González-Díaz H, et al. Gene prioritization, communality analysis, networking and metabolic integrated pathway to better understand breast cancer pathogenesis. *Sci Rep*. 2018 Nov 12;8(1):16679. doi: 10.1038/s41598-018-35149-1.
66. Tamborero D, Rubio-Perez C, Deu-Pons J, Schroeder MP, Vivancos A, Rovira A, et al. Cancer Genome Interpreter annotates the biological and clinical relevance of tumor alterations. *Genome Med*. 2018 Mar 28;10(1):25. doi: 10.1186/s13073-018-0531-8.
67. Tsherniak A, Vazquez F, Montgomery PG, Weir BA, Kryukov G, Cowley GS, et al. Defining a Cancer Dependency Map. *Cell*. 2017 Jul 27;170(3):564-576.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.06.010.
68. Gilvary C, Madhukar NS, Gayvert K, Foronda M, Perez A, Leslie CS, et al. A machine learning approach predicts essential genes and pharmacological targets in cancer. *bioRxiv* 692277; doi: 10.1101/692277
69. Chen MM, Li J, Mills GB, Liang H. Predicting Cancer Cell Line Dependencies From the Protein Expression Data of Reverse-Phase Protein Arrays. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020 Apr;4:357-366. doi: 10.1200/CCI.19.00144.
70. Olivecrona M, Blaschke T, Engkvist O, Chen H. Molecular de-novo design through deep reinforcement learning. *J Cheminform*. 2017 Sep 4;9(1):48. doi: 10.1186/s13321-017-0235-x.
71. You J, Liu B, Ying R, Pande V, Leskovec J. Graph Convolutional Policy Network for Goal-Directed Molecular Graph Generation. *arXiv:1806.02473v3*.
72. Maziarka Ł, Pocha A, Kaczmarczyk J, Rataj K, Danel T, Warchol M. Mol-CycleGAN: a generative model for molecular optimization. *J Cheminform*. 2020 Jan 8;12(1):2. doi: 10.1186/s13321-019-0404-1.
73. Gayvert KM, Madhukar NS, Elemento O. A Data-Driven Approach to Predicting Successes and Failures of Clinical Trials. *Cell Chem Biol*. 2016 Oct 20;23(10):1294-1301. doi: 10.1016/j.chembiol.2016.07.023. Epub 2016 Sep 15.
74. Shen J, Cheng F, Xu Y, Li W, Tang Y. Estimation of ADME properties with substructure pattern recognition. *J Chem Inf Model*. 2010 Jun 28;50(6):1034-41. doi: 10.1021/ci100104j.
75. Liu D, Schilling B, Liu D, Sucker A, Livingstone E, Jerby-Arnon L, et al. Integrative molecular and clinical modeling of clinical outcomes to PD1 blockade in patients with metastatic melanoma. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1916-1927. doi: 10.1038/s41591-019-0654-5. Epub 2019 Dec 2. Erratum in: *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1147.
76. Litchfield K, Reading JL, Puttick C, Thakkar K, Abbosh C, Bentham R, et al. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition. *Cell*. 2021 Feb 4;184(3):596-614.e14. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.002. Epub 2021 Jan 27.
77. Johannet P, Coudray N, Donnelly DM, Jour G, Illa-Bochaca I, Xia Y, et al. Using Machine Learning Algorithms to Predict Immunotherapy Response in Patients with Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2021 Jan 1;27(1):131-140. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2415. Epub 2020 Nov 18.
78. Sun D, Wang M, Li A. A multimodal deep neural network for human breast cancer prognosis prediction by integrating multi-dimensional data. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2018 Feb 15. doi: 10.1109/TCBB.2018.2806438. Epub ahead of print.
79. Chaudhary K, Poirion OB, Lu L, Garmire LX. Deep Learning-Based Multi-Omics Integration Robustly Predicts Survival in Liver Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018 Mar 15;24(6):1248-1259. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0853. Epub 2017 Oct 5.
80. Korfiatis P, Kline TL, Lachance DH, Parney IF, Buckner JC, Erickson BJ. Residual Deep Convolutional Neural Network Predicts MGMT Methylation Status. *J Digit Imaging*. 2017 Oct;30(5):622-628. doi: 10.1007/s10278-017-0009-z.
81. Mobadersany P, Yousefi S, Amgad M, Gutman DA, Barnholtz-Sloan JS, Velázquez Vega JE, et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Mar 27;115(13):E2970-E2979. doi: 10.1073/pnas.1717139115. Epub 2018 Mar 12.

82. Bychkov D, Linder N, Turkki R, Nordling S, Kovanen PE, Verrill C, et al. Deep learning based tissue analysis predicts outcome in colorectal cancer. *Sci Rep*. 2018 Feb 21;8(1):3395. doi: 10.1038/s41598-018-21758-3.
83. Skrede OJ, De Raedt S, Kleppe A, Hveem TS, Liestøl K, Maddison J, et al. Deep learning for prediction of colorectal cancer outcome: a discovery and validation study. *Lancet*. 2020 Feb 1;395(10221):350-360. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32998-8.
84. Bates DW, Auerbach A, Schulam P, Wright A, Saria S. Reporting and Implementing Interventions Involving Machine Learning and Artificial Intelligence. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11 Suppl):S137-S144. doi: 10.7326/M19-0872.
85. Cavallo J. How Watson for Oncology is advancing personalized patient care. <http://www.ascopost.com/issues/june-25-2017/how-watson-for-oncology-isadvancing-personalized-patient-care/>
86. Zhou N, Zhang CT, Lv HY, Hao CX, Li TJ, Zhu JJ, et al. Concordance Study Between IBM Watson for Oncology and Clinical Practice for Patients with Cancer in China. *Oncologist*. 2019 Jun;24(6):812-819. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0255. Epub 2018 Sep 4.
87. Seidman AD, Pilewskie ML, Robson ME, et al. Integration of multi-modality treatment planning for early stage breast cancer into Watson for Oncology, a decision support system: Seeing the forest and the trees. 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract e12042. Presented May 29, 2015.
88. Kris MG, Gucalp A, Epstein AS, et al. Assessing the performance of Watson for oncology, a decision support system, using actual contemporary clinical cases. 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 8023. Presented May 29, 2015.
89. Cavallo J. Confronting the Criticisms Facing Watson for Oncology <https://ascopost.com/issues/september-10-2019/>
90. Somashekhar SP, Sepúlveda MJ, Shortliffe, et al. A prospective blinded study of 1,000 cases analyzing the role of artificial intelligence: Watson for Oncology and change in decision-making of a multidisciplinary tumor board from a tertiary care cancer center. 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 6533. Presented June 1, 2019.
91. Jie Z, Zhiying Z, Li L. A meta-analysis of Watson for Oncology in clinical application. *Sci Rep*. 2021 Mar 11;11(1):5792. doi: 10.1038/s41598-021-84973-5. PMID: 33707577.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Andrés F. Cardona
acardona@fctic.org

APLICACIONES DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA

Christos Matsingos^{1,2}, Ana María Urdaneta³, Juan Camilo Hernández⁴, Ricardo A. Peña-Silva^{1,5}

Resumen

El descubrimiento y desarrollo de fármacos es un proceso complicado y arduo que implica un gran esfuerzo interdisciplinar. A grandes rasgos, el proceso puede dividirse en dos partes: la preclínica y la clínica, que juntas pueden durar hasta 12 años y costar entre 2 y 3 billones de dólares. Debido a la compleja naturaleza de la creación de nuevos medicamentos, que implica consideraciones bioquímicas y fisicoquímicas, así como consideraciones de seguridad y eficacia clínica, el proceso de descubrimiento de fármacos se caracteriza por una alta tasa de fracasos. En la era de la información, este proceso de desarrollo suele estar asociado a la generación de grandes cantidades de datos. La inteligencia artificial ha permitido aprovechar estos datos para acelerar el proceso de descubrimiento de fármacos y evitar posibles escollos que puedan llevar al fracaso de la comercialización de un medicamento. En esta revisión analizamos los nuevos avances en inteligencia artificial y aprendizaje automático en diferentes partes del proceso de descubrimiento de fármacos, desde la síntesis química hasta la selección de candidatos para los ensayos clínicos. Se muestra que la inteligencia artificial se ha aplicado en todas las etapas del descubrimiento de fármacos y se ha utilizado en gran medida para revolucionar los métodos de investigación tradicionales. La inteligencia artificial no sólo se ha utilizado para facilitar y acelerar los procesos de descubrimiento, sino también para obtener conocimientos y detectar patrones que no se conocían antes. El uso de inteligencia artificial es indispensable para el futuro del descubrimiento de fármacos.

Palabras clave: *Farmacia; análisis de datos; eficacia; inteligencia artificial; medicamentos.*

1 MSc. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

2 School of Physical and Chemical Sciences, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido.

3 MD. MSc. Miembro fundador de Alpocrates, Comité de analítica y calidad del dato.

4 QF. MSc. Universidad CES, Medellín, Colombia.

5 MD, PhD. Lown Scholars Program, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA.

APPLICATIONS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Abstract

Drug discovery and development is a complicated and arduous process that involves a great interdisciplinary effort. The process can be broadly split into two parts: the preclinical and the clinical, that together can take up to 12 years and cost around 2-3 billion dollars to complete. Due to the complex nature of creating new medicines which involves biochemical and physicochemical considerations, as well as, considerations of clinical safety and efficacy, the drug discovery pipeline is characterised by high attrition rates. In the information age this process is often associated with the generation of large amounts of data. Artificial intelligence has allowed us to harness this data to speed up the process of drug discovery and avoid possible pitfalls that may lead to the failure of taking a drug to market. In this review we discuss new advances in artificial intelligence and machine learning in different parts of the drug discovery process, ranging from chemical synthesis to candidate selection for clinical trials. We show that artificial intelligence has been applied in every part of drug discovery and has been largely used to revolutionise traditional research methods. It has not just been used to facilitate and speed up discovery processes but also to gain insights and detect patterns that have not been known before. The use of artificial intelligence is indispensable for the future of drug discovery.

Keywords: *Pharmacy; Data Analysis; Efficacy; Artificial Intelligence.*

Introducción

Conceptos básicos de la inteligencia artificial

La digitalización de los datos ha tomado un papel importante en la sociedad actual y cada vez es más común ver cómo en los diferentes campos se han aplicado herramientas de la inteligencia artificial para procesar grandes volúmenes de datos y optimizar la toma de decisiones (1,2). La inteligencia artificial requiere la participación e integración de conocimientos de diferentes disciplinas como la matemática, estadística, informática, economía, entre otras. En la actualidad,

las aplicaciones de la inteligencia artificial han pasado de la teoría al mundo real, y esto ha permitido notorios avances en los procesos de diversas áreas, incluyendo las ciencias de la salud y la farmacología (3-5).

La farmacología es la ciencia que estudia los efectos e interacciones entre los fármacos y sistemas biológicos. Un fin de la farmacología es encontrar moléculas que modulan la actividad de un blanco biológico, para alterar el curso de una enfermedad (6). Para que un fármaco sea útil en humanos o en organismos (actividad clínica), es necesario que se identifiquen blancos biológicos relevantes en la fisiopatología de una enfermedad, que existan moléculas que puedan modular

la actividad de ese blanco, que las moléculas tengan un comportamiento en el organismo que les permita alcanzar las concentraciones apropiadas en el lugar de acción, y que dicha molécula no sea tóxica. La información que nos permite concluir que un fármaco es seguro y eficaz se recolecta a través de estudios de laboratorio (preclínicos) y estudios en pacientes (clínicos) que toman años para ser completados. A lo largo de este extenso proceso se captura un gran volumen de información, mediante el trabajo de múltiples equipos de desarrollo experimentados, por medio de técnicas sofisticadas; sin embargo, existe una alta tasa de fallo de los estudios clínicos (1,6), porque muchas moléculas candidatas no llegan a ser eficaces o seguras en los pacientes. La falla de los estudios disminuye la eficiencia del proceso de desarrollo de nuevos fármacos, dada la alta inversión en dinero y tiempo de realizar estudios preclínicos y clínicos. Los modelos predictivos que resultan de algoritmos bien estructurados, elaborados por medio de técnicas de inteligencia artificial, podrían aumentar la tasa de efectividad de los estu-

dios clínicos, al mejorar el proceso de identificación, priorización y validación de moléculas y blancos terapéuticos. Es interesante que cada vez más modelos de inteligencia artificial son utilizados en la investigación farmacéutica. La exploración de artículos publicados en el área de la salud, y que pueden ser encontrados en Pubmed, muestra que alrededor del 18% de los 165.992 artículos publicados en inteligencia artificial en salud tratan temas de farmacología (**Figura 1**).

A continuación, esta revisión se centrará en dos importantes aplicaciones de la inteligencia artificial en la farmacología. Primero se discutirá el papel de la inteligencia artificial en la investigación preclínica, específicamente en la biofarmacéutica y la química computacional para la identificación y validación de blancos terapéuticos y fármacos candidatos. Por último, se analizará el papel de la inteligencia artificial en la farmacología clínica, para la reutilización de fármacos y la selección de pacientes para los estudios clínicos.

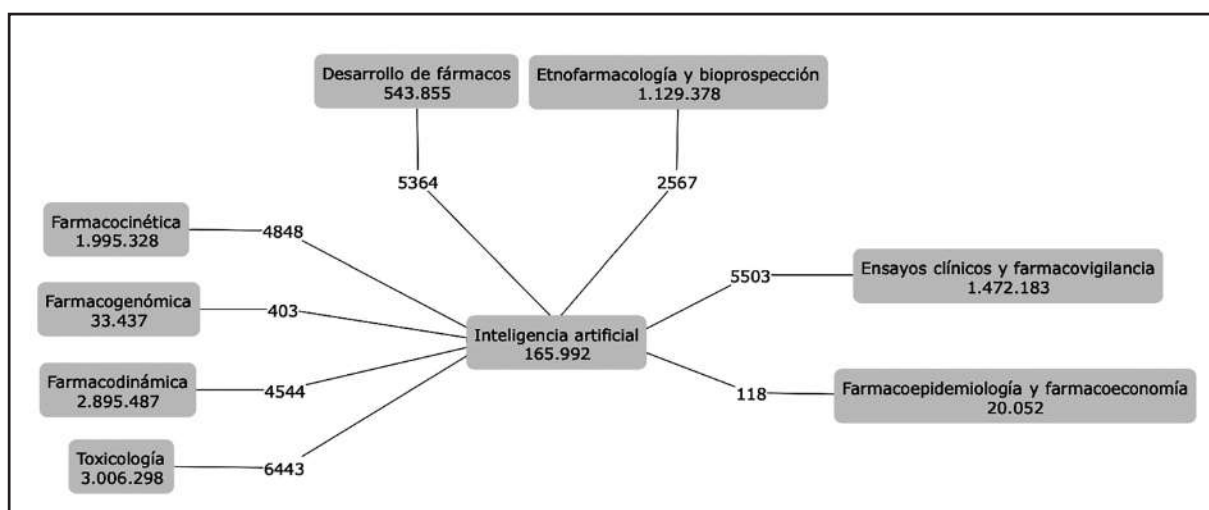


Figura 1. Exploración de artículos publicados en las áreas de la salud y la inteligencia artificial. El diagrama muestra categorías (texto) y volúmenes de publicaciones (números) en cada uno de los temas explorados. El sondeo de publicaciones en pubmed se realizó por medio de términos libres y términos MeSH para cada categoría. Los valores en las líneas conectoras muestran el número de artículos que existen en la intersección de la categoría específica y el área de la inteligencia artificial (datos de los autores).

Modelos de predicción computacional

La industria farmacéutica se puede beneficiar de la implementación de nuevas tecnologías, como la inteligencia artificial, para agilizar los procesos de descubrimiento y desarrollo de fármacos (**Figura 2**). La combinación entre inteligencia artificial y farmacología puede potenciar el desarrollo de medicamentos para patologías de alta complejidad, puesto que se pueden llegar a identificar mejores blancos terapéuticos, que están localizados en medio de vías de señalización, y redes de interacción entre proteínas complejas. El uso de inteligencia artificial puede además mejorar el tamizaje de compuestos con actividad farmacológica, aprovechar la información que proviene de estudios ómicos (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y otros) que generan grandes volúmenes de datos y seleccionar de manera más precisa los sujetos que podrían beneficiarse de un tratamiento de acuerdo con sus características biológicas (7,8). A pesar de la buena penetración de la inteligencia artificial en el campo de la farmacología (**Figura 1**), todavía se evidencian algunas falencias en cuanto a la disponibilidad, organización, heterogeneidad y calidad de los datos requeridos para generar mejores modelos de predicción (7,9).

Aplicaciones de la inteligencia artificial en el descubrimiento de fármacos y la farmacología básica

Descubrimiento de compuestos farmacéuticos

El procedimiento de desarrollo de un fármaco cuesta alrededor de 2.6 billones de dólares y necesita aproximadamente 12 años para ser cumplido (4). Este proceso se puede dividir en cuatro fases: la selección y validación del blanco terapéutico, la identificación sistemática de compuestos con potencial farmacológico, la optimización de las moléculas identificadas y la

evaluación preclínica y clínica de la seguridad y eficacia de los fármacos (4). En los últimos años, con el desarrollo de aplicaciones de la inteligencia artificial en el proceso de descubrimiento de fármacos, se han encontrado maneras de hacer que los procesos de desarrollo sean más eficientes en tiempo y costo (4).

Los programas soportados en inteligencia artificial permiten la automatización de tareas complejas y repetitivas que normalmente requieren mucho tiempo. En los primeros pasos del descubrimiento de medicinas, esta automatización ha facilitado el análisis de ensayos celulares, la modelación de estructuras moleculares y sus interacciones, la planeación de la síntesis química de nuevas moléculas, la predicción de propiedades fisicoquímicas de compuestos y una gran variedad adicional de aplicaciones (1,2,6). Es muy útil en los primeros pasos del proceso del descubrimiento de medicinas generar modelos computacionales de las estructuras macromoleculares para las cuales se investigan compuestos moduladores. Un ejemplo de estas aplicaciones se encuentra en el modelamiento de proteínas.

El modelamiento de proteínas es muy importante para el descubrimiento de nuevas medicinas porque mucho del trabajo computacional está basado en modelar las interacciones entre ligandos potenciales y la estructura de la proteína. Una técnica bastante usada con este fin es el modelamiento por homología (del inglés *homology modelling*), por medio de la cual, ante la ausencia de resultados experimentales por métodos como la cristalografía de rayos X, es posible crear un modelo virtual de la proteína de interés a partir de la estructura ya conocida de otra proteína similar y que tiene una homología mayor al 30% (10). El modelamiento por homología suele ser problemático cuando no se cuenta con la estructura de proteínas similares y por esta razón es muy útil tener métodos *de novo* para modelar proteínas con base en la estructura de otras proteínas conocidas, pero no relacionadas. Con este fin es po-

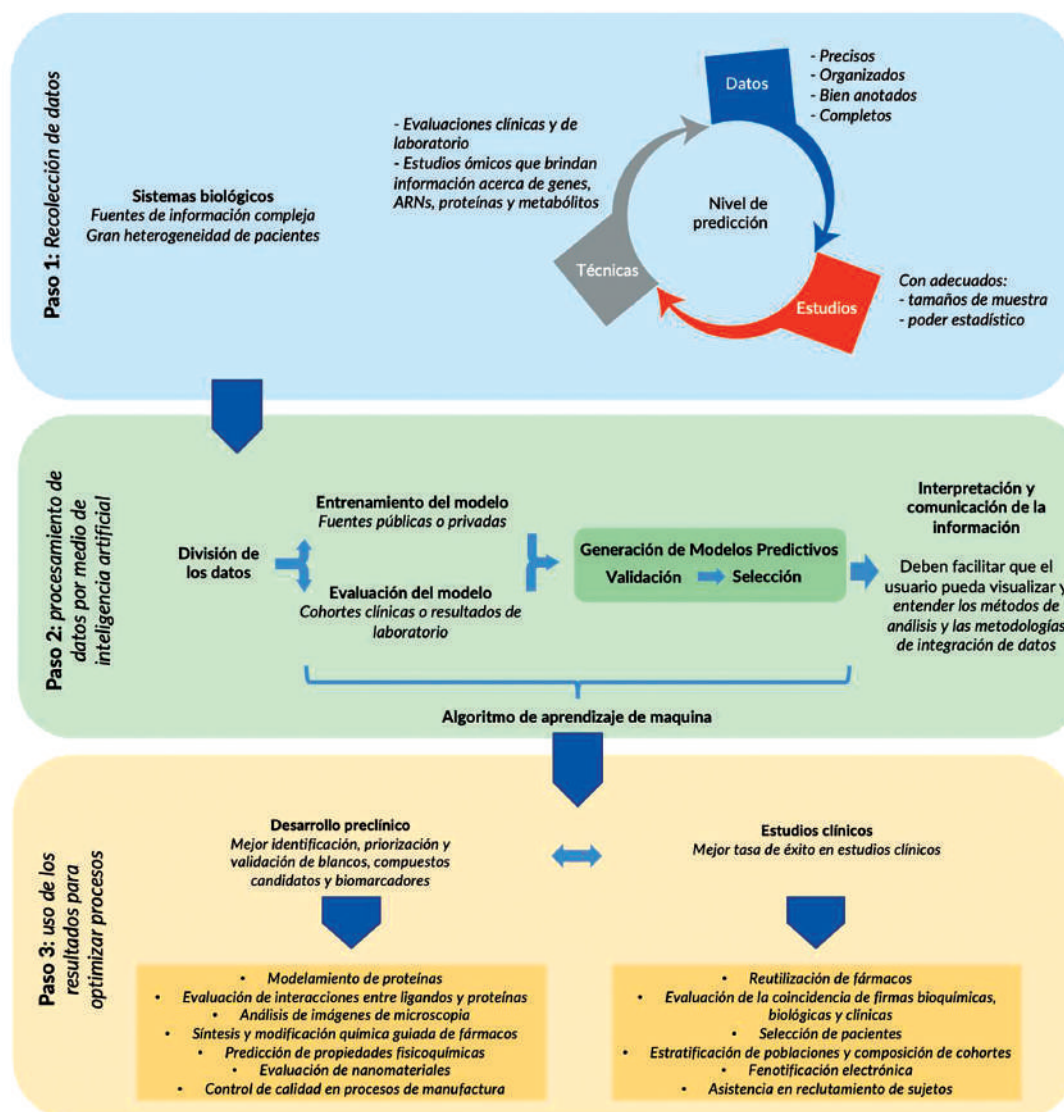


Figura 2. Resumen de aplicaciones de la inteligencia artificial en la farmacología. El proceso de desarrollo de fármacos (paso 1) inicia con la recolección de datos a partir de estudios de investigación preclínica y clínica. La calidad de los datos, recolectados a partir de técnicas precisas que hacen parte de la metodología de estudios bien diseñados, aumenta el nivel de predicción de los resultados, para orientar el desarrollo de fármacos. Los grandes volúmenes, variedad, y velocidad de los datos biológicos (las Vs de la ciencia de datos) recolectados en la investigación, dificultan que la información pueda ser procesada por métodos tradicionales. Sin embargo, estos datos pueden ser usados para entrenar y evaluar modelos predictivos, por medio de algoritmos de inteligencia artificial y técnicas de aprendizaje de máquina. La validación y selección de modelos robustos puede mejorar la tasa de éxito de procesos de investigación preclínica y clínica, por medio de la identificación, priorización y selección de mejores, más seguros y eficaces, fármacos candidatos. Los modelos de inteligencia artificial también pueden mejorar la estratificación y selección de poblaciones y pacientes para estudios clínicos. Finalmente, la inteligencia artificial puede permitir la reutilización de fármacos seguros, que no mostraron suficiente eficacia para una patología, pero que podrían ser útiles para el tratamiento de otras enfermedades.

sible utilizar técnicas de inteligencia artificial a través el algoritmo AlphaFold (11) que predice, con una alta precisión, la estructura de una proteína. El algoritmo está entrenado con una base de datos de estructuras de proteínas determinadas experimentalmente. Con base en las distancias y ángulos de esas proteínas, y la secuencia de aminoácidos de la proteína de la cual queremos determinar la estructura, se genera un modelo tridimensional de la molécula objetivo con alta precisión.

La inteligencia artificial también ha sido aplicada en la predicción de interacciones entre proteínas y ligandos. Predecir estas interacciones es una herramienta muy útil para guiar modificaciones químicas en los ligandos y generar moléculas con un potencial más alto de ser medicamentos. Para predecir interacciones entre proteínas y sus ligandos es muy útil usar métodos de mecánica cuántica (MQ) o métodos mezclados de mecánica cuántica y mecánica molecular (MQ/MM) (12,13).

En estas técnicas se usa la mecánica cuántica como método para poder calcular la densidad de electrones en todo el sistema (MQ) o sólo en una parte (MM/MQ). Este cálculo puede ser usado para determinar la energía potencial de un sistema y, por extensión, la mejor forma en la cual un ligando se une a una proteína. Los cálculos de mecánica cuántica requieren mucho tiempo y son muy complicados. La inteligencia artificial puede disminuir de forma notoria el tiempo requerido para realizar estos cálculos (12,13). Sistemas de redes neuronales, que están entrenadas con datos de potenciales calculados usando mecánica cuántica, pueden predecir el potencial de una molécula mucho más rápido que cálculos *ab initio*. Este tipo de cálculos requieren sólo las posiciones de los átomos del sistema investigado para poder predecir interacciones entre una macromolécula biológica y un ligando (14).

Respeto a la aplicación de la inteligencia artificial en el análisis de ensayos celulares, se ha demostrado que esa

tecnología es muy eficiente en identificar y diferenciar imágenes. Una de las tareas menos eficientes en el proceso de descubrimiento de fármacos es analizar datos microscópicos de ensayos celulares. Estos ensayos se usan para investigar los efectos de fármacos potenciales sobre células *in vitro* en escalas muy grandes, donde cientos de miles de moléculas distintas se ensayan en paralelo (high-throughput screening) generando una gran cantidad de datos. Tradicionalmente se usan métodos de espectroscopia de fluorescencia u otro tipo de marcador fisicoquímico para leer los resultados de estos ensayos (15). La aplicación de la inteligencia artificial permite analizar, de forma masiva, pequeñas diferencias en las estructuras celulares a partir de imágenes de microscopía. Esta aplicación ha permitido diferenciar entre células de cáncer de mama y células no cancerígenas (16), y analizar automáticamente el tipo de célula con base en datos visuales como la localización de proteínas y contactos entre células (17).

En el proceso de descubrimiento de fármacos, después de haber identificado un compuesto, es necesario sintetizarlo. Este proceso puede ser muy lento porque requiere mucho trabajo en probar diferentes rutas de síntesis que podrían fallar. Debido a la inmensa cantidad de reacciones químicas que han sido publicadas, se han creado redes neuronales con la capacidad de diseñar rutas sintéticas útiles (18,19). Esas redes usan estrategias retrosintéticas como las que realizaría una persona experta en química. La retrosíntesis es una herramienta de la química orgánica donde a partir de la molécula deseada se proponen pasos sintéticos reversos hasta que se llega a moléculas más simples. Se han creado redes neuronales que pueden hacer este trabajo basados en reacciones químicas conocidas (18). La retrosíntesis es un procedimiento que requiere que la red neuronal sea capaz de reconocer lugares de la estructura donde se pueden inducir cambios e identificar cuales cambios serían los más adecuados. Para este tipo de algoritmo se usa el árbol de búsqueda de Monte Carlo (Monte Carlo tree search, MCTS). Una red neuronal

basada en este algoritmo ha mostrado resultados efectivos y rápidos (18).

Determinar una ruta sintética no es el único problema que se encuentra al intentar sintetizar un ligando. Poder predecir el producto y el rendimiento de una reacción química muchas veces no resulta tan sencillo. Para resolver este problema también se ha aplicado la inteligencia artificial (20-24), y un ejemplo de su uso es el diseño de redes neuronales que pueden identificar el tipo de reacción (21) y pueden predecir el producto de una reacción (20,22). También se han reportado casos de aplicaciones de inteligencia artificial en donde se pudo entrenar una red neuronal para predecir los productos de reacciones de tipo acoplamiento de Buchwald-Hartwig, un tipo de reacción que es común en la química farmacéutica. Esta red neuronal fue entrenada sobre datos de química cuántica, como los momentos dipolares y las frecuencias vibracionales de los reactantes. Estos datos fueron calculados teóricamente usando química cuántica y sirvieron como descriptores de los reactantes. El rendimiento de las reacciones fue determinado experimentalmente haciendo varias reacciones en un rango nanomolar, usando un robot. La red neuronal creada fue capaz de determinar el rendimiento de las reacciones, después de haber sido entrenada sólo con base a los cálculos de los atributos cuánticos (20,22). Estas aplicaciones de la inteligencia artificial ayudan a hacer el trabajo de síntesis química mucho más fácil y rápido, y así se logra aumentar la velocidad del descubrimiento de nuevos compuestos farmacéuticos.

La inteligencia artificial también se ha usado para descubrir nuevas reacciones. Se han creado redes neuronales asociadas con robots que pueden probar varias combinaciones de reactivos para encontrar reacciones nuevas y reproducibles (20,21,25,26). Los robots prueban diferentes combinaciones de reactivos y usando una cámara (20,25), resonancia magnética nuclear y espectrometría infrarroja (27), pueden determinar la

presencia de un nuevo producto. Este tipo de robots fueron usados para descubrir nuevas reacciones que pueden ser replicadas manualmente (28).

Después de haber identificado un ligando con actividad biológica, se generan compuestos similares para estudiar las partes de la molécula que son responsables de las propiedades farmacológicas. Una manera de asociar la estructura con la actividad son los estudios cuantitativos de la relación entre estructura y actividad (quantitative structure activity relationship studies, QSAR). Para estos estudios se usan pares de moléculas que se diferencian entre ellas sólo por un cambio en su estructura (matched molecular pair). Para este tipo de análisis se define un núcleo estructural de la molécula y se generan variantes con pequeños cambios (23,29). Una persona experta puede identificar patrones en pequeños grupos de moléculas, pero para grupos muy grandes se requieren algoritmos que realicen este trabajo de manera automática. De estos algoritmos existen unos de aprendizaje supervisado que son muy efectivos, aunque no generan asociaciones entre estructura y actividad inesperada tan efectivamente como los de aprendizaje no supervisado (29). También se ha logrado generar redes neuronales profundas que pueden tomar información de moléculas e identificar las partes estructurales más importantes para la actividad de estos compuestos (30-32). Estos algoritmos utilizan medidas conocidas de actividad biológica, de la mano de datos generados por el tamizaje virtual de grandes colecciones de compuestos sobre modelos virtuales de proteínas (33), datos exclusivos de estructura de las moléculas (31) o datos combinados de estructura de las moléculas y la estructura del sitio de unión en la proteína (32).

La inteligencia artificial también ha sido aplicada en la predicción de propiedades fisicoquímicas. Conocer estas propiedades es importante en el descubrimiento de nuevas medicinas porque pueden predecir, al menos en parte, el comportamiento biológico de una medicina.

Propiedades como el punto de fusión o el coeficiente de partición en agua/octanol (clogP) de un compuesto dependen de su estructura molecular y afectan la biodisponibilidad de los fármacos (34). El punto de fusión es importante porque es una medida que se usa para predecir la solubilidad de un compuesto. El coeficiente de partición entre el agua y el octanol es importante para predecir la absorción de un compuesto (34). Para poder extraer los datos estructurales, de manera que puedan ser procesados por un software de inteligencia artificial, se usan métodos de abstracción de elementos estructurales como las posiciones, las cargas parciales y la conectividad de los átomos en una molécula, por medio de objetos computacionales como matrices de Coulomb, sistemas simplificados de entrada lineal (simplified molecular input line-entry system - SMILES), medidas de energía potencial y otros (35,36). Estos objetos, abstraídos de moléculas con propiedades fisicoquímicas conocidas, pueden ser usados para entrenar una red neuronal profunda, la cual podrá ser usada para predecir propiedades de otras moléculas. Metodologías así se han usado para predecir el punto de fusión (37) y el clogP (38).

La inteligencia artificial ha sido aplicada no sólo en los primeros pasos del proceso del descubrimiento de fármacos, sino también en otras áreas como la optimización de la administración de medicamentos. La tecnología farmacéutica ha logrado mejorar la farmacocinética de compuestos para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. Para esto se han usado nanomateriales como nanotubos de carbono o nanopartículas (9), los cuales son muy grandes comparados con el tamaño de moléculas o péptidos que se usan como medicamentos. Los esfuerzos computacionales para caracterizar estos nanomateriales están basados más que todo en simulaciones por técnicas como simulaciones de dinámicas moleculares, que requieren mucho tiempo y poder computacional (9). Estos métodos simulan el movimiento y las interacciones de estos nanomateriales y permiten inferir propiedades como la capacidad de inserción en una membrana. Por el

tamaño y la complejidad estructural de los nanomateriales es muy difícil generar una relación entre estructura y actividad cuantitativa, como se hace para medicamentos unimoleculares (39). Por esta razón, en el campo de la inteligencia artificial se usan descriptores de nanomateriales como los grupos químicos de su superficie y, en ocasiones, medidas experimentales como el tamaño o datos de actividad biológica. Este tipo de información ha sido usada por redes neuronales para poder predecir la nanohidrofobicidad de los nanomateriales, una medida asociada con su absorción (40).

Finalmente, uno de los últimos pasos en la fabricación de medicamentos es el control de calidad. La generación de varios lotes de medicamentos requiere el control de cada uno para comprobar una alta calidad de producto. Estos controles se hacen usando ensayos de disolución (41), química analítica y física. Estas mediciones generan un gran volumen de datos que pueden ser usado por redes neuronales para mejorar los procesos de fabricación. Se han usado redes neuronales para monitorear y predecir el perfil de disolución de lotes de fármacos (41). También se ha implementado la inteligencia artificial para monitorear otros procesos de fabricación, como la liofilización (42).

Aplicaciones de la inteligencia artificial en la farmacología clínica

La reutilización o reposicionamiento de medicamentos

A pesar de los grandes avances en la tecnología y en el conocimiento de la enfermedad humana, la traducción de estos beneficios en avances terapéuticos ha sido, hasta ahora, más lenta de lo esperada (43,44). Como se ha mencionado previamente, los desafíos que enfrenta la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos medicamentos son múltiples e incluyen una elevada tasa de fallo de los estudios clínicos (45,46), un tiempo prolongado para que llevar nuevos

medicamentos al mercado, y cambios constantes en los requerimientos de las agencias regulatorias. Estos factores contribuyen a que el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento tenga un costo elevado y que el retorno monetario en Investigación y Desarrollo (I&D) de la industria farmacéutica, pueda ser menor a la inversión (47). Estos elementos hacen que la industria farmacéutica pierda atractivo para la comunidad inversionista.

La reutilización de medicamentos (también llamado reposicionamiento o reperfilado de medicamentos) es una estrategia que busca encontrar nuevos usos para medicamentos aprobados o en fase de investigación, que se encuentran fuera del alcance de la indicación para la cual fueron originalmente diseñados. Esta estrategia ofrece diversas ventajas sobre el desarrollo tradicional de un nuevo medicamento. La primera de ellas y quizás la más importante es la minimización del riesgo de fracaso: considerando que el medicamento reutilizado ya ha probado ser lo suficientemente seguro en modelos preclínicos y en humanos, es más probable que mantenga su perfil de seguridad y tolerabilidad en las indicaciones adicionales y, así, no haya un fracaso desde el punto de vista de seguridad en ensayos clínicos subsecuentes. Otra ventaja consiste en que el marco de tiempo para el desarrollo de medicamentos puede ser menor, dado que la mayoría del desarrollo preclínico, las evaluaciones de seguridad y, en algunos casos, el desarrollo de la formulación ya ha sido completado. Finalmente y como consecuencia de las anteriores, es altamente probable que se requiera menos inversión para la reutilización de un medicamento, en especial derivado de optimización de los estudios preclínicos y de fase I y II, aunque esto va a variar ampliamente dependiendo de la fase y del proceso de desarrollo del candidato a ser reutilizado (48).

En conjunto, todas estas ventajas derivadas de la estrategia de reutilización tienen el potencial de hacer el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento me-

nos riesgoso, con un retorno de la inversión más rápido y con menos costos asociados una vez se han contabilizado los fracasos. Se calcula que los costos derivados de traer un medicamento reutilizado al mercado son de 300 millones de dólares en promedio, comparado con el estimado, mencionado anteriormente, de ~2 a 3 billones de dólares requeridos para una nueva entidad química (49). Finalmente, los medicamentos reutilizados tienen el potencial de revelar nuevos blancos y vías terapéuticas que pueden ser explotadas.

Históricamente, el proceso de reutilización de medicamentos ha sido, en su gran mayoría, resultado de hechos oportunistas y fortuitos. De hecho, varios de los ejemplos más exitosos de reutilización de medicamentos no han involucrado un proceso de abordaje sistemático y han sido, por el contrario, fruto del azar. Dos ejemplos clásicos son el reposicionamiento de sildenafil citrato, molécula originalmente desarrollada por la farmacéutica Pfizer como un medicamento antihipertensivo, que fue posteriormente reutilizado para el manejo de la disfunción eréctil con base a la experiencia clínica retrospectiva. El sildenafil, comercializado posteriormente bajo la marca Viagra®, alcanzó una participación en el mercado de la disfunción eréctil de 47% y ventas globales de \$2.05 billones de dólares, en el año 2012 (50). Otro ejemplo destacado es el reposicionamiento de talidomida, medicamento sedante originalmente utilizado para el manejo sintomático de náuseas y vómito asociados al embarazo, que fue retirado del mercado en 1961 debido a su asociación con defectos esqueléticos severos en niños nacidos de mujeres que tomaron el medicamento durante el primer trimestre de embarazo (43). Sin embargo, años más tarde y de manera fortuita, fue encontrada su eficacia para el manejo de eritema nodoso leproso (1964) y, más adelante, para el manejo de mieloma múltiple. Estas nuevas indicaciones llevaron al desarrollo y aprobación de un derivado de la talidomida aún más exitoso, la lenalidomida, medicamento que reportó ventas globales de \$8.2 millones de dólares en

2017 (51). Ejemplos exitosos como los descritos han estimulado el desarrollo de abordajes sistemáticos para identificar compuestos candidatos a ser reutilizados, en especial para enfermedades raras, en las cuales el proceso de reutilización es, en muchas ocasiones, la única ruta para el desarrollo de medicamentos.

Típicamente, una estrategia de reutilización de un medicamento consiste en un proceso de tres pasos, previos a la decisión de llevar el medicamento a una fase de desarrollo clínico avanzado: Paso 1: evaluación hipotética del efecto del medicamento en modelos preclínicos para la identificación de un candidato adecuado para una indicación de interés; Paso 2: evaluación teórica del efecto del medicamento en estudios preclínicos y, Paso 3: evaluación de la eficacia en estudios clínicos fase II. De estos, el paso 1 es el más crítico y es donde los abordajes modernos de generación de hipótesis tienen una mayor utilidad. Estos abordajes sistemáticos pueden ser subdivididos a su vez en computacionales y experimentales.

Abordajes computacionales para la reutilización de medicamentos

La reutilización de fármacos requiere el análisis sistemático de fuentes de información de cualquier tipo (como expresión genética, estructura química, genotipo, información proteómica o información de historias clínicas), que permita la formulación de hipótesis de reutilización (52). Uno de los abordajes computacionales más utilizados con este propósito es el estudio de la coincidencia de firmas (del inglés *signature matching*). Este abordaje se basa en la comparación del conjunto de características únicas o la “firma” de un medicamento comparado con el de otro medicamento, enfermedad o fenotipo clínico (53,54). La firma de un medicamento puede derivarse de diferentes fuentes de información: datos de expresión y función de genes y proteínas (obtenidos por medio de transcriptómica, proteómica, metabolómica y estudios bioquímicos

específicos), estructuras químicas o perfil de eventos adversos.

La coincidencia de firmas transcriptómicas puede ser usada para hacer comparaciones entre medicamento y enfermedad (55) y entre medicamento y medicamento (56). En el primer caso, la firma transcriptómica de un medicamento en particular se obtiene de comparar el perfil de expresión genética de una muestra biológica antes y después de exponerse a un fármaco. La firma de expresión genómica diferencial resultante es después comparada con la del perfil de expresión genómica asociado a una enfermedad. El grado de correlación negativa entre la firma de expresión genómica del medicamento y el de la enfermedad (los genes regulados a la alta en la condición de enfermedad, que son a su vez regulados a la baja al exponerse al medicamento) puede permitir inferir un potencial efecto del medicamento en la enfermedad (57,58). Este abordaje computacional se basa en el Principio de Reversión de Firma (SRP por sus siglas en inglés, *Signature Reversion Principle*), el cual asume que un medicamento tiene la capacidad de revertir el patrón de expresión de un conjunto de genes que son característicos del fenotipo particular de una enfermedad y, de esta manera, revertir el fenotipo en sí mismo. Este principio ha sido empleado ampliamente para identificar medicamentos que podrían ser reposicionados como sensibilizadores a la quimioterapia, tomando como base el perfil de firma de resistencia a los medicamentos contra el cáncer (59).

Los abordajes de similitud entre medicamentos buscan identificar mecanismos de acción similares en medicamentos de otra manera disímiles, bien sea por que pertenecen a diferentes clases terapéuticas o son estructuralmente diferentes. Este principio es llamado “culpable por asociación” (del inglés *guilty by association*) (60) y es de utilidad en la identificación de blancos alternativos para medicamentos existentes, o potenciales efectos *off-target* que pueden ser investigados para aplicaciones clínicas futuras (53).

El segundo tipo de proceso de coincidencia de firmas usado en el reposicionamiento de medicamentos se basa en las estructuras químicas y su relación con la actividad biológica. Este proceso se fundamenta en que, al encontrar similitudes en la estructura química de dos medicamentos, se puede inferir una actividad biológica similar (61).

Finalmente, existe el proceso de la coincidencia de firmas de eventos adversos de medicamentos. Esta alternativa se basa en la hipótesis de que dos medicamentos con un perfil de eventos adversos similar pueden presentar una actividad en un mismo blanco terapéutico (proteína o vía de señalización) (55).

Inteligencia artificial y Machine Learning (ML) en el reposicionamiento de medicamentos

Los abordajes de coincidencia de firmas involucran el análisis de un masivo y rápidamente creciente volumen de información proveniente de estudios “ómicos”, lo cual genera el desafío de identificar coincidencias obvias y no obvias entre las diferentes firmas, y es justo en este punto donde la inteligencia artificial desempeña un papel determinante. Los métodos de ML para el abordaje del reposicionamiento de medicamentos se pueden dividir en tres categorías: métodos basados en redes, minería de texto y abordaje semántico.

- Los métodos basados en redes se dividen a su vez en métodos de racimo y abordaje de propagación. En el primer método, la búsqueda de posibles asociaciones entre medicamentos, enfermedades y dianas putativas se realiza en pequeños racimos embebidos dentro de una red más amplia. El método del abordaje de propagación se basa en el flujo de un conocimiento previamente adquirido a través de diferentes capas de una red. Según la manera en la que sea tratada esta red, este método puede presentar un abordaje local (abordaje de

segmentos de la red) o un abordaje global (abordaje de la red como un todo) (62). Adicionalmente, si la composición de la red creada usa un único tipo de información, como interacción entre proteínas, se caracteriza como homogénea; mientras que si la red creada involucra diferentes tipos de información, se conoce como heterogénea (63)

- En el método de minería de texto, el proceso involucra la búsqueda de una vasta cantidad de literatura disponible sobre los términos de interés y el filtro de las fuentes para extraer la información relevante. En lo referente al reposicionamiento de medicamentos, el método de referencia es descrito como el “ABC”, el cual se basa en el concepto de que si A se relaciona con B, y B con C, es entonces es posible una conexión entre A y C (64).
- En el método basado en semántica, la creación de redes es guiada por el conocimiento biomédico previo, el cual es utilizado para identificar nuevas interacciones y relaciones que se encuentren presentes en estas redes (65).

Inteligencia artificial en el diseño y conducción de estudios clínicos

Como se discutió previamente, una de las barreras más pronunciadas en el desarrollo del portafolio de nuevos medicamentos es la elevada tasa de fracaso de los ensayos clínicos, lo cual se evidencia en que menos de un tercio de los compuestos en fase II avanzan a fase III (66) y más de un tercio de los compuestos en fase III no avanzan hacia la aprobación regulatoria y comercialización (67). Los factores más críticos que ocasionan que un ensayo clínico no sea exitoso son los mecanismos de selección de la cohorte de pacientes y de reclutamiento, los cuales fallan en incorporar al estudio los pacientes más adecuados de manera oportuna. Otra limitación importante es la falta de infraestructura técnica para administrar y conducir estudios clínicos, sumado a la ausencia de un sistema de control confiable y

eficiente de adherencia y monitoreo de pacientes, y detección de desenlaces clínicos.

La inteligencia artificial representa una herramienta de mucha utilidad para abordar los desafíos actuales en el diseño de estudios clínicos. A través de técnicas de aprendizaje de máquina (ML) y aprendizaje profundo (*Deep Learning* - DL) es posible identificar patrones de significancia en grandes bases de datos compuestas por texto, imágenes o palabras habladas. A través del Procesamiento del Lenguaje Natural (PLN) es posible comprender y correlacionar contenido en lenguaje escrito o hablado, y las Interfaces de Hombre-Máquina (IHM) permiten el intercambio natural de información entre humanos y computadores. Estas herramientas pueden ser usadas para correlacionar amplias y diversas fuentes de información como historias clínicas electrónicas, literatura médica y bases de información de estudios clínicos, para mejorar la coincidencia entre pacientes y estudios y el reclutamiento previo al inicio del estudio. Estas herramientas también permiten monitorear pacientes de manera automática y continua durante el estudio clínico, optimizando el control de la adherencia y la evaluación de desenlaces clínicos para lograr conducir estudios clínicos con una mayor confiabilidad y eficiencia.

Selección de pacientes

Uno de los mayores retos al conducir un ensayo clínico es la selección y el reclutamiento de pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad, idoneidad, motivación y empoderamiento para ser vinculados al estudio. Las demoras en la selección y reclutamiento de pacientes constituye la causa número uno de retraso en los ensayos clínicos y se calcula que un porcentaje tan elevado como el 86% de los estudios clínicos no cumple con sus metas de tiempos de reclutamiento (68). Los sistemas conducidos por inteligencia artificial y ML pueden ser de mucha utilidad en la optimización de la composición de las cohortes de pacientes y proveer asistencia en el reclutamiento de pacientes.

Composición de cohortes

En un mundo ideal la evaluación de la idoneidad de los sujetos a ser reclutados en un estudio clínico debería considerar desde el perfilamiento del genoma hasta el exposoma de cada paciente, para determinar si los biomarcadores en los cuales actúa el medicamento se encuentran suficientemente expresados en un paciente en particular (69). Para alcanzar esta visión, es necesario usar métodos de análisis sofisticados que combinan información de estudios “ómicos”, historias clínicas electrónicas y de otros datos del paciente (en diferentes formatos según su dueño y ubicación) para identificar biomarcadores. Estos biomarcadores pueden tener una utilidad diagnóstica, pronóstica o terapéutica, que mejora la evaluación de los desenlaces clínicos y, como consecuencia, ayudan a identificar y caracterizar apropiadamente las subpoblaciones de pacientes. Esta corresponde a una oportunidad única para el uso de PLN y algoritmos de visión de computador (como el reconocimiento óptico de caracteres), para automatizar la lectura y compilación de esas complejas fuentes de información. Mas aún, considerando el desafío que implica el tratamiento de información proveniente de diferentes fuentes y formatos como el de las historias clínicas electrónicas (debido a su volumen, velocidad, veracidad y variedad), la naturaleza agnóstica de los modelos de inteligencia artificial representa una herramienta única para la armonización de la información.

De acuerdo con la Agencia de Alimentos y Medicamentos, (FDA por sus siglas en inglés, *Food and Drug Agency*), los modelos y métodos de inteligencia artificial pueden ser usados para optimizar la selección de una cohorte de pacientes a través de las siguientes estrategias: 1) reduciendo la heterogeneidad de la población, 2) a través de la elección de pacientes en los que sea más probable obtener un desenlace clínico medible (también llamado enriquecimiento de pronóstico) y 3)

por medio de la identificación de una población que tenga mayor probabilidad de responder al tratamiento (también llamado enriquecimiento predictivo).

La fenotipificación electrónica es una disciplina ampliamente establecida en informática de salud que se enfoca en reducir la heterogeneidad de la población a través de la optimización del proceso de la identificación de pacientes con características de interés, que pueden ser tan sencillas como la presencia de diabetes mellitus tipo 2, o tan compleja como la presencia de cáncer de próstata estadio II con urgencia miccional y sin presencia de infección de vías urinarias. Si bien esta selección puede hacerse de manera tradicional seleccionando manualmente las historias clínicas, en la medida en que la información sea más voluminosa y compleja, las técnicas de inteligencia artificial han demostrado un destacado rendimiento administrando fuentes de información del mundo real (70).

A pesar de la innegable utilidad de la fenotipificación electrónica en reducir la heterogeneidad de la población de pacientes, esta técnica no está diseñada para alcanzar un enriquecimiento pronóstico o predictivo, el cual requiere de modelos más complejos necesarios para caracterizar y evaluar la progresión de la enfermedad. Existen algunos ejemplos del uso de métodos de ML en patologías neurológicas donde se combinan diferentes mediciones que proveen información pronóstica (71, 72). Actualmente se encuentran en desarrollo diferentes métodos de ML para el modelamiento de la progresión de la enfermedad, que buscan incrementar su precisión, particularmente en enfermedades neurodegenerativas (73-76).

Asistencia en el reclutamiento

La complejidad de los criterios de elegibilidad para un estudio clínico, tanto en el número de criterios como en el lenguaje médico usado, hacen que para los pacientes resulte complejo comprender y evaluar

su propia elegibilidad. Una solución convencional es la extracción manual de información de interés a partir de las historias clínicas, lo cual implica un proceso prolongado y con una elevada carga para los investigadores. Existen múltiples técnicas de IA que pueden ofrecer asistencia valiosa en encontrar las “agujas en el pajar” de las historias clínicas. Las técnicas de PLN pueden ser usadas para comprender el lenguaje escrito y hablado que está presente en una variedad de tipos de información estructurada y no estructurada de las historias clínicas (77). Las técnicas de razonamiento permiten que un contenido denso sea convertido en recomendaciones accionables para el humano tomador de decisiones (78). Métodos de ML y, en particular, el aprendizaje de refuerzo profundo, empoderan los sistemas para aprender e integrar la retroalimentación en la calidad de su resultado analítico y en integrarlo en algoritmos (79).

Conclusión

Un gran desafío de la medicina moderna es la gestión de los grandes volúmenes de información que se producen a partir del trabajo en investigación y la atención en salud de los pacientes y comunidades. El reto por lo tanto es el desarrollo de herramientas que permitan administrar ese masivo volumen de información para tomar decisiones adecuadas en salud, entre ellas, el desarrollo de nuevos medicamentos que sean eficaces para prevenir, controlar y curar enfermedades con crecientes necesidades insatisfechas. Las diferentes aplicaciones de la inteligencia artificial representan una herramienta de inmensa utilidad para analizar e interpretar ese masivo volumen de datos y permitir a los investigadores desarrollar medicamentos con mayor velocidad y costo-eficiencia. Por lo tanto es crítico que los sistemas educativos y productivos en el área de la salud, ofrezcan oportunidades de formación y uso de inteligencia artificial que cierren la brecha de habilidades y conocimiento técnico en el personal de salud.

Referencias

1. Zhavoronkov A, Vanhaelen Q, Oprea TI. Will Artificial Intelligence for Drug Discovery Impact Clinical Pharmacology? *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107 (4):780-5.
2. Paul D, Sanap G, Shenoy S, Kalyane D, Kalia K, Tekade RK. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov Today.* 2021;26 (1):80-93.
3. Yang X, Wang Y, Byrne R, Schneider G, Yang S. Concepts of Artificial Intelligence for Computer-Assisted Drug Discovery. *Chem Rev.* 2019;119 (18):10520-94.
4. Chan HCS, Shan H, Dahoun T, Vogel H, Yuan S. Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40 (10):801.
5. Silcox C. La inteligencia artificial en el sector salud. Banco Interamericano de Desarrollo; 2020.
6. Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18 (6):463-77.
7. Koromina M, Pandi MT, Patrinos GP. Rethinking Drug Repositioning and Development with Artificial Intelligence, Machine Learning, and Omics. *OMICS.* 2019;23 (11):539-48.
8. Savage N. Tapping into the drug discovery potential of AI. *Biopharma Dealmakers* [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nature.com/articles/d43747-021-00045-7>.
9. Zhu H. Big Data and Artificial Intelligence Modeling for Drug Discovery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60:573-89.
10. Cavasotto CN, Phatak SS. Homology modeling in drug discovery: current trends and applications. *Drug Discov Today.* 2009 Jul;14(13-14):676-83. doi: 10.1016/j.drudis.2009.04.006. Epub 2009 May 5.
11. Senior AW, Evans R, Jumper J, Kirkpatrick J, Sifre L, Green T, et al. Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. *Nature.* 2020 Jan;577(7792):706-710. doi: 10.1038/s41586-019-1923-7. Epub 2020 Jan 15.
12. Hayik SA, Dunbrack R Jr, Merz KM Jr. A Mixed QM/MM Scoring Function to Predict Protein-Ligand Binding Affinity. *J Chem Theory Comput.* 2010 Sep 1;6(10):3079-3091. doi: 10.1021/ct100315g.
13. Wang M, Mei Y, Ryde U. Predicting Relative Binding Affinity Using Nonequilibrium QM/MM Simulations. *J Chem Theory Comput.* 2018 Dec 11;14(12):6613-6622. doi: 10.1021/acs.jctc.8b00685. Epub 2018 Nov 8.
14. Zhang YJ, Khorshidi A, Kastlunger G, Peterson AA. The potential for machine learning in hybrid QM/MM calculations. *J Chem Phys.* 2018 Jun 28;148(24):241740. doi: 10.1063/1.5029879.
15. Sittampalam GS, Kahl SD, Janzen WP. High-throughput screening: advances in assay technologies. *Curr Opin Chem Biol.* 1997 Oct;1(3):384-91. doi: 10.1016/s1367-5931(97)80078-6.
16. Ahuja A, Al-Zogbi L, Krieger A. Application of noise-reduction techniques to machine learning algorithms for breast cancer tumor identification. *Comput Biol Med.* 2021 Aug;135:104576. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104576. Epub 2021 Jun 19.
17. Nitta N, Sugimura T, Isozaki A, Mikami H, Hiraki K, Sakuma S, et al. Intelligent Image-Activated Cell Sorting. *Cell.* 2018 Sep 20;175(1):266-276.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.028. Epub 2018 Aug 27.
18. Segler MHS, Preuss M, Waller MP. Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI. *Nature.* 2018 Mar 28;555(7698):604-610. doi: 10.1038/nature25978.
19. Coley CW, Green WH, Jensen KF. Machine Learning in Computer-Aided Synthesis Planning. *Acc Chem Res.* 2018 May 15;51(5):1281-1289. doi: 10.1021/acs.accounts.8b00087. Epub 2018 May 1.
20. Maryasin B, Marquetand P, Maulide N. Machine Learning for Organic Synthesis: Are Robots Replacing Chemists? *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018 Jun 11;57(24):6978-6980. doi: 10.1002/anie.201803562. Epub 2018 Apr 27.
21. Wei JN, Duvenaud D, Aspuru-Guzik A. Neural Networks for the Prediction of Organic Chemistry Reactions. *ACS Cent Sci.* 2016 Oct 26;2(10):725-732. doi: 10.1021/acscentsci.6b00219. Epub 2016 Oct 14.
22. Ahneman DT, Estrada JG, Lin S, Dreher SD, Doyle AG. Predicting reaction performance in C-N cross-coupling using machine learning. *Science.* 2018 Apr 13;360(6385):186-190. doi: 10.1126/science.aar5169. Epub 2018 Feb 15. Erratum in: *Science.* 2018 Apr 13;360(6385).
23. Coley CW, Barzilay R, Jaakkola TS, Green WH, Jensen KF. Prediction of Organic Reaction Outcomes Using Machine Learning. *ACS Cent Sci.* 2017 May 24;3(5):434-443. doi: 10.1021/acscentsci.7b00064. Epub 2017 Apr 18.
24. Zhou Z, Li X, Zare RN. Optimizing Chemical Reactions with Deep Reinforcement Learning. *ACS Cent Sci.* 2017 Dec 27;3(12):1337-1344. doi: 10.1021/acscentsci.7b00492. Epub 2017 Dec 15.
25. Caramelli D, Salley D, Henson A, Camarasa GA, Sharabi S, Keenan G, et al. Networking chemical robots for reaction multitasking. *Nat Commun.* 2018 Aug 24;9(1):3406. doi: 10.1038/s41467-018-05828-8.
26. Granda JM, Donina L, Dragone V, Long DL, Cronin L. Controlling an organic synthesis robot with machine learning to search for new reactivity. *Nature.* 2018 Jul;559(7714):377-381. doi: 10.1038/s41586-018-0307-8. Epub 2018 Jul 18.

27. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP, Bieber T, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 (6):e241-e2.
28. Perera D, Tucker JW, Brahmbhatt S, Helal CJ, Chong A, Farrell W, et al. A platform for automated nanomole-scale reaction screening and micromole-scale synthesis in flow. *Science*. 2018 Jan 26;359(6374):429-434. doi: 10.1126/science.aap9112.
29. Tyrchan C, Evertsson E. Matched Molecular Pair Analysis in Short: Algorithms, Applications and Limitations. *Comput Struct Biotechnol J*. 2016 Dec 13;15:86-90. doi: 10.1016/j.csbj.2016.12.003.PMID: 28066532; PMCID: PMC5198793.
30. Sheridan RP, Wang WM, Liaw A, Ma J, Gifford EM. Extreme Gradient Boosting as a Method for Quantitative Structure-Activity Relationships. *J Chem Inf Model*. 2016 Dec 27;56(12):2353-2360. doi: 10.1021/acs.jcim.6b00591. Epub 2016 Dec 13.
31. Sheridan RP, Wang WM, Liaw A, Ma J, Gifford EM. Extreme Gradient Boosting as a Method for Quantitative Structure-Activity Relationships. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2016. p. 2353-60.
32. Wallach I, Dzamba M, Heifets A. AtomNet: A Deep Convolutional Neural Network for Bioactivity Prediction in Structure-based Drug Discovery. 2015. p. 1-11.
33. Sampaio MF, Hirata MH, Hirata RD, Santos FC, Picciotti R, Luchessi AD, et al. AML is associated with polymorphisms in the NOS3 and FGB but not in PAI-1 genes in young adults. *Clin Chim Acta*. 2007;377 (1-2):154-62.
34. Mao F, Kong Q, Ni W, Xu X, Ling D, Lu Z, et al. Melting Point Distribution Analysis of Globally Approved and Discontinued Drugs: A Research for Improving the Chance of Success of Drug Design and Discovery. *ChemistryOpen*. 2016 Mar 21;5(4):357-68. doi: 10.1002/open.201600015.
35. Sanchez-Lengeling B, Aspuru-Guzik A. Inverse molecular design using machine learning: Generative models for matter engineering. *Science*. 2018 Jul 27;361(6400):360-365. doi: 10.1126/science.aat2663. Epub 2018 Jul 26.
36. Shen J, Nicolaou CA. Molecular property prediction: recent trends in the era of artificial intelligence. *Drug Discov Today Technol*. 2019 Dec;32-33:29-36. doi: 10.1016/j.ddtec.2020.05.001. Epub 2020 Jul 1.
37. Sivaraman G, Jackson NE, Sanchez-Lengeling B, Vázquez-Mayagoitia Á, Aspuru-Guzik A, Vishwanath V, et al. A diversified machine learning strategy for predicting and understanding molecular melting points. *ChemRxiv* 2019. p. 1-42.
38. Lenselink EB, Stouten PFW. Multitask machine learning models for predicting lipophilicity (logP) in the SAMPL7 challenge. *J Comput Aided Mol Des*. 2021 Aug;35(8):901-909. doi: 10.1007/s10822-021-00405-6. Epub 2021 Jul 17.
39. Puzyn T, Leszczynska D, Leszczynski J. Toward the development of "nano-QSARs": advances and challenges. *Small*. 2009 Nov;5(22):2494-509. doi: 10.1002/smll.200900179.
40. Li S, Zhai S, Liu Y, Zhou H, Wu J, Jiao Q, et al. Experimental modulation and computational model of nano-hydrophobicity. *Biomaterials*. 2015 Jun;52:312-7. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.043. Epub 2015 Feb 28.
41. Krajišnik D, Stepanović-Petrović R, Tomić M, Micov A, Ibrić S, Milić J. Application of artificial neural networks in prediction of diclofenac sodium release from drug-modified zeolites physical mixtures and antiedematous activity assessment. *J Pharm Sci*. 2014 Apr;103(4):1085-94. doi: 10.1002/jps.23869. Epub 2014 Feb 4.
42. Drăgoi EN, Curteanu S, Fissore D. On the Use of Artificial Neural Networks to Monitor a Pharmaceutical Freeze-Drying Process. *Drying Technology* 31(1):72-81.
43. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3 (8):673-83.
44. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11 (3):191-200.
45. Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Jul;14(7):475-86.
46. Waring MJ, Arrowsmith J, Leach AR, Leeson PD, Mandrell S, Owen RM, et al. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14 (7):475-86.
47. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18 (1):41-58.
48. Breckenridge A, Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18 (1):1-2.
49. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016;534 (7607):314-6.
50. Pfizer's Expiring Viagra Patent Adversely Affects Other Drugmakers Too. *Forbes*. 2013 December 20, 2013.
51. Urquhart L. Market watch: Top drugs and companies by sales in 2017. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Mar 28;17(4):232.
52. Hurle MR, Yang L, Xie Q, Rajpal DK, Sanseau P, Agarwal P. Computational drug repositioning: from data to therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Apr;93(4):335-41.
53. Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ, Laggner C, Abbas AI, Huftisen SJ, et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*. 2009;462 (7270):175-81.

54. Hieronymus H, Lamb J, Ross KN, Peng XP, Clement C, Rodina A, et al. Gene expression signature-based chemical genomic prediction identifies a novel class of HSP90 pathway modulators. *Cancer Cell*. 2006;10(4):321-30.
55. Dudley JT, Deshpande T, Butte AJ. Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning. *Brief Bioinform*. 2011 Jul;12(4):303-11.
56. Iorio F, Rittman T, Ge H, Menden M, Saez-Rodriguez J. Transcriptional data: a new gateway to drug repositioning? *Drug Discov Today*. 2013 Apr;18(7-8):350-7.
57. Dudley JT, Sirota M, Shenoy M, Pai RK, Roedder S, Chiang AP, et al. Computational repositioning of the anticonvulsant topiramate for inflammatory bowel disease. *Sci Transl Med*. 2011 Aug 17;3(96):96ra76.
58. Sirota M, Dudley JT, Kim J, Chiang AP, Morgan AA, Sweet-Cordero A, et al. Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data. *Sci Transl Med*. 2011 Aug 17;3(96):96ra77.
59. Wei G, Twomey D, Lamb J, Schlis K, Agarwal J, Stam RW, et al. Gene expression-based chemical genomics identifies rapamycin as a modulator of MCL1 and glucocorticoid resistance. *Cancer Cell*. 2006 Oct;10(4):331-42.
60. Chiang AP, Butte AJ. Systematic evaluation of drug-disease relationships to identify leads for novel drug uses. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Nov;86(5):507-10.
61. Oprea TI, Tropsha A, Faulon JL, Rintoul MD. Systems chemical biology. *Nat Chem Biol*. 2007 Aug;3(8):447-50.
62. Emig D, Ivliev A, Pustovalova O, Lancashire L, Bureeva S, Nikolsky Y, et al. Drug target prediction and repositioning using an integrated network-based approach. *PLoS One*. 2013;8(4):e60618.
63. Wu Z, Wang Y, Chen L. Network-based drug repositioning. *Mol Biosyst*. 2013 Jun;9(6):1268-81.
64. Weeber M, Klein H, De Jong-Van Den Berg L, Vos R. Using concepts in literature-based discovery: Simulating Swanson's Raynaud-fish oil and migraine-magnesium discoveries. *JASIST*. 2001;52(7):548-57.
65. Xue H, Li J, Xie H, Wang Y. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. *Int J Biol Sci*. 2018 Jul 13;14(10):1232-1244.
66. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. 2014 Jan;32(1):40-51.
67. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019;20(2):273-86.
68. CLINPAL. Recruitment infographic 2021 [Available from: <https://www.clinpal.com/recruitment-infographic/>].
69. Harrer S, editor *Measuring life: sensors and analytics for precision medicine*. SPIE Microtechnologies; 2015; Barcelona: Proc. SPIE 9518, Bio-MEMS and Medical Microdevices II, 951802.
70. Banda JM, Seneviratne M, Hernandez-Boussard T, Shah NH. Advances in Electronic Phenotyping: From Rule-Based Definitions to Machine Learning Models. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2018;1:53-68.
71. Goudey B, Fung BJ, Schieber C, Faux NG; Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A blood-based signature of cerebrospinal fluid A β 1-42 status. *Sci Rep*. 2019 Mar 11;9(1):4163. doi: 10.1038/s41598-018-37149-7.
72. Palmqvist S, Insel PS, Zetterberg H, Blennow K, Brix B, Stomrud E, et al. Accurate risk estimation of beta-amyloid positivity to identify prodromal Alzheimer's disease: Cross-validation study of practical algorithms. *Alzheimers Dement*. 2019 Feb;15(2):194-204.
73. Ghosh S, Sun Z, Li Y, Cheng Y, Mohan A, Sampaio C, et al. An Exploration of Latent Structure in Observational Huntington's Disease Studies. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2017;2017:92-102.
74. Sun Z, Li Y, Ghosh S, Cheng Y, Mohan A, Sampaio C, et al. A Data-Driven Method for Generating Robust Symptom Onset Indicators in Huntington's Disease Registry Data. *AMIA Annu Symp Proc*. 2017;2017:1635-44.
75. Sun Z, Ghosh S, Li Y, Cheng Y, Mohan A, Sampaio C, et al. A probabilistic disease progression modeling approach and its application to integrated Huntington's disease observational data. *JAMA Open*. 2019;2(1):123-30.
76. Schobel SA, Palermo G, Auinger P, Long JD, Ma S, Khwaja OS, et al. Motor, cognitive, and functional declines contribute to a single progressive factor in early HD. *Neurology*. 2017 Dec 12;89(24):2495-2502.
77. Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018 Aug 7;11:156-164.
78. LeCun Y. The Power and Limits of Deep Learning: In his IRI Medal address, Yann LeCun maps the development of machine learning techniques and suggests what the future may hold. *Res Technol Manag*. 2018;61(6):22-7.
79. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015 May 28;521(7553):436-44.

Recibido: 12 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:

Ricardo A. Peña-Silva
rpena@uniandes.edu.co

CAMINANDO A HOMBROS DE GIGANTES: INTERSECCIÓN ENTRE LA GENÓMICA Y LA IA

Andrés F. Cardona¹⁻³, Alejandro Ruíz-Patiño^{2,3}, Elvira Jaller^{3,4}, July Rodríguez^{2,3}, Luis Eduardo Pino⁵

Resumen

El presente manuscrito revisa las aplicaciones actuales de la inteligencia artificial (IA) en genómica funcional. La reciente explosión de la IA sigue a los notables logros que ha hecho posible el “aprendizaje profundo”, junto con una explosión de “grandes conjuntos de datos” que pueden satisfacer su necesidad. Esto ha sido posible gracias a los enormes avances en el campo de las tecnologías de alto rendimiento, aplicadas para determinar cómo los componentes individuales de un sistema biológico trabajan juntos para lograr diferentes procesos. Las disciplinas que contribuyen a este volumen de datos se conocen colectivamente como genómica funcional. Consisten en estudios de: i) la información contenida en el ADN (genómica); ii) las modificaciones que el ADN puede sufrir de forma reversible (epigenómica); iii) las transcripciones de ARN originadas por un genoma (transcriptómica); iv) el conjunto de modificaciones químicas que decoran diferentes tipos de transcripciones del ARN (epitranscriptómica); v) los productos de las transcripciones que codifican proteínas (proteómica); y vi) las pequeñas moléculas producidas a partir del metabolismo celular (metabolómica) presentes en un organismo o sistema en un momento dado, en condiciones fisiológicas o patológicas.

Palabras clave: *Inteligencia artificial (IA); genómica; terapia; diagnóstico; medicina de precisión.*

- 1 Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
- 2 Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia.
- 3 Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (Fox-G), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
- 4 Grupo Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología – INC, Bogotá, Colombia.
- 5 Grupo Oncología Clínica, Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

WALKING ON THE SHOULDERS OF GIANTS: THE INTERSECTION BETWEEN GENOMICS AND AI

Abstract

The present manuscript reviews the current applications of artificial intelligence (AI) in functional genomics. The recent explosion of AI follows the remarkable achievements made possible by “deep learning”, along with a burst of “big data” that can meet its hunger. This has been made possible by huge advancements in the field of high throughput technologies, applied to determine how the individual components of a biological system work together to accomplish different processes. The disciplines contributing to this bulk of data are collectively known as functional genomics. They consist in studies of: i) the information contained in the DNA (genomics); ii) the modifications that DNA can reversibly undergo (epigenomics); iii) the RNA transcripts originated by a genome (transcriptomics); iv) the ensemble of chemical modifications decorating different types of RNA transcripts (epitranscriptomics); v) the products of protein-coding transcripts (proteomics); and vi) the small molecules produced from cell metabolism (metabolomics) present in an organism or system at a given time, in physiological or pathological conditions.

Keywords: *Artificial intelligence (AI); Genomics; Personalized treatment; Therapy; Diagnostic; Precision medicine.*

Introducción

Pocas frases han resultado tan acertadas como el motivo primario de esta entrada “Caminamos a hombros de gigantes”. Este decálogo impreso en la revolución científica del siglo XVII y expuesto ampliamente en la *Philosophiæ naturalis principia mathematica* recogió de manera sencilla un *apoteagma* de máximo calado. El sentido de la cita de Newton deja entrever que la dinámica de sus logros se apoyó, no sólo en sus propias virtudes, sino también en el conocimiento y saberes contruidos por otros previamente. El origen de esta sentencia viene de una carta que escribió Isaac Newton a Robert Hooke el 15 de febrero de 1676, y proviene de un elocuente parafraseo a Bernard de Chartres, filósofo del siglo XII que había escrito “Somos como

los enanos aupados a hombros de gigantes, de manera que podemos ver más cosas y más lejanas que ellos, no por la agudeza de nuestra vista o por nuestra elevada estatura, sino porque estamos alzados sobre ellos y nos elevamos sobre su gigantesca altura” (Según Jean de Salisbury). Simplificando la metáfora en la visión pragmática de John McCarthy, Marvin Minsky, Nat Rochester y Claude Shannon, la inteligencia artificial (IA) es la simulación de la razón en un agente no vivo. Posteriormente, y en el contexto diagnóstico se definió la IA como cualquier sistema o plataforma que permita interpretar adecuadamente diversos datos relacionados con salud, especialmente en su forma nativa. Globalmente, la mayoría de las tareas de interpretación de la IA se pueden agrupar por clases de problemas incluyendo la digitalización de imágenes, el análisis de

series de tiempo, reconocimiento de voz, y el procesamiento del lenguaje natural, entre otros. Algunas de estas áreas tienen asociaciones diagnósticas que no parecen tan obvias, como la identificación de elementos reguladores del genoma a través de lectores visuales que permiten identificar lecturas anormales recurrentes en las secuencias de ADN, de forma análoga a la usada para la identificación de patrones de píxeles en imágenes por convolución (1,2).

La IA se inspira en algoritmos *in vivo*, amplificando su capacidad de forma exponencial. Sin embargo, las aplicaciones de la IA en la genómica clínica están dirigidas a realizar tareas que resultan no funcionales para el utilitario humano debido a la propensión al error de los enfoques estadísticos estándares. Muchas de las herramientas de la IA se han adaptado para abordar múltiples pasos involucrados en el análisis genómico, incluido el llamado de variantes y su clasificación, el análisis de la correspondencia entre el fenotipo y genotipo, y eventualmente, predecir la modificación dinámica del fenotipo a partir de un genotipo base (3).

La interpretación clínica del genoma es sensible a la identificación de variantes individuales entre millones que constituyen el ecosistema de una célula entre millones de ellas, evento que requiere una precisión extrema. Las herramientas convencionales son propensas al equívoco sistemático asociado a la sutileza propia de la preparación de las muestras y librerías, a la tecnología utilizada para la secuenciación, al contexto de la secuencia, y por la influencia, muchas veces impredecible de la evolución biológica (mosaicismos somáticos o cambios epigenéticos) (4). Los algoritmos generados por la IA pueden aprender los sesgos del análisis del genoma a partir de una fuente de variantes de referencia para producir estrategias adaptativas para el llamado de variantes. DeepVariant, una plataforma para el llamado de variantes basado en redes neuronales convolucionales demostró recientemente un mayor rendimiento para la identificación de variantes a partir de dependencias complejas en la secuenciación (5).

Además, resultados recientes sugieren que el aprendizaje profundo (del inglés, deep learning) está listo para revolucionar la identificación de variantes para las tecnologías de secuenciación basadas en nanoporos (6). Hace poco, Luo y colaboradores demostraron la utilidad de la red neuronal convolucional CIIArvoyante, un modelo capaz de reducir el margen de error del análisis de una secuencia nucleotídica bajo el 5%. Este sistema disponible en código abierto obtuvo puntajes superiores al 90% para la predicción de variantes (incluyendo SNP o indels) obtenidas a partir de las plataformas Illumina, PacBio y Oxford Nanopore. El modelo de IA fue reproducible en muestras independientes y logró encontrar variantes en menos de 2 horas en un servidor estándar (7).

Clasificación de variantes

Se han desarrollado diversos métodos para la clasificación de variantes no sinónimas (8). Algunos, se han integrado en meta-predictores basados en aprendizaje profundo (modelos que procesan y fusionan las predicciones producidas por varios otros predictores) que superan tanto a sus componentes individuales como a la combinación de estos cuando se integran mediante una regresión. Por ejemplo, el enfoque combinado de agotamiento dependiente de anotaciones (CADD, por su denominación en inglés combined annotation-dependent depletion approach) integra una variedad de características en un algoritmo de aprendizaje automático enfocado en predecir la patogenicidad de las variantes genéticas. Una extensión de CADD basada en aprendizaje profundo, denominada DANN (del inglés, Domain-Adversarial Training of Neural Networks), demostró un rendimiento mejorado utilizando el mismo conjunto de características de entrada que CADD, pero combinadas en una red neuronal profunda (9). No obstante, por el momento la precisión en la clasificación de las variantes no ha resultado suficiente para facilitar la interpretación de los informes clínicos. Otros métodos basados en IA hacen predicciones a partir de datos de secuencias proteicas o de ADN con

un mínimo de elaboración manual. El enfoque de Primate IA que utilizó una red neuronal convolucional usó información de especies cruzadas para facilitar el análisis. La red pudo aprender dominios de diferentes proteínas relevantes, aminoácidos conservados y mutaciones patogénicas con representatividad en múltiples enfermedades. PrimateIA integró su entrenamiento a partir de 120.000 muestras humanas y superó sustancialmente el rendimiento de otras herramientas de uso regular para la predicción de variantes patogénicas incluidas en Clinvar (10).

Clasificación de variantes no codificantes

La identificación computacional y la predicción de la variación patogénica de regiones no codificantes sigue siendo un desafío abierto para la genómica humana. Hallazgos recientes sugieren que los algoritmos de IA mejorarán sustancialmente nuestra capacidad para comprender la variación genética de las regiones no codificantes. Los defectos en el empalme génico son responsables del 10% de la variación genética patogénica, suelen ser raros y difíciles de identificar debido a la complejidad de los potenciadores de empalme (splicing enhancers) intrónicos y exónicos. SpliceIA, es una red neuronal profunda de 32 capas capaz de predecir empalmes canónicos y no canónicos directamente a partir de los datos de una secuencia de unión exón-intrón (11) (**Figura 1**). Sorprendentemente, SpliceIA pudo usar información de una secuencia de largo alcance (long-range sequence) aumentar la precisión para predecir desde un 57%, utilizando un tamaño de ventana corto (80 nucleótidos) típico para muchas herramientas de predicción de empalme, hasta el 95% cuando se usó el algoritmo de IA. De igual forma, el modelo de IA fue capaz de identificar variantes candidatas de empalme críptico (ocultas) subyacentes a los trastornos del neurodesarrollo. Otro enfoque basado en aprendizaje profundo (DeepSEA) mejoró sustancialmente la capacidad para predecir la pre-

sencia de sitios hipersensibles a la ADNasa, diversas vías de transcripción y los cambios estructurales en las histonas (12). Como ejemplo, varias extensiones del modelo DeepSEA usadas en secuencias genómicas de familias con trastornos del espectro autista han revelado mutaciones de novo en segmentos no codificantes (13). En paralelo, extensiones del algoritmo ExPecto revelaron una mejoría en la capacidad pronóstica de diferentes perfiles de expresión génica extraídos a partir de secuencias de ADN germinal y somático (14).

Mapeo fenotipo-genotipo

El genoma humano contiene numerosas variantes genéticas patogénicas o potencialmente patogénicas (15), independientemente del estado de salud del individuo estudiado (16). Los algoritmos de IA han permitido mejorar el mapeo fenotipo-genotipo, especialmente a través de la extracción de información derivada del diagnóstico clínico, la integración de imágenes y el uso de datos derivados de registros electrónicos de la historia clínica. Considerando la utilidad de las imágenes dentro del procesamiento del diagnóstico genético, el desarrollo de la estructura facial constituye un ejemplo perfecto. La ontología del fenotipo humano enumera 1.007 términos para las anomalías faciales; estas alteraciones están asociadas con 4.526 enfermedades y 2.142 genes. Un experto en dismorfología a menudo identificará estas anomalías de manera individual y las sintetizará en un diagnóstico puntual o la conjunción de estos. Es así como el diagnóstico clínico puede enfocar la secuenciación de genes específicos basado en el fenotipo dominante. A menudo, el diagnóstico clínico y los hallazgos moleculares se superponen, pero no coinciden con precisión debido a la similitud fenotípica de múltiples alteraciones nosológicas bien caracterizadas. DeepGestalt, es un algoritmo de análisis de imágenes faciales basado en redes neuronales convolucionales que supera la valoración clínica, siendo lo suficientemente preciso para distinguir entre diagnósticos moleculares asignados a un mismo diag-

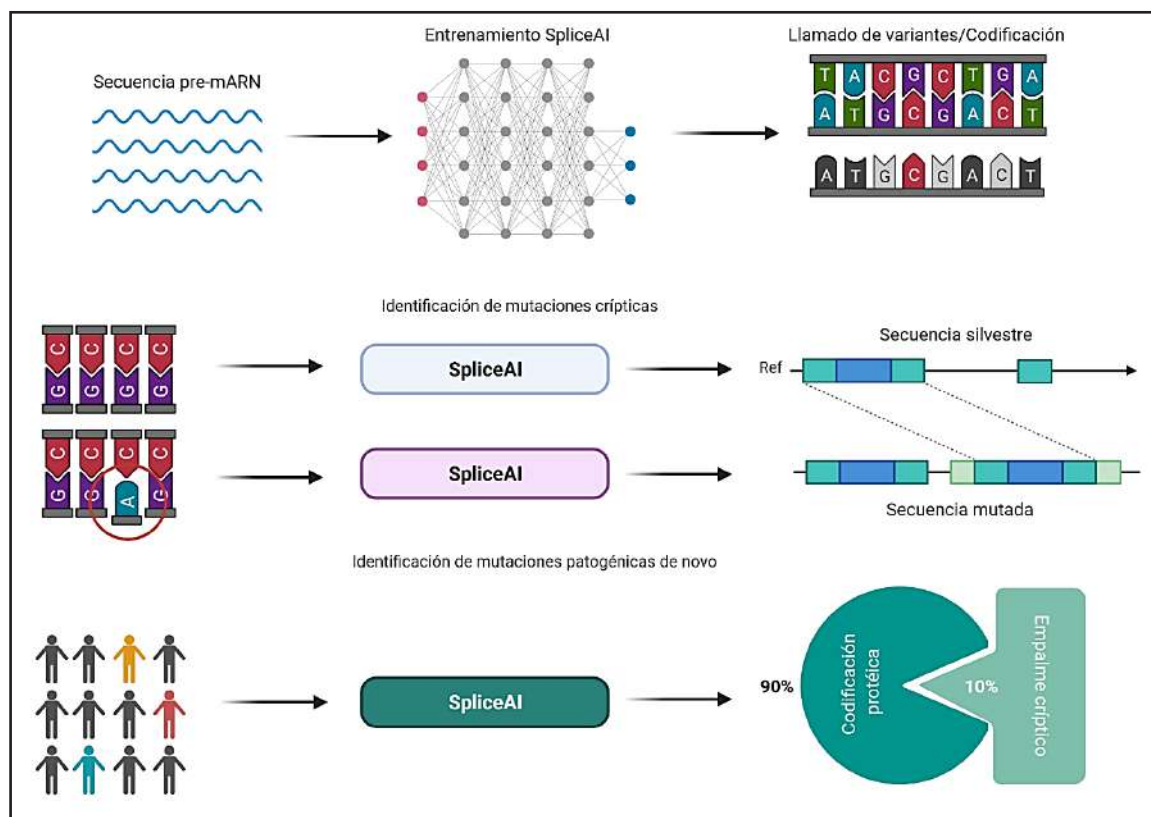


Figura 1. SpliceAI, una red neuronal profunda que modela con precisión el empalme de ARNm a partir de una secuencia genómica y predice la presencia de mutaciones de crípticas no codificantes en pacientes con enfermedades genéticas raras.

nóstico (por decir algo, diversas formas moleculares del síndrome de Noonan) (17) (**Figura 2**). Al integrar DeepGestalt con PEDIA (sistema de interpretación del genoma que integrado), el modelo fue capaz de utilizar características fenotípicas extraídas de fotografías faciales para priorizar con precisión variantes patogénicas candidatas para 105 trastornos monogénicos diferentes en una población de 679 casos analizados (18). Estos hallazgos han permitido conjeturar acerca de la utilidad del DeepGestalt en la realización de escaneo facial dinámico facilitando la identificación de numerosos síndromes genéticos (19), entre otros, el síndrome de Cornelia de Lange, diagnosticado por IA con una exactitud del 98,6% (75-85% para la evalua-

ción clínica), o el síndrome de Angelman determinado con una precisión del 92% (72% para el diagnóstico clínico) (17).

A pesar de la notable integración entre la genómica y la IA, aún persisten los sesgos propios de la selección en el proceso de aprendizaje. Por ejemplo, el DeepGestalt mostró precisión marginal para la identificación del síndrome de Down en individuos de ascendencia africana *versus* caucásicos europeos (36,8% frente a 80%, respectivamente) (18). El reentrenamiento del modelo con ejemplos del síndrome de Down en sujetos de raza negra mejoró el perfil diagnóstico con una precisión cercana al 95%, dejando claro que el rendimiento ini-

cial es propenso a la desigualdad interpoblacional favorecida por la subrepresentación muestral en el grupo de entrenamiento (19).

Los síndromes genéticos que se identifican a través del análisis facial se pueden confirmar por el análisis genómico; sin embargo, en el caso del cáncer, el fenotipo tumoral o las imágenes diagnósticas son incapaces de priorizar y predecir el patrón de las alteraciones somáticas del ADN. La IA ha permitido disminuir la brecha entre el análisis fenotípico derivado de las imágenes y el origen genómico de las neoplasias sólidas. Un modelo de red neuronal convolucional integrado con datos de supervivencia pudo reconocer las carac-

terísticas histológicas de los tumores cerebrales gliales, prediciendo las alteraciones canónicas y la respuesta al tratamiento (20). De forma general, algunos sistemas de visión computarizada basados en IA pueden predecir las aberraciones genómicas presentes en individuos con fenotipos complejos integrados en imágenes relevantes (20).

De la historia clínica electrónica al diagnóstico genético

El fenotipo de algunas enfermedades puede ser complejo y presentar un evolutivo multidimensional. Es-

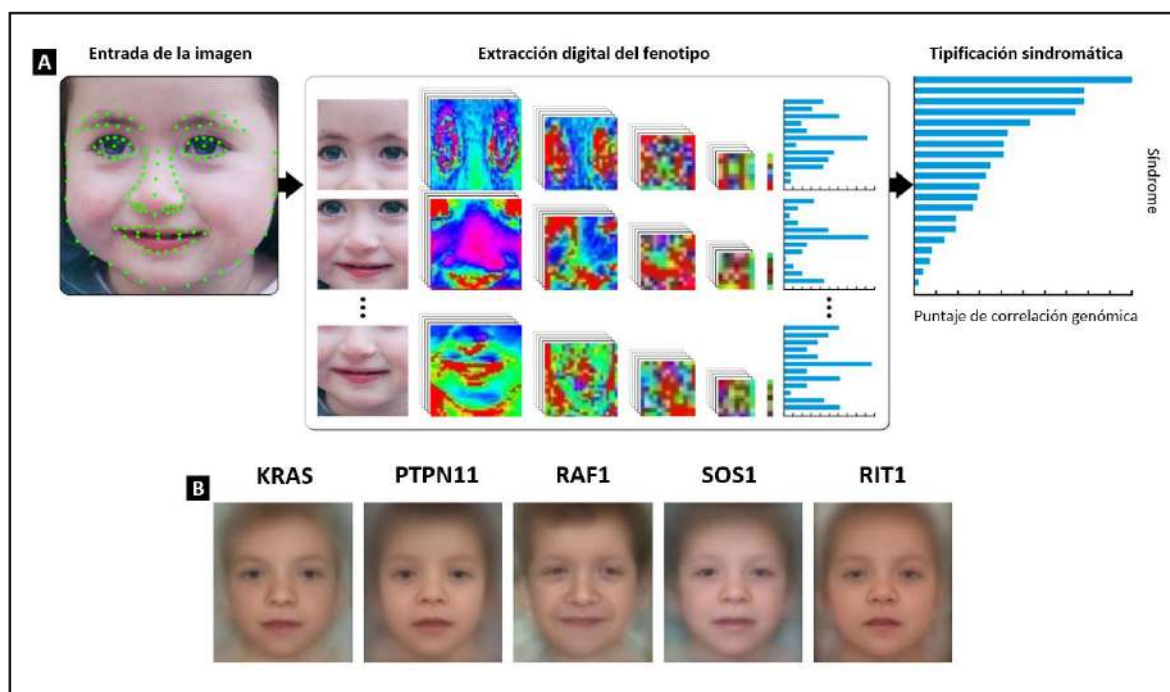


Figura 2A. DeepGestalt, flujo de alto nivel. La imagen de entrada se procesa primero para lograr una detección del perfil facial, para la detección de puntos de referencia y su alineación. Después del preprocesamiento, la imagen de entrada se recorta en regiones. Luego, cada región alimenta una red neuronal convolucional para obtener un vector softmax que indica su correspondencia con cada síndrome en el modelo. Los vectores de salida de cada estrato de la red neuronal convolucional se agregan y clasifican para obtener la lista que se correlaciona con el patrón genómico. El histograma del lado derecho representa los síndromes de salida del DeepGestalt, ordenados por la puntuación de similitud. B. Fotografías compuestas de pacientes con síndrome de Noonan con diferentes genotipos y diferencias faciales sutiles caracterizados a través del DeepGestalt. Foto publicada con el consentimiento de los padres y reproducida con autorización de Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. Nat Med. 2019 Jan;25(1):60-64 (17).

tas diferencias suelen ser capturadas por las imágenes diagnósticas, diferentes análisis bioquímicos, y el uso de biomarcadores de precisión, ensayos que se pueden ser solicitados en diferentes momentos de la enfermedad y por diversos profesionales en el curso de la identificación de un diagnóstico diferencial (21). Estos resultados se documentan en la historia clínica electrónica donde se sintetizan los hallazgos para facilitar la toma de decisiones y comunicar las decisiones clínicas. Los sistemas de IA facilitan el reconocimiento de patrones en estos registros. Un estudio reciente que involucró más de 500.000 pacientes utilizó un modelo para procesamiento natural del lenguaje (Natural language processing) basado en IA para extraer características clínicamente relevantes de la información consignada (22). Después de entrenar al modelo estadístico jerárquico y escalonado sobre la base de divisiones anatómicas se generó un sistema diagnóstico adaptado capaz de diferenciar 55 diagnósticos pediátricos comunes con un 92% de precisión. En paralelo, el uso del modelo vinculado a información genómica permitió estratificar enfermedades raras en los niños y clasificar coincidencias con variantes patogénicas extraídas del análisis del genoma de los pacientes (23). En 101 niños con 105 enfermedades genéticas, la valoración retrospectiva de los diagnósticos genómicos por vía automatizada coincidió con la interpretación humana experta con un 99% de precisión (24).

Desafíos en la interpretación de la genómica tumoral

La secuenciación de próxima generación (NGS, Next Generation Sequencing) ha revolucionado la investigación biomédica permitiendo la generación de estudios multicapa que integran datos genómicos en diversas dimensiones, incluyendo el ADN-seq y la ARN-seq, así como información multiómica que incluye al proteoma, epigenoma, metaboloma, microbioma, etc (25). Esta fusión proporciona una visión más completa de los procesos y sistemas biológicos, lo que conduce a una

mejor comprensión de la enfermedad, especialmente en comparación con el análisis de una sola capa. Sin embargo, existen varios desafíos para la traducción de datos multiómicos en biomarcadores clínicamente procesables. Primero, combinar perfiles de datos en varios niveles daría como resultado una alta dimensionalidad con un gran número de covariables. La escasez de datos de alta dimensionalidad asociada con la alta heterogeneidad entre los diversos tipos de datos impone una dificultad significativa en los análisis integrativos. Se han desarrollado diferentes técnicas para reducir estas dimensiones, incluyendo el análisis de co-inercia múltiple y el análisis de factores múltiples, diseños útiles para facilitar los análisis en la transcripción corriente abajo (down stream signaling). Varios marcos se han utilizado para la integración, incluyendo los enfoques basados en redes que utilizan algoritmos gráficos para capturar interacciones potenciales entre las redes moleculares, y modelos bayesianos de varios niveles que imponen suposiciones realistas para la estimación de parámetros a través de una estructura de entrada y salida (26,27). En segundo lugar, la integración de datos multiómicos requiere la mejor progresiva de los estándares para la generación de resultados, facilitando la interpretación y reduciendo el sesgo.

Por otra parte, los procedimientos para la adquisición y preparación de las muestras deben estar correctamente regulados para cada una de las plataformas de secuenciación y entre ellas. Por ejemplo, para la información derivada del análisis por NGS se necesita material de referencia (CLSI QMS01-A 2018; CLSI MM01A3E 2018; NIST 2018) cuyas propiedades sean suficientemente homogéneas y estén bien establecidas para la calibración del sistema de secuenciación. Por último, pero no menos importante, se necesitan estudios bien diseñados que permitan hacer inferencia causal para filtrar los biomarcadores que tienen fuertes efectos predictivos (28).

La diversidad de la evidencia puede contribuir con la inferencia patogénica de las variantes, incluidos datos

genéticos, informáticos y experimentales. A nivel genético, las variantes patogénicas pueden enriquecerse significativamente a partir del análisis de casos y controles y/o ante la evidencia de una variante germinal que afecta el estado de la enfermedad dentro de una familia afecta. En el nivel informático, las variantes patogénicas se pueden encontrar en el lugar que se predice que causará una alteración funcional (región de unión a proteínas). Y a nivel experimental, las variantes patogénicas pueden alterar significativamente los niveles, el empalme o la función bioquímica normal del producto de los genes afectados. Esto puede mostrarse en células de pacientes o bien puede ser validado con modelos *in vitro* o *in vivo* (29,30).

El avance de las tecnologías relacionadas con machine learning está destinado a afectar la interpretación de los datos provenientes de la secuenciación genómica, que tradicionalmente se basó en la curación manual. Estos esfuerzos de purificación se basan en la estructura de proteínas, estudios funcionales y, más recientemente, en modelos “*in silico*” que predicen el impacto funcional de la alteración genética usando plataformas como SIFT, PANTHER-PSEP, PolyPhen2 y otros (30). En adición, las bases de datos genómicas como ClinVar, COSMIC y OncoKB han proliferado como medio para compilar de manera concisa una colección de las variantes genéticas (**Figura 3**). En general, proporcionan la evidencia que respalda la clasificación de una variante como patogénica, benigna o de significado desconocido (VUS).

Dos de las limitaciones clave de la curación e interpretación manual de los resultados derivados de datos genómicos crudos son la escalabilidad y la reproducibilidad. Estos desafíos continúan creciendo a medida que se dispone de más información. La cantidad de expertos en clasificación de variantes y la cantidad de tiempo que pueden dedicar diariamente a esta tarea es limitada. Para abordar estas limitaciones, varias organizaciones están trabajando en crear y estandarizar

protocolos para la clasificación de variantes, incluyendo el American College of Medical Genetics and Genomics y la Association for Molecular Pathology (ACMG-AMP), quienes ya publicaron una serie de directrices para la interpretación de variantes genéticas de la línea germinal y somática para genes causantes de trastornos hereditarios y del cáncer (31,32). Sin embargo, la capacidad de escalar la interpretación de variantes provenientes de los estudios de NGS, especialmente en cáncer, sigue siendo limitada, requiere validación y un estricto control de calidad (33). Recientemente se presentó la plataforma OncoTree que incluye 886 tipos de tumores originados en 32 complejos tisulares; esta plataforma fue adoptada como sistema de clasificación para el proyecto Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange (GENIE) de la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer (AACR), un gran consorcio de intercambio de datos genómicos y clínicos, para amplificar y unificar el esfuerzo de OncoKB y cBioPortal for Cancer Genomics (34).

Cómo la integración de la NGS y la IA están cambiando el panorama de la genómica tumoral

Actualmente, la NGS se aplica ampliamente como método valioso para obtener un perfilamiento genómico exhaustivo. Gracias a esta tecnología se ha logrado secuenciar simultáneamente millones de fragmentos de ADN en una sola muestra para detectar una amplia gama de aberraciones propias del cáncer. Los paneles de cáncer están diseñados específicamente para detectar mutaciones somáticas y germinales clínicamente relevantes. De igual forma, la caracterización molecular usando NGS por biopsia líquida facilita el diagnóstico temprano, la evaluación de la heterogeneidad tumoral y de la enfermedad mínima residual siguiendo un principio no invasivo. Gracias a estos modelos de tipificación genómica se abrieron proyectos como el Cancer Genome Atlas (por su sigla en inglés, TCGA)

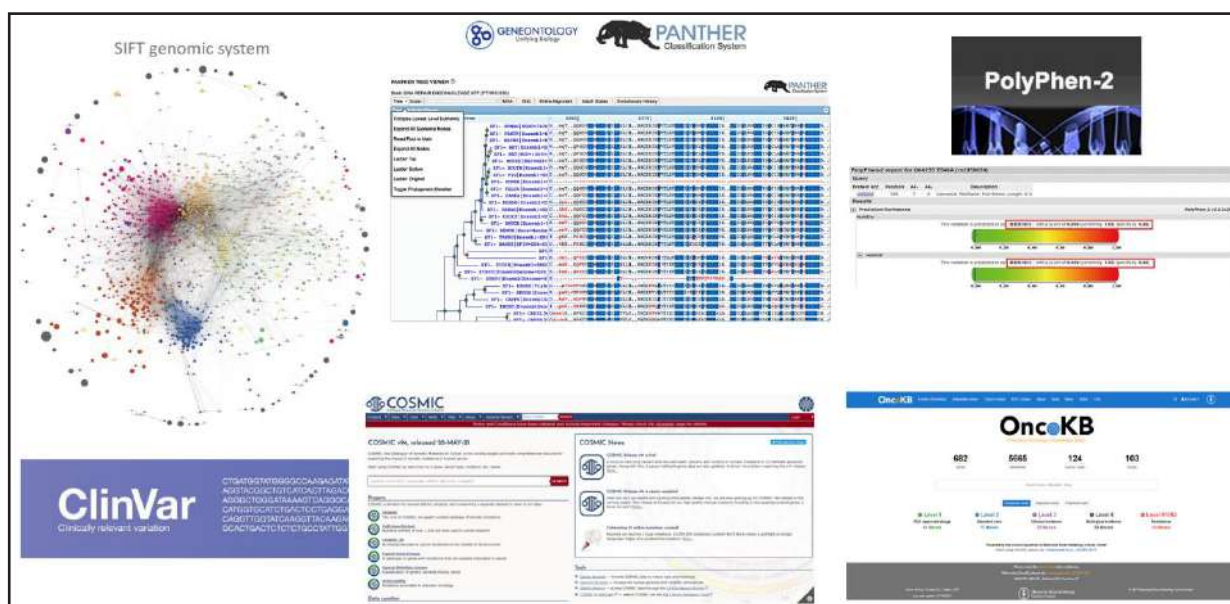


Figura 3. Repertorio de plataformas que integran IA para el llamado y análisis de variantes génicas.

que ha permitido el descubrimiento de nuevos mecanismos oncogénicos y la estratificación de pacientes y enfermedades (35). La información utilizada para dilucidar los mecanismos primarios en la evolución del cáncer ha permitido elucidar el metabolismo oxidativo de las células tumorales (36), validar la utilidad de biomarcadores predictivos como la metilación del promotor de la MGMT en tumores de estirpe glial (37), proyectar el efecto terapéutico de la inmunoterapia en cáncer gástrico (38), confirmar la utilidad in silico de mutaciones particulares en cáncer de pulmón (38), y considerar a la transición epitelio mesenquimal como parte de la resistencia en cáncer de seno (39), entre muchos otros.

Uno de los mayores retos de la genómica tumoral está asociado con el llamado, depuración e interpretación de las variantes. Frecuentemente, los usuarios necesitan ajustar los parámetros de forma heurística y aplicar filtros personalizados para eliminar los falsos positivos antes de lograr una precisión aceptable. Este es un esfuerzo que requiere tiempo y experiencia para ajustar

las puntuaciones de calidad y los atributos dentro de los contextos de secuenciación. Diferentes grupos están aprovechando algoritmos de aprendizaje automático y el entrenamiento en las características de calidad subyacentes para mejorar el rendimiento del llamado de variantes, especialmente en escenarios subóptimos (40-43). Estos, han permitido establecer el valor de la ploidia como factor que contribuye con la complejidad de la enfermedad. De igual forma, contribuyeron para establecer el valor de las variantes subclonales (presentes solo en unas pocas células), difíciles de detectar porque su representación en la librería de secuenciación suele ser baja. Este hallazgo resulta en una mayor variabilidad entre los métodos de análisis, los umbrales y las puntuaciones de calidad que pueden no ser lo suficientemente flexibles para detectar la evolución subclonal de la enfermedad (41). En lugar de configurar reglas estáticas, los métodos de IA permiten ajustar los umbrales de forma dinámica en función de los patrones de expresión génica. Las variantes con frecuencias alélicas muy bajas aún se pueden informar si la profundidad de secuenciación y otras métricas de cali-

dad superan los umbrales. Por ejemplo, un modelo de red neuronal convolucional cuyos algoritmos se utilizan a menudo en el reconocimiento de imágenes logró una puntuación F1 de 0,96 y pudo alcanzar variantes con una frecuencia de alelos tan baja como 0,0001 (la puntuación F1 es una medida que tiene en cuenta tanto la precisión como la memoria) (44). En otro caso, un enfoque basado en machine learning aplicado a los datos de NGS mostró una precisión mejorada (medida por la puntuación F1) en la identificación de mutaciones tumorales en comparación con otros programas existentes como MuTect1, MuTect2, SomaticSniper, Strelka, VarDict y VarScan2. Si bien sus valores de recuperación fueron similares, la plataforma de IA mostró mayor precisión (45). Se han descrito éxitos similares para el análisis de variación del número de copias (CNV) (46,47).

Además de los paradigmas para la detección de variantes estándar, DeepVariant de Google transformó un problema de convencional en otro para el reconocimiento de imágenes al convertir un archivo BAM en imágenes similares a las instantáneas del navegador del genoma, donde el llamado de variantes se hace utilizando el marco para un flujo de tensor de inicio (del inglés, Inception Tensor Flow) que se desarrolló originalmente para la clasificación visual computarizada (48). Otro estudio reciente aplicó con éxito el machine learning para la secuenciación de datos de múltiples regiones de un tumor, permitiendo identificar y aprender patrones de crecimiento como predictores precisos de la progresión del tumor (49). Adicionalmente, se están entrenando otros modelos de IA para caracterización de estructuras secundarias incluyendo fosforilación proteica en respuesta a la administración de medicamentos (contemplando la dosis biológica efectiva) (50). Finalmente, el proceso de depuración depende de la homologación de decisiones de la IA a partir de nociones clínicas con enorme variabilidad intra e interindividual (**Figura 4**). Para validar el papel de múltiples modelos de aprendizaje de máquina (del inglés,

machine learning), el hospital Mash General diseñó un estudio que incluyó ~500 características clínicas y cerca de 20.000 variantes somáticas con potencial en la toma de decisiones. La comparación de la estructura de IA contra la mesa multidisciplinaria de discusión genómica (del inglés, Genomic Tumor Board) demostró que el uso de una escala basada en regresión logística tuvo una tasa de falsos negativos y positivos del 1 y 2%, respectivamente, hallazgo que resultó comparable a las decisiones humanas (51).

Por otra parte, el volumen de literatura médica relacionado con genómica tumoral resulta inmanejable (~165.000/año). Esta dimensión podría llegar a ser manejable usando herramientas que contemplen el procesamiento natural del lenguaje para reducir el tiempo y esfuerzo necesarios para la recuperación de la información que permita la generación de nuevas hipótesis basadas en la mejor evidencia (**Figura 5**). La minería de datos también ha permitido el reconocimiento de entidades a través de procesos digitales de nominación (8Bio-NER) facilitando la extracción de referencias en medicina de precisión.

Desafortunadamente, no existe un estándar universal para denominar las variantes genéticas y existen múltiples formas de presentar el mismo evento en la literatura y en las bases de datos genómicas. Para consolidar el conocimiento sobre variantes patogénicas a partir de la literatura e integrarlas con los datos curados en recursos existentes como ClinVar y COSMIC, resulta esencial el uso correcto de la nomenclatura HGVS así como la introducción del número de identificación del SNP (variante de un solo nucleótido) de referencia (RSID) (52). Recientemente, se han aplicado varios métodos de aprendizaje profundo al reconocimiento de entidades con nombre biomédico y sus respectivas alteraciones genéticas con una ganancia significativa en el rendimiento para integrar mejor las características multidimensionales y, al mismo tiempo, minimizar los requerimientos manuales (53).

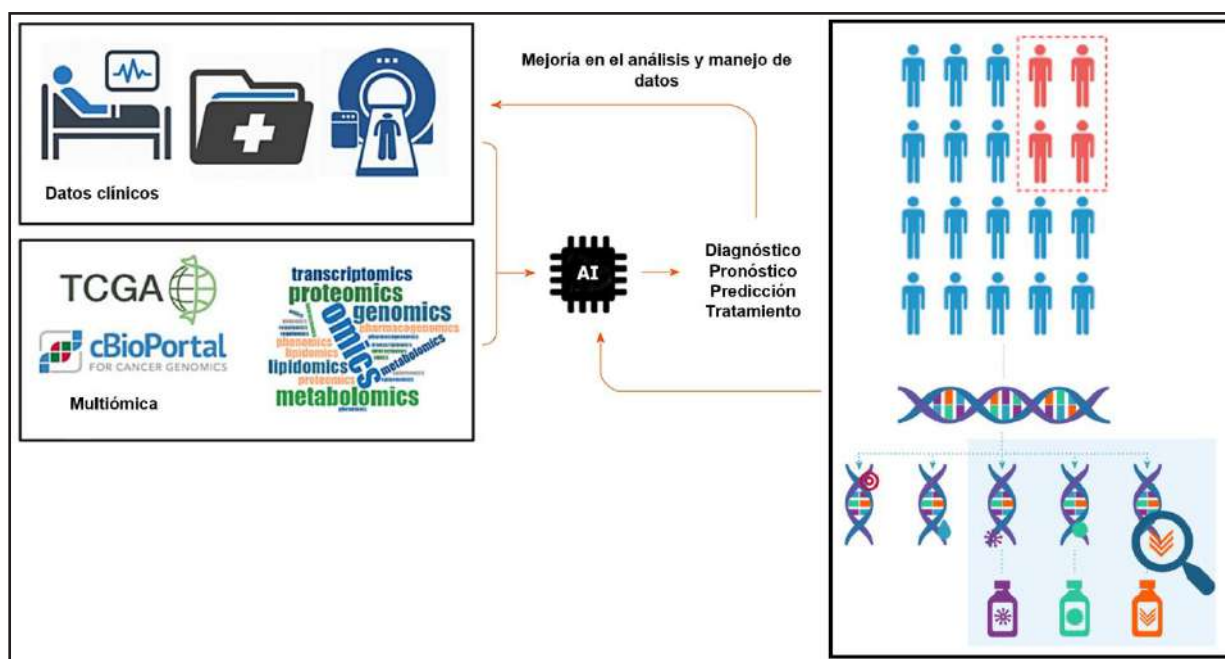


Figura 4. Interacción dinámica desde la clínica (información relacional de la sintomatología, imágenes y características del paciente integradas en la historia clínica electrónica) hacia la genómica y bioinformática a través de algoritmos de análisis multicapa que permiten la subselección de intervenciones terapéuticas basadas en medicina de precisión.

Retos para la implementación y uso de la IA en el ámbito de la genómica

La evaluación de la precisión de la IA en relación con la genómica es fundamental para titular el funcionamiento de los sistemas solventando el precepto de la “caja negra”. En la genómica tiene especial importancia la clasificación de variantes y su relevancia clínica, la validación de la literatura y la clasificación de vectores que permiten el diseño de biomarcadores. A pesar de la abundancia de información clínica y cruda de datos genómicos, la protección individual de estos documentos por las pautas HIPPA (Health Insurance Portability and Accountability Act) y GDPR (Reglamento General de Protección de Datos) limita el acceso a su estudio y uso para la capacitación y evaluación de los sistemas de IA aplicables al diseño de planes personalizados de tratamiento. En adición, la repro-

ducibilidad de los resultados experimentales incluidos en los estudios de IA sigue siendo un problema para la implementación en la práctica clínica regular. Debido a que los algoritmos de aprendizaje suelen tener múltiples componentes ajustables, el rendimiento suele verse afectado por la sensibilidad de la escala y calidad de los datos de entrenamiento, la configuración empírica de los parámetros, y los procesos de inicialización y optimización. Muchas publicaciones no revelan los supuestos simplificadores o los detalles de implementación y, por lo tanto, dificultan la reproducción de los resultados. Finalmente, la mayoría de los estudios no comparte el código fuente.

Conclusión

Si bien la salud digital se ha vuelto esencial para brindar las mejores prácticas en el cuidado sanitario, plan-

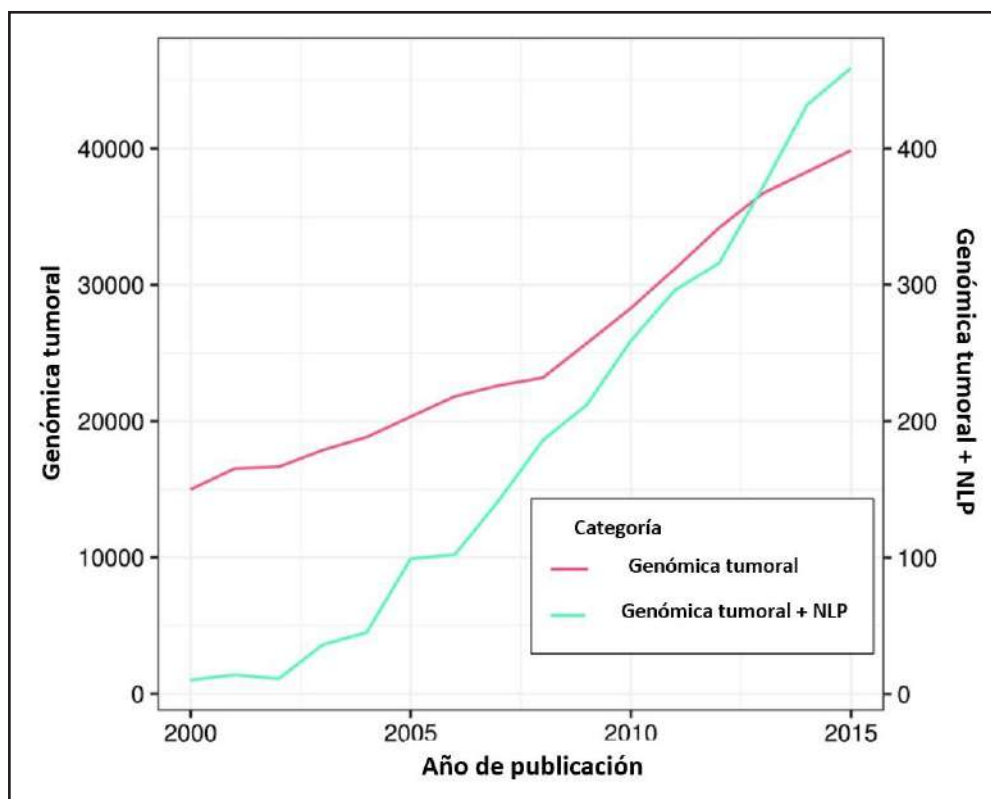


Figura 5. Número de publicaciones frente al año de indexación. En esta figura se representan dos ejes “y”, uno exhibe el número de artículos relacionados con genómica tumoral, y el otro, el número de manuscritos asociados con genómica más NLP. El eje “x” representa el año de publicación. Tomado y modificado con autorización de Xu J, Yang P, Xue S, et al. Translating cancer genomics into precision medicine with artificial intelligence: applications, challenges and future perspectives. *Hum Genet.* 2019 Feb;138(2):109-124. doi: 10.1007/s00439-019-01970-5.

tea desafíos sin precedentes para los pacientes, investigadores y para la comunidad biomédica, en especial, cuando confluye con la complejidad de la medicina de precisión y los análisis multiómicos. Por el momento, la intersección entre la IA y la genómica semeja a gigantes entre los gigantes, recordando la respuesta que algún día diera Isaac Asimov a la pregunta sobre el científico más grande de la historia. Después de quedarse unos segundos en silencio, replicó entre dientes “La historia probablemente aún no lo ha visto, sin embargo, tengo dudas sobre a quién colocar en segundo lugar”. Entonces, Asimov consideraba que para este lugar ya había una dura liza entre Albert Einstein, Ernest Rutherford,

Niels Borh, Louis Pasteur, Charles Darwin, Galileo Galilei, Arquímedes y algunos otros. Lo que sí tenía claro, era que al menos hasta donde su visión alcanzó, el mayor talento había sido de Isaac Newton. La IA transformará la historiografía de la biología molecular aplicada, en especial, para patologías complejas como el cáncer, donde la fuente del análisis avanzado de datos ya lo ha hecho y lo seguirá haciendo. Nada ha sido más estimulante que tener la oportunidad de vivirlo, nada vale más que reconocer que “antes pensábamos que nuestro futuro estaba en las estrellas, ahora sabemos que está en nuestros genes” (James Watson), y la IA está al servicio de la curiosidad para leerlos.

Referencias

1. Torkamani A, Andersen KG, Steinhubl SR, Topol EJ. High-definition medicine. *Cell*. 2017;170:828–43.
2. Leung MKK, Xiong HY, Lee LJ, Frey BJ. Deep learning of the tissue-regulated splicing code. *Bioinformatics*. 2014;30:i121–9.
3. Jaganathan K, Kyriazopoulou Panagiotopoulou S, McRae JF, Darbandi SF, Knowles D, Li YI, et al. Predicting splicing from primary sequence with deep learning. *Cell*. 2019;176:535–48.
4. Quang D, Xie X. DanQ: a hybrid convolutional and recurrent deep neural network for quantifying the function of DNA sequences. *Nucleic Acids Res*. 2016;44:e107.
5. Poplin R, Chang PC, Alexander D, Schwartz S, Colthurst T, Ku A, et al. A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks. *Nat Biotechnol*. 2018;36:983–7.
6. Wick RR, Judd LM, Holt KE. Performance of neural network basecalling tools for Oxford nanopore sequencing. *Genome Biol*. 2019;20:129.
7. Luo R, Sedlazeck FJ, Lam TW, Schatz MC. A multi-task convolutional deep neural network for variant calling in single molecule sequencing. *Nat Commun*. 2019 Mar 1;10(1):998.
8. Tang H, Thomas PD. Tools for predicting the functional impact of nonsynonymous genetic variation. *Genetics*. 2016;203:635–47.
9. Quang D, Chen Y, Xie X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics*. 2015;31:761–3.
10. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown GR, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res*. 2018;46:D1062–7.
11. FDA approves stroke-detecting AI software. *Nat Biotechnol*. 2018;36:290.
12. Zhou J, Troyanskaya OG. Predicting effects of noncoding variants with deep learning-based sequence model. *Nat Methods*. 2015;12:931–4.
13. Zhou J, Park CY, Theesfeld CL, Wong AK, Yuan Y, Scheckel C, et al. Whole-genome deep-learning analysis identifies contribution of noncoding mutations to autism risk. *Nat Genet*. 2019;51:973–80.
14. Zhou J, Theesfeld CL, Yao K, Chen KM, Wong AK, Troyanskaya OG. Deep learning sequence-based ab initio prediction of variant effects on expression and disease risk. *Nat Genet*. 2018;50:1171–9.
15. Telenti A, Pierce LCT, Biggs WH, Di Iulio J, Wong EHM, Fabani MM, et al. Deep sequencing of 10,000 human genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:11901–6.
16. Erikson GA, Bodian DL, Rueda M, Molparia B, Scott ER, Scott-Van Zeeland AA, et al. Whole-genome sequencing of a healthy aging cohort. *Cell*. 2016;165:1002–11.
17. Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Nadav G, Fleischer N, Gelbman D, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nat Med*. 2019;25:60–4.
18. Lumaka A, Cosemans N, Lulebo Mampasi A, Mubungu G, Mvuama N, Lubala T, et al. Facial dysmorphism is influenced by ethnic background of the patient and of the evaluator. *Clin Genet*. 2017;92:166–71.
19. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet*. 2019;51:584–91.
20. Hsieh T-C, Mensah MA, Pantel JT, Aguilar D, Bar O, Bayat A, et al. PEDIA: prioritization of exome data by image analysis. *Genet Med*. 2019.
21. Dolgin E. AI face-scanning app spots signs of rare genetic disorders. *Nature*. 2019.
22. Mobadersany P, Yousefi S, Amgad M, Gutman DA, Barnholtz-Sloan JS, Velázquez Vega JE, et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E2970–9.
23. Clark MM, Hildreth A, Batalov S, Ding Y, Chowdhury S, Watkins K, et al. Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaat6177.
24. Lello L, Avery SG, Tellier L, Vazquez AI, de los Campos G, Hsu SDH. Accurate genomic prediction of human height. *Genetics*. 2018;210:477–97.
25. Wang B, Mezlini AM, Demir F, et al. Similarity network fusion for aggregating data types on a genomic scale. *Nat Methods*. 2014 Mar; 11(3):333–7.
26. Meng C, Zeleznik OA, Thallinger GG, et al. Dimension reduction techniques for the integrative analysis of multi-omics data. *Brief Bioinform*. 2016 Jul; 17(4):628–41.
27. Bersanelli M, Mosca E, Remondini D, et al. Methods for the integration of multi-omics data: mathematical aspects. *BMC Bioinformatics*. 2016 Jan 20; 17 Suppl 2:15.
28. Ibrahim R, Pasic M, Yousef GM. Omics for personalized medicine: defining the current we swim in. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016 Jul;16(7):719–22.
29. MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature*. 2014 Apr 24; 508(7497):469–76.
30. Tang H, Thomas PD. Tools for Predicting the Functional Impact of Nonsynonymous Genetic Variation. *Genetics*. 2016 Jun; 203(2):635–47.
31. Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for

- the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.
32. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017 Jan;19(1):4-23.
 33. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2018 Mar;20(2):129-159. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.11.004. Epub 2018 Jan 23.
 34. Kundra R, Zhang H, Sheridan R, et al. OncoTree: A Cancer Classification System for Precision Oncology. *JCO Clin Cancer Inform*. 2021 Feb;5:221-230. doi: 10.1200/CCI.20.00108.
 35. Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, et al; Cancer Genome Atlas Research Network. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet*. 2013 Oct;45(10):1113-20.
 36. Davis RJ, Gönen M, Margineantu DH, et al. Pan-cancer transcriptional signatures predictive of oncogenic mutations reveal that Fbw7 regulates cancer cell oxidative metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 May 22;115(21):5462-5467.
 37. Castro M, Pampana A, Alam A, et al. Combination chemotherapy versus temozolomide for patients with methylated MGMT (m-MGMT) glioblastoma: results of computational biological modeling to predict the magnitude of treatment benefit. *J Neurooncol*. 2021 Jul;153(3):393-402. doi: 10.1007/s11060-021-03780-0.
 38. Zhang Z, He T, Huang L, et al. Immune gene prognostic signature for disease free survival of gastric cancer: Translational research of an artificial intelligence survival predictive system. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Apr 12;19:2329-2346. doi: 10.1016/j.csbj.2021.04.025.
 39. Nosi V, Luca A, Milan M, et al. MET Exon 14 Skipping: A Case Study for the Detection of Genetic Variants in Cancer Driver Genes by Deep Learning. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 19;22(8):4217. doi: 10.3390/ijms22084217.
 40. Chakraborty D, Ivan C, Amero P, et al. Explainable Artificial Intelligence Reveals Novel Insight into Tumor Microenvironment Conditions Linked with Better Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 9;13(14):3450. doi: 10.3390/cancers13143450.
 41. Ding J, Bashashati A, Roth A, et al. Feature-based classifiers for somatic mutation detection in tumour-normal paired sequencing data. *Bioinformatics*. 2012 Jan 15;28(2):167-75.
 42. Hao Y, Xuei X, Li L, et al. RareVar: A Framework for Detecting Low-Frequency Single-Nucleotide Variants. *J Comput Biol*. 2017 Jul;24(7):637-646.
 43. Spinella JF, Mehanna P, Vidal R, et al. SNooPer: a machine learning-based method for somatic variant identification from low-pass next-generation sequencing. *MC Genomics*. 2016 Nov 14;17(1):912.
 44. ST, et al (2018) Deep learning mutation prediction enables early-stage lung cancer detection in liquid biopsy. IN: ICLR 2018 conference, Vancouver.
 45. Wood DE, White JR, Georgiadis A, et al. A machine learning approach for somatic mutation discovery. *Sci Transl Med*. 2018 Sep 5;10(457):141.
 46. Antaki D, Brandler WM, Sebat J. SV2: accurate structural variation genotyping and de novo mutation detection from whole genomes. *Bioinformatics*. 2018 May 15;34(10):1774-1777.
 47. Onsongo G, Baughn LB, Bower M, et al. CNV-RF Is a Random Forest-Based Copy Number Variation Detection Method Using Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn*. 2016 Nov; 18(6):872-881.
 48. Going Deeper with Convolutions (2014) arXiv:1409.4842v1.
 49. Caravagna G, Giarratano Y, Ramazzotti D, et al. Detecting repeated cancer evolution from multi-region tumor sequencing data. *Nat Methods*. 2018 Sep;15(9):707-714.
 50. Qi H, Zhang H, Zhao Y, et al. MVP predicts the pathogenicity of missense variants by deep learning. *Nat Commun*. 2021 Jan 21;12(1):510. doi: 10.1038/s41467-020-20847-0.
 51. Zomnir MG, Lipkin L, Pacula M, et al. Artificial Intelligence Approach for Variant Reporting. *JCO Clin Cancer Inform*. 2018;2:CCI.16.00079. doi: 10.1200/CCI.16.00079. Epub 2018 Mar 22.
 52. Krallinger M, Vazquez M, Leitner F, et al. The Protein-Protein Interaction tasks of BioCreative III: classification/ranking of articles and linking bio-ontology concepts to full text. *BMC Bioinformatics*. 2011 Oct 3;12 Suppl 8(Suppl 8):S3. doi: 10.1186/1471-2105-12-S8-S3.
 53. Habibi M, Weber L, Neves M, et al. Deep learning with word embeddings improves biomedical named entity recognition. *Bioinformatics*. 2017 Jul 15;33(14):i37-i48..

Recibido: 12 de noviembre de 2021
Aceptado: 22 de noviembre de 2021

Correspondencia:
 Andrés F. Cardona
 acardona@fctic.org

ÍNDICE DE TEMAS Y AUTORES VOLUMEN 43 NÚMEROS 1-4 (132-135) AÑO 2021

Editoriales

La historia del cáncer y el cáncer en la historia <i>Virginia Abello</i>	6 - 10
Pandemias y Aglomeraciones <i>Jaime Eduardo Bernal Villegas</i>	247 – 248
Editorial <i>Gabriel Carrasquilla Gutiérrez</i>	357
Editorial AI <i>Luis Eduardo Pino</i>	491 - 492

Introducción

Personalidades históricas de la radioterapia <i>Álvaro Muñoz</i>	11 - 17
Personalidades históricas de la cirugía oncológica <i>Carlos García-Lozano, Álvaro Sanabria</i>	18 – 26
ABC de la inteligencia artificial aplicada en la salud <i>Marco Anaya, Carlos Rodríguez</i>	493-496
El encuentro entre la medicina y la matemática <i>Jorge Andrés Mejía Rubio, Luis Eduardo Pino V</i>	497-513
Del Ábaco a las redes neuronales o la breve historia de la inteligencia artificial en salud <i>Luis Eduardo Pino V., Andrés Eduardo Rico-Carrillo, Alejandro Hernández-Arango</i>	514-526

Artículos de investigación

Sanciones a los médicos en el proceso ético disciplinario <i>Germán Gamarra Hernández, Ariel Iván Ruiz Parra</i>	249-269
Caracterización y dinámica de la pandemia por COVID-19 en Colombia y Bogotá. Primeros seis meses <i>José Daniel Toledo, Michael Alexander Vallejo Urrego, Sheyla Alexandra Rodríguez Real, Bibiana Alejandra Ramírez Peñuela, Claudia Liliana Bernal, Nydia Alexandra Rojas Ávila, Daniela Rivera Castro, María Camila Rubio Rubiano, Laura Camila González Ramírez, Nicolle Stephanie Pizarro Piñeros</i>	270-285

Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con infección por virus respiratorio sincitial (VRS) en una institución de alta complejidad en Colombia (2017) <i>Nathalia Cuellar Zapata, Oskar Andrey Oliveros Andrade, Gabriela Acevedo Roa, José Fernando Gómez Urrego, Alfonso María Valencia Caicedo, Juan Pablo Rojas Hernández</i>	358-366
--	---------

Educación en Nutrición Clínica en Colombia. Estado actual y el papel de la educación en línea <i>David López, Cristina Posada, Piedad Roldán, Carrie P. Earthman, Patricia Savino</i>	367-381
--	---------

Artículos de reflexión

Dietas cetogénicas y su papel en la nutrición clínica <i>Patricia Savino Lloreda</i>	286-310
---	---------

Aspectos clínicos del tratamiento de la lepra en atención primaria <i>Fernando López Díaz, Yenny Zulima Vásquez Alejo, Jahayra Roxanna López Vásquez, Juan Esteban Barrios Villegas</i>	401-413
--	---------

Una pandemia de salud: Hay que creer para ver <i>Alejandro R. Jadad Bechara</i>	414-425
--	---------

Cuarenta Años en la Academia Nacional de Medicina <i>Zoilo Cuéllar Montoya</i>	426-435
---	---------

Artículos de Revisión

¿Las especies reactivas del oxígeno y el sistema de defensa antioxidante se relacionan con la respuesta inflamatoria del SARS-CoV-2? <i>Rubén Darío Camargo Rubio</i>	382-400
--	---------

La Inteligencia Artificial en Oncología: Contexto Actual y una visión hacia la próxima década <i>Arturo Loaiza-Bonilla</i>	527-534
---	---------

Tecnologías 5.0 o de perfeccionamiento humano para la medicina <i>Alejandro Hernández-Arango</i>	535-539
---	---------

Consideraciones curriculares, tecnológicas y pedagógicas para la transición al nuevo modelo educativo en el campo de la salud soportado por inteligencia artificial (IA) <i>Samuel X. Pimienta, Martha Liliana Mosquera-Martínez</i>	540-554
---	---------

Herramientas de soporte para el razonamiento clínico en medicina interna basadas en inteligencia artificial <i>Andrés Eduardo Rico-Carrillo</i>	555-569
--	---------

Inteligencia artificial en neumología <i>Leslie Vargas-Ramírez, Rafael Brango Ayazo</i>	570-581
Estado del arte, ventajas y limitaciones de la Inteligencia artificial en epidemiología y salud pública <i>Adriana Beltrán, Ana María Urdaneta, Jaime Alberto González</i>	582-593
Inteligencia artificial y radiología: la disrupción tecnológica en la transformación de un paradigma <i>Gabriela Puentes, Emmanuel Salinas Miranda, Gustavo Adolfo Triana</i>	594-605
Ecosistemas de salud en pediatría <i>Ledys Izquierdo, Alexandra Jiménez</i>	606-619
Inteligencia artificial en salud: perspectiva local y regional <i>Alexandra Jiménez</i>	620-630
Biología de sistemas y computacional en cáncer: de lo básico a la próxima frontera <i>Andrés F. Cardona, Alejandro Ruiz-Patiño, Elvira Jaller, July Rodríguez, Luis Eduardo Pino</i>	631-651
Aplicaciones de la inteligencia artificial en la farmacología básica y clínica <i>Christos Matsingos, Ana María Urdaneta, Juan Camilo Hernández, Ricardo A. Peña-Silva</i>	652-667
Caminando a hombros de gigantes: intersección entre la genómica y la IA <i>Andrés F. Cardona, Alejandro Ruiz-Patiño, Elvira Jaller, July Rodríguez, Luis Eduardo Pino</i>	668-679

Historia de la Medicina

Herencia de la II Guerra Mundial al estudio del cáncer <i>Luis Eduardo Pino Villareal</i>	27-33
Historia de la oncología médica en el Perú <i>Carlos Vallejos Sologuren, Henry Gómez Moreno, Luis Mas López</i>	34-41
Hacia una lectura crítica y comprensiva de la historia del Instituto Nacional de Cancerología <i>Manuel Vega Vargas, Carolina Wiesner Ceballos, Néstor Miranda Cabal</i>	42 – 55
Centros integrales de atención: una perspectiva para el futuro de la atención del cáncer en Colombia <i>Yuli Licet León Vanegas, Alejandro Jaramillo Noguera, Silvia Riveros García</i>	56 – 63
Epidemiología del cáncer en Colombia: una transición que debemos conocer <i>Gustavo Hernández</i>	64-73
De la inmunohistoquímica o la “revolución marrón” al desarrollo de la biopsia líquida en patología tumoral <i>Luisa Ricaurte Archila, María del Pilar Archila-Gómez, Orlando Ricaurte-Guerrero</i>	74-95

Cáncer de seno: de la cirugía y el tamoxifen a la terapia dirigida en pacientes con tumores HER2 positivo y luminales <i>Hernán Carranza</i>	96-106
Historia del cáncer de pulmón: desde Doll y Hill hasta las terapias de precisión <i>Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona, Zyania Lucía Zatarain-Barron, Christian Rolfo, Camila Ordoñez, Alejandro Ruíz Patiño, Rafael Rosell</i>	107-139
Cáncer de cabeza y cuello: una perspectiva histórica <i>Juan Esteban García-Robledo</i>	140-151
Melanoma: más allá de la historia <i>Sergio Andrés Mejía Espinoza, Maycos Leandro Zapata Muñoz</i>	152-159
Historia del tratamiento de las neoplasias hematolinfoides desde la quimioterapia al trasplante y terapia celular <i>Beatriz Wills Sanín, Alexandra Gómez Arteaga</i>	160-175
Francisco de Goya y Lucientes: Genio y neuropsicopatología <i>Leonardo Palacios-Sánchez, Angela María Rodríguez-Ucrós, Juan Camilo Hernández-Pabón</i>	318-325
Botiquín homeopático de George Weber <i>Hugo Sotomayor Tribín</i>	326
Las redes neuronales visuales de Ramón y Cajal: comentarios sobre el facsímil de uno de sus dibujos manuscritos expuesto en el Museo de Historia de la Medicina de la Academia Nacional de Medicina de Colombia <i>Alberto Gómez Gutiérrez, Mercedes Olaya Contreras, Juan Andrés De Carlos Segovia, Santiago Ramón y Cajal Agüeras</i>	327-334
Paul Broca y sus aportes a la Neurociencia <i>Leonardo Palacios Sánchez</i>	445-449
Una mirada a la bartonellosis <i>Hugo Armando Sotomayor Tribín, Álvaro Adolfo Faccini Martínez</i>	450-462

Artículos Especiales

La revolución de la inmunoterapia: inhibidores de puntos de control inmune para el cáncer de pulmón de células no pequeñas <i>Jordi Remon</i>	176-188
Historia de los receptores hormonales y de la terapia hormonal en cáncer de mama <i>Laura Margarita Bolaño Guerra, Diana L. Rodríguez Orihuela, Enrique Soto-Pérez-de-Celis, Yanin Chávarri-Guerra</i>	189-207

Perspectiva actual de la cirugía oncológica <i>Gabriel E. Herrera Almario</i>	208-213
--	---------

Historia de la nutrición y el cáncer desde Hipócrates hasta el siglo XIX <i>Patricia Savino Lloreda</i>	214-232
--	---------

Cartas al editor

¿Qué leía el doctor Juvenal Urbino en El amor en los tiempos del cólera? <i>Pablo Rosselli</i>	311-312
---	---------

El tiempo excesivo frente a las pantallas electrónicas podrían estar elevando el riesgo de obesidad infantil <i>Rosa F. Cuarez-Chavez, Jhony A. De La Cruz Vargas</i>	436-437
--	---------

De la Academia

Opera prima: José Félix Patiño Restrepo, el más grande humanista de nuestro país <i>Ana Paola Ríos, Andrés M. Acevedo, Samuel David Barbosa, Vanessa Collazos</i>	233-235
--	---------

Junta Directiva 2021-2023 <i>Germán Gamarra Hernández</i>	313-317
--	---------

Novedad bibliográfica

La forja del silencio <i>Guillermo Sánchez Medina</i>	335-338
--	---------

Humor en tiempos de pandemia <i>Martalucía Tamayo Fernández</i>	339-341
--	---------

Libro tratado “El Estómago” <i>Gustavo Adolfo Landazábal Bernal</i>	438-444
--	---------

Obituarios

Académico Honorario Rafael de Zubiría Gómez <i>Alfredo Jácome Roca</i>	342
---	-----

Académico Correspondiente Ramiro Calderón Tarazona <i>Germán Durán Avendaño</i>	343-344
--	---------

Académico Correspondiente Edgar Montoya Ángel <i>Germán Gamarra Hernández</i>	344-345
--	---------

Académico Honorario Eduardo Gaitán Marulanda <i>Alfredo Jácome Roca</i>	463
Académica Honoraria María Teresa Forero de Saade <i>Jaime Arias Ramírez</i>	464-465
Académico Honorario Adolfo De Francisco Zea <i>Gabriel Carrasquilla Gutiérrez</i>	466-467
Académico Honorario Adolfo De Francisco Zea <i>Zoilo Cuellar Montoya</i>	469-476
Académico de Número Luis Hernán Eraso Rojas <i>Alfredo Jácome Roca</i>	477
Académico de Número Ernesto Bustamante Zuleta <i>Remberto Burgos de la Espriella</i>	478-479

MIEMBROS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE COLOMBIA

Lista de Académicos por orden de Antigüedad

Miembros Honorarios residentes en Bogotá

Manuel Elkin Patarroyo M.	Guillermo Sánchez Medina
Gabriel Riveros Dueñas	Fernando Sánchez Torres
Alonso Gómez Duque	Jorge Reynolds Pombo
Gilberto Rueda Pérez	Zoilo Cuéllar Montoya
Jaime Arias Ramírez	

Miembros Honorarios residentes fuera de Bogotá

Walter Gilbert	Enrique Moreno González
Roger Guillemin	Luis N. Ferreira
Eduardo Arciniegas	Pelayo Correa
Rodolfo Llinás Riascos	Robert H. Gifford
Bernard Lown	Alvaro Morales Gómez
Yuri Belenkov	Juan Ramón De La Fuente
Evgueni Chazov	Enrique Wolpert
Edmond José Yunis	Nubia Muñoz
Antonio Fernández de M.	Richard John Roberts
James C. Stanley	

Miembros de Número Residentes en Bogotá

Gabriel Toro González	José D. Cardona Arias
Tito Tulio Roa Roa	Alfonso Sánchez Medina
Galo Llinás Celedón	César Alberto Jáuregui Reina
Jaime Escobar Triana	Hernando Matiz Camacho
Gonzalo López Escobar	Manuel G. Uribe Granja
Hugo A. Sotomayor Tribín	Alberto Vanegas Saavedra
Herman Esguerra Villamizar	Orlando Pérez Silva
Germán Gamarra Hernández	Mario Arturo González
Francisco J. Henao Pérez	Alberto Vélez van Meerbeke
Álvaro Rodríguez Gama	David Vásquez Awad
Jaime Fandiño Franky	Remberto Burgos de la Espriella
Gabriel Carrasquilla G.	Luis Hernán Eraso Rojas
Antonio Iglesias Gamarra	Gustavo Landazábal
Ricardo Salazar López	Michel Faizal Geagea
José Antonio Lacouture D.	Jorge Felipe Ramírez
Martalucía Tamayo Fernández	Jairo Reynales Londoño
Eduardo Álvarez Peñalosa	Guillermo Sánchez Vanegas
Augusto Peñaranda Sanjuán	

Miembros de Número residentes fuera de Bogotá

Jaime Gómez González	Darío Morón Díaz
Alfredo Jácome-Roca	Jaime Forero Gómez
Roberto Liévano Perdomo	Miguel Orticoechea Aguerre
Humberto Aristizábal Giraldo	Rafael Alarcón Velandia
Luis Rafael Caraballo García	Arnulfo Rodríguez Cornejo
Jaime Eraso López	Hernán Urbina Joiro
Jorge E. Maldonado A.	César Arroyo Eraso
Carlos Cortés Caballero	Eduardo Jaramillo
Manuela Berrocal Revueltas	Juan Daniel Ordoñez Ordoñez

Miembros Correspondientes residentes en Bogotá

Fernando Guzmán Mora	Margaret Ordóñez de Danies
Vicente González R.	Guillermo Ortiz Ruíz
Francisco Javier Leal Q.	Gloria Arias Nieto
Bernardo Tirado-Plata	Rodolfo Vega Llamas
Ángela González Puche	Jesús Alberto Gómez Palacino
Germán Durán Avendaño	Oswaldo Borrás Gaona
Jaime Alvarado Bestene	Hernando Sarasti Obregón
Hernando Abaúnza Orjuela	Fabio Varón Vega
Diego Andrés Rosselli Cock	Alejandro Niño Murcia
Ricardo Rueda Sáenz	Luis Fernando Giraldo Cadavid
Ramón Abel Castaño Yepes	Luis Fernando Cifuentes Monje
Eduardo Londoño Schimmer	Germán Forero Bulla
Francisco Núñez León	Roberto D'Achiardi Rey
Mario Bernal Ramírez	Herman Redondo Gómez
Gustavo A. Quintero H.	Martha Patricia Rodríguez
Luis Eduardo Cavelier C.	Alvaro Casallas Gómez
Camilo Uribe Granja	Franklin José Espitia de la Hoz
German Riaño Gamboa	Andrés Caballero Arteaga
Diego Soto Jiménez	Horacio Giraldo Estrada
Elizabeth García Gómez	Enrique Ardila Ardila
Pablo Rosselli Cock	John Mario González
Alberto Barón Castañeda	Alejandro Casas Herrera
Alberto Gómez Gutiérrez	Álvaro Adolfo Faccini
Ernesto J. Otero Leongómez	Robin G. Prieto Ortiz
Ariel Iván Ruiz Parra	Ivonne Jeannette Díaz Yamal
Ricardo Martín Orjuela	Luis María Murillo Sarmiento
Carlos Arturo Álvarez Moreno	Andrés F. Cardona Zorrilla
Miguel Ronderos Dumit	José Joaquín Caicedo Mallarino
Luz Helena Sánchez Gómez	Jorge Hernando Ulloa Herrera
Francisco José Yepes Lujan	Guido Chaves Montagno
Luis Antonio Gómez Cadena	Luz Marcela Celis Amortegui
Juan Manuel Anaya C.	Mario Gabriel Torres Calixto
María Claudia Ortega López	Hernando Vargas Uricoechea
Adriana Rojas Villarraga	Pedro Felipe Ibarra Murcia
Ángela María Ruiz S.	Luis Carlos Domínguez Torres
Arecio Peñaloza	Robin Alonso Rada Escobar
Luis Eduardo Fandiño Franky	

Miembros Correspondientes residentes fuera de Bogotá

Carlos F. Corredor Pereira	José Nader Nader
Hugo Calderón Villar	Ricardo García Bernal
Braulio Mejía	Pío Iván Gómez Sánchez
David Bersh Escobar	Zoilo Cuéllar Sáenz
Gustavo Román Campos	Ricardo Cardona Villa
Andrés de Francisco Serpa	Jaime Eduardo Bernal V.
Magdalena Serpa de Cavelier	Alejandro Jadad Bechara

Miembros Correspondientes Extranjeros

George M. Halpern	Rolando Calderón Velasco
Juan José Gagliardino	Norman I. Maldonado
José María Paganini	Pablo A. Pulido M.
Jorge Yunis	Marvin José López
Daniel Jácome-Roca	Patricio López Jaramillo
Alejandro Villalobos F.	Mario Paredes Suárez
Francisco José Mardones	Enrique M. Beveraggi
Adolfo Firpo Betancourt	Eduardo Barboza
Joaquín Salcedo Aldrete	José Rodríguez Coura
Julio Ceitlin	Rafael Muci Mendoza

Miembros Asociados

Felipe Guhl	Luis Alejandro Barrera A.
Álvaro Muñoz	Patricia Savino Lloreda
Beatriz Suárez de Sarmiento	Miguel de Zubiría Samper
Sonia Echeverri de Pimiento	Germán Velásquez Arango
Elmer Escobar Cifuentes	Helena Groot de Restrepo
Gonzalo Correal Urrego	Luis Carlos Villamil Jiménez

CAPÍTULOS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO

Presidente: Julio Mario Llinás

Miembros Activos

Álvaro Peinado Vila
Armando de Hart
Carlos Barrera Guarín
Carlos Corredor Pereira
Carlos López Pinto
Carlos Tache Zambrano
Guillermo Acosta Osio
Jaime Castro Blanco
Jesús Pérez García

Ana María Segura
Julio Posada Moreno
Libardo Diago Guerrero
Teobaldo Coronado
Rubén Darío Camargo Rubio

Miembros Inactivos

Fuad Muvdi Chain
Fuad Rumie Fankini

CAPÍTULO DE CÓRDOBA

Presidente: Álvaro Bustos González

Antonio Jiménez Larrarte
Fernando Larios Díaz
Francisco Rodríguez Yances
Gabriel Milanés Gallo
Heiser Arteaga Pautt
Humberto Manuel González
Jairo Llorente Genes
Jorge Ordosgoitia Santana
Jorge Zapateiro Pérez
José A. Maroso Guzmán

José Luis Buelves B
José Luis Méndez Méndez
José Porto Valiente
Juan Carlos De Giovanni
Lázaro Pérez Estarita
Luciano Lepesqueur Gossain
Rolando Bechara Castilla
Víctor Otero Marrugo
Tatiana Espinosa Espitia

CAPÍTULO DEL HUILA

Presidente: Jimmy E. Numa Rodríguez

Abner Lozano Losada
Alberto E. Trespalacios
Alfredo Hernán Bahamón M.
Ángela Botero Rojas
Antonio Acevedo Ángel
Antonio María Cortés Segura
Camilo Perdomo Perdomo
Edgar Arboleda Correa
Efraín Amaya Vargas
Ernesto Federico Benavidez
Fravio Vargas Tovar
Germán Liévano Rodríguez
Gilberto Astaiza
Giovanny Lastra
Héctor Adolfo Polanía
Héctor Alonso Suárez
Helbert Ariza Herrera

Hernando Piedrahíta
Humberto Trujillo Bustos
Jaime F. Azuero Borrero
Jairo Galindo Monje
Jimmy E. Numa Rodríguez
Joaquín Carrera
Julio César Álvarez Q.
Luis Alberto Amaya
Luis Augusto Puentes M.
Luis Guillermo Cano
María del Pilar Peña
Nelson Alberto Castro T.
Raúl Darío Rodríguez A.
Ricardo Liévano Perdomo
Rodrigo Lara Sánchez
Silvia Madi Buitrago

CAPÍTULO DE NARIÑO

Presidente: Emma Guerra Nieto

Filipo Morán Montenegro
Álvaro de Jesús Villota Viveros
Andrés Ricaurte Sossa
Armando Téllez Ariza
Cástulo Cisneros
César G. Arroyo Eraso
Edgar Villota Ortega
Emma Guerra Nieto
Ernesto Varela Villota
Gerardo Luna Salazar
Germán Velásquez
Guillermo Arturo Patiño Bravo
Héctor López Moncayo

Humberto Dávila Ortiz
Hugo García Valverde
Jaime A. Gavilanes Caicedo
Jaime Eraso López
Jorge Enrique Garzón Mera
Jorge Martínez
José María Corella
Leonardo Matta Rodríguez
Luis Enrique Becerra
Miguel Santacruz Guerrero
Ricardo Guzmán M.
Ulpiano de Jesús Hinestrosa

CAPÍTULO DE NORTE DE SANTANDER

Presidente:

Carlos Castro Hernández	Julio Coronel Becerra
Carlos A. Castro Lobo	Luis Fernando Luzardo Melguizo
Carlos Iván Peñaranda Gómez	Luis Felipe Matamoros Barreto
Edgar Salgar Villamizar	Luis Fredy Vergel Torrents
Fernando Silva Carradini	Marco O. Fonseca González
Hernando A. Villamizar Gómez	Mario Izquierdo Sandoval
Ilse Hartmann de Yañez	Mario Mejía Díaz
Jesús Antonio Chaustre Buitrago	Oscar Antonio Parada Parada
Jorge Uribe Calderón	Pablo Emilio Ramírez C.
José Antonio Assaf Elcure	Pedro León Peñaranda Lozano
José Eustorgio Colmenares Ossa	Rafael Alberto Fandiño Prada
José Manuel Pinzón Rojas	Rafael Darío Rolón Duarte

CAPÍTULO DEL QUINDÍO

Presidente: Roberto Estefan Chehab

Adonirán Correal Barrios
Alexander H. Colorado Q.
Ángela L. Londoño Franco
Arley Gómez López
Aura Sofía Arbeláez Giraldo
David Alberto Ossa Pizano
Diego Gutiérrez Mejía
Edgar Manuel Carvajal Rojas
Edgar Sabogal Ospina
Gregorio Sánchez Vallejo
Guillermo Ernesto José Ramírez C.
Gustavo Román Rodríguez
Hernán Jaramillo Botero
Jaime Sánchez Vallejo
Jairo Alberto Malagón Ortiz
Jairo Humberto Sanabria Vásquez

John Carlos Castaño Osorio
Jorge Enrique Gómez Marín
Juan Carlos Vélez Sáenz
Juan Farid Sánchez López
Luis Eduardo Gómez Sabogal
Marco Alfonso Nieto García
Néstor Ricardo Botía Silva
Omar Botero Patiño
Óscar A. Colonia Gutiérrez
Óscar A. Bonilla Sepúlveda
Patricia Landazuri
Rafael E. López Mogollón
Rafael Fernando Parra Cardona
Silvia Isaza Restrepo
Sol Patricia Castañeda Rubio

CAPÍTULO DE RISARALDA

Presidente: Fabio Salazar Jaramillo

Alberto Franco Vélez
Alberto Orduz Suárez
Álvaro Ardila Otero
Ármando Arciniégas R.
Carlos Alberto Isaza
Carlos A. Orrego Gómez
Edgar Beltrán Salazar
Eduardo Ramírez Vallejo
Ehumir Téllez Martínez
Héctor Arteaga Pachecho

Jorge Luis Aldana
José Antonio Márquez
Juan Carlos Mesa E.
Juliana Buitrago Jaramillo
Julio E. Sánchez Arbeláez
Luis Alberto Marín Gómez
Luis Fernando Restrepo A.
María Cristina Cardona de M.
Ricardo Mejía Isaza
Rodrigo Posada Trujillo

CAPÍTULO DE SANTANDER

Presidente: Julio César Mantilla Hernández

Arnulfo Rodríguez
Boris Eduardo Vesga Angarita
Carlos Cortés Caballero
Elieth del Socorro Gómez A.
Gabriel Jesús Gutiérrez Giraldo
Gerardo González Vesga
Germán Duarte Hernández
Jaime Forero Gómez
Jesús Solier Insuasty Enríquez
Jorge L. Peña Martínez

José Luis Osma Rueda
Juan Daniel Ordóñez Ordóñez
Juan José Cañas Serrano
Luis Ernesto Téllez Mosquera
Mauricio Duarte Vergara
Miguel Ángel Alarcón
Myriam Serrano Arenas
Patricia Elvira Arria Rada
Ricardo Molina Valencia
Rosendo Castellanos Suárez

CAPÍTULO DEL TOLIMA

Presidente: Rodrigo Rubio Rubio

Edgar Estrada
Fernando Espinosa Tovar
Gentil Gómez Mejía
Jesús María Lozano Rondón
Jorge Morales Serna

José Vicente Rengifo M.
Juan Carlos Rodríguez Pulido
Juan Ruiz Schinitter
Yesid Arciniégas Arango

ACADEMIAS REGIONALES

ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN Presidente: Mario Melguizo Bermúdez

Miembros Honorarios Especiales

Alberto Uribe Correa	Jairo García Gómez
Antonio Yepes Parra	Javier Tamayo Jaramillo
Bernardo Chica Molina	José María Maya Mejía
Carlos Moran Villota	Luis Fernando García Moreno
Fernando Álvarez Echeverri	María Patricia Arbeláez Montoya
Francisco Javier Lopera Restrepo	Oscar Álvarez Barrera
Hildebrando Mejía Mesa	Pablo Alejandro Vélez Restrepo
Iván Darío Vélez Atehortúa	Silvia Blair Trujillo
Jaime Restrepo Cuartas	Yolanda Torres de Galvis

Miembros Honorarios

Álvaro Cardona Saldarriaga	Luciano Alejandro Vélez Arroyave
Angela Restrepo Moreno	Luis Alberto Correa Cadavid
Carlos Alberto Gómez Fajardo	Luis Fernando Gómez Uribe
Carlos José Jaramillo	Mario Melguizo Bermúdez
Carlos Santiago Uribe Uribe	Pablo Robles Vergara
Cesar Augusto Giraldo Giraldo	Ramiro Vélez Ochoa
German Campuzano Maya	Rodrigo Ángel Mejía
Giovanni García Martínez	Santiago Eugenio Acebedo Agudelo
Helena Espinosa de Restrepo	Tiberio Álvarez Echeverri
Hernando Posada González	Wilma Piedrahita de Mejía

Miembros de Número

Carlos Arturo Aguirre Muñoz	Juan Carlos Restrepo Gutiérrez
Diana Patricia Díaz Hernández	Juan Guillermo Tamayo
Domingo Iván Caraballo Gracia	Ligia Montoya Echeverri
Elkin Martínez López	Luis Fernando Botero
Emilio Alberto Restrepo Baena	Luis Javier Castro Naranjo
Fabio Sánchez Escobar	Marcos Restrepo Isaza
Fernando Londoño Martínez	María Fernanda Álvarez Barreneche
Guillermo Henao Cortés	Miguel Antonio Mesa Navas
Héctor Manrique Valencia	Nicolas Jaramillo Gómez
Humberto Aristizábal Giraldo	Olga Lucia Restrepo Espinosa
John Jairo Bohórquez Carrillo	Oscar Sierra Rodríguez
Jorge Eduardo Rico Fontalvo	Rocio Gomez Gallego

Miembros Correspondientes

Alejandro Vargas Gutiérrez	Lucas Bojanini Acevedo
Álvaro Mercado Juri	Luis Conrado Federico Velásquez
Fernando Londoño Posada	Posada
Jesús Dapena Botero	Mauricio Vasco Ramírez
José Rodrigo Restrepo González	Rafael Elejalde
	Sandra María Vélez C

ACADEMIA DE MEDICINA DE CARTAGENA Presidente: Raúl Vargas Moreno

Miembros Honorarios

Alberto Zabaleta Lombana	Luis Yarzagaray Cogollo
Fernando Sánchez Torres	Jaime Eduardo Bernal Villegas

Miembros de Número

Aiken Betancourth Piñeres	José Abisambra Socarrás Francisco
Álvaro Monterrosa Castro	Juan Montes
Aquiles González D. Filipo	Luis Caraballo Gracia
Benjamín Blanco Martínez	Manuela Berrocal Revueltas
Darío Morón Díaz	Mario Mendoza Orozco
Emilio Juan Bechara	Miguel Ghisays Ganen
Francisco Herrera Sáenz	Pedro Pérez Rosales
Helí Hernández Ayazo	Ramiro Tenorio Tuiran
Hernán Urbina Joir	Raúl Vargas Moreno
Jaime Barrios Amaya	Uriel Mathieu Fortich

Miembros Correspondientes

Álex González Grau	Henry Vergara Sagbinni
Carlos García del Río	Igor Bonnet Palencia
Edwin Maza Anaya	Libardo Diego Guerrero
Gilberto Suárez González	Nelson Alvis García
Gustavo Méndez Carlos	

ACADEMIA DE MEDICINA DE CALDAS Presidente: José Norman Salazar González

Miembros Honorarios

Mario Orozco Hoyos	Jahir Giraldo Gonzalez
Jorge Vargas Gomina	

Miembros de Número

Antonio Duque Quintero	Óscar Salazar Gómez
Adriana Del Pilar Arcila Rivera	Orlando Mejía Rivera
Bernardo Ocampo Trujillo	Natalia García Restrepo
Jorge Raad Aljure	Carlos Alberto Montoya Martín
Cecilia Correa De Ramírez	Rodrigo Cardona Marín
Norman Ramírez Yusti	José Norman Salazar González
Felipe Marulanda Mejía	Luisa María Villegas T.
Horacio Villegas Villegas	Mauricio Jabela Sotelo
Hernando García Zabala	José Arnobi Chacón Cardona
Hernán Darío Salazar	Juan Carlos Marín M.
Óscar Jaramillo Robledo	Óscar Gamboa Bernal
Juan Manuel Giraldo Santacoloma	Claudia Patricia Jaramillo Ángel
Jorge Rafael Villamizar	Carlos Eduardo Gómez Vera
Guillermo López Guarnizo	Juan Felipe Valencia Ríos
Fernando Gómez Montes	Cristian Camilo Giraldo Ramírez
Jose Fernando Gómez Rendón	Luz Emilia Restrepo Marín
Gabriel Eduardo Saffón	Gentil Gómez Mejía
Herman Rodríguez Hoffman	Mauricio Calderón Marulanda

Miembros Correspondientes

Campo Elías Castillo Pinilla	Carlos Alfonso Polo Galíndez
Alberto Hernández Suárez	Julia Inés Mesa Villegas
Gimena Mejía Arango	Jaime Andrés Rodríguez Bermúdez
Claudia Patricia Henao Lerma	Mauricio Hernando Valencia Agudelo
Alberto Gómez Giraldo	Jorge Iván Marín Uribe
Mauricio Hernando Valencia	Kevin Fernando Montoya Quintero
César Augusto Restrepo	Alejandro Echeverry Betancourth
Orbert Ernesto Ramírez	Isabel Cristina Mesa Francoa

Miembros Inactivos

De Número	Correspondientes
Andrés Ignacio Chala Galindo	Carlos Humberto Orozco Téllez
Germán Olarte Echeverry	Julían Antonio Gómez Bohórquez
Luis Fernando Gómez Restrepo	Jimmy Andrés Gallego Ramírez
Dora Inés Molina De Salazar	Diana María Otálvaro Trejos
Colombia Quintero De Pérez	Jaime Alberto Restrepo Manotas
Hernan Calderón Ocampo	Olga Marina Restrepo Jaramillo
	Julian Salgado

ACADEMIA DE MEDICINA DEL VALLE DEL CAUCA Presidente: Diego Sarmiento Marulanda

Miembros Honorarios Fundadores

Carlos Francisco Corredor Pereira	Rodrigo Guerrero Velasco
-----------------------------------	--------------------------

Miembros Honorarios

Antonio José Montoya Casella

Miembros de Número

Adolfo León Vera Delgado	Julían Alberto Herrera Murgueitio
Aura Liliانا Arias Castillo	Libardo Helí Bravo Solarte
César Iván Varela Hernández	Luis Hernando Moreno Macías
Diego Sarmiento Marulanda	Néstor Harry Amorcho Pedraza
Héctor Mario Rengifo Castillo	Víctor Manuel Salamanca Solís

Miembros Correspondientes

Ignacio Alberto Concha Eastman
Jaime Manuel Restrepo Restrepo
José Mauricio Ocampo Chaparro
José Óscar Gutiérrez Montes
Pedro José Villamizar Beltrán

Miembros Asociados

Diego Germán Calero Llanes
María Cecilia Arturo Rojas

ASOCIACIONES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS AFILIADAS A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura

Asociación Colombiana de Cirugía

Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología

Asociación Bogotana de Perinatología

Asociación Colombiana de Alergia, Asma e
Inmunología

Asociación Colombiana de Angiología y Cirugía
Vascular

Asociación Colombiana de Cirugía de la Mano

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía
Dermatológica

Asociación Colombiana de Endocrinología

Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Asociación Colombiana de Gastroenterología

Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria

Asociación Colombiana de Hepatología y
Coloproctología

Asociación Colombiana de Medicina Física y
Rehabilitación

Asociación Colombiana de Medicina Interna

Asociación Colombiana de Medicina Legal y Ciencias
Forenses

Asociación Colombiana de Neurología

Asociación Colombiana de Otorrinolaringología y
Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética
facial, ACORL

Asociación Colombiana de Parasitología y Medicina
Tropical

Sociedad Colombiana de Psicoanálisis

Asociación Colombiana de Psiquiatría

Asociación Colombiana de Radiología Nacional

Asociación Colombiana de Reumatología y Psiquiatría

Asociación Colombiana de Sociedades Científicas

Asociación Colombiana de Toxicología Clínica

Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor

Corporación Centro Regional de Población – CCRP

Federación Colombiana de Asociaciones de
Obstetricia y Ginecología, FECOLSOG

Federación Colombiana de Asociaciones de
Perinatología FECOPEN

Instituto Colombiano del Sistema Nervioso – Clínica
Monserrat

Sociedad Colombiana de Anestesiología y
Reanimación

Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular

Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y
Traumatología

Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica

Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica, Estética,
Maxilofacial y de la Mano

Sociedad Colombiana de Oftalmología

Sociedad Colombiana de Pediatría

Sociedad Colombiana de Urología

Sociedad de Cirugía de Bogotá. Hospital San José

INDICACIONES PARA LOS AUTORES

Política editorial: Enfoque y alcance

La revista Medicina es la publicación científica oficial de la Academia Nacional de Medicina de Colombia. Su principal objetivo consiste divulgar el conocimiento producido por investigadores y grupos de investigación del área de la salud, sobre los diferentes enfoques: básico -biomédico, clínico, epidemiológico y de sistemas de salud; igualmente importante, es en esta revista, dar a conocer el pensamiento, la historia y tradiciones de la Academia Nacional de Medicina y de los académicos que la conforman, a través de la publicación de artículos originales en español e inglés, por lo cual sirve como medio para intercambiar conocimientos entre profesionales de la salud, estudiantes y académicos colombianos o de países hispanoamericanos.

Actualmente la revista Medicina se encuentra indexada en: RE-DIB de España, DOAJ de Suecia, Sprintknowledge de Rumania, LATINDEX de México, LILACS de Brasil, Ulrich's Periodicals Directory de Estados Unidos, Google Scholar de Estados Unidos, Index Copernicus de Polonia, Imbiomed de México, Hinary de Suiza y OJS.

La publicación es trimestral consistente en un volumen anual con cuatro números: enero-marzo, abril-junio, julio-septiembre y octubre-diciembre. Se publica en formato físico y digital. Los ISSN de la revista son: ISSN 0120-5498 y e-ISSN 2389-8356. Por otra parte, la abreviatura de su título es Med., la cual debe ser usada para la redacción de bibliografías, notas al pie de página, leyendas.

La revista proporciona acceso abierto a su contenido de esta manera contribuye al intercambio global del conocimiento. En este sentido, se autoriza la divulgación impresa y electrónica de los artículos publicados en ella con fines académicos o internos de las instituciones de investigación siempre que se cite la fuente. Está prohibida su reproducción con fines comerciales.

Medicina no cobra ningún valor por el envío o publicación de trabajos. Recibe artículos todos los días del año; no obstante, deben ceñirse estrictamente al cumplimiento de las normas establecidas en las Indicaciones para los autores. La revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma y estilo al texto original.

Forma y preparación de manuscritos

1. Requisitos generales:

Los trabajos enviados a la revista Medicina se deben ajustar a los Requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, disponibles en el sitio web: <https://go.gl/GzWnk8>

El trabajo se debe presentar en un documento Word tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 2,5 cm en los cuatro bordes, tamaño de letra de 12 puntos con espaciado sencillo y fuente Times New Roman. Las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Los artículos postulados a la revista se reciben mediante la plataforma Open Journal System del portal de la revista: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Revistamedicina> o a través del correo electrónico revistamedicina@anmdocolombia.org.co de la revista. Se reciben artículos en español e inglés.

En el envío del artículo por el portal OJS se deben realizar los siguientes pasos:

- I. Verificar el cumplimiento de la lista de requisitos que aparece en el paso 1 del envío OJS y al final de este documento.
- II. Cargar el documento.
- III. Incluir todos los metadatos del artículo: autores, filiación, correo electrónico; título, resumen, Palabras clave y referencias.
- IV. Cargar los archivos complementarios (Declaración de originalidad, Acuerdo de cesión de derechos, Declaración de cumplimiento normatividades éticas).

2. Tipos de artículos y estructura general:

Los artículos editados por la revista Medicina responden a las siguientes tipologías:

Investigación original: Artículo que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación. Debe ser un trabajo inédito que aporte nueva información sobre aspectos específicos y contribuya de manera relevante al conocimiento científico. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

Artículo breve: Documento breve que presenta resultados originales finales, preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica que, por lo general, requiere de una pronta difusión. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

Artículo de revisión: Documento resultado de una investigación terminada donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas sobre un tema específico con el fin de dar cuenta de los avances y tendencias de desarrollo en el campo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de la literatura médica de por lo menos 50 referencias.

La revisión debe incluir un resumen con énfasis en el significado de los hallazgos recientes, una introducción al tema señalando hitos pasados y desarrollos presentes, describir la metodología utilizada y exponer una discusión a partir de los hallazgos realizados. La revisión debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. Responde a una estructura flexible.

Artículo de reflexión: Documento que presenta los resultados de una investigación, desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico en el que se recurre a fuentes originales. También se incluyen ensayos y artículos de reflexión sobre temáticas relacionadas con la medicina y el área de la salud. Responde a una estructura flexible.

Reporte de caso: Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico; incluye una revisión breve de la literatura relevante. Junto a su postulación debe anexarse el Formato de cumplimiento de normatividades éticas. Responde a una estructura flexible.

Carta al editor: Texto en formato corto, en el que se publican trabajos experimentales y clínicos, así como puntos de vista sobre el día a día de nuestra profesión, o también posiciones críticas, analíticas e interpretativas sobre los documentos publicados en la Revista. A juicio del Comité Editorial, constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia. Responde a una estructura flexible.

La Academia: Texto en el que se expresa el pensamiento de la academia. Se desarrollan temáticas relacionadas con la Academia Nacional de Medicina de Colombia. Responde a una estructura flexible.

Historia de la medicina: Artículos relacionados con la historia de la medicina que se consideren aportes valiosos para las ciencias, responden a un soporte bibliográfico y argumentativo suficientemente desarrollado. Responde a una estructura flexible.

Novedad bibliográfica: Texto escrito por un experto donde se presenta y analiza de forma resumida el contenido de un libro de interés para los lectores de la revista. Responde a una estructura flexible.

Obituarios: Texto escrito por un profesional del área en homenaje póstumo a un académico. Responde a una estructura flexible.

3. Estructura y organización de los artículos:

3.1. Página inicial:

La primera página del manuscrito debe contener:

- Título del trabajo en español e inglés: debe ser conciso, pero informativo sobre el contenido central de la publicación.
- El o los autores, identificados con sus nombres y apellidos completos. Al término de cada nombre de autor debe ir un número en superíndice para identificar su filiación.
- Filiación de los autores: grados académicos (título de pregrado y último posgrado); nombre de la o las secciones, departamentos, servicios e instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; ciudad, país. d. Nombre, dirección, teléfono con los indicativos o códigos correspondientes, ciudad, país y correo electrónico del autor principal o el autor con el que se va a establecer la comunicación durante el proceso.
- Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (beca), equipos, drogas, o todos los anteriores. Se debe declarar toda la ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos, y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

3.2. Resumen:

Resumen de no más de 300 palabras de extensión que recoge los propósitos del estudio o investigación, el material y métodos empleados, los resultados principales y las conclusiones más importantes. Debe figurar la versión en español e inglés. Se debe utilizar el modelo de resumen estructurado y no emplear abreviaturas no estandarizadas.

3.3. Palabras clave:

Los autores propondrán entre 3 y 6 Palabras clave, las cuales deben figurar en la lista de los descriptores DeCS, en español, y MeSH, en inglés; accesibles en <http://decs.bvs.br/> y <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, respectivamente.

3.4. Introducción:

Sintetiza la racionalidad del estudio y expresa el propósito del trabajo. Es recomendable solo citar las referencias bibliográficas que sean estrictamente concernientes al estudio.

3.5. Materiales y Métodos:

Dan cuenta de la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. En este apartado, se identifican los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados.

Si se emplearon métodos establecidos de uso frecuente (incluyendo métodos estadísticos) es preferible nombrarlos y citar las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados, pero no son bien conocidos se deben proporcionar las referencias y anexar una breve descripción. Si los métodos son nuevos o se aplicaron modificaciones a métodos establecidos deben describirse con precisión, justificando su empleo y enunciando las limitaciones.

Siempre que se hayan realizado experimentos en seres humanos es necesario hacer explícito si los procedimientos respetaron normas éticas acordadas en la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013) y si los casos fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en la cual se efectuó el estudio. Cuando lo soliciten los editores, los autores deberán adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios en animales de experimentación se deben acompañar de la aprobación por el respectivo Comité de Ética.

Asimismo es preciso identificar los fármacos y compuestos químicos empleados con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración; y a los pacientes mediante números correlativos. En ningún caso el autor debe mencionar las iniciales de los nombres de los pacientes, ni los números de fichas clínicas del hospital. Es preciso señalar el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

3.6. Resultados:

Los resultados deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y concordante. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. Se pueden destacar las observaciones importantes en el texto evitando repetir los datos que se presentan en las tablas o figuras. El autor debe evitar mezclar la presentación de los resultados con la discusión, la cual se debe incluir en la sección respectiva.

3.7. Discusión:

Se deben discutir aquellos aspectos nuevos e importantes que aportan el artículo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. Es preciso hacer explícitas las concordancias o discordancias de los hallazgos con las limitaciones comparándolas con otros estudios relevantes. Es pertinente buscar que las conclusiones correspondan con los propósitos del estudio propuestos en la Introducción. Es recomendable evitar formular conclusiones que no estén respaldadas por los hallazgos.

3.8. Conflicto de interés:

Indique si los hay o no.

3.9. Financiación:

Indique si la hubo o no.

3.10. Agradecimientos:

Expresa el agradecimiento a las personas e instituciones que hicieron contribuciones sustanciales al trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo a los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.11. Referencias:

Recoge las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Se identifican mediante números arábigos escritos entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se les alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras se deben numerar en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citen en el texto. No se aceptan referencias no publicadas. Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

El formato de citación es el aceptado por el International Committee of Medical Journal Editor (ICMJE) en los Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (normas Vancouver). Se recomienda incluir los números DOI. Pueden verse ejemplos en el siguiente link: <https://goo.gl/XdCdmS> o en el manual de citación disponible en la página web de la revista.

En el caso de los artículos de revisiones, estos deben tener un mínimo de 50 referencias.

3.12. Tablas:

Cada tabla debe presentarse dentro del documento e inmediatamente después de mencionarla, no al final del documento a manera de apéndice; numérelas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Para todas las abreviaturas no estándar, y cuando se requiera, use notas aclaratorias y agréguelas al pie de la tabla. El formato de presentación es en borde sencillo y la misma fuente del texto. Se aceptan seis tablas o figuras como máximo. Se recomienda citar en caso que no sea una elaboración propia y si lo es debe figurar explícitamente.

3.13. Figuras:

Se denomina figura cualquier ilustración que no sea tabla (p. ej. gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, fotografías, dibujos, esquemas, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional, o empleando un programa computacional adecuado, pues se deben presentar con una resolución mínima de 300 dpi. Las figuras deben aparecer tanto en el texto, inmediatamente después de ser nombrada, como en un archivo adjunto en blanco y negro cuando sea posible. Las letras, números, flechas o símbolos deben ser claros, nítidos y tener un tamaño suficiente para que sean legibles cuando la figura se reduzca de tamaño en la publicación. Los títulos y leyendas no deben aparecer en la figura, sino que se incluirán debajo de la misma.

Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas deben tener tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno. Cada figura debe citarse en el texto en orden consecutivo. Si una figura reproduce un material ya publicado se debe señalar la fuente de origen y es preci-

so obtener permiso escrito del autor y del editor para reproducirla en el trabajo. Las fotografías de personas deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato, de lo contrario el autor debe enviar copia de la carta de autorización para su publicación.

3.14. Unidades de medida:

Es recomendable utilizar unidades correspondientes al sistema métrico decimal y seguir las aceptadas internacionalmente.

4. Formatos: 4.1 Declaración de originalidad; 4.2 Garantías y cesión de derechos; 4.3 Declaración de cumplimiento normatividades éticas; 4.4 Carta remitioria:

Ambos documentos deben ser entregados junto con el original, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados, la identificación y firmas a mano de los autores. Estos formatos están disponibles en español e inglés y los puede descargar desde la plataforma de la Revista Medicina o los puede solicitar a través del correo electrónico: revistamedicina@anmdecolombia.org.co

5. Sobre la evaluación por pares:

Los trabajos presentados son sujetos inicialmente a una evaluación por parte de los editores, quienes determinan si cumplen con los requisitos generales para ser sometidos a publicación, señalados en el apartado Indicaciones para los autores. Posteriormente, son revisados por el Comité Editorial de la revista. En todo caso, los artículos deben ser inéditos y no se aceptan traducciones de artículos ya publicados en otras revistas. Una vez certificado el cumplimiento de los requisitos formales, los documentos se someten a evaluación por pares académicos en la modalidad de doble ciego. La nómina de árbitros consultados para el volumen se publica una vez al año en el número final.

Durante el proceso, los editores y el Comité Editorial asigna dos o más pares evaluadores expertos en las temáticas desarrolladas en cada artículo. El plazo máximo para la emisión del concepto por parte de los pares es de 20 días calendario a partir de la aceptación de la solicitud de evaluación. Si la recomendación de los pares al Comité Editorial es no publicar el artículo, el Comité estudia los motivos y puede avalar el concepto o no. En caso de no aceptar el artículo, se notificará a los autores y se les hará envío de los conceptos para su consideración. Para ser aprobado, el artículo deberá contar con mínimo dos conceptos aprobatorios (publicar con cambios, publicar sin modificaciones). En caso de disenso entre dos conceptos, se enviará el material a un par académico extra para tomar una decisión final: aceptar o rechazar. Una vez se cuenta con las dos evaluaciones, se enviarán los conceptos al autor para realizar las adecuaciones a que haya lugar; el autor y el editor gozan de la libertad para aplicar aquellos cambios que consideren relevantes. Una vez recibidas las evaluaciones se contará con un plazo máximo de cinco días calendarios para realizar la corrección del texto.

Una vez recibido el artículo con cambios, será revisado nuevamente por los editores y se le informará al Comité Editorial para su aprobación final. Ulteriormente, se envía el artículo al proceso de corrección de estilo y diagramación, tras lo cual, se les compartirá a los autores para su visto bueno. Los autores deberán responder en un plazo no mayor a tres días calendario.

Contenido/Contents

Editoriales / Editorials

Editorial AI	
<i>Luis Eduardo Pino</i>	491

Introducción / Introduction

ABC de la inteligencia artificial aplicada en la salud	
<i>Marco Anaya, Camilo Rodríguez</i>	493
El encuentro entre la medicina y la matemática	
<i>Jorge Andrés Mejía Rubio, Luis Eduardo Pino V.</i>	497
Del ábaco a las redes neuronales o la breve historia de la inteligencia artificial en salud	
<i>Luis Eduardo Pino V., Andrés Eduardo Rico-Carrillo, Alejandro Hernández-Arango</i>	514

Artículos de revisión / Review papers

La inteligencia artificial en oncología: contexto actual y una visión hacia la próxima década	
<i>Arturo Loaiza-Bonilla</i>	527
Tecnologías 5.0 o de perfeccionamiento humano para la medicina	
<i>Alejandro Hernández-Arango</i>	535
Consideraciones curriculares, tecnológicas y pedagógicas para la transición al nuevo modelo educativo en el campo de la salud soportado por inteligencia artificial (IA)	
<i>Samuel X. Pimienta, Martha Liliana Mosquera-Martínez</i>	540
Herramientas de soporte para el razonamiento clínico en medicina interna basadas en inteligencia artificial	
<i>Andrés Eduardo Rico-Carrillo</i>	555
Inteligencia artificial en neumología	
<i>Leslie Vargas-Ramírez, Rafael Brango Ayazo</i>	570
Estado del arte, ventajas y limitaciones de la Inteligencia artificial en epidemiología y salud pública	
<i>Adriana Beltran, Ana María Urdaneta, Jaime Alberto González</i>	582
Inteligencia artificial y radiología: la disrupción tecnológica en la transformación de un paradigma	
<i>Gabriela Puentes, Emmanuel Salinas Miranda, Gustavo Adolfo Triana</i>	594
Ecosistemas de salud en pediatría	
<i>Ledys Izquierdo, Alexandra Jiménez</i>	606
Inteligencia artificial en salud: perspectiva local y regional	
<i>Alexandra Jiménez</i>	620
Biología de sistemas y computacional en cáncer: de lo básico a la próxima frontera	
<i>Andrés F. Cardona, Luis Eduardo Pino, Erick Cantor</i>	631
Aplicaciones de la inteligencia artificial en la farmacología básica y clínica	
<i>Christos Matsingos, Ana María Urdaneta, Juan Camilo Hernández, Ricardo A. Peña-Silva</i>	652
Caminando a hombros de gigantes: intersección entre la genómica y la IA	
<i>Andrés F. Cardona, Alejandro Ruiz-Patiño, Elvira Jaller, July Rodríguez, Luis Eduardo Pino</i>	668
Índice de temas y autores 2021	680