A FONDO

La inteligencia artificial en biomedicina: oportunidades y desafíos

Guillermo Prol Castelo [1], Beatriz Urda [1], Iker Núñez-Carpintero [1], Davide Cirillo [1], Alfonso Valencia [1,2]

[1] Barcelona Supercomputing Center, Plaça Eusebi Güell, 1-3, 08034 Barcelona

[2] ICREA - Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Passeig Lluís Companys 23, 08010, Barcelona

1. Introducción a la inteligencia artificial

"¿Las máquinas pueden pensar?". Esta pregunta se la formuló Alan Turing[1], considerado como el padre de la computación, ya en el año 1950 (Turing, 1950). Al mismo tiempo, formuló un pequeño juego al que acuñó el nombre de "juego de las imitaciones". El juego consiste en que una persona *A* interactúa con una máquina *B* y una persona *C*, e intentará adivinar cuál de ellos es la máquina. *A* no tiene acceso visual ni sonoro a *B* ni a *C*: sólo se puede comunicar a través de una terminal con ambas. El nombre de "imitación" se refiere a que la máquina *B* intentará replicar el comportamiento de la persona *C*. Este juego ha pasado a conocerse como el **Test de Turing**, que además ha extendido la idea básica del juego de las imitaciones: ¿podemos distinguir entre una persona y una máquina, por ejemplo, durante una conversación por mensajes de texto? ¿Y durante una llamada telefónica? Puede que un día tengamos incluso que preguntarnos si podemos distinguir a una persona de un robot.

Así pues, la idea de que puedan existir máquinas inteligentes capaces de reproducir el razonamiento humano no es un concepto novedoso en el año 2022. Este concepto general es conocido como **inteligencia artificial** (IA) (Kaul et al., 2020). Dentro de la IA existen principalmente dos secciones con objetivos más concretos (**Figura 1**). El primero es *machine learning* o aprendizaje automático, que trata de identificar patrones dado un conjunto de datos y, de ellos, mejorar a través de la experiencia, es decir, "aprender" de los datos. Un tipo concreto de *machine learning* es el *deep learning*, una variedad de algoritmos que crean redes neuronales artificiales. Estas pueden aprender de los datos proporcionados y tomar decisiones autónomas.

---

[1] Las contribuciones de Alan Turing fueron extensas en el campo de las matemáticas y la computación. Puede que la más importante fuese en criptografía, tomando un rol determinante al descifrar mensajes encriptados por la máquina Enigma, utilizada por los poderes del Eje en la II Guerra Mundial. Poco después del final de la guerra, en 1952, fue procesado por actos homosexuales y sometido a castración química. En 1954 falleció debido a una intoxicación con cianuro (no se descarta que se hubiese tratado de un suicidio) (*BBC News* 2012).

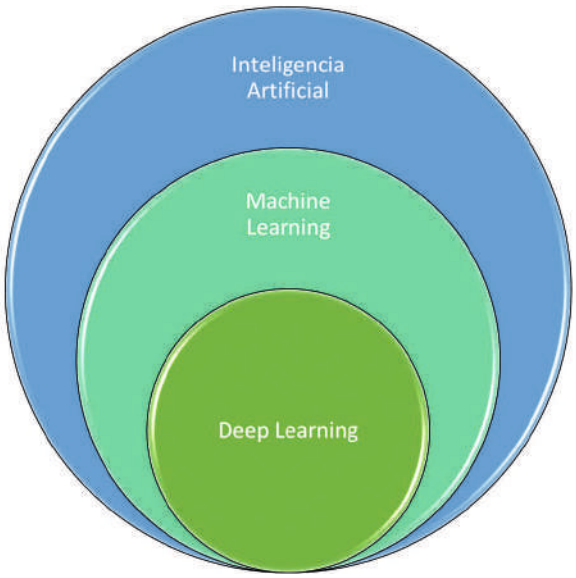

Figura 1. La inteligencia artificial (IA) es una disciplina que abarca al *machine learning*, y este, a su vez, abarca al *deep learning*.

El *deep learning* ha representado un importante avance en el campo de la IA en general, y en su aplicación a datos biomédicos en particular (Yu et al., 2018). Esto se debe a que el *deep learning* permite crear modelos complejos, es decir con muchísimos parámetros, de grandes volúmenes de datos de forma eficiente y con resultados muy precisos.

La estructura de los algoritmos de *deep learning*, sin embargo, no es sencilla. Una **red neuronal** consta de varias capas de "neuronas" que se hallan interconectadas entre ellas y procesan los datos proporcionados para producir un resultado[2]. Cuanto más profunda es la red neuronal, más se suele referirse a estos métodos como una "caja negra" debido a la dificultad de explicar de forma sencilla las razones que llevan al modelo a tomar sus decisiones. Aun así, se han logrado construir redes neuronales que pueden procesar datos de diversa naturaleza. Mención especial merecen las *Convolutional Neural Networks* (CNNs) y, en concreto, la *U-net*, que se ha usado extensivamente para segmentar imágenes biomédicas como por ejemplo radiografías (Ronneberger et al., 2015). La *U-net* está compuesta de dos partes: la primera es en esencia una CNN convencional compuesta de múltiples capas de filtros convolucionales, la segunda consiste en revertir las operaciones neuronales hasta recuperar la arquitectura de la capa inicial. Estas dos trayectorias son simétricas, por lo que se dice que esta red tiene una forma de U. La *U-net* se utiliza sobre todo para segmentar imágenes, es decir, distinguir los distintos objetos: por ejemplo, un coche autónomo necesita saber qué son los distintos objetos que se encuentra (peatones, semáforos, otros vehículos, etc.).

[2] Esta página web permite jugar con varios patrones de datos y construir redes neuronales básicas para la división de estos patrones en grupos parecidos: https://playground.tensorflow.org/. Como se puede comprobar, si el patrón inicial de los datos es sencillo, basta con una red neuronal sencilla. La complejidad de la red aumenta al intentar clasificar datos que siguen patrones más complicados.

Pese a los prometedores resultados de la IA demostrados ya en las décadas de 1970 y 1980, la verdadera explosión en su uso no llegó hasta los años 2000 con el advenimiento de grandes avances en las capacidades de computación tanto de CPUs como de GPUs y la disponibilidad de grandes cantidades de datos, también conocidas como **Big Data** (Cirillo y Valencia 2019). Como su nombre indica, el Big Data se refiere a cualquier conjunto de datos masivo. No solo en la cantidad de información, sino en su variedad (Sagiroglu y Sinanc 2013). Tomemos por ejemplo la cantidad de información que se crea en las distintas redes sociales: cada minuto se suben más de 500 horas de vídeo a YouTube ("How Many Hours of Video Are Uploaded to YouTube Every Minute in 2022? - EarthWeb" 2022) y cada segundo se publican 6.000 *tweets* (Sayce, 2022). Concretamente en biomedicina, podemos encontrar bases de datos que contienen información sobre cada uno de los más de 20.000 genes del genoma humano en estudios realizados en miles de pacientes, por ejemplo como en el caso del proyecto The Cancer Genome Atlas (TCGA) (The Cancer Genome Atlas Research Network et al., 2013). Por ende, existe una enorme cantidad de datos, y una gran exigencia en cuanto a requisitos de potencia computacional por parte de los métodos de *deep learning*.

Con el fin de acelerar los análisis de datos mediante *deep learning*, el uso de **superordenadores** resulta de gran utilidad ("High Performance Computing - OpenStax CNX" n.d.). Estamos ya acostumbrados a vivir rodeados de ordenadores, ya sea en el formato tradicional de "torre", o en la palma de nuestra mano (recordemos que un *smartphone* actual tiene más potencia que los ordenadores utilizados en la misión espacial Apolo 11 de 1969 en la que Neil Armstrong y Buzz Aldrin, en ese orden, se convirtieron en los primeros humanos en pisar la Luna). Un ordenador portátil actual suele tener al menos 2 o 4 procesadores en su CPU (*Central Processing Unit*). Esto permite que cada procesador pueda actuar independientemente de cada uno al procesar una serie de datos, por ejemplo, al utilizar un cliente de e-mail en una ventana y el navegador de internet en otra. Sin embargo, estos recursos no suelen ser suficientes para implementar algoritmos de *machine learning* o *deep learning* en grandes bases de datos. Por ello, suele recurrirse al uso de superordenadores o *High Performance Computing*. Tomemos como ejemplo concreto el Barcelona Supercomputing Center, donde se encuentra el superordenador **Marenostrum 4**, que contiene un total de 165.888 procesadores, lo que le confiere 11.15 Petaflops, es decir, puede realizar más de 11 mil billones de operaciones por segundo ("MareNostrum" n.d.).

Gracias a todos los desarrollos mencionados, la enorme cantidad de datos y grandes recursos computacionales disponibles, se han logrado grandes avances en la implementación de la IA. Quizá el caso más sonado sea el de los **coches autónomos**. Algunos vehículos ya disponibles para la venta al público integran un sistema de conducción autónomo que, en determinadas circunstancias, no requieren de la intervención del/de la conductor/a. Incluso, en la ciudad de San Francisco, podemos pedir un taxi que nos llevará a nuestro destino de forma totalmente autónoma, sin ningún conductor en el vehículo (*BBC News* n.d.).

Otro caso de éxito se halla en la **generación de imágenes**. El programa DALL·E 2 permite generar imágenes a partir de un texto de búsqueda ("DALL·E

2" n.d.). Al contrario de una búsqueda de imágenes en un buscador de internet convencional, los resultados de DALL·E 2 son generados al momento. Es decir, no existían previamente y no han sido realizadas por una persona, sino por un ordenador.

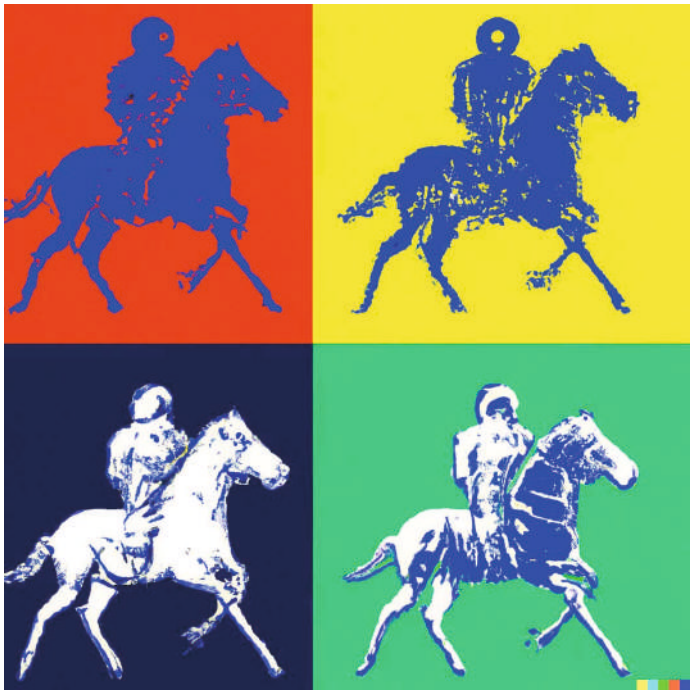

Figura 2. Imagen generada por DALL·E 2 al introducir la búsqueda "un astronauta a caballo con el estilo de Andy Warhol". Fuente: https://openai.com/dall-e-2/

Volviendo al tema que nos atañe, la IA también ha provisto de herramientas útiles al campo de la biología (por ejemplo, la segmentación de imágenes de microscopía (Stringer et al., 2021)) y la biomedicina. En al ámbito médico, la 'revolución del Big Data' supone la entrada en un escenario prometedor, ya que el aumento exponencial en la disponibilidad de datos biomédicos dará respuesta a problemas cada vez más complejos, aumentando de forma considerable el impacto clínico de la investigación, tanto a nivel de diagnóstico, como de tratamiento y monitorización. Comprender las razones que determinan la aparición de enfermedades, así como sus particularidades dependiendo del paciente, requiere de un análisis exhaustivo de los diferentes factores, tanto moleculares como ambientales, relacionados con el desarrollo de una enfermedad en un paciente. Sin embargo, la enorme dimensión que supone el Big Data biomédico también trae de la mano una serie de retos a tener en cuenta, tanto clínicos como técnicos.

Desde el punto de vista clínico, el objetivo principal está en aprovechar esta información para elaborar perfiles individualizados de cada paciente, obteniendo explicaciones y soluciones para cada paciente, la conocida como **medicina personalizada**. Por otro lado, desde el punto de vista técnico, la necesidad del uso de supercomputadores para el procesamiento de los datos se hace patente en paralelo

a la cantidad de datos disponibles, por lo que la generación de algoritmos eficientes no sólo en términos computacionales, sino también a la hora de extraer nuevo conocimiento clínico, supone el principal motivo del reciente interés en la aplicación de métodos de la IA en biomedicina. De la misma manera que la IA puede aprender patrones para generar imágenes o conducir coches, puede utilizarse para buscar patrones en el Big Data biomédico. La IA goza de una gran aplicabilidad para una buena parte de la variedad de datos existentes en el campo médico.

2. Aplicaciones de la inteligencia artificial en biomedicina

El desarrollo de sistemas de IA diseñados para la atención médica y la medicina es un logro sorprendente de la ciencia y la tecnología de nuestro tiempo. Dichos sistemas aprenden a realizar tareas específicas, como diagnosticar enfermedades o recomendar tratamientos, mediante el procesamiento de grandes cantidades de datos producto de la práctica clínica y de la investigación, en buena medida contenidos en grandes bases de datos de información biomédica. La información que conforma el Big Data biomédico se puede dividir en dos grupos (**Figura 3**): por un lado, los **datos moleculares**; tales como variantes genéticas, expresión de genes, estructura de proteínas o los procesos regulativos del metabolismo y el microbioma. En esta categoría se incluye información biológica medible mediante ensayos bioquímicos como secuenciación genómica, proteómica o cristalografía de rayos X, entre muchos otros. Por otra parte, los **datos no moleculares,** como datos clínicos recogidos en Historias Clínicas Electrónicas, imágenes de distinto tipo (imagen médica obtenida con distintos instrumentos o imágenes de muestras de cáncer - patología digital), datos biométricos obtenidos mediante dispositivos electrónicos (*holters*, pulseras inteligentes o *smartwatches*) y demográficos (epidemiología).

El conjunto de los datos biomédicos supone un enorme reto debido a sus características, que en buena medida los diferencian de los datos de otras áreas de la actividad científica y técnica. En concreto lo datos biomédicos son:

- de crecimiento muy rápido. Ahora mismo es una de las áreas de actividad humana donde los datos crecen a mayor velocidad
- heterogéneos, como se ha señalado anteriormente el área abarca muchos tipos de datos procedentes de muchas tecnologías distintas
- provistos por pequeños proveedores como hospitales y centros de investigación, por contraposición a los grandes instrumentos científicos como telescopios o aceleradores de partículas, lo que complica su recogida y normalización
- ruidosos, por su propia naturaleza al corresponder a sistemas biológicos complejos que atraviesan numerosos estados fisiológicos
- complejos, puesto que para entender cada uno de ellos es necesario entender toda la cadena de procesos que ha llevado a su producción
- interrelacionados, es muy difícil interpretar aisladamente los datos biomédicos que corresponden a distintas vistas de un mismo proceso o individuo. Esta interrelación entre datos es una característica intrínseca que complica considerablemente el análisis de los datos

- confidenciales, a diferencia de otro tipo de datos en física o ingeniería, los datos biomédicos son altamente confidenciales, lo que hace su manejo muy delicado, incluyendo restricciones y la aplicación de capas adicionales de tecnología para su almacenamiento y análisis seguro

Esta enorme heterogeneidad y a la necesidad general de elaborar estándares para su recolección sistemática. El ejemplo más intuitivo de aplicación de los datos médicos quizás sea la producción de modelos de diagnóstico de enfermedades a partir de imágenes de rayos X o resonancias magnéticas (Malamateniou et al., 2021).

La aplicación de la inteligencia artificial a este abanico de datos médicos ha revolucionado cada uno de los ámbitos de la biomedicina, que podríamos agrupar en las tres grandes áreas que exponemos a continuación: (1) el diagnóstico clínico, (2) los tratamientos de precisión y (3) la gestión y monitorización de la salud.

El **diagnóstico** efectivo y precoz de las enfermedades es esencial para su adecuado tratamiento y determina, en gran medida, la evolución o prognóstico de los pacientes. La reciente evolución de las pruebas diagnósticas ha dado lugar a un llamativo incremento en la calidad, cantidad y diversidad de datos disponibles, favoreciendo el uso de IA para su procesamiento. Una de las principales ramas de aplicación de la IA en biomedicina consiste en el análisis de imágenes médicas de alta resolución en 2 o más dimensiones (p. ej. radiografías).

Numerosos estudios de *deep learning* han demostrado una capacidad predictiva excelente y similar a la de médicos especialistas en diversas tareas de diagnóstico por imagen, por ejemplo, en el diagnóstico de la retinopatía diabética y los cánceres de próstata o mama (Witowski et al., 2022). Cabe decir que, a menudo, el conjunto de datos utilizados en estas tareas es aún pequeño y se espera que sus precisiones puedan evaluarse y refinarse en el futuro, de forma que aporten información de valor que ayude al especialista en su diagnóstico. De esta manera, la intención no es reemplazar al médico en la toma de decisiones, sino contribuir a una mejora de ésta aportando información complementaria, recuperando posibles casos omitidos o recalcando los casos dudosos para su posterior estudio clínico (Topol n.d.).

En otras ocasiones, los diagnósticos se realizan en base a test moleculares, que pueden medir desde varios hasta miles de elementos. Actualmente, estos test pueden identificar las mutaciones genéticas y medir los niveles de expresión génica o de abundancia de proteínas en sangre u otros tejidos de interés. Mediante la aplicación de métodos de *machine learning* a estos datos, pueden identificarse biomarcadores, es decir, elementos moleculares medibles e informativos sobre el estado de una determinada enfermedad o respuesta a tratamiento. Además, estos biomarcadores pueden ser específicos de ciertos subtipos de la enfermedad, permitiendo un diagnóstico y posterior tratamiento más preciso, eficaz e individualizado. Los biomarcadores extraídos por AI son especialmente interesantes en el caso de enfermedades complejas como el cáncer, donde los test tradicionales basados en un número muy limitado de elementos son mucho menos eficaces. Un ejemplo claro de aplicación sería la determinación del tejido primario afectado por cáncer a

partir de una muestra de sangre (Tran et al., 2021). Esta tarea requiere de la integración de una gran cantidad de datos moleculares (p.ej. el conjunto total de mutaciones somáticas y/o los niveles de expresión de todos los genes humanos) para decenas de cánceres diferentes; por tanto, son necesarios modelos basados en *deep learning*. En concreto, varias redes neuronales han conseguido identificar exitosamente el tejido de origen de 24-32 tipos de cánceres distintos a partir de diversos datos moleculares (Jiao et al., 2020; Zhao et al., 2020), incluyendo algunos de los cánceres más raros y de difícil diagnóstico, como el carcinoma quístico adenoide metastásico (Grewal et al., 2019).

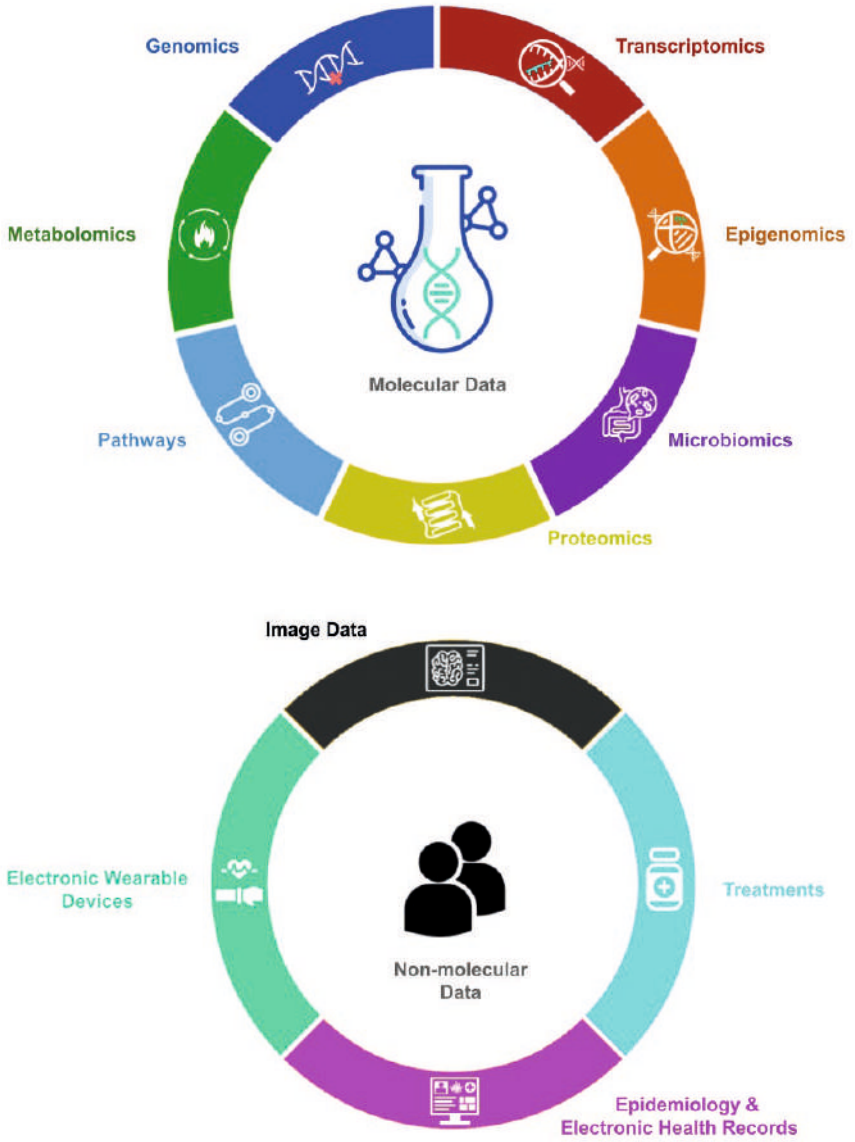

Figura 3. El Big Data biomédico. La información que conforma el Big Data biomédico está compuesta por datos moleculares (genómica, metabolómica, proteómica, etc.) y datos no-moleculares (imágenes, registros médicos electrónicos, sensórica, etc.).

La **medicina personalizada** o de precisión trata de adecuar las intervenciones médicas a cada paciente individual en base a sus características genéticas, bioquímicas, fisiológicas o ambientales. En la actualidad, hay ejemplos de aplicación de técnicas de inteligencia artificial en la práctica totalidad de etapas necesarias para el desarrollo, administración y evaluación de la efectividad de los **tratamientos**. Es especialmente interesante la oncología de precisión, donde se trata de personalizar los tratamientos a las características moleculares y morfológicas de cada tumor, mejorando considerablemente la eficacia de los mismos. Para ello, se miden marcadores moleculares individuales como mutaciones somáticas o niveles de expresión de ciertos genes. En este contexto, son prometedores los modelos predictivos de respuesta a tratamiento. Por ejemplo, se han construido modelos basados en *machine learning* para predecir respuesta a tratamiento en líneas celulares (Chang et al., 2018) y también para trasladar estas predicciones a tumores de pacientes (Chiu et al., 2019) o incluso para predecir respuesta a tratamientos a partir de datos clínicos (Huang et al., 2018). Estos modelos son interesantes porque permiten testear una enorme cantidad de fármacos en toda la diversidad de pacientes disponibles de forma rápida y no invasiva, algo completamente inviable en la realidad. Por tanto, facilitan escoger tratamientos con mayor garantía de efectividad y más personalizados. De hecho, el ideal de la medicina de precisión es disponer de los llamados "**gemelos digitales**" de cada paciente, en los cuales poder simular los efectos de los tratamientos, así como predecir la evolución y desarrollo de enfermedades a lo largo del tiempo (Venkatesh et al., 2022). Si bien aún queda lejos este objetivo, pruebas de concepto en menor escala han sido ya desarrolladas, incluyendo modelos de células individuales, grupos de células o incluso tumores (Montagud et al., 2021).

Una grandísima fuente de información de valor la constituyen los **registros médicos electrónicos**, que contienen tanto datos estructurados (p. ej. edad, enfermedades o tratamientos registrados) como datos no estructurados (p. ej. texto libre anotado por los médicos en consulta). Esta información poblacional puede ser analizada con métodos de *machine learning* y de procesamiento del lenguaje natural, con el fin de extraer asociaciones entre las diferentes variables clínicas para conjuntos de pacientes más o menos generales (Atasoy et al., 2019). Incluso, se han desarrollado algoritmos de *deep learning* capaces de predecir el próximo evento clínico (enfermedad, tratamiento o intervención hospitalaria) dado el historial médico de un paciente (Villegas et al., 2020).

En cuanto a la **gestión y monitorización de los pacientes** y su información médica, el reto principal está en el establecimiento de estándares para su recolección y análisis. Clásicamente, la compilación de datos médicos y epidemiológicos ha sido llevada a cabo pensando en uso clínico de la información (uso primario) y no para su uso en investigación (uso secundario) y por tanto se ha organizado inicialmente como texto libre, sin seguir estándares y metodologías de organización de la información, con vocabularios controlados y campos tabulados y sólo más tarde se han introducidos campos y diccionarios para la descripción de enfermedades y algunos otros datos. Esto hace que ahora sea mucho más fácil procesar datos sistematizados, por ejemplo, provenientes de la elaboración

de encuestas o códigos de enfermedad, que recopilar información de textos no estructurados, por ejemplo, anotaciones escritas por clínicos durante la evaluación de un paciente, para lo que son necesarias tecnologías de Procesamiento de Lenguaje Natural (NLP, *Natural Language Processing*). En paralelo, se están desarrollando toda una serie de esfuerzos para estandarizar los métodos en los que las variables clínicas son recopiladas e identificadas en las bases de datos para asegurar que la información descrita sea equivalente entre estudios (interoperabilidad semántica). Proyectos como *Human Phenotype Ontology* (Köhler et al., 2021) tratan de proveer vocabularios estandarizados para su uso durante la compilación de datos fenotípicos y epidemiológicos.

3. Implementación de la Medicina Personalizada o de Precisión

La mayoría de los países de nuestro entorno han comenzado a desarrollar proyectos de investigación en medicina personalizada o de precisión de ámbito nacional o regional. En todos ellos el objetivo global es la conciliación de los datos fenotípicos (datos clínicos, imagen y otros) con los datos genómicos de distinto tipo, utilizando tecnología de Big Data e IA, inicialmente organizados como proyectos de investigación, pero con el fin último de integrarse en los sistemas de salud de los distintos países.

A nivel europeo, el proyecto **Beyond 1 Million Genomes** (B1MG) ("Beyond One Million Genomes (B1MG) Project" n.d.) está implementando la iniciativa 1+ Million Genomes (1+MG) que realiza el compromiso de 23 países europeos de dar acceso transfronterizo a un millón de genomas secuenciados para 2022. Este esfuerzo transnacional se ejecuta gracias a la actividad de las infraestructuras científicas en biomedicina, como la infraestructura europea de bioinformática **ELIXIR** ("ELIXIR" n.d.) (El BSC coordina el Instituto Nacional de Bioinformática, una infraestructura del Instituto de Salud Carlos III -ISCiii-, que es a su vez el nodo español de ELIXIR). Los desarrollos del conjunto de recomendaciones, estándares, métodos y entorno ético-legal para la utilización de información genómica de B1MG en ámbitos de investigación han sido llevados a cabo, en buena medida, en coordinación con la **Global Alliance for Genomic and Health** (GA4GH), una alianza internacional y *nonprofit* centrada en permitir el intercambio responsable de datos genómicos clínicos en la que el BSC tiene una participación muy activa.

En paralelo, y de modo complementario, el compromiso de los países europeos y la Comisión Europea para desarrollar el espacio europeo de datos médicos para uso en investigación, o **European Health Data Space** ("European Health Data Space" n.d.), integra el entramado institucional y técnico para el desarrollo de la medicina personalizada en Europa. Estas actividades se realizan bajo unos principios comunes de autonomía de los países que implican una restricción a la exportación de datos genómicos o médicos fuera de las fronteras nacionales. La creación del espacio europeo de datos médicos persigue el objetivo común de hacer posible la investigación biomédica facilitando el análisis conjunto de esta información distribuida con modelos de datos y análisis federados que permiten sentar las bases para el desarrollo conjunto y armonizado de la medicina personalizada en Europa (**Figura 4**).

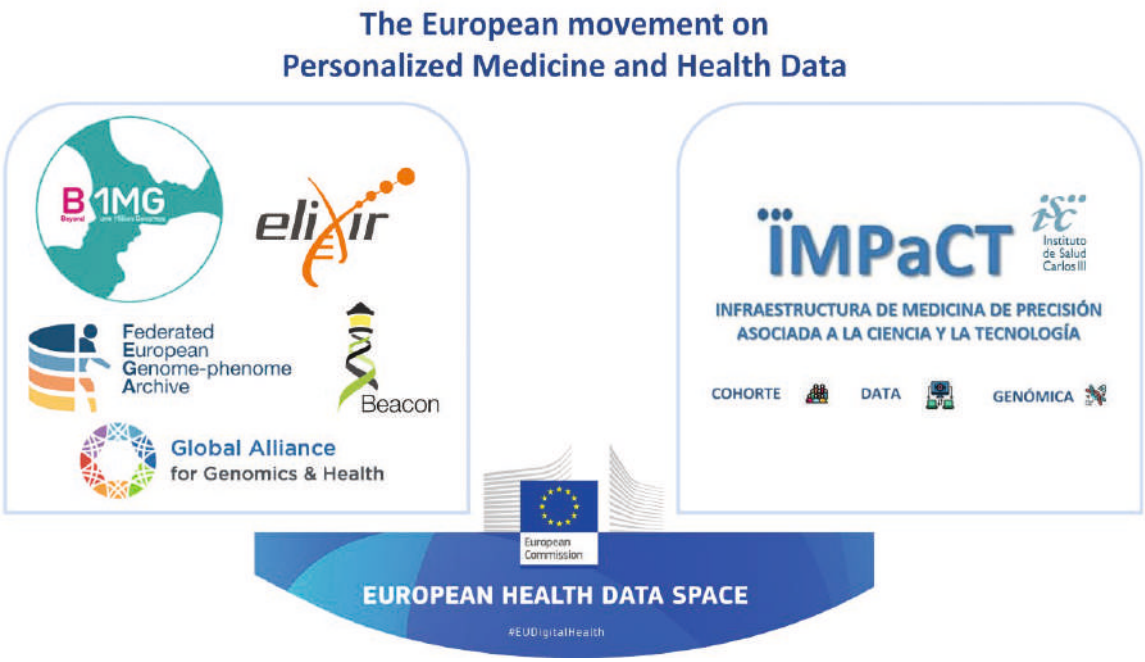

Figura 4. Distintas iniciativas a nivel europeo y nacional están contribuyendo a la definición de las nuevas herramientas, estándares e infraestructuras para la compartición y el uso de datos para la investigación en medicina personalizada o de precisión.

A nivel técnico, los desarrollos de medicina personalizada de los distintos países europeos comparten los elementos básicos, incluyendo una estructura de datos federada necesaria en muchos países para salvaguardar las restricciones legales a la exportación de datos entre sistemas sanitarios de un propio país. De hecho, la federación de los sistemas es un elemento clave común de las iniciativas a nivel europeo. En este sentido, es particularmente relevante la reciente adopción por varios países, incluyendo España, del modelo federado de la base de datos EGA (European Genome Phenome Archive) llamado **Federated EGA** ("Federated EGA - EGA European Genome-Phenome Archive" n.d.). Este modelo permite almacenar y organizar la información genómica dentro de las demarcaciones legales de modo coherente entre distintas fuentes y permitiendo el desarrollo de estudios conjuntos a través de ellas sin exponer los datos fuera de su entorno local protegido. Además, las distintas iniciativas nacionales comparten elementos comunes en cuanto a los sistemas de acceso único, los sistemas para detectar información de interés (llamados "beacons") y, en buena medida, los sistemas de representación y análisis de los datos.

La iniciativa española de medicina personalizada se llama **IMPaCT** ("IMPaCT | IMPaCT-Data. Infraestructura de Medicina de Precisión Asociada a La Ciencia y La Tecnología" n.d.) y está organizada y financiada por el ISCiii dentro de sus competencias en la financiación de la ciencia en el área de biomedicina. Este proyecto pretende poner la bases de los circuitos de medicina predictiva con tres grande ejes: IMPaCT-Cohorte, centrado en la formación de una gran cohorte nacional para estudios epidemiológicos; IMPaCT-Genómica, centrado en el cir-

cuito de secuencias genómica en medicina; y IMPaCT-Data, coordinado por el Barcelona Supercomputing Center, centrado en la organización y análisis de datos con la participación de más de 40 grupos incluyendo la mayoría de los institutos de investigación de los hospitales españoles acreditados por el ISCiii.

IMPaCT-Data está desarrollando las bases tecnológicas para:

- la compartición de datos genómicos, información médica extraída de las historias clínicas electrónicas e imagen (incluyendo imagen médica y patología digital)
- la integración de estos niveles de información con las adecuadas herramientas y garantizando la interoperabilidad semántica de los datos
- los sistemas para el análisis de los datos adecuados para cada tipo de área médica, usando cáncer como primer caso de uso
- la creación de un sistema estable de descripción de métodos de análisis incluyendo un entorno de evaluación de los mismos que siente las bases para la futura persistencia de los desarrollos
- la creación de los prototipos de interconexión entre centros bajo una estructura federada para la compartición y análisis de los datos, incluyendo la implementación de la última versión de "beacons" para la búsqueda de información en bases de datos genómicas y médicas, y de Federated EGA - incluyendo metadatos con las descripciones de los correspondientes datos de los pacientes- en entornos seguros y de acceso controlado
- la generación de modelos de madurez que permita la progresiva incorporación de actores -centros de investigación, institutos de investigación biomédica, y hospitales/sistemas de salud-, a medida que adquieran las capacidades técnicas necesarias.

IMPaCT-Data, y la iniciativa IMPaCT en general, aspiran como proyectos en el área de investigación a explorar, implementar y demostrar tecnologías que posteriormente puedan ser adoptadas e implementadas sistemáticamente por el sistema de salud. Sin estar exenta de dificultades, esta transición de la investigación a los sistemas de salud es común a todos los países europeos que en estos momentos atraviesan caminos similares a los de IMPaCT y pueden beneficiarse de su ejemplo.

4. Limitaciones y perspectivas futuras

La IA trae consigo grandes beneficios para el ámbito de la salud. Sin embargo, aún tiene muchos retos por delante. A continuación analizamos tres retos fundamentales de las aplicaciones de la IA en biomedicina: la escasez de datos, los sesgos en los modelos, y la huella de carbono de los recursos computacionales necesarios.

Escasez de datos. La mayoría de los sistemas de IA están "hambrientos de datos", ya que dependen de grandes cantidades de datos para el entrenamiento. Ejemplos notables incluyen modelos de IA para patología digital (Niazi et al.,

2019) y modelos de lenguaje con miles de millones de parámetros (Brown et al., 2020). Sin embargo, muchas de las aplicaciones del mundo real, sobre todo en el sector salud, están caracterizadas por volúmenes de datos mucho más pequeños que no pueden aprovechar los avances de modelos muy complejos de IA. El desafío de los datos pequeños no solo es típico de escenarios extremos, como las **enfermedades raras** (es decir, condiciones cuya prevalencia no supera el 50 por cada 100.000 individuos), sino que representa una característica destacada de la medicina personalizada en general, en la medida en que busca desagregar los datos por múltiples atributos personales. Estas situaciones extremas, aunque infrecuentes, tienen un alto impacto colectivo en los sistemas sanitarios. Por ejemplo, 1 de cada 3 camas de hospital está ocupada por niños con una enfermedad rara, lo que representa el 40% de los costes hospitalarios pediátricos. Promover el desarrollo de IA que pueda operar con pequeños conjuntos de datos ayudaría a impulsar el progreso en áreas con acceso a pocos datos y pocos recursos.

Sesgos en los modelos. La calidad y el contenido de los datos tienen un impacto inmenso en qué y cómo aprende la IA. Si los datos contienen sesgos, como artefactos e información faltante o incorrecta, la aplicación de IA puede conducir a resultados discriminatorios y propagar sesgos raciales o de sexo y género, entre otros, en la sociedad (Cirillo et al., 2020). Por ejemplo, un sistema de IA para patología digital que haya sido entrenado usando solo imágenes médicas de un sexo no funcionará con la misma precisión en ambos sexos. La aplicación de tal herramienta en el ámbito clínico crearía una disparidad en la calidad de la atención médica entre los dos sexos con implicaciones negativas para el bienestar. La discriminación en la IA se puede prevenir garantizando la equidad y la confiabilidad en todos los pasos del ciclo de vida del desarrollo de la IA. Esto incluye abordar los sesgos al recopilar y preprocesar los datos, así como durante las etapas de construcción, capacitación y evaluación del modelo y, finalmente, en la fase de implementación y evaluación del impacto de la aplicación de IA para los usuarios finales en entornos del mundo real (Cirillo et al., 2022). La actividad de investigación científica y acción social de iniciativas como **Bioinfo4Women** (https://bioinfo4women.bsc.es/) del Barcelona Supercomputing Center son clave para incorporar consideraciones éticas en la implementación de la IA, asegurando que los sistemas maximicen el bienestar y la salud de toda la población.

Recursos computacionales y huella de carbono de la IA. Como mencionamos en la introducción, la implementación de algoritmos de IA requiere ciertamente de mucha potencia eléctrica. Las CPUs modernas suelen consumir unos 30W de potencia, mientras que las GPUs (*Graphic Processing Units*) multiplican por diez la potencia consumida de las CPUs. Una de las GPUs más populares es la Nvidia RTX 3080, que está diseñada para soportar potencias de 350W. Recordemos que una bombilla LED doméstica consume menos de 10W de potencia. Estos requisitos implican no sólo un desembolso económico, sino un gran impacto medioambiental debido a las emisiones de CO_2 asociadas a la producción de energía necesaria. La comunidad de IA ha

puesto en marcha diversas iniciativas para concienciar a los investigadores de esta rama científica. Cabe destacar la Calculadora de Emisiones de *Machine Learning* (https://mlco2.github.io/impact/) (Lacoste et al., 2019), que permite estimar aproximadamente la emisión de algunas de las GPUs más usadas. Por ejemplo, si realizamos un experimento durante 30 horas, según esta calculadora, una GPU RTX 3080 emite 5,38 kg de CO_2 (equivalente a conducir 21,7 km en coche). Todo ello sin mencionar también la cantidad de emisiones de CO_2 y uso de minerales que todos estos recursos e infraestructuras requieren tanto para su fabricación como para su mantenimiento.

Conclusiones

En los últimos años, el gran incremento en la capacidad de procesamiento computacional, el desarrollo de técnicas más sofisticadas de *machine learning* y la explosión del *big data* biomédico han revolucionado el estudio de la salud. Técnicas de IA han demostrado efectividad mejorando la capacidad de diagnóstico, tratamiento y monitorización de los pacientes, permitiendo en muchos casos un enfoque más individualizado y eficaz de medicina de precisión. Especial énfasis recibe la aplicación del *machine learning* en el estudio de enfermedades complejas o altamente heterogéneas como el cáncer.

La llegada de la IA al campo de la salud plantea grandes retos, de cuya solución depende su exitosa aplicación. Destaca la necesidad de disponer de grandes repositorios de datos de calidad, que requiere establecer políticas de protección, estructuración, curado y disponibilidad de datos médicos. Así mismo, los esfuerzos destinados a garantizar la diversidad de los datos utilizados y la implementación de algoritmos no sesgados son extremadamente importantes para avanzar hacia una medicina justa y no discriminatoria. Es necesario mencionar la capacidad de procesamiento como un potencial recurso limitante, así como la responsabilidad de diseñar algoritmos que hagan un uso eficaz de los recursos disponibles. Finalmente, la correcta implementación de la IA en la práctica clínica requiere de la colaboración de investigadores, médicos, organismos gubernamentales e industria, que coincidan en la utilidad, fiabilidad y usabilidad de los nuevos protocolos e implementen medidas de evaluación continua de los mismos.

Bibliografía

Atasoy, H., Greenwood, B. N. y McCullough, J. M. 2019. The digitization of patient care: A review of the effects of electronic health records on health care quality and utilization. *Annual Review of Public Health* 40(1):487–500.

BBC News. 2012. "Alan Turing: The Codebreaker Who Saved 'Millions of Lives,'" June 13, 2012. https://www.bbc.com/news/technology-18419691.

BBC News. 2022. "Take a Ride around San Francisco in a Driverless Taxi." https://www.bbc.com/news/av/technology-63077437. Accessed October 29, 2022.

"Beyond One Million Genomes (B1MG) Project." n.d. Accessed November 2, 2022. https://b1mg-project.eu/.

Brown, T. B., Mann, B., Ryder, N., Subbiah, M., Kaplan, J. et al. 2020. Language models are few-shot learners. arXiv:2005.14165.

Chang, Y., Park, H., Yang, H.-Y., Lee, S., Lee, K.-Y. et al. 2018. Cancer drug response profile scan (CDRscan): A deep learning model that predicts drug effectiveness from cancer genomic signature." *Scientific Reports* 8(1):8857.

Chiu, Y.-C., Chen, H.-I. H., Zhang, T., Zhang, S., Gorthi, A. et al. 2019. Predicting drug response of tumors from integrated genomic profiles by deep neural networks. *BMC Medical Genomics* 12 (1):18.

Cirillo, D., Catuara-Solarz, S., Morey, C., Guney, E., Subirats, L. et al. 2020. Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare." *Npj Digital Medicine* 3 (1):81.

Cirillo, D., Gonen, H., Santus, E., Valencia, A., Costa-jussà, M. R. y Villegas, M. 2022. Sex and gender bias in natural language processing." In *Sex and Gender Bias in Technology and Artificial Intelligence*, 113–132. Elsevier.

Cirillo, D. y Valencia, A. 2019. Big data analytics for personalized medicine. *Current Opinion in Biotechnology* 58:161–167.

"DALL·E 2." n.d. Accessed October 29, 2022. https://openai.com/dall-e-2/#demos

"ELIXIR." n.d. ELIXIR. Accessed November 2, 2022. https://elixir-europe.org/

"European Health Data Space." n.d. Accessed November 2, 2022. https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_en

"Federated EGA - EGA European Genome-Phenome Archive." n.d. Accessed November 2, 2022. https://ega-archive.org/federated.

"Global Alliance for Genomics and Health." n.d. Accessed November 2, 2022. https://www.ga4gh.org/

Grewal, J. K., Tessier-Cloutier, B., Jones, M., Gakkhar, S., Ma, Y. et al. 2019. Application of a neural network whole transcriptome-based pan-cancer method for diagnosis of primary and metastatic cancers." *JAMA Network Open* 2(4):e192597.

"High Performance Computing - OpenStax CNX." n.d. Accessed October 29, 2022. https://cnx.org/contents/u4IVVH92@5.2:10pAFv4r@3/Introduction-to-High-Performance-Computing

"How Many Hours of Video Are Uploaded to YouTube Every Minute in 2022? - EarthWeb." 2022. August 2, 2022. https://earthweb.com/how-many-hours-of-video-are-uploaded-to-youtube-every-minute/

Huang, C., Clayton, E. A., Matyunina, L. V., McDonald, L. D., Benigno, B. B. et al. 2018. Machine learning predicts individual cancer patient responses to therapeutic drugs with high accuracy. *Scientific Reports* 8(1):16444.

"IMPaCT | IMPaCT-Data. Infraestructura de Medicina de Precisión Asociada a La Ciencia y La Tecnología." n.d. Accessed November 2, 2022. https://impact-data.bsc.es/about/impact/

Jiao, W., Atwal, G., Polak, P., Karlic, R., Cuppen, E., PCAWG Tumor Subtypes and Clinical Translation Working Group et al. 2020. A deep learning system accurately classifies primary and metastatic cancers using passenger mutation patterns. *Nature Communications* 11(1):728.

Kaul, V., Enslin, S. y Gross, S. A. 2020. History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointestinal Endoscopy* 92(4):807–812.

Köhler, S., Gargano, M., Matentzoglu, N., Carmody, L. C., Lewis-Smith, D. et al. 2021. The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Research* 49(D1):D1207–1217.

Lacoste, A., Luccioni, A., Schmidt, V. y Dandres, T. 2019. Quantifying the carbon emissions of machine learning. arXiv:1910.09700.

Malamateniou, C., Knapp, K. M., Pergola, M., Woznitza, N. y Hardy, M. 2021. Artificial intelligence in radiography: Where are we now and what does the future hold *Radiography* 27: S58–62.

"MareNostrum." n.d. BSC-CNS. Accessed October 29, 2022. https://www.bsc.es/es/marenostrum/marenostrum

Montagud, A., Ponce-de-Leon, M. y Valencia, A. 2021. Systems biology at the giga-scale: large multiscale models of complex, heterogeneous multicellular systems. *Current Opinion in Systems Biology* 28:100385.

Niazi, M. K. K., Parwani, A. V. y Gurcan, M. N. 2019. Digital pathology and artificial intelligence. *The Lancet Oncology* 20(5):e253–261.

Ronneberger, O., Fischer, P. y Brox, T. 2015. U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*, edited by N. Navab, J. Hornegger, W. M. Wells y A. F. Frangi, 9351:234–241. Lecture Notes in Computer Science. Cham: Springer International Publishing.

Sagiroglu, S. y Sinanc, D. 2013. Big data: A review. In *2013 International Conference on Collaboration Technologies and Systems (CTS)*, 42–47. San Diego, CA, USA: IEEE.

Sayce, D. 2022. The number of tweets per day in 2022. David Sayce. August 3, 2022. https://www.dsayce.com/social-media/tweets-day/

Stringer, C., Wang, T., Michaelos, M. y Pachitariu, M. 2021. Cellpose: A generalist algorithm for cellular segmentation. *Nature Methods* 18(1):100–106.

The Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein, J. N., Collisson, E. A., Mills, G. B., Shaw, K. R. M. et al. 2013. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project. *Nature Genetics* 45(10):1113–1120.

Topol, Eric. n.d. "Deep Medicine." *Eric Topol* (blog). Accessed October 29, 2022. https://drerictopol.com/portfolio/deep-medicine/

Tran, K. A., Kondrashova, O., Bradley, A., Williams, E. D., Pearson, J. V. y Waddell, N. 2021. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Medicine* 13(1):152.

Turing, A. M. 1950. Computing machinery and intelligence. *Mind* 59(236):433–460.

Venkatesh, K. P., Raza, M. M. y Kvedar, J. C. 2022. Health digital twins as tools for precision medicine: Considerations for computation, implementation, and regulation. *Npj Digital Medicine* 5(1):150.

Villegas, M., Gonzalez-Agirre, A., Gutiérrez-Fandiño, A., Armengol-Estapé, J., Carrino, C. P. et al. 2020. Predicting the evolution of COVID-19 mortality risk: A recurrent neural network approach. medRxiv – Infectious Diseases 12.22.20244061.

Witowski, J., Heacock, L., Reig, B., Kang, S. K., Lewin, A. et al. 2022. Improving breast cancer diagnostics with deep learning for MRI. *Science Translational Medicine* 14(664):eabo4802.

Yu, K.-H., Beam, A. L. y Kohane, I. S. 2018. Artificial intelligence in healthcare. *Nature Biomedical Engineering* 2(10):719–731.

Zhao, Y., Pan, Z., Namburi, S., Pattison, A., Posner, A. et al. 2020. CUP-AI-Dx: A tool for inferring cancer tissue of origin and molecular subtype using RNA gene-expression data and artificial intelligence. *EBioMedicine* 61: 103030.