

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS CONTRA EL INFRADIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES RARAS:

Herramientas para diagnosticar enfermedades lisosomales y el proyecto “Diagnóstico LAL-D”

Francesc Cayuela Solano

Founder/CEO
BDCARE. Big Data Research
francesc.cayuela@bdcare.cat

Resumen

Actualmente, entre un 3,5% y un 5,9% de la población está afectada por una enfermedad rara. Pero estos datos no reflejan la realidad ya que este tipo de enfermedades están infradiagnosticadas. Desde BDCare, una EBT de la UAB, trabajamos con tecnología de Inteligencia Artificial para mejorar el diagnóstico de las enfermedades raras al mismo tiempo que ofrecemos a doctores y pacientes un espacio online para el intercambio de experiencias e información. De este modo, hemos creado distintas plataformas al servicio de los pacientes de enfermedades raras, como son el proyecto ‘Diagnóstico LAL-D’ o el Hub de pacientes PATIENT73.

Palabras clave: Enfermedad rara, Inteligencia Artificial, diagnóstico, Red Neuronal, Big Data, Data Lake

ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND NEW TECHNOLOGIES AGAINST UNDERDIAGNOSIS OF RARE DISEASES: TOOLS TO DIAGNOSE LYSOSOMAL DISEASES AND THE ‘LAL-D DIAGNOSTICS’ PROJECT

Abstract

Currently, between 3.5% and 5.9% of the population is affected by a rare disease. But these data do not reflect the reality since this type of diseases are underdiagnosed. At BDCare, a UAB EBT, we work with Artificial Intelligence technology to improve the diagnosis of rare diseases while providing doctors and patients with an online space for the exchange of experiences and information. Thus, we have created various platforms at the service of patients with rare diseases, such as the “LAL-D Diagnosis” project or the PATIENT73HUB.

Keywords: Rare disease, Artificial Intelligence, diagnosis, Neural Network, Big Data, Data Lake

Introducción

Según un estudio realizado a partir de la base de datos de Orphanet, el consorcio de referencia mundial en el conocimiento de las enfermedades huérfanas o raras, entre un 3,5% y un 5,9% de la población está afectado actualmente por una enfermedad de este tipo. Eso significa aproximadamente 300 millones de personas en todo el mundo [1], muchas más si tenemos en cuenta que este tipo de enfermedades están infradiagnosticadas. Ya de por sí, muchas de estas enfermedades raras conllevan una gran complejidad; son degenerativas o debilitantes a largo plazo, pueden afectar al comportamiento y a las capacidades físicas, mentales y sensoriales, etc. pero a todo esto, se suma la tardanza en recibir un diagnóstico.

Y es que, si bien lo ideal sería que las personas sospechosas de padecer una enfermedad rara recibieran un diagnóstico en menos de un año, según un estudio del IRDiRC [2], la realidad es que más de un 50% de pacientes con una enfermedad rara han sufrido un retraso en su diagnóstico, con una media de unos 6 años de espera [3].

Esta falta de un diagnóstico a tiempo puede agravar las patologías y las discapacidades provocadas por las enfermedades raras (EERR), aumentando también la sensación de aislamiento de los pacientes, que a menudo son víctimas de discriminación y de la dificultad para acceder a oportunidades profesionales, educativas y sociales [4]. Es por ello que, tal y como recomiendan la Comisión Europea [5] y la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) [6], es necesario seguir trabajando y desarrollando soluciones para obtener diagnósticos precisos y en el menor tiempo posible para los pacientes de EERR. Una herramienta tecnológica que puede ayudar en gran medida en este cometido es la Inteligencia Artificial (IA).

El término Inteligencia Artificial se origina en el año 1956, durante la histórica Conferencia de Dartmouth que reunió a diversos investigadores para discutir y desarrollar ideas sobre máquinas pensantes. Del mismo modo, durante la conferencia se estableció la primera

definición de IA: “Hacer que una máquina se comporte como un ser humano, de tal manera que se la podría llamar inteligente” [7].

Pero la gran revolución de la IA se ha estado gestando en los últimos 5-10 años. Actualmente estamos llegando a un punto de inflexión, que algunos expertos ya denominan como la Cuarta Revolución Industrial [8] y que convertirá la IA en una herramienta indispensable en muchos ámbitos como la educación, la economía o, por supuesto, la sanidad. Y es que la IA es una herramienta que nos permite analizar e interpretar una gran cantidad de datos en un tiempo muy limitado, ayudando en gran medida en la toma de decisiones de los profesionales [9].

Métodos

En BD Care, empresa de base tecnológica de la Universidad Autónoma de Barcelona, llevamos ya varios años trabajando con sistemas de IA y disponemos de una gran experiencia en la utilización y generación de conocimiento en el ámbito de los datos masivos (Big Data y Data Lake) y la transferencia de tecnología en entornos relacionados con la salud y la sanidad. Desde BD Care creemos firmemente que el uso de la tecnología, y en concreto de la IA, es imprescindible para combatir el infradiagnóstico de las enfermedades raras y agilizar el trabajo del personal sanitario al permitir automatizar los procesos de diagnóstico. Por otro lado, también consideramos de gran importancia dar valor a los datos de que disponen los hospitales.

Es por ello que hemos desarrollado diferentes soluciones tecnológicas a partir de la IA y del uso de datos para mejorar el diagnóstico de diversas enfermedades raras. Además, las herramientas que hemos desarrollado también facilitan realizar un seguimiento de los pacientes, establecer vías de comunicación entre los distintos actores (pacientes, personal médico y grupos expertos) y obtener predicciones de la evolución de los pacientes.

Una de estas soluciones basadas en la IA es el proyecto Diagnóstico LAL-D, enfocado a ayudar en el proceso de diagnóstico de las

personas afectadas por esta enfermedad. El proyecto trabaja sobre los datos que recoge el Sistema Nacional de Salud (SNS) por analítica de sangre y sobre datos externos al SNS a través de cuestionarios a las asociaciones de pacientes. De este modo, hemos desarrollado una plataforma que integra distintas herramientas como son el Doctor 2 Doctor (D2D), el Doctor 2 Patient (D2P, doctor2patient.es), el desarrollo de las Analíticas de sangre y el desarrollo del Fondo de ojo, entre otras.

Hace ya más de 5 años que estamos trabajando en este proyecto, tiempo durante el que hemos estado en contacto constante con pacientes y con el grupo de expertos en LAL-D. Esto nos ha permitido nutrirnos de una serie de conocimientos y experiencias muy necesarios para establecer nuestros objetivos y lograr que la tecnología sea eficaz. Después de establecer la línea de acción y montar la estructura de la plataforma, actualmente ya estamos en la fase de puesta en marcha, en concreto, con el hospital Sant

Joan de Déu de Barcelona, aunque nuestra intención es llevar la solución también a la Vall d'Hebron y a otros hospitales de Zaragoza, Málaga y Valencia.

Resultados

Los datos de los que disponemos actualmente nos han permitido realizar los primeros experimentos para entrenar nuestro sistema de IA aumentado en gran medida su fiabilidad. Entrenamos una red neuronal para que retorne la probabilidad de un paciente de sufrir la enfermedad, basándose en los resultados de la analítica de sangre, y si la probabilidad es mayor que 0.5, se clasifica como un caso positivo (Fig. 1). De este modo, a día de hoy estamos obteniendo diagnósticos con unos porcentajes de probabilidad de que una persona padezca la enfermedad entre el 70 y el 80%. Además, si la red neuronal logra un buen poder predictivo, se puede analizar cuál de los biomarcadores de la analítica de sangre ha tenido más relevancia en la

predicción, sirviendo así como una posible ayuda para los doctores (Fig. 2). Estos resultados son muy prometedores y estamos muy ilusionados por ello, pero queremos seguir trabajando y mejorando el sistema de IA de manera que podamos obtener unos resultados de probabilidad del 90-95%.

Esta precisión es muy importante para la automatización del proceso de diagnóstico, ayudando a los doctores a que en muy poco tiempo puedan disponer de la información completa del paciente para que puedan acabar de decidir si es necesaria alguna prueba más. Pero, al mismo tiempo, también estamos eliminando a todas aquellas personas que quedan por debajo del porcentaje la posibilidad de padecer la enfermedad. Es tan importante que lleguemos a un diagnóstico como lo es la información de que una persona seguro que no tiene la enfermedad.

Pero la solución que hemos desarrollado va más allá del diagnóstico, puesto que también queremos dar respuesta a otras problemá-

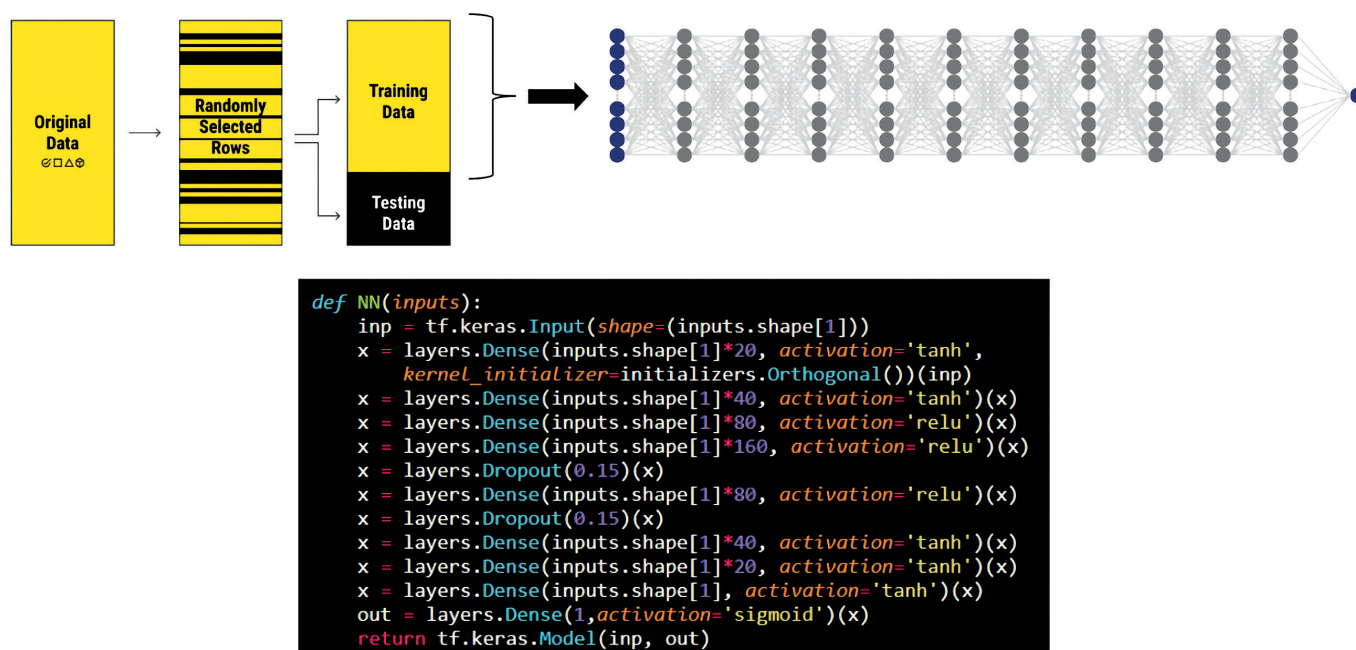


Figura 1. Secuencia de entrenamiento de la red neuronal y muestra del código con el que se ha programado.

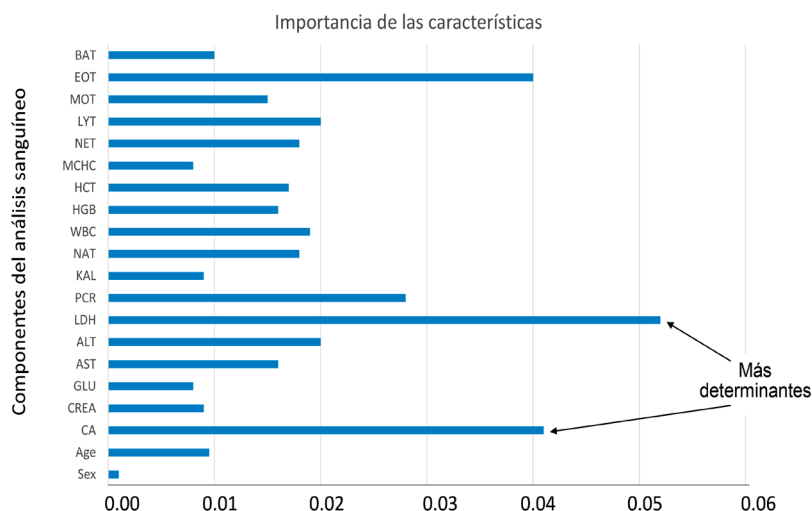


Figura 2. Ejemplo del peso de los distintos biomarcadores analizados en sangre en la predicción hecha por la red neuronal.

BAT: basófilos; EOT: eosinófilos; MOT: monocitos; LYT: linfocitos; NET: neutrófilos; MCHC: concentración hemoglobina corpuscular media; HCT: hematocrito; HGB: hemoglobina; WBC: leucocitos; NAT: sodio; KAL: potasio; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactodehidrogenasa; ALT: alanina transaminasa; AST: aspartaminotransferasa; GLU: glucosa; CREA: creatinina; CA: calcio; Age: edad; Sex: sexo

tics de las enfermedades raras, como por ejemplo el aislamiento de las personas afectadas o la falta de información de los profesionales sanitarios. De este modo, con el Doctor 2 Patient también ofrecemos acompañamiento a los pacientes dentro de la propia plataforma, a través del intercambio de experiencias e información sobre la propia enfermedad, tratamientos, ensayos clínicos, etc. Por otro lado, los doctores también disponen de un espacio en el que encontrar información, visualizar los posibles pacientes y estar en contacto con el grupo de expertos de LAL-D: el Doctor 2 Doctor (Fig. 3).

Estos proyectos que hemos desarrollado nos han permitido construir diferentes algoritmos y sistemas de tecnología de IA, aumentando constantemente el conocimiento que tenemos sobre la gestión y el procesamiento de Big Data y Data Lakes. De este modo, nuestra intención es hacer esta solución extensible a más enfermedades, puesto que no solo hemos desarrollado la tecnología para analíticas de sangre, sino también para reconocimiento de imágenes,

PACIENTES

Todos NO ASIGNADOS MIS CANDIDATOS MIS DIAGNOSTICADOS DESCARTADOS

Hombre Mujer Ambos Año nacimiento desde: hasta:

Buscar por cadena: Aplicar Filtros

Paciente	Datos	Status	Acciones	Expediente	Pruebas Pendientes
	<p>Probabilidad: 82 % 1/6/2022 Nacimiento: 7/9/1985 Sexo: No especificado Hospital:</p> <p>cLDL:50.2 mg/100mL cHDL:45 mg/100mL IMC:26 Triglicérid.:140 mg/100mL ALT:35 U/L AsT:18 U/L</p>	<p>NO ASIGNADO</p> <p>Valores clínicos</p>	<p>Enviar a 'Mis Candidatos'</p> <p>Enviar a 'Mis Diagnosticados'</p> <p>Enviar a Descartados</p>	Expediente general	—
	<p>Probabilidad: 79 % 1/6/2022 Nacimiento: 9/10/1998 Sexo: No especificado Hospital:</p> <p>cLDL:75 mg/100mL cHDL:65 mg/100mL IMC:25 Triglicérid.:158 mg/100mL ALT:26 U/L AsT:37 U/L</p>	<p>NO ASIGNADO</p> <p>Valores clínicos</p>	<p>Enviar a 'Mis Candidatos'</p> <p>Enviar a 'Mis Diagnosticados'</p> <p>Enviar a Descartados</p>	Expediente general	—

Figura 3. Ejemplo de visualización de la plataforma online Doctor 2 Doctor.

análisis de radiografías o sistemas de 3D, entre otras. De este modo, podríamos aprovechar los datos de los hospitales y aportarles valor.

Al mismo tiempo, al desarrollar estas tecnologías nos dimos cuenta de la gran carencia de datos, información y experiencias sobre las enfermedades raras, y de la dispersión de las asociaciones de pacientes y centros de investigación. Es por ello que desde BD Care hemos impulsado el proyecto PATIENT73 (patient73.org) con el objetivo de crear un punto de encuentro de las enfermedades raras. Se trata de un espacio virtual que pone en contacto a personas afectadas por enfermedades raras (sean pacientes, familiares, etc.) con doctores, especialistas y expertos en enfermedades pero también con centros de investigación, hospitales y asociaciones de pacientes, al mismo tiempo que se nutre un repositorio de datos y conocimiento sobre enfermedades raras. Una plataforma online de acceso gratuito y a disposición de todo el mundo, con un enfoque global y que busca cubrir la necesidad de pacientes y profesionales de obtener información exacta y actualizada.

Cabe destacar que, dado que estas soluciones tecnológicas trabajan con datos clínicos de pacientes de enfermedades raras y otros datos sensibles, hemos tenido en especial consideración el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) y, asimismo, estamos en constante contacto con expertos en materia legislativa y jurídica que nos asesoran a la hora de proceder. Y es que el uso de IA en este contexto de trabajo con datos clínicos conlleva diversos retos. Un ejemplo es la interoperabilidad, ya que cada sistema de salud y cada hospital disponen de un sistema de gestión de datos personalizado, lo que dificulta el compartir estos datos y el intercambio de información. Es por ello que es necesario establecer estándares para lo-

grar una forma consistente de representar los registros de los pacientes. Por otro lado, también se tienen que establecer sistemas de encriptación efectivos, que ayuden a proteger mejor la identidad de los titulares de los datos clínicos personales.

Comentarios

Esto no es anecdótico, y es una manera de proceder que forma parte de nuestro ADN, puesto que creemos en la necesidad de afrontar la problemática de las enfermedades raras desde una experiencia y un conocimiento multidisciplinar. Además, del mismo modo que reivindicamos la tecnología como un elemento esencial de la sanidad, también creemos que es imprescindible desarrollar esta tecnología desde el humanismo, poniendo al paciente en el centro de todos nuestros esfuerzos. La implantación de la IA y otras tecnologías similares en el ámbito de la salud es una puerta que ya se ha abierto, pero que nosotros queremos hacer más grande y robusta para que nadie se quede fuera. Porque, al fin y al cabo, son las personas las que dan sentido a la tecnología.

Referencias

- Nguengang Wakap, S., Lambert, D.M., Oly, A. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 28, 165–173 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
- Austin, C.P., Cutillo, C.M., Lau, L.P.L., Jonker, A.H., Rath, A., Julkowska, D., Thomson, D., Terry, S.F., de Montleau, B., Ardigò, D., Hivert, V., Boycott, K.M., Baynam, G., Kaufmann, P., Taruscio, D., Lochmüller, H., Suematsu, M., Incerti, C., Draghia-Akli, R., Nors-

ted, I., Wang, L., Dawkins, H.J.S. and (2018), Future of Rare Diseases Research 2017–2027: An IRDiRC Perspective. *Clinical And Translational Science*, 11: 21-27. <https://doi.org/10.1111/cts.12500>

3. Benito-Lozano, J., López-Villalba, B., Arias-Merino, G., Posada De la Paz, M., & Alonso-Ferreira, V. Diagnostic delay in rare diseases: data from the Spanish rare diseases patient registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 1-10. (2022) <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-022-02530-3>

4. Lugones Botell, Miguel, & Ramírez Bermúdez, Marieta. (2012). Enfermedades raras. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 28(3), 340-0. Recuperado en 13 de enero de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000300014&lng=es&tlng=pt.

5. Consulta Pública las Enfermedades Raras: Un Desafío para Europa. Comisión Europea Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores Comisión Europea, L-2920 Luxemburgo. Tel. (352) 43 01-1. 2008 http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf

6. European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). EURORDIS Recommendations from the Rare 2030 foresight study. Febrero 2021. https://download2.eurordis.org/rare2030/Rare2030_recommendations.pdf

7. Banda, H. Inteligencia Artificial: Principios y Aplicaciones. (2014) https://www.researchgate.net/publication/262487459_Inteligencia_Artificial_Principios_y_Aplicaciones

8. Schwab, K. (2020). La Cuarta Revolución Industrial. *Futuro Hoy*, 1(1), 06–10. <https://doi.org/10.52749/fh.v1i1.1>

9. Núñez, D. B., Mascaró, J. C., Gutiérrez, L. Q., & Gol-Montserrat, J. INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y DECISIONES CLÍNICAS: Cómo está cambiando el comportamiento del médico. <https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2020/12/Decisiones-clinicas-e-inteligencia-artificial.pdf>