



# 3 Investigación clínica e inteligencia artificial

Jesús Ruiz Ramos

Laura Villamarín Vallejo



### **Jesús Ruiz Ramos**

Servicio de Farmacia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.



### **Laura Villamarín Vallejo**

Servicio de Farmacia. Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

## **Índice**

1. Desarrollo de la inteligencia artificial en la investigación clínica
2. Aplicación de la inteligencia artificial en investigación clínica
3. Aplicación de la inteligencia artificial en ensayos clínicos
4. Consideraciones éticas del uso de inteligencia artificial en la investigación clínica
5. Papel de los farmacéuticos en la investigación con inteligencia artificial
6. Conclusiones
7. Bibliografía

# 1. Desarrollo de la inteligencia artificial en la investigación clínica

El avance en las aplicaciones de la inteligencia artificial (IA) está suponiendo una revolución en múltiples campos de nuestra sociedad, incluyendo el ámbito sanitario, tanto en la práctica clínica asistencial como en la investigación aplicada. Pese a este reciente auge, el uso de tecnología basada en IA en la investigación no es un fenómeno nuevo. El término IA surge por primera vez en 1956, creciendo sustancialmente en la década de 1970, debido a la mayor disponibilidad de recursos informáticos<sup>1</sup>.

Sin embargo, la reducida capacidad de análisis computacional de la época, la limitada disponibilidad de datos y los modestos resultados obtenidos, llevaron al estancamiento del interés por esta tecnología en el campo de la investigación. Los avances recientes en la disponibilidad de datos debido a la generalización de registros médicos electrónicos y el incremento en la capacidad de procesamiento durante las últimas dos décadas han allanado el camino para un resurgimiento de la adopción de la IA en la investigación en el campo de la salud, si bien existen impor-

tantes desafíos a los que hacer frente en los próximos años<sup>2</sup>. El progreso de la tecnología de aprendizaje automático (ML, *machine learning*) y aprendizaje profundo (DL, *deep learning*) durante las dos últimas décadas, junto con las unidades de procesamiento de gráficos y el análisis de grandes cantidades de datos utilizando tecnología IA, está cambiando el enfoque tradicional de la investigación sanitaria<sup>3</sup>. Su introducción permite un análisis más objetivo de los fenómenos biológicos, que son inherentemente complejos y diversos, y que presentan grandes limitaciones para la generalización de los resultados. En el campo de la salud, aquellas investigaciones que involucran datos limitados dificultan obtener una imagen completa de la totalidad de variables que afectan a un fenómeno o enfermedad, presentando importantes sesgos derivados de la información omitida. El análisis de datos a gran escala mediante tecnología de IA permite conocer el desarrollo de estos fenómenos biológicos de forma más objetiva, limitando esta omisión de información, lo que supone un gran avance para poder prevenir, diagnosticar y tratar una enfermedad.

## 2. Aplicación de la inteligencia artificial en investigación clínica

Las oportunidades que ofrece la IA en el campo de la investigación son enormes, incluyendo desde la detección de biomarcadores y factores pronósticos de una enfermedad hasta el descubrimiento de moléculas para su tratamiento. La Figura 1 resume las principales aportaciones hasta la fecha de la IA en el campo del desarrollo de nuevos fármacos.

### Detección de biomarcadores y dianas terapéuticas

Con la llegada de las tecnologías, como los microchips de ácido desoxirribonucleico (ADN) o *microarrays* y la secuenciación de alto rendimiento, se están generando una gran cantidad de datos biomédicos y potenciales dianas terapéuticas. El término *big data*, definido como el conjunto de datos que, por su enorme volumen, no pueden ser analizados con las herramientas y las técnicas de análisis convencionales, ha pasado a ser un elemento esencial en la investigación sanitaria. Sus principales rasgos característicos son el volumen y la cantidad de datos gene-

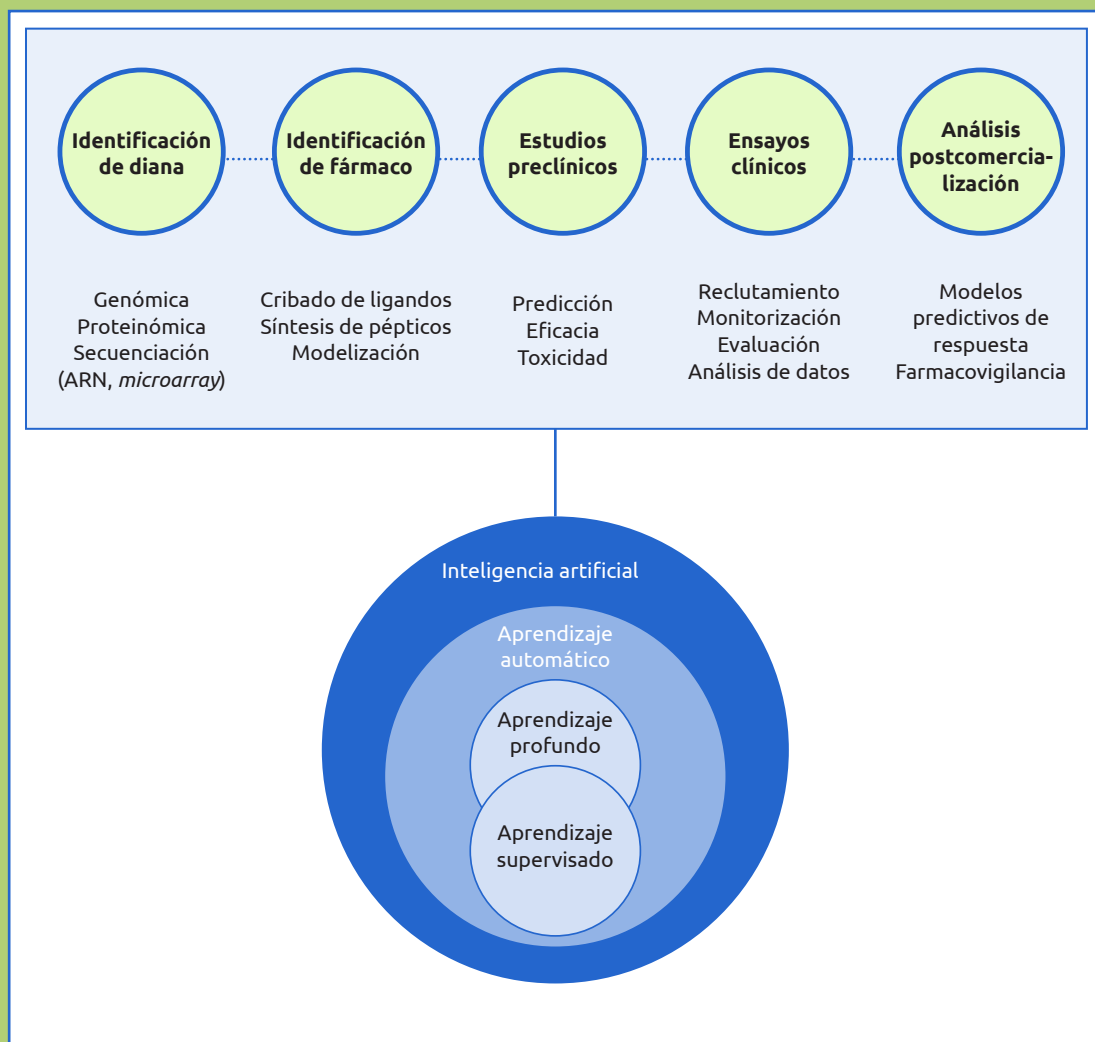
rados, la velocidad a la que se reproducen y la variedad o heterogeneidad de los mismos.

La aplicación de la IA en la investigación de biomarcadores diagnósticos y predictivos de evolución clínica está suponiendo una gran revolución en la identificación y tratamiento precoz de gran cantidad de enfermedades. En el campo de la genómica, la IA ha generado grandes avances en los últimos años, principalmente en el diagnóstico, la estratificación y el pronóstico de enfermedades neoplásicas. Algunos ejemplos de ello son las experiencias descritas por Asada *et al.*<sup>4</sup>. Usando una base de datos pública (*The Cancer Genome Atlas* [TCGA]), clasificaron los grupos de adenocarcinoma de pulmón en buen y mal pronóstico mediante la realización de un análisis multiómico, siendo capaz de identificar con éxito los genes que contribuyen a una mayor supervivencia de los pacientes. Por otro lado, Takahashi *et al.* lograron clasificar a los pacientes con cáncer de pulmón en función de su pronóstico (bueno o malo) mediante el análisis de un conjunto de datos multiómicos que consta de seis categorías de TCGA, utilizando ML y DL<sup>5</sup>.

F01

Figura 1.

Principales aportaciones de la inteligencia artificial en el desarrollo de nuevos fármacos.



ARN: ácido ribonucleico.

Por su parte, Ai *et al.* analizaron los datos de expresión génica de micromatrices (proceso que permite analizar miles de fragmentos de ADN a la vez) utilizando un análisis de red para predecir el desarrollo de cáncer colorrectal con una alta precisión<sup>6</sup>.

Los métodos de análisis de *big data* que combinan datos multiómicos con características de los pacientes, datos de pruebas de laboratorio médico, etc., hoy en día, pueden ser utilizados para generar varios modelos predictivos o pronósticos. Sirva como ejemplo el modelo de evaluación de la gravedad de la enfermedad por coronavirus de 2019, creado a través de ML utilizando datos de perfiles proteómicos y metabolómicos<sup>7</sup>.

Otro ejemplo es el modelo ML construido por Taliaz *et al.*<sup>8</sup> para predecir la respuesta del paciente a los medicamentos antidepresivos utilizando datos genéticos, clínicos y demográficos integrados o los modelos de pronóstico para múltiples tipos de cáncer generados utilizando datos genéticos<sup>9</sup>.

Todos estos modelos están siendo también utilizados para localizar nuevas potenciales dianas de acción. En el descubrimiento de fármacos, el primer y más importante paso es la identificación de dianas terapéuticas apropiadas (genes, proteínas, etc.) implicados en la fisiopatología de la enfermedad. Hoy en día, disponemos de acceso a una enorme variedad de repositorios de datos biomédicos que permiten realizar este tipo de análisis. La evolución de la IA y las técnicas de ML han facilitado en gran medida el análisis de *big data*, ya que son capaces de extraer características, patrones y estructuras útiles presentes en estos grandes conjuntos de datos biomédicos<sup>10</sup>.

## Inteligencia artificial médica basada en imágenes

La investigación y la aplicación de la IA de imágenes médicas es una de las áreas más desarrolladas, ya que existen numerosos modelos para tareas de clasificación, detección y clasificación<sup>11</sup>. Múltiples investigadores están aplicando IA para reconocer automáticamente patrones complejos en datos provenientes de imágenes para proporcionar evaluaciones cuantitativas.

En oncología radioterápica, la IA se ha aplicado en diferentes modalidades de imagen que se utilizan en diferentes etapas del tratamiento, desde el diagnóstico tumoral hasta su evaluación. La radiómica, ciencia que estudia características de las imágenes médicas imperceptibles al ojo humano (mediante la aplicación de algoritmos automatizados con el objetivo de asociarlas a estados fisiológicos concretos), es uno de los campos más populares en la actualidad en la investigación de imágenes médicas. Esta capacidad de la IA para procesar una gran cantidad de información de imágenes médicas está contribuyendo a descubrir características de enfermedades que no se aprecian a simple vista.

## Desarrollo de nuevos fármacos

Uno de los resultados significativos de los algoritmos de IA y ML en el descubrimiento y desarrollo de fármacos es la predicción y estimación de la dinámica de las enfermedades y la interacción fármaco-diana<sup>12</sup>. Esta metodología ofrece una amplia vía para la identificación de nuevos objetivos terapéuticos moleculares para una enfermedad en particular. De hecho, bases de datos como Dis-

GeNET o STITCH son ampliamente utilizadas para determinar las asociaciones entre genes y enfermedades y las asociaciones entre fármacos y dianas moleculares. Gu *et al.* utilizaron el enfoque de conjunto de similitud para identificar objetivos para las 197 plantas medicinales chinas más utilizadas<sup>13</sup>.

Más tarde, la base de datos DisGeNET se utilizó para asociar esos objetivos farmacológicos con diferentes enfermedades, vinculando así estas plantas medicinales con las enfermedades en las que se pueden utilizar. Chen *et al.* utilizaron la base de datos STITCH para encontrar objetivos de posibles fármacos para el carcinoma de esófago<sup>14</sup>.

Asimismo, Taha *et al.* utilizaron la base de datos STITCH para encontrar objetivos para los componentes activos de una planta utilizada para tratar varios tumores, empleando posteriormente la base de datos STRING para construir diferentes dianas de actuación<sup>15</sup>.

Además, los modelos de ML pueden contribuir en el diseño de ligandos multiobjetivo a través de la generación de compuestos químicos con diferentes características químicas y topológicas. Estos avances han llevado a la generación de herramientas basadas en la web y *softwares* para la predicción del efecto de nuevas moléculas. Con todo ello, la IA ha abierto las puertas para identificar vías o dianas moleculares para el tratamiento de enfermedades a través de información genómica, características bioquímicas y especificaciones de dianas<sup>16</sup>.

Todos estos avances están contribuyendo a acelerar el desarrollo de nuevos fármacos. Es conocido que, en el diseño y desarrollo de medicamentos, la baja eficacia, el consumo de tiempo y el alto coste de la identifica-

ción de nuevas moléculas son importantes obstáculos. Además, la enorme cantidad y complejidad de los datos provenientes de la genómica y proteómica y la dificultad para su análisis también representan un obstáculo adicional en el proceso. Por ello, la IA se ha convertido en una herramienta esencial en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos dentro de la medicina personalizada.

Los algoritmos de ML y DL ya se han implementado en varios procesos de descubrimiento de medicamentos, como la síntesis de péptidos, el cribado virtual basado en estructuras y ligandos, la predicción de toxicidad, la modelización de farmacóforos, la relación cuantitativa entre estructura y actividad o la polifarmacología. Además, las nuevas técnicas de minería, saneamiento y gestión de datos han brindado un soporte crítico a los algoritmos de modelización desarrollados recientemente.

Como consecuencia de ello, la IA ha conseguido un progreso relevante en el descubrimiento de nuevos fármacos en los últimos años. Los siguientes ejemplos son muestras de esta evolución:

- DeepMind creó la plataforma AlphaFold para predecir estructuras de proteínas en 3D. Esta plataforma ha sido capaz de predecir con éxito y precisión 25 estructuras proteicas sin necesidad de realizar una construcción previa, método habitualmente utilizado. Gracias a ello, ha conseguido evaluar el plegamiento de proteínas de alta complejidad<sup>17</sup>.
- En 2019, se publicó el descubrimiento del primer inhibidor activo de la cinasa receptora del dominio de discoidina 1 (desarrollado por el sistema *Genera-*

*tive Tensorial Reinforcement Learning* (GENTRL). GENTRL prioriza la viabilidad sintética de un compuesto, su efectividad contra un objetivo biológico dado y su distinción de otras moléculas en la literatura y en el espacio de patentes. Mediante este sistema, el equipo tardó solo 46 días desde la selección del objetivo en obtener un fármaco candidato utilizando datos *in vivo*<sup>18</sup>.

- Otro ejemplo lo encontramos en el desarrollo del fármaco DSP-1181 para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo. Desde el inicio del programa para el descubrimiento de esta nueva molécula hasta el estudio de fase I, transcurrieron menos de 12 meses, siendo el tiempo medio para el descubrimiento de fármacos comparables, utilizando métodos tradicionales, de 4 a 5 años.



### 3. Aplicación de la inteligencia artificial en ensayos clínicos

La innovación y desarrollo de nuevos fármacos ha sufrido durante las últimas décadas un avance sin precedentes, centrado en el desarrollo de moléculas frente a dianas terapéuticas altamente específicas. Es por ello por lo que los sistemas para evaluar la eficacia de estos nuevos fármacos están adaptándose a esta nueva realidad. Como es sabido, antes de disponer de un nuevo fármaco en el mercado, este necesita garantizar su seguridad y eficacia a través de ensayos clínicos. Si bien este proceso es esencial, también es lento, costoso y de resultado impredecible. Solo el 10% de los fármacos que son evaluados en ensayos clínicos logran obtener la aprobación final de las agencias reguladoras. En promedio, se requieren diez años y cerca de 1.500 millones de dólares para llevar un nuevo medicamento al mercado. Aproximadamente la mitad de este tiempo y de la inversión se consume durante las fases de ensayos clínicos. Pese al aumento considerable de la inversión por parte de las industrias farmacéuticas en I+D durante décadas, el número de nuevos medicamentos que obtienen la aprobación regulatoria por cada mil millones de dólares invertidos se ha reducido<sup>19</sup>.

Es por ello por lo que existe un interés creciente de la industria farmacéutica en el desarrollo de estrategias basadas en la IA. No en vano, las tecnologías basadas en IA se utilizan cada vez más en estudios preclínicos y ensayos clínicos, permitiendo acelerar el desarrollo de medicamentos y optimizar los resultados. Los algoritmos de IA pueden evaluar enormes bases de datos de compuestos químicos e identificar aquellos que tienen más probabilidades de interactuar con la diana terapéutica estudiada. Estos algoritmos también pueden predecir la eficacia de un compuesto y sus posibles efectos secundarios, lo que permite a los investigadores descartar rápidamente moléculas no aptas para el uso humanos y centrar sus esfuerzos en aquellas con resultados más prometedores.

Los algoritmos de IA pueden ayudar a predecir el comportamiento de nuevas moléculas con diferentes tipos de pacientes, optimizando el proceso de selección y aumentando la probabilidad de éxito del tratamiento. Además, la IA tiene la capacidad analizar estos datos en tiempo real, lo que permite a los investigadores identificar rápidamente tendencias

y tomar decisiones sobre cómo proceder durante el desarrollo de los ensayos. Todo ello permite mejorar el proceso de selección de fármacos y pacientes, y optimizar los resultados a un coste más bajo.

Una de las mayores ventajas de la IA es aprovechar la capacidad de encontrar y compartir conocimientos, lo que ayuda a mejorar la colaboración, la eficiencia y el rendimiento. Algunas empresas ya utilizan algoritmos de aprendizaje automático para brindar un valor adicional a su equipo y a los conocimientos descubiertos por la IA<sup>20</sup>. Estas plataformas permiten a los empleados conectarse fácilmente con expertos en la materia que pueden compartir experiencias pasadas y brindar apoyo sobre un tema específico. Esto puede llevar a una solución más rápida de problemas, a una mejor toma de decisiones y, en última instancia, a ensayos clínicos más exitosos.

## Beneficios de aprovechar la inteligencia artificial en los ensayos clínicos

### Selección de pacientes candidatos

Las tecnologías de IA pueden ayudar a los investigadores a reclutar y seleccionar pacientes de manera más efectiva. Como es sabido, cada ensayo clínico presenta una serie de criterios de inclusión y exclusión para los pacientes participantes, que buscan optimizar los resultados del nuevo fármaco a estudio y comprobar su eficacia en sus futuras condiciones de uso habituales. No obstante, algunos pacientes que podrían beneficiarse de estos fármacos pueden no encontrarse en la etapa de la enfermedad o pertenecer a un fenotipo específico que quede excluido

de los criterios de inclusión del ensayo clínico. Por otro lado, pacientes potencialmente elegibles pueden pasar desapercibidos para los investigadores y no conocer el desarrollo de ensayos con un potencial beneficio para su enfermedad.

Por ello, el reclutamiento de pacientes constituye un desafío importante, siendo la causa principal de retrasos en los ensayos: el 86% de todos los ensayos no cumplen con los plazos de reclutamiento, y cerca de un tercio de todos los ensayos de fase III fracasan debido a problemas en el mismo. El reclutamiento de pacientes ocupa un tercio de la duración total del ensayo.

Los sistemas basados en IA y ML integrados en los sistemas de información hospitalaria permitirían analizar grandes cantidades de datos de pacientes para identificar rápidamente posibles participantes basados en criterios específicos, ayudando a mejorar el reclutamiento. Esto aumentaría las posibilidades de éxito y reduciría el riesgo de fracaso del ensayo clínico.

### Seguimiento del paciente durante el estudio

El cumplimiento de una correcta adherencia al tratamiento es un elemento clave para evaluar la eficacia de un medicamento, y el registro de esta durante el estudio suele ser una práctica habitual. Además, es común que, en los ensayos clínicos, el paciente se vea obligado a registrar algunas variables, como constantes, peso corporal, diuresis, etc. Este punto puede ser una tarea muy costosa para algunos pacientes, lo que lleva a que, en promedio, el 40% de los pacientes no cumplan con su tratamiento o registro después de 150 días en un ensayo clínico<sup>21</sup>.

Los dispositivos médicos portátiles y la monitorización por vídeo se pueden utilizar para recopilar automáticamente y de forma continua los datos del paciente, aliviando así al paciente de esta tarea. Los modelos de DL pueden utilizarse para analizar dichos datos en tiempo real, con el fin de detectar y registrar eventos relevantes. Este enfoque permite generar diarios de enfermedades que, dado que los modelos de DL se entrenan continuamente con datos actualizados, evolucionan para adaptarse a cada paciente y a cualquier cambio en la expresión de la enfermedad y el comportamiento de este. Dichos diarios de enfermedades pueden servir como evidencia de la falta de adherencia al tratamiento. La IA también desempeña un papel importante en la detección de los resultados finales evaluados por imágenes, una tarea que actualmente se aborda manualmente. Recientemente se han descrito experiencias con esta tecnología para la detección y evaluación rápida por imágenes en ensayos clínicos<sup>22</sup>.

### Análisis de datos

Una de las principales ventajas de la IA es su capacidad para recopilar y analizar automáticamente datos. En la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, este proceso puede incluir datos de registros electrónicos de salud, registros administrativos y encuestas de salud. Esto permite una recopilación y gestión de datos más completa y precisa, lo que a su vez puede conducir a obtener resultados más sólidos.

Los investigadores pueden utilizar algoritmos basados en ML y DL para analizar grandes cantidades de datos rápidamente procedentes de estas fuentes e identificar patrones y

tendencias que los investigadores clínicos pasarían por alto o tomarían mucho más tiempo en detectar.

Por ejemplo, los modelos basados en IA se pueden utilizar para predecir la toxicidad de fármacos en desarrollo, lo que permite a los equipos de investigación descartar compuestos que no son aptos para su investigación en humanos. Este mismo procedimiento permite ahorrar mucho tiempo y dinero a las empresas en la evaluación preclínica, eliminando fármacos que probablemente no darían resultados.

### Detección de eventos adversos

La detección de eventos adversos o efectos secundarios inesperados es un aspecto crucial de los ensayos clínicos. Los métodos tradicionales de detección de eventos adversos se basan en registros manuales de los participantes y de los profesionales de la salud, lo que resulta un proceso lento y propenso a errores.

La IA agiliza este proceso al identificar eventos adversos potenciales de manera más rápida y precisa que los métodos tradicionales. Mediante el uso de algoritmos de aprendizaje automático para analizar datos de múltiples fuentes, como registros electrónicos de salud, resultados informados por los pacientes y redes sociales, la IA puede identificar los eventos adversos potenciales y de baja prevalencia en etapas tempranas. Los beneficios incluyen menos incidentes graves, ahorro de tiempo y mejores resultados de los ensayos.

## Publicación de resultados

La difusión de la investigación es un proceso que evoluciona rápidamente, adaptándose a las nuevas tecnologías y canales de comunicación. Los sistemas de IA y procesamiento del lenguaje natural tienen el potencial de ser utilizados en la redacción de publicaciones científicas y académicas. Por ello, su uso tiene el poder de transformar las publicaciones de resultados científicos. La IA puede ser utilizada para generar rápidamente revisiones e introducciones de literatura, metodologías, realizar análisis de datos y redactar discusiones. El desarrollo exponencial de la IA hace pensar que pronto será una herramienta habitual para los investigadores que necesitan maximizar el tiempo y los fondos para el trabajo puramente científico. No obstante, su uso requiere tener en cuenta

los principios éticos de la investigación para mantener la protección intelectual de la misma. Las herramientas de verificación de plagio pronto podrán detectar materiales creados por IA y los autores de sus trabajos deberán aceptar la responsabilidad que implica su publicación, así como la precisión e integridad de sus resultados. Se ha sugerido que los investigadores deberían reconocer a la IA como contribuyente a la investigación<sup>23</sup>, y ChatGPT ya ha recibido atribución de autoría en artículos de revistas<sup>24</sup>, pese a la oposición de muchos investigadores, dado que el autor de un trabajo de investigación debe poder asumir responsabilidades de sus resultados. Si bien la IA puede respaldar la investigación, no debe reemplazar la experiencia humana y el pensamiento crítico sobre los resultados obtenidos.

## 4. Consideraciones éticas del uso de inteligencia artificial en la investigación clínica

La aplicación de la IA en la práctica clínica tiene un enorme potencial para mejorar la investigación sanitaria, pero también plantea problemas éticos que deben evaluarse en los próximos años. Por ejemplo, es conocido que la IA se puede asociar a sesgos, la discriminación y la opacidad en sus decisiones<sup>25</sup>.

Varios autores han planteado la existencia del derecho de los pacientes a rechazar diagnósticos y planes de tratamiento desarrollados por IA en base a la desconfianza generada por un razonamiento no humano<sup>26,27</sup>. Es indudable que la IA como herramienta de apoyo para la toma de decisiones ayuda a los clínicos a realizar tareas específicas, por ejemplo, un proceso diagnóstico<sup>28,29</sup>. No obstante, cuando se aplica como base en la toma de decisiones, la IA deducirá conclusiones por sí sola sin supervisión médica. Aún no se ha definido quién es responsable de las decisiones basadas en IA que pueden llevar a errores en el proceso de tratamiento.

Otro gran dilema al que se enfrenta la IA radica en la posible falta de explicación de los

resultados algorítmicos, es decir, la "caja negra", lo que supone un alto riesgo a la hora de evaluar los resultados de la investigación<sup>30</sup>. Esto dificulta generar confianza en las decisiones tomadas por la IA. Floridi *et al.* desarrollaron un marco ético para el uso de IA, incorporando como principio básico una nueva dimensión, la explicabilidad o interpretabilidad, es decir, la necesidad de comprender y responsabilizar sobre los procesos de toma de decisiones de la IA<sup>31</sup>.

En comparación con las pautas éticas en el ámbito de la atención médica, la regulación relativa a la aplicación de la IA en la atención médica y en su investigación debe madurar y desarrollarse en los próximos años. Sin embargo, el rápido desarrollo de la IA ha obligado a que las organizaciones y los gobiernos definan marcos éticos en este aspecto. Por ejemplo, la Unión Europea ha desarrollado las "directrices éticas para una inteligencia artificial fiable", donde se definen sus recomendaciones para una IA de confianza y los requisitos clave para la seguridad y el bienestar social<sup>32</sup>.

Estos principios buscan asegurar que los desafíos morales planteados por la implementación de la IA en entornos de atención médica e investigación clínica se aborden de manera proactiva<sup>33</sup>, y deben incorporarse a la hora de utilizar tecnología basada en la IA en el campo de la investigación.

Para alcanzar plenamente el potencial de la IA en la investigación biomédica, se deben abordar cuatro problemas éticos principales: el consentimiento informado para utilizar datos; la seguridad y transparencia; la equidad algorítmica y los sesgos; y la privacidad de los datos<sup>27</sup>.

La IA aplicada en la atención médica necesita adaptarse a un entorno en constante cambio, al mismo tiempo que mantiene principios éticos para garantizar el bienestar de los pacientes<sup>34</sup>.

Sin embargo, un componente clave y sencillo para comprender la protección de cualquier *software* de atención médica depende de la capacidad para examinar el *software* y reconocer cómo podría fallar. Por ejemplo, los aditivos y los mecanismos fisiológicos de los medicamentos o dispositivos mecánicos son comparables a la técnica utilizada en los programas de *software*. Los investigadores deben describir cómo se pueden incluir esas salidas en la investigación, junto con las predicciones. Esta información ayuda a evaluar el costo del ensayo clínico y guía la investigación científica<sup>25</sup>.

## Desafíos en la gestión de datos y uso de dispositivos con inteligencia artificial

Los problemas relacionados con el intercambio de datos relacionados con la salud varían en todo el mundo y están evolucionando

rápidamente. Desde una perspectiva de políticas, regulaciones como la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro de Salud de Estados Unidos y el Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea proporcionan algunos marcos para la importancia de involucrar al paciente/consumidor en la divulgación de la información. Otros muchos países tienen restricciones similares sobre el intercambio de datos relacionados con la salud.

Sin embargo, algunos grupos de investigación han promulgado políticas de intercambio de datos que requieren una divulgación abierta de los mismos para poder ser utilizados por los sistemas de IA, hecho que puede entrar en conflicto con tales regulaciones. Mientras que los estudios de investigación tradicionales están posicionados para compartir datos fácilmente anonimizados, la IA ahora utiliza grandes volúmenes de datos que son mucho más difíciles (potencialmente imposibles) de codificar.

Fuera de este contexto, existe una cuestión sobre el valor y la propiedad de los datos. Las organizaciones sanitarias han invertido grandes sumas de dinero en adquirir personal técnico y equipos necesarios para anotar conjuntos de datos para la investigación mediante IA, por lo que pueden considerarse como copropietarios de la información volcada en ellos, lo que puede complicar aún más la propiedad de los datos de atención médica.

Hoy en día existen variaciones en los diferentes países sobre las declaraciones de propiedad de los datos del historial médico, que van desde que el hospital/médico es dueño de los datos hasta que el paciente es el único propietario de la información, o incluso que el tema no se aborde desde una perspectiva

legal. Es necesario continuar aunando esfuerzos para avanzar en la investigación médica basada en IA a través de la colaboración y la accesibilidad a los datos. Estas colaboraciones deben refinar los conceptos de propiedad de datos y compartición de datos.

Por otro lado, la investigación de dispositivos médicos con tecnología de IA está siendo objeto de debate sobre su incorporación en la práctica asistencial. Tradicionalmente, las herramientas o *softwares* informáticos de diagnóstico y seguimiento han entrado en la práctica clínica asistencial sin necesidad de comprobar su eficacia a través de ensayos clínicos controlados. Sin embargo, estas herramientas se enmarcaban tradicionalmente como proveedores de datos, dejando las decisiones en manos de los profesionales sanitarios.

Por el contrario, la IA puede proporcionar datos y decisiones, alterando así las acciones del médico de manera mucho más sustancial. Se han de evaluar varias preguntas a la hora de incorporar este tipo de tecnología: ¿El sistema ha aprendido lo suficiente? ¿Necesita una nueva evaluación a medida que continúe aprendiendo? ¿Los elementos de soporte y apoyo al usuario son suficientes? ¿La información proporcionada tiene una precisión y utilidad homogéneas? ¿Qué características del entorno influyen en el beneficio y aprendizaje (por ejemplo, conocimientos y actitudes del clínico o patrones existentes)? ¿Qué características de la población de pacientes influyen en el beneficio? ¿Este beneficio cambia según el entorno? Estas interesantes cuestiones deben hacer replantear el enfoque ético y regulatorio de estos dispositivos.

## 5. Papel de los farmacéuticos en la investigación con inteligencia artificial

La IA puede influir y cambiar en gran medida el enfoque de la atención farmacéutica en su globalidad, desde la dispensación de medicamentos hacia la prestación de una amplia gama de servicios de atención y seguimiento clínico del paciente (Figura 2).

Es indudable que los farmacéuticos pueden jugar un papel clave en la evaluación de la IA como herramienta para ayudar a los pacientes a obtener el máximo beneficio de sus medicamentos y mejorar su estado de salud. La investigación en este campo es primordial para poder validar la utilidad y seguridad de las posibilidades que ofrece la IA.

A medida que la calidad de la atención ofrecida a los pacientes continúa creciendo en importancia, los servicios de farmacia pueden aprovechar la continua explosión tecnológica para impactar sobre los resultados en salud. El uso de dispositivos médicos permite obtener una captura de datos en tiempo real que abre la posibilidad de seguimiento a pacientes en alto riesgo de sufrir problemas de salud relacionados con su medicación y evaluar

su evolución y adherencia al tratamiento. Los servicios de farmacia juegan un papel clave en la investigación de la aplicación clínica de estos dispositivos en la mejora de los tratamientos crónicos y la adherencia a los mismos por parte de los pacientes.

La aplicación en el ámbito asistencial de la IA debe ser objeto de evaluación en los próximos años. Existen ya experiencias descritas de seguimiento de la adherencia y tratamiento de pacientes mediante modelos de IA<sup>35</sup>. Por otro lado, el diseño y aplicación de *chatbots* para resolver dudas en los pacientes en relación con su farmacoterapia constituye un campo de especial interés que deberá ser explorado en la próxima década.

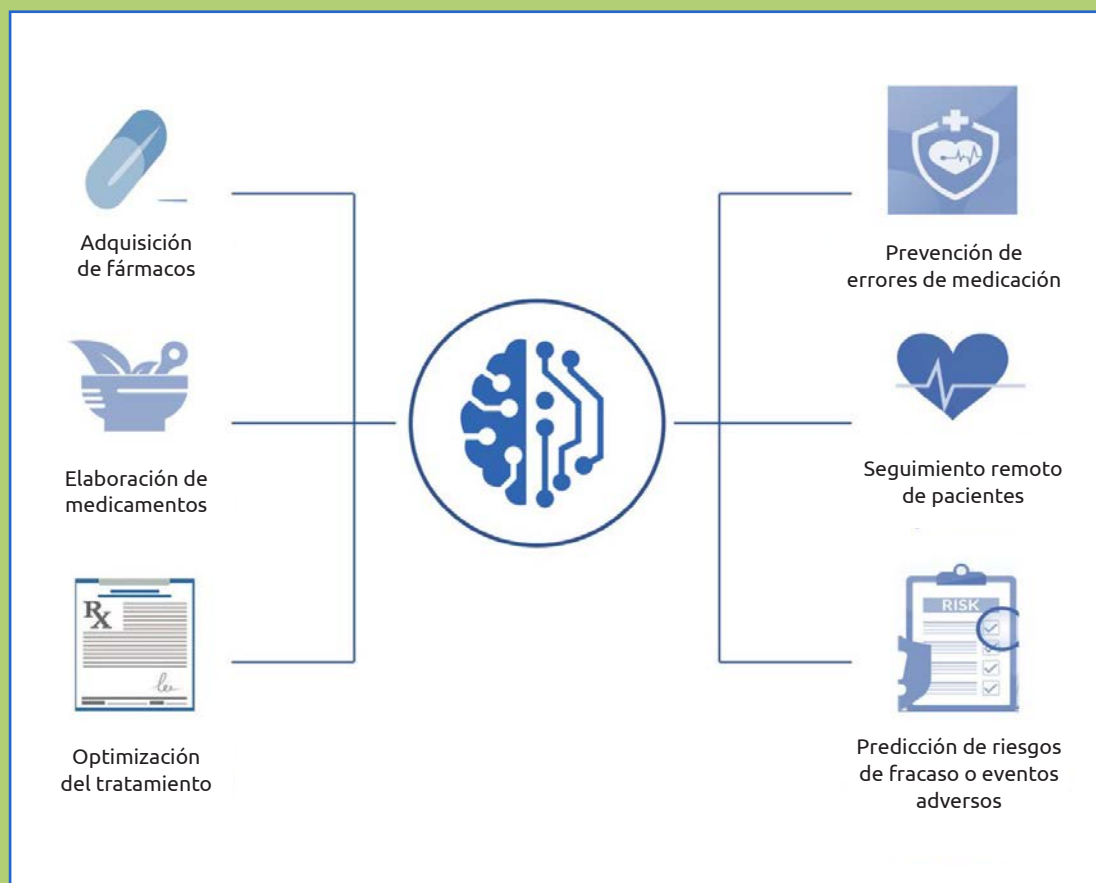
En la gestión de medicamentos, el uso de análisis de datos impulsados por IA puede predecir las futuras necesidades de nuevos medicamentos o incrementos en la demanda de medicamentos comercializados en la población, pudiendo anticipar su adquisición por parte del centro y optimizar los costes, ayudando a tomar decisiones adecuadas de



F02

Figura 2.

Potenciales puntos de investigación de la inteligencia artificial para los servicios de farmacia.



adquisición de *stock*. En un entorno de suministros limitados e interrumpidos de un número cada vez mayor de fármacos, este campo de estudio es especialmente relevante.

La seguridad en el uso del medicamento también ha sido evaluada mediante modelos de IA. Ya se utilizan algoritmos basados en ML para prevenir errores de medicación y reducir estancias hospitalarias atribuidos a los mismos mediante el análisis de los datos de pacientes que sufren estos errores y sus causas raíz, en combinación con otras bases de datos internas y externas. En la preparación de medica-

mentos, existen experiencias descritas de uso de IA con tecnología robótica para la preparación y seguimiento de medicamentos orales e inyectables, incluyendo quimioterapia, estando asociados a una reducción en el número de errores<sup>36</sup>.

Por otro lado, es necesario continuar evaluando la capacidad de la IA para poder predecir qué pacientes tendrán efectos adversos relacionados con su tratamiento<sup>37</sup>, siendo especialmente relevante en una población cada vez más polimedicada.

## 6. Conclusiones

La aplicación de la IA en la investigación en el ámbito sanitario implica la combinación de conocimiento y recursos humanos con las grandes bases de datos de información médicas disponibles. A medida que el desarrollo de la IA continúa, con grandes expectativas de progreso, es indudable que su aplicación en el campo de la investigación ha llegado para quedarse. Su aplicación en el descubrimiento de biomarcadores para el diagnóstico, los modelos pronósticos y el desarrollo de nuevos fármacos, supone un cambio en la práctica asistencial a lo que los sistemas sanitarios han de adaptarse. No obstante, aún existen importantes desafíos en la regula-

ción y la ética de las decisiones tomadas por IA y la compartición de datos de salud que deben abordarse con celeridad.

Es imprescindible que desde los servicios de farmacia se promueva la investigación asistencial con IA, identificando problemas o desafíos existentes en su lugar de trabajo que podrían beneficiarse de la misma, evaluando con espíritu crítico los modelos de IA y sus afirmaciones, y promoviendo su implantación en aquellos puntos en los que estos avances tecnológicos sean capaces de mejorar la atención al paciente.

## 7. Bibliografía

1. Patel VL, Shortliffe EH, Stefanelli M, Szolovits P, Berthold MR, Bellazzi R, *et al.* The coming of age of artificial intelligence in medicine. *Artif Intell Med.* 2009;46(1):5-17.
2. Stead WW. Clinical Implications and Challenges of Artificial Intelligence and Deep Learning. *JAMA.* 2018;320(1):1107-8.
3. Morris KC, Schlenoff C, Srinivasan V. A Remarkable Resurgence of Artificial Intelligence and its Impact on Automation and Autonomy. *IEEE Trans Autom Sci Eng.* 2017;14(2):407-9.
4. Asada K, Kobayashi K, Joutard S, Tubaki M, Takahashi S, Takasawa K, *et al.* Uncovering Prognosis-Related Genes and Pathways by Multi-Omics Analysis in Lung Cancer. *Biomolecules.* 2020;10(4):524.
5. Takahashi S, Asada K, Takasawa K, Shimoyama R, Sakai A, Bolatkan A, *et al.* Predicting Deep Learning Based Multi-Omics Parallel Integration Survival Subtypes in Lung Cancer Using Reverse Phase Protein Array Data. *Biomolecules.* 2020;10(10):1460.
6. Ai D, Wang Y, Li X, Pan H. Colorectal Cancer Prediction Based on Weighted Gene Co-Expression Network Analysis and Variational Auto-Encoder. *Biomolecules.* 2020;10(9):1207.
7. Shen B, Yi X, Sun Y, Bi X, Du J, Zhang C, *et al.* Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell.* 2020;182(1):59-72.e15.
8. Taliáz D, Spinrad A, Barzilay R, Barnett-Itzhaki Z, Averbuch D, Teltsh O, *et al.* Optimizing prediction of response to antidepressant medications using machine learning and integrated genetic, clinical, and demographic data. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):1-9.
9. Liu J, Lichtenberg T, Hoadley KA, Poisson LM, Lazar AJ, Cherniack AD, *et al.* An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality Survival Outcome Analytics. *Cell.* 2018;173(2):400-16.
10. Gupta R, Srivastava D, Sahu M, Tiwari S, Ambasta RK, Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Mol Divers.* 2021;25(3):1315-60.
11. Yan J, Lai Y, Xu Y, Zheng Y, Niu Z, Tan T. Editorial: Artificial intelligence-based medical image automatic diagnosis and prognosis prediction. *Frontiers in Physics.* 2023;11.
12. Jenwitheesuk E, Horst JA, Rivas KL, Van Voorhis WC, Samudrala R. Novel paradigms for drug discovery: computational multitarget screening. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(2):62-71.
13. Gu S, Lai L. Associating 197 Chinese herbal medicine with drug targets and diseases using the similarity ensemble approach. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(3):432-8.
14. Chen Y-T, Xie J-Y, Sun Q, Mo W-J. Novel drug candidates for treating esophageal carcinoma: A study on differentially expressed genes, using connectivity mapping and molecular docking. *Int J Oncol.* 2018;54(1):152-66.
15. Taha KF, Khalil M, Abubakr MS, Shawky E. Identifying cancer-related molecular targets of *Nandina domestica* Thunb. by network pharmacology-based

- analysis in combination with chemical profiling and molecular docking studies. *J Ethnopharmacol.* 2020;249:112413.
16. Wang Q, Feng Y, Huang J, Wang T, Cheng G. A novel framework for the identification of drug target proteins: Combining stacked auto-encoders with a biased support vector machine. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176486.
  17. AlQuraishi M. AlphaFold at CASP13. *Bioinformatics.* 2019;35(22):4862-5.
  18. Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, Veselov MS, Aladinskiy VA, Aladinskaya AV, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol.* 2019;37(9):1038-40.
  19. 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.
  20. Starmind. [Web]. Starmind. Disponible en: <https://www.starmind.ai/>
  21. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:275-301.
  22. Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med.* 2018;1:39.
  23. Hosseini M, Rasmussen LM, Resnik DB. Using AI to write scholarly publications. *Account Res.* 2023:1-9.
  24. Stokel-Walker C. ChatGPT listed as author on research papers: many scientists disapprove. *Nature.* 2023;613(7945):620-1.
  25. Arnold T, Scheutz. The “big red button” is too late: an alternative model for the ethical evaluation of AI systems. *Ethics Inf Technol.* 2018;20:59-69.
  26. De Miguel Beriain I. Should we have a right to refuse diagnostics and treatment planning by artificial intelligence? *Med Health Care Philos.* 2020;23(2):247-52.
  27. Ploug T, Holm S. The right to refuse diagnostics and treatment planning by artificial intelligence. *Med Health Care Philos.* 2020;23(1):107-14.
  28. Ozkan IA, Koklu M, Sert IU. Diagnosis of urinary tract infection based on artificial intelligence methods. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;166:51-9.
  29. De Ramón Fernández A, Ruiz Fernández D, Prieto Sánchez MT. A decision support system for predicting the treatment of ectopic pregnancies. *Int J Med Inform.* 2019;129:198-204.
  30. Rudin C. Stop Explaining Black Box Machine Learning Models for High Stakes Decisions and Use Interpretable Models Instead. *Nat Mach Intell.* 2019;1(5):206-15.
  31. Floridi L, Cowls J, Beltrametti M, Chatila R, Chazerand P, Dignum V, et al. AI4People-An Ethical Framework for a Good AI Society: Opportunities, Risks, Principles, and Recommendations. *Minds Mach.* 2018;28(4):689-707.
  32. Grupo Independiente de Expertos de Alto Nivel sobre Inteligencia Artificial. *Directrices éticas para una IA fiable.* Comisión Europea; 2019.
  33. Morley J, Machado CCV, Burr C, Cowls J, Joshi I, Taddeo M, et al. The ethics of AI in health care: A mapping review. *Soc Sci Med.* 2020;260:113172.
  34. Mirbabaie M, Hofeditz L, Frick NRJ, Stieglitz S. Artificial intelligence in hospitals: providing a status quo of ethical considerations in academia to guide future research. *AI Soc.* 2022;37(4):1361-82.
  35. Litwin AH, Shafner L, Norton B, Akiyama MJ, Agyemang L, Guzman M, et al. Artificial Intelligence Platform Demonstrates High Adherence in Patients Receiving Fixed-Dose Ledipasvir and Sofosbuvir: A Pilot Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa290.
  36. UCSF Robotic Pharmacy Aims to Improve Patient Safety. *Patient Care.* 7 Mar 2011. [Citado 10 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.ucsf.edu/news/2011/03/9510/new-ucsf-robotic-pharmacy-aims-improve-patient-safety>
  37. Basile AO, Yahi A, Tatonetti NP. Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(9):624-35.

