

**Angel L. Martín de Francisco**

Catedrático de Nefrología Universidad de Cantabria

# ARTIFICIAL

La nueva inteligencia y su aplicación en Nefrología

**Victor Lorenzo Sellares**

**Juan Manuel López Gómez**

Editores Nefrología al Día



**NEFROLOGÍA**  
**AL DÍA**

# ARTIFICIAL

## La Nueva Inteligencia y su Aplicación en Nefrología

### **Ángel Luis Martín de Francisco Hernández**

Catedrático de Medicina por la Universidad de Cantabria

Editor Asociado de Nefrología al Día

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Valdecilla

Santander, Cantabria

### **Víctor Lorenzo Sellarés**

Editor Nefrología al Día

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias.

Santa Cruz de Tenerife

### **Juan Manuel López Gómez**

Editor Nefrología al Día

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario

Gregorio Marañón.

Madrid

## ÍNDICE

### **Introducción**

### **Innovación Tecnológica: La Inteligencia Artificial**

Aprendizaje Automático (Machine Learning)

Aprendizaje Profundo (Deep Learning) Redes Neuronales

### **La Inteligencia Artificial en Medicina**

### **Inteligencia Artificial y Chatbox en Medicina**

### **Big Data**

### **Inteligencia Artificial en la Imagen Medica**

### **Inteligencia Artificial en Radiología**

### **Inteligencia Artificial en Histopatología**

### **Medicina Personalizada y de Precisión**

### **Medicina Regenerativa**

Terapia Celular

Inmunoterapia

Terapia Celular Reparadora

Terapia Génica.

Ingeniería de Tejidos

Bioingeniería de Órganos Completos

### **Inteligencia Artificial y Descubrimiento de Medicamentos**

### **Salud Digital**

### **Robots Quirúrgicos**

### **Aplicaciones de la Nanotecnología en Medicina**

### **Envejecimiento y Medicina del Futuro**

### **Inteligencia Artificial y el Futuro de la Formación Medica**

### **Inteligencia Artificial en Nefrología. Proyecto Nefrología al Dia**

## INTRODUCCIÓN

El aumento de la esperanza de vida en los últimos 250 años (**Figura 1**) ha sido espectacular en todo el mundo, pero especialmente en el último siglo [1]. Muchos han sido los avances, pero algunos fueron determinantes inicialmente: saneamiento público, vacunas, mortalidad infantil, antibióticos, anestesia...etc. Desde la pandemia de gripe de 1918, los avances de la medicina moderna y las ciencias de la salud han sido también extraordinarias, particularmente en los últimos 70 años. Sin embargo, si el conocimiento científico se ha multiplicado por mil, la curación de enfermedades solo por cinco, lo cual revela la importancia de la investigación translacional.

Muchos de nosotros hemos vivido avances apasionantes en nuestra práctica médica. Señalando solo algunos espectaculares encontramos:

- 1954: Joseph Murray primer trasplante (renal)
- 1960 Belding Scribner, Wayne Quinton y David Dillard en la Universidad de Washington in Seattle realizaron la primera hemodiálisis en un paciente renal crónico que hasta ese momento fallecían irremediablemente.
- En 1964, el radiólogo estadounidense Charles

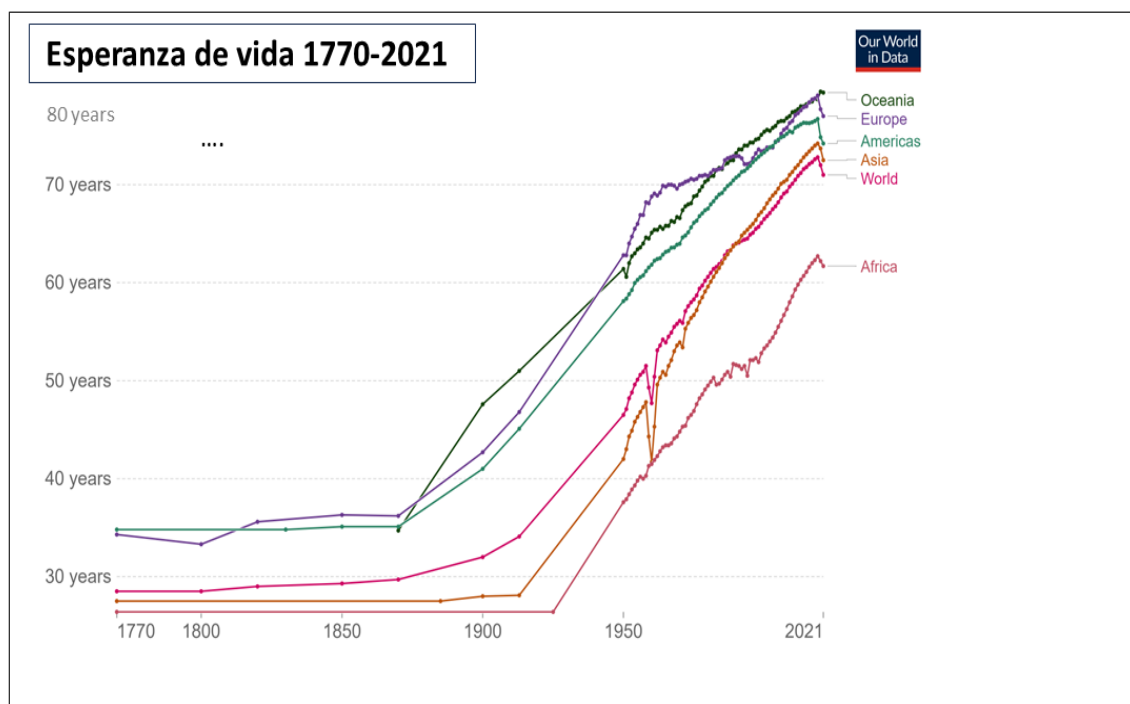
Dotter y Melvin Judkins, en la Universidad de Oregón, realizaron la primera angioplastia en las arterias de las piernas. En 1977, Andreas Roland Grüntzig, realizó la primera angioplastia coronaria con balón. No fue hasta 1994, con la aparición del stent montado sobre balón, que se generalizó su uso.

- Gracias a los estudios de los australianos Robin Warren en 1979 y Barry Marshall 1984 aislando el *Helicobacter Pylori* en mucosas de estómagos humanos y responsabilizándole de las gastritis y úlceras gastroduodenales se puso fin al tormento de la cirugía sobre la úlcera consiguiendo la curación con tratamiento antibiótico e inhibidores de la bomba de protones.

- En 2016 gracias a una mejor comprensión del ciclo vital del VHC y después de años de mejora se consiguió una erradicación prácticamente total del VHC con una respuesta viral sostenida y RNA indetectable a las 12 semanas con tratamientos antivirales a base de Sofosbuvir (SOF) /velpatasvir (VEL)/ voxilaprevir (VOX) durante 12 semanas.

Podríamos añadir muchos otros avances que han ido consolidando esta mejoría en la esperanza de vida, y a ellos nos iremos refiriendo en este artículo.

**Figura 1. Aumento de la esperanza de vida 1770 a 2021**



Entre ellos la secuenciación del genoma humano, la terapia génica, la medicina regenerativa, la medicina de precisión, las terapias inmunológicas en el cáncer, avances en neurociencia y en prevención de enfermedades cardiovasculares, telemedicina y salud digital, etc.

Vivimos pues una medicina moderna, pero la llegada de la Inteligencia Artificial (IA) en todos los campos de los que ya disfrutamos va a revolucionar el mundo de la Medicina del futuro. Los algoritmos de IA y aprendizaje automático están transformando la medicina en áreas como el diagnóstico de imágenes médicas, la interpretación de datos genéticos y el análisis de grandes conjuntos de datos clínicos. Y de ello vamos a ocuparnos, con la brevedad suficiente para poder hacerlo comprensible, pues cada apartado que vamos a comentar ocupa por sí solo cientos de publicaciones y personas dedicadas durante muchos años.

Al cierre de esta edición en Enero 2024 ha aparecido el primer número de una nueva revista New England Journal of Medicine (NEJM-AI) exclusivamente referida a publicaciones relacionadas o basadas con la inteligencia artificial. Las publicaciones van a ser un trabajo de equipos multidisciplinarios, reflejando la vitalidad en la intersección de la informática, la dinámica médico-paciente y la investigación biomédica. Pero que los modelos de lenguaje multimodal (LLM) puedan generar un artículo científico completo, que luego pueda enviarse, tal cual, para su publicación complica la documentación científica y atribución adecuada de la autoría de un texto y plantea el espectro de una posible avalancha de trabajos científicos de baja calidad que no fueron originados ni supervisados por un ser humano pero que, sin embargo, fueron enviados para publicación revisada por pares.

No obstante, los LLM pueden ayudar a los científicos a contextualizar su trabajo, democratizar el conocimiento, mejorar el análisis de datos y producir mejores resultados científicos. También pueden ayudar a los nativos no ingleses y a aquellos con dificultades lingüísticas a expresar sus ideas de manera más efectiva. Como tal, el uso de LLM podría ayudar a reducir la barrera del idioma para los científicos de todo el mundo y mejorar la calidad de la literatura científica.

Los LLM y tantos avances de inteligencia artificial pueden permitir y acelerar comportamientos tanto buenos como malos en campos como la ener-

gía nuclear y las computadoras hasta la investigación con células madre y la ingeniería genética y es casi seguro que el panorama cambiará dramáticamente en los próximos años. Así pues, entramos en una nueva fase en la que son muy necesarias la honestidad científica, conducta ética y una regulación muy precisa.

Veamos.



## INNOVACIÓN TECNOLÓGICA: LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)

### Definición

La IA es un término muy amplio, que combina la informática con sofisticados modelos matemáticos, lo que permite el desarrollo de complejos algoritmos capaces de simular la inteligencia humana en tareas tales como la resolución de problemas y el autoaprendizaje. La IA es una subdisciplina del campo de la informática que busca la creación de ordenadores que puedan imitar comportamientos inteligentes y que tengan también la capacidad de aprender de los datos. Se trata de aumentar la inteligencia humana y no de sustituirla.

Una de las aplicaciones más prometedoras de la IA es en los servicios sanitarios, donde la IA posee un gran potencial, que revolucionará los actuales protocolos de diagnóstico, así como la prevención y el control de enfermedades, mejorando notablemente la seguridad del paciente, así como la calidad asistencial [2]. La cada vez mayor accesibilidad a grandes volúmenes de datos está suscitando grandes expectativas en el campo de la IA y tiene un gran potencial para mejorar la atención médica y transformar la forma en que se diagnostican y tratan las enfermedades.

### Fuentes de información de la IA

La IA puede obtener información y datos de diversas fuentes, algunas de las cuales incluyen:

- Bases de datos: son una fuente común de información para la IA. Estas pueden contener datos estructurados, como números y s, o datos no estructurados, como texto o imágenes. Información de encuestas y estudios de mercado, estudios médicos y publicaciones, ensayos clínicos, datos meteorológicos y geoespaciales
- Sensores: son dispositivos que pueden capturar información del mundo real, como la temperatura, la humedad, la presión y la luz. Asimismo, cámaras y sistemas de vigilancia. Estos datos pueden ser utilizados por la IA para tomar decisiones o realizar tareas.
- Registros médicos electrónicos y otros datos de atención médica.
- Internet: la web es una gran fuente de informa-

ción para la IA. Los motores de búsqueda pueden rastrear la web para obtener datos, mientras que las redes sociales y las plataformas en línea también proporcionan información que puede ser utilizada por la IA.

- Dispositivos inteligentes: como teléfonos móviles y altavoces inteligentes, pueden recopilar datos sobre el comportamiento del usuario y el entorno. Asimismo, transcripciones de conversaciones y grabaciones de audio. Estos datos pueden ser utilizados por la IA para personalizar y mejorar la experiencia del usuario

### Subcategorías de la IA

Dentro del campo de la IA podemos encontrarnos diferentes subcategorías que responden a diferentes comportamientos inteligentes

- ROBOTICA: Capacidad de moverse y adaptarnos al entorno
- NLP: Natural Language processing: procesamiento natural del lenguaje. Capacidad de entender el lenguaje y generar lenguaje comprensible. La IA generativa (AGI) es un punto de inflexión en la humanidad, probablemente superior a lo que fue la llegada de la imprenta o la fisión nuclear. La AGI es un sistema computacional capaz de generar nuevo conocimiento científico y de realizar cualquier tarea humana. Por ejemplo: traducción de idioma, texto predictivo, chatbox tipo Chat-GPT, Bing, You, Bard, Grok ..etc
- VOZ: Capacidad de poder hablar: conversión de voz a texto y de texto a voz: Siri, Alexa.
- VISION: por ejemplo, reconocimiento facial.

### Tipos de aprendizaje de la IA

En la **Tabla 1** podemos ver los tipos de aprendizaje de la IA.

El aprendizaje automático (Machine Learning) y el aprendizaje profundo (Deep Learning) son dos subcampos de la IA que se utilizan para construir sistemas de software que pueden aprender y mejorar por sí mismos (**Figura 2**). La principal diferencia entre ambos radica en la forma en que se estructuran las redes neuronales y cómo se procesan los datos.

<b>Tabla 1. Tipos de aprendizaje de la IA</b>
<b>Aprendizaje automático (Machine Learning ML)</b>
Supervisado
No supervisado
Reforzado
<b>Aprendizaje profundo (Deep Learning DL)</b>

El aprendizaje automático (Machine Learning ML) utiliza informática, estadística, datos científicos y algoritmos matemáticos (regresión, clusterización, árboles de decisión...etc) para analizar datos estructurados y aprender a hacer predicciones y tomar decisiones basadas en ellos. Por lo general, estos algoritmos utilizan un conjunto de características basados en experiencias previas para el análisis de datos.

El aprendizaje profundo (Deep Learning DL) utiliza una red neuronal artificial de varias capas que puede aprender a identificar y reconocer patrones complejos en los datos sin experiencias previas. A diferencia del aprendizaje automático, en el aprendizaje profundo no es necesario que las características de los datos sean previamente definidas, ya que

la red neuronal es capaz de extraer automáticamente características relevantes y útiles de los datos.

Por tanto, el aprendizaje automático es una forma de enseñar a las máquinas cómo hacer cosas a partir de un conjunto de datos estructurados utilizando algoritmos matemáticos, mientras que el aprendizaje profundo utiliza redes neuronales profundas que están más evolucionadas para aprender de manera autónoma a partir de datos no estructurados y encontrar patrones complejos en ellos.

## Aprendizaje Automático (Machine Learning ML)

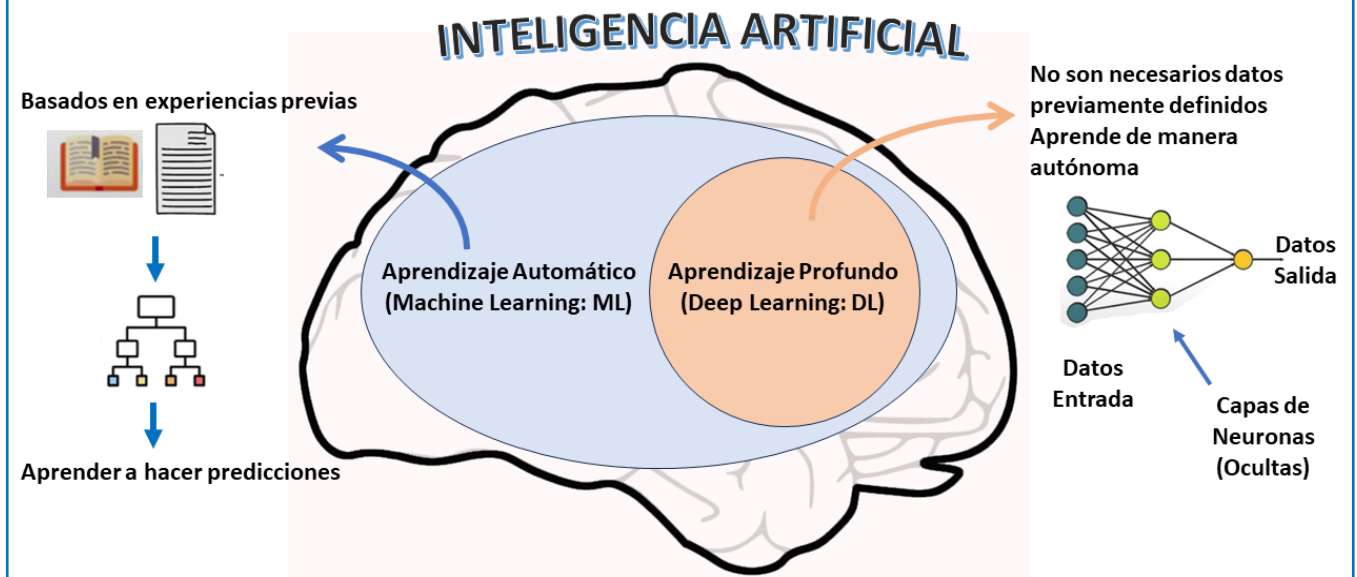
Hay tres tipos principales de aprendizaje automático:

- 1.- Supervisado

## Figura 2: INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Sistema que imita pensamientos y acciones humanas.

Consiste en 2 tipos de aprendizaje que pueden aprender y mejorar por sí mismos.



2.- No supervisado

3.- Reforzado.

Pongamos ejemplos de cada uno de ellos para comprenderlo mejor

## 1 - Aprendizaje automático supervisado (Figura 3)

El aprendizaje supervisado implica entrenar a un modelo utilizando un conjunto de datos etiquetados, es decir, con datos que ya tienen las respuestas correctas o las etiquetas asociadas a ellos, enseñamos al sistema los resultados que queremos obtener. Se disponen por tanto de datos de entrada y de salida. El objetivo es que el modelo aprenda a realizar predicciones precisas cuando se le presentan nuevos datos no etiquetados. Vamos a poner varios ejemplos

- Por ejemplo: supongamos que, para un número cualquiera, el 1, obtengo el número 2. Para el dos el 4, para el 4 el 8 y para el 8 el 16. Así, si le pregunto para el 10, ¿qué me responde? El 20. Es decir que entre las variables de entrada y de salida, el modelo ha conseguido encontrar que la relación existente es la de multiplicar la entrada  $\times 2$ ; al igual que nosotros mediante la observación somos capaces de generalizar nuestro conocimiento.

-Otro ejemplo de aprendizaje automático super-

visado es el correo spam. ¿Cuál es la relación en un correo electrónico entre spam y correo deseado ¿Qué patrones hacen que un correo sea o no sea spam? Solo hay que dar a un algoritmo muchos ejemplos de spam y correo deseado y cuál es su clasificación, y así, aprenderá a distinguirlos

- Y finalmente otro ejemplo es un conjunto de datos de imágenes de frutas. Cada imagen está etiquetada con el nombre de la fruta correspondiente (manzana, naranja o plátano). Se trata de entrenar un modelo de aprendizaje automático para reconocer automáticamente las frutas en nuevas imágenes. En este caso, el conjunto de datos de entrenamiento constaría de imágenes etiquetadas y el modelo aprendería a asociar ciertas características visuales con cada tipo de fruta, como color, forma, tamaño, textura. Una vez entrenado, el modelo podría tomar una nueva imagen de una fruta y predecir si es una manzana, una naranja o un plátano.

## 2.- Aprendizaje automático no supervisado (Figura 4)

Solo disponemos de datos de entrada porque no enseñamos al sistema los resultados que queremos obtener. No tenemos datos etiquetados y necesitamos encontrar los patrones existentes en un conjunto de datos dado. Los modelos no aprenden a partir

**Figura 3: APRENDIZAJE AUTOMÁTICO (ML) SUPERVISADO**

Disponemos de datos de entrada que ya tienen las respuestas o etiquetas asociadas

1 → 2

2 → 4

4 → 8

8 → 16

10 → ?

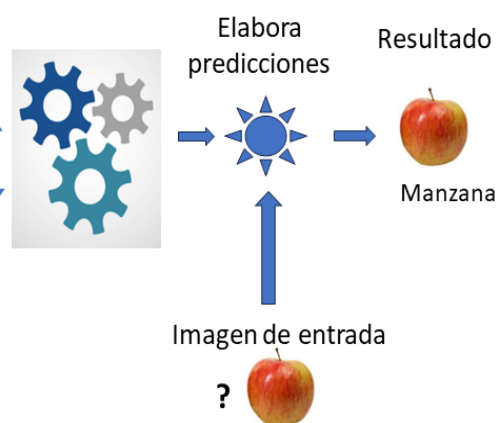
↓

20

El modelo encuentra la relación: multiplicar por 2 el dato de entrada



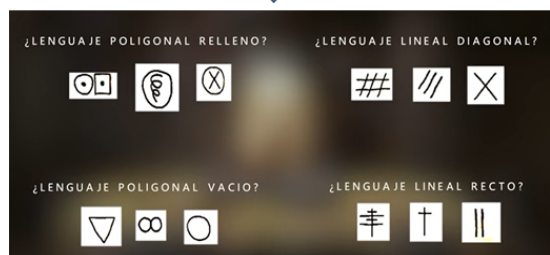
El modelo aprende a asociar ciertas características visuales para reconocer automáticamente las frutas en nuevas imágenes





## Figura 4: APRENDIZAJE AUTOMÁTICO (ML) NO SUPERVISADO

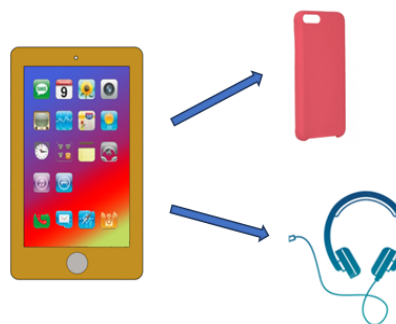
No hay etiquetas, el modelo busca patrones de similitud en un conjunto de datos. No hay datos de entrenamiento



Utiliza un algoritmo de agrupamiento: relaciones entre variables.

Agrupar a los clientes en diferentes grupos en función de sus similitudes.

Ej: El que compra un teléfono móvil también puede interesarle un algún accesorio



de los llamados datos de entrenamiento. Son los propios modelos sin supervisión los que encuentran los patrones subyacentes (clusters) en los datos a analizar.

Veamos algunos ejemplos

- Imaginemos un pergamino con diferentes dibujos que desconocemos su significado. El modelo los agrupa según patrones de similitud como: imágenes lineales diagonales, circulares, cuadradas, vacías, rectas, ...etc

- Otro ejemplo son las recomendaciones que hacen las plataformas de streaming y comercio electrónico utilizando algoritmos de filtrado colaborativo y técnicas de aprendizaje no supervisado para recomendar películas, series, música o productos a los usuarios. Estos algoritmos encuentran patrones en los comportamientos de visualización o compra de los usuarios y sugieren contenido que otros usuarios con preferencias similares también han disfrutado. Es decir, que quien compra por ejemplo unas gafas de sol también compraría crema protectora o sombrero.

### 3.- Aprendizaje reforzado

Los algoritmos de aprendizaje por refuerzo se utilizan para aprender a través de prueba y error e involucran transmitir retroalimentación al algoritmo después de que este haya generado sus salidas. Como ejemplo, un algoritmo podría recibir retroali-

mentación de la respuesta del paciente al tratamiento generado por un algoritmo ML y ajustar el plan de tratamiento en consecuencia para lograr el mejor resultado posible. Lo mismo un robot de limpieza en una habitación o la conducción autónoma de un coche. Obviamente la toma de decisiones médicas es mucho más compleja y está sujeta a regulaciones éticas y legales.

### Aprendizaje Profundo (Deep Learning)

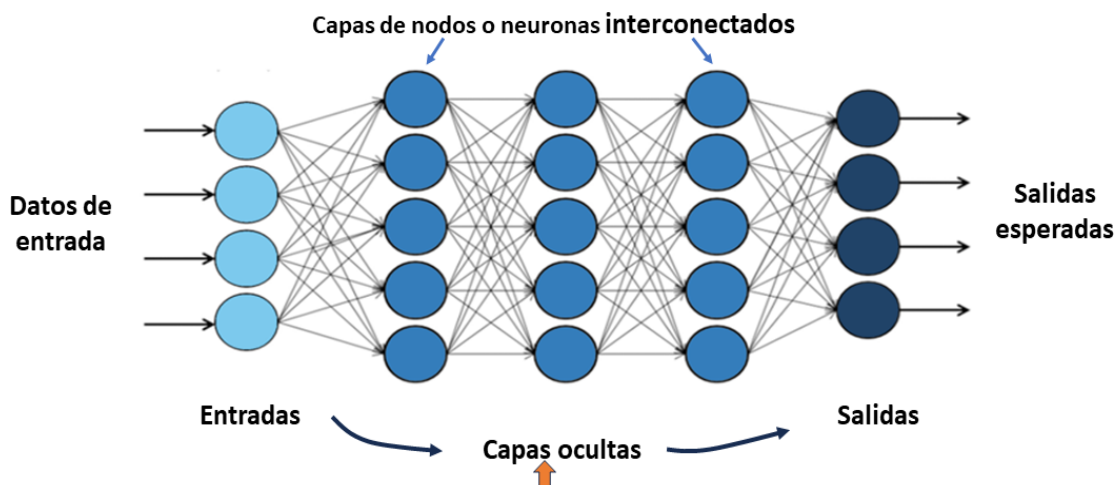
El deep learning, o aprendizaje profundo, es una rama de la IA que se basa en la construcción y entrenamiento de redes neuronales artificiales para aprender y realizar tareas específicas. Las redes neuronales son modelos computacionales inspirados en el funcionamiento del cerebro humano (**Figura 5**).

En el contexto del deep learning, las redes neuronales consisten en capas de nodos interconectados llamados neuronas. Cada neurona recibe entradas, realiza cálculos y produce una salida. Estas salidas se transmiten a través de las conexiones a otras neuronas, y así sucesivamente, hasta obtener una salida final.

La característica distintiva del deep learning es que estas redes neuronales tienen múltiples capas ocultas entre la capa de entrada y la capa de salida. Estas capas ocultas permiten que la red pueda aprender características y patrones complejos de los datos de entrada de manera automática.

**Figura 5. APRENDIZAJE PROFUNDO (DL)**

Red neuronal artificial que consiste en nodos o neuronas (*puntos de conexión en internet que reciben y emiten información*). Son modelos computacionales inspirados en el funcionamiento del cerebro humano.



Permiten que la red pueda aprender características y patrones complejos de datos de entrada de manera automática.

**Una vez entrenada, la red neuronal puede realizar predicciones o clasificar nuevos datos de entrada sin la necesidad de programación explícita**

El proceso de entrenamiento en deep learning implica proporcionar a la red neuronal una gran cantidad de datos de entrada junto con las salidas esperadas correspondientes. Por ejemplo, entrada de miles de mamografías con cáncer y sin cáncer y la salida cáncer sí o cáncer no. Durante el entrenamiento, la red ajusta los pesos y las conexiones entre las neuronas para encontrar patrones y representaciones útiles en los datos. Esto se logra mediante el uso de algoritmos de optimización, como el descenso de gradiente, que ajustan los parámetros de la red para minimizar la diferencia entre las salidas predichas y las salidas reales.

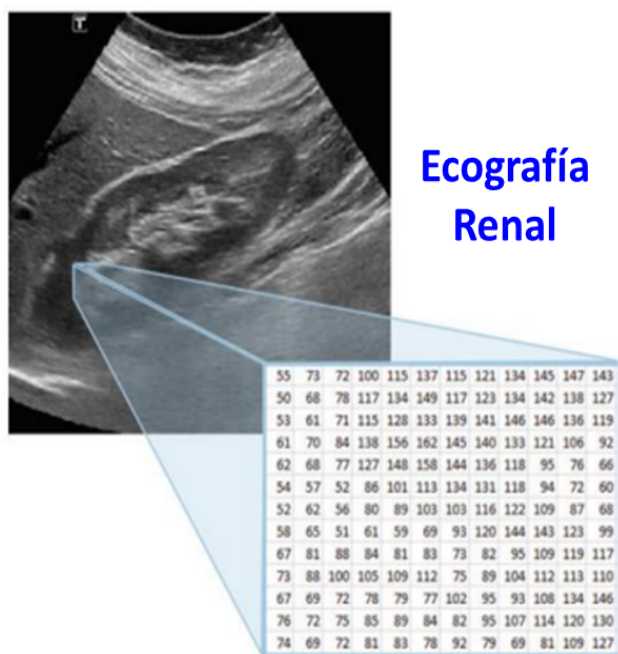
Una vez entrenada, la red neuronal puede realizar predicciones o clasificar nuevos datos de entrada sin la necesidad de programación explícita. Esto significa que puede reconocer patrones complejos, extraer características relevantes y tomar decisiones basadas en los datos que ha aprendido durante el entrenamiento.

Una imagen digital consta de un conjunto de puntos denominados píxeles, y estos píxeles a su vez se corresponden a una serie de números que definen el color, el brillo, el contraste..., En el caso de la imagen médica digital, como por ejemplo la radiografía simple o la ecografía, el dato que necesitamos es el valor del brillo, cuyo intervalo es desde el 0, que

nos daría el negro puro, hasta el 255, que es el blanco puro (Figura 6).

En una red neuronal, la capa de entrada toma las señales de entrada y las pasa a la siguiente capa. Se aplican varios pesos dentro de los nodos de las capas ocultas. Los pesos definen la importancia de una característica en la predicción del valor objetivo. Por ejemplo, un solo nodo puede tomar los datos de entrada y multiplicarlos por un valor de peso asignado, luego agregar un sesgo antes de pasar los datos a la siguiente capa ( $\text{entrada} \times \text{peso} + \text{sesgo} = \text{salida}$ ). Cada neurona recibe el valor de la neurona anterior. Este valor se multiplica por el valor de peso. Este peso será mayor cuanto más ayude a la decisión final de la neurona, es decir según la importancia que tenga para definir pongamos el cáncer o lo que queramos entrenar. Estos pesos en los enlaces pueden incrementar o inhibir el estado de activación de las neuronas adyacentes. Estos pesos en los enlaces pueden incrementar o inhibir el estado de activación de las neuronas adyacentes. La capa final de la red neuronal, la capa de salida, utiliza las entradas de las capas ocultas para producir la salida deseada. Cuando un modelo de aprendizaje profundo está aprendiendo, simplemente está actualizando los pesos a través de una función de optimización. A través de estas transformaciones, la máquina

**Figura 6. Comparación entre la visión humana y la visión artificial**



Una imagen digital consta de un conjunto de puntos (**pixeles**) que se corresponden con una serie de números que definen el color, el brillo, el contraste... En el caso de la imagen médica digital, el dato que necesitamos es el valor del brillo, cuyo intervalo es desde el 0 (negro puro) hasta el 255 (blanco puro).

aprenderá funciones complejas. Para tareas de clasificación, las capas de representación amplifican aspectos de la entrada que son importantes para la discriminación y suprimen variaciones irrelevantes. Esto ayuda al sistema a comprender las complejas tareas de percepción con la máxima precisión. El aprendizaje profundo requiere muchos más datos que un algoritmo ML tradicional para funcionar correctamente [3].

### **Ejemplo básico de Aprendizaje profundo (DL).**

Veamos un ejemplo de clasificación de imágenes. Supongamos que queremos construir un modelo que pueda distinguir entre perros y gatos en imágenes. Primero, se recopila un gran conjunto de imágenes de perros y gatos, etiquetando cada imagen como “perro” o “gato”. Luego, entrenas una red neuronal profunda utilizando estas imágenes y sus etiquetas correspondientes.

Durante el entrenamiento, la red analizará los patrones visuales pixcells de las imágenes y aprenderá a distinguir las características distintivas de los perros y los gatos. Después de muchas interacciones de entrenamiento, la red ajustará sus pesos y conexiones para mejorar su capacidad de clasificación.

Una vez que la red esté entrenada, puedes alimen-

tarle con una nueva imagen de un perro o un gato, y la red podrá predecir con una alta precisión si la imagen es de un perro o un gato, basándose en los patrones que ha aprendido durante el entrenamiento.

### **Ejemplo de entrenamiento de una red neuronal para detección del cáncer de mama**

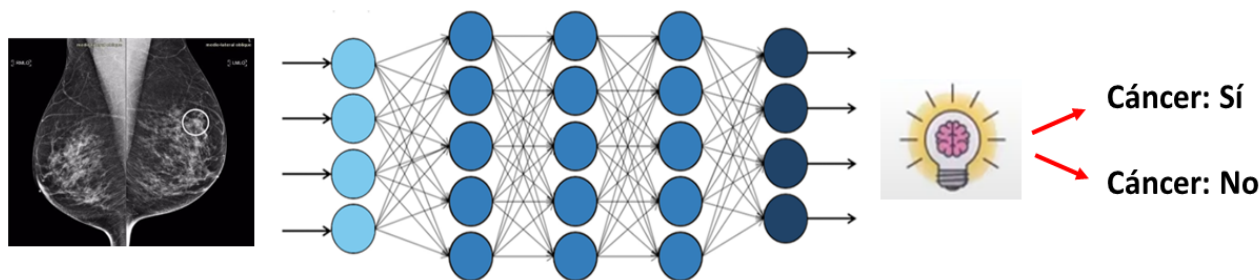
El proceso suele ser el siguiente: el algoritmo debe alimentarse de miles, sino millones, de imágenes y aprender a detectar diferencias entre los tejidos. Al igual que en el caso de los ordenadores que reconocen imágenes de perros y gatos. Si el algoritmo comete un error, el investigador lo nota y ajusta el código.

En la (Figura 7) resumimos los pasos de cómo se entrena una red neuronal. En el caso de cáncer de mama podemos sintetizarlo así:

1. Recopilación de datos: Se recopila un conjunto de datos de pacientes con información relevante para el diagnóstico del cáncer de mama. Esto puede incluir datos demográficos, antecedentes familiares, resultados de pruebas de laboratorio y características de las imágenes mamográficas.

2. Preprocesamiento de datos: Los datos recopilados se procesan y se preparan para el entrenamiento

**Figura 7. Como entrenar una red neuronal para detectar el cáncer de mama**



1.- Recopilación de datos de Ca de mama (epidemiológicos, clínicos, laboratorio y mamografías)

2.- Preprocesamiento de datos (limpieza, codificación ..etc)

3.- Diseño de una red neuronal convolucional capaz de procesar y analizar imágenes

4.- División de datos en dos conjuntos principales: de entrenamiento y de prueba.

5.- **Entrenamiento: se presentan miles de imágenes etiquetadas: cáncer sí y cáncer no. Ajuste de pesos y "bias".**

Aprende a reconocer patrones característicos de las imágenes que indican la presencia de cáncer de mama

6.- Evaluación del rendimiento: Validación y despliegue

de la red neuronal. Esto implica la limpieza de los datos, la normalización y la codificación adecuada de las variables para que puedan ser utilizadas por la red.

3. Diseño de la red neuronal: Se elige una arquitectura de red neuronal adecuada para el problema en cuestión. En este caso, se puede utilizar una red neuronal convolucional (CNN) que sea capaz de procesar y analizar imágenes médicas.

4. División de datos: El conjunto de datos se divide en dos conjuntos principales: un conjunto de entrenamiento y un conjunto de prueba. El conjunto de entrenamiento se utilizará para entrenar la red neuronal, mientras que el conjunto de prueba se utilizará para evaluar su rendimiento.

5. Entrenamiento de la red neuronal: Se utiliza el conjunto de entrenamiento para ajustar los parámetros de la red neuronal. Durante el entrenamiento, se presentan las imágenes mamográficas y las correspondientes etiquetas de cáncer o no cáncer a la red. La red ajusta sus pesos y sesgos internos a medida que se le presentan más ejemplos y aprende a reconocer patrones característicos de las imágenes que indican la presencia de cáncer de mama.

6. Evaluación del rendimiento: Una vez finalizado el entrenamiento, se utiliza el conjunto de prueba para evaluar el rendimiento de la red neuronal. Se

analiza la precisión de las predicciones de la red en relación con las etiquetas verdaderas del conjunto de prueba. Si el rendimiento no es satisfactorio, se pueden ajustar los hiperparámetros de la red o modificar su arquitectura para mejorar los resultados.

7. Validación y despliegue: Después de evaluar y validar el rendimiento de la red neuronal, se puede utilizar en la práctica clínica real para ayudar en el diagnóstico del cáncer de mama. La red entrenada tomará imágenes mamográficas como entrada y producirá una predicción de cáncer o no cáncer como salida.



## LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN MEDICINA

Hoy en día, la IA se puede encontrar en todas partes: en nuestros automóviles, nuestros teléfonos inteligentes e incluso en nuestros entornos de trabajo. La IA tiene muchas áreas de aplicación, incluso en el sector de la salud. La IA cambiará la interacción entre médicos y pacientes, pero la mayoría de los pacientes ni siquiera sabrán que está involucrada. La IA ayudará a aumentar la productividad, la precisión del diagnóstico y la calidad general de la atención. La mejor IA evolucionará de manera invisible con y dentro del continuo de atención existente. Hoy en día, los hospitales almacenan cientos de millones de imágenes digitales, y su número crece a medida que los escáneres de imágenes, como las resonancias magnéticas y las tomografías computarizadas, capturan cada vez mejor, partes del cuerpo cada vez más delgadas, y las imágenes en 3D y 4D se vuelven la norma. Simplemente no hay forma de que los humanos puedan convertir tantos datos en información útil. Los algoritmos permiten automatizar algunas de las tareas más tediosas y brindan información para mejorar la toma de decisiones.

### Aplicaciones y ejemplos de la IA en Medicina

- Diagnóstico de enfermedades: La IA puede analizar grandes cantidades de datos clínicos, como imágenes médicas, resultados de pruebas de laboratorio y registros médicos electrónicos, para ayudar en el diagnóstico de enfermedades. Por ejemplo, los sistemas de IA pueden ayudar a identificar patrones en las imágenes de resonancia magnética que indiquen la presencia de cáncer de mama.

- Medicina personalizada: La IA puede analizar los datos genéticos, biomarcadores y otros datos clínicos de un paciente para desarrollar planes de tratamiento personalizados. Por ejemplo, los sistemas de IA pueden ayudar a identificar qué pacientes son más propensos a responder a la inmunoterapia en el cáncer de pulmón.

- Medicina Regenerativa: reparación y regeneración de tejidos y órganos dañados o enfermos, con el objetivo de restaurar la función y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

- Monitorización de pacientes: La IA puede analizar datos en tiempo real de monitores de signos vitales, sensores y otros dispositivos médicos para

detectar cambios en el estado de salud de un paciente. Por ejemplo, los sistemas de IA pueden ayudar a detectar signos tempranos de insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca.

- Descubrimiento de medicamentos: La IA puede ayudar a identificar nuevos objetivos terapéuticos y a acelerar el proceso de descubrimiento de medicamentos. Por ejemplo, los sistemas de IA pueden analizar grandes bases de datos para identificar compuestos que se unen a una proteína diana específica en el cáncer.

- Robots quirúrgicos: La IA puede controlar robots quirúrgicos para realizar procedimientos quirúrgicos precisos y menos invasivos. Por ejemplo, los robots quirúrgicos pueden ayudar a realizar cirugías de próstata con mayor precisión y menos efectos secundarios

- Nanotecnología: Manipulación y control de materiales a nivel nanométrico (millonésimas de milímetro). En medicina, la nanotecnología se utiliza para diseñar y construir estructuras y dispositivos muy pequeños.

- Realidad virtual y educación médica  
Iremos viendo estas aplicaciones

### Inteligencia Artificial y Chatbox en Medicina

La IA está transformando el diagnóstico en Medicina. Los algoritmos de aprendizaje automático analizan las imágenes médicas para detectar patrones y anomalías tanto en radiología como en histopatología (ver más adelante). También datos clínicos y de laboratorio encontrando correlaciones y prediciendo diagnósticos con identificación temprana de las enfermedades, lo que puede mejorar las tasas de éxito de los tratamientos. Y asimismo, el estudio de datos genómicos en enfermedades hereditarias. Es preciso, no obstante, unas bases regulatorias tanto de privacidad de los pacientes como de responsabilidad en los avances técnicos y en la toma de decisiones médicas asistidas por IA.

### Uno de los avances más relevantes en IA es la IA generativa (AGI).

Un Chatbot es un programa informático que utiliza IA y procesamiento del lenguaje natural para comprender preguntas y automatizar sus respues-



tas, simulando la conversación humana [4]. La tecnología Chatbot está ahora en casi todas partes, desde el servicio al cliente hasta los servicios virtuales de asistencia personal [5]. Con los poderosos ordenadores disponibles hoy en día, los modelos de lenguaje tienen cientos de miles de millones de parámetros, que se pueden utilizar para generar textos nuevos. Esta habilidad, combinada con una cantidad casi infinita de datos disponibles (Internet) con los que entrenar la red, significa que los modelos de lenguaje pueden hacer cada vez más, como lo demuestra el Chat Generative Pre-trained Transformer previamente entrenado o ChatGPT [6]. La nueva generación de chatbots puede ofrecer respuestas a preguntas clave, que podrían ayudar en el diagnóstico diferencial. Los datos utilizados para entrenar a ChatGPT provienen de diversas fuentes, como libros, artículos de noticias, sitios web, conversaciones y otros textos en línea.

Un estudio evaluó el acierto de ChatGPT-3 en el examen de licencia médica de los Estados Unidos (USMLE). El USMLE es un conjunto de tres pruebas estandarizadas de conocimiento de nivel experto, que se requieren para obtener la licencia médica en Estados Unidos. Encontraron que ChatGPT3 funcionó en o cerca del umbral de aprobación del

60% de exactitud. Sorprendentemente, ChatGPT3 pudo lograr este resultado sin especial entrenamiento humano. Además, ChatGPT mostró un razonamiento comprensible y conocimientos clínicos válidos [7].

Chat GPT-4 es capaz de transcribir las notas clínicas de un facultativo y elaborar un informe médico con un lenguaje preciso y entendible para el paciente. Puede organizar pruebas diagnósticas e, incluso, solicitarlas él mismo, y puede aplicarse en investigación, en educación sanitaria, en prevención, o utilizarse como gestor de las listas de espera quirúrgica, por ejemplo, priorizando a aquellos que precisan de cirugía preferente. También podemos solicitarle ayuda con un trabajo científico que estemos elaborando, porque el sistema nos lo puede corregir o traducir, así como ordenar nuestra bibliografía, reduciéndonos tiempo y esfuerzo. Este sistema ha demostrado su capacidad para aprobar el USMLE [8]. Finalmente, Med-PaLM 2, de Google logra una precisión del 85,4 % en las preguntas del USMLE [9] (**Figura 8**).

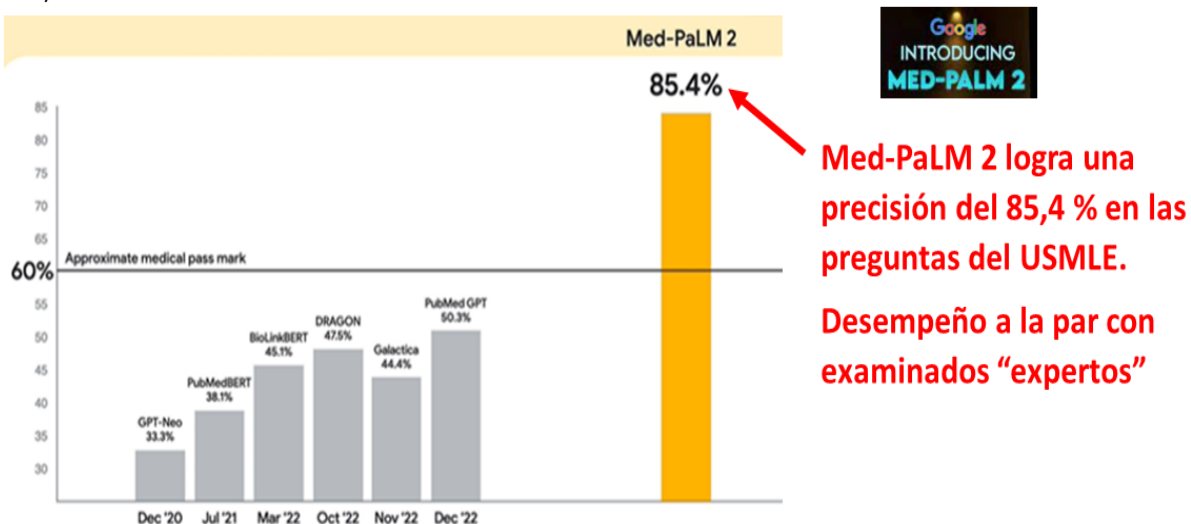
En marzo de 2023, Nuance y Microsoft presentaron DAX Express que combina IA conversacional y ambiental con las funciones avanzadas de GPT-4 [10]. Esta tecnología permite capturar la conver-

**Figura 8. Resultados con Chatbots del examen médico USMLE (Licencia Médica de USA)**

**Chatbot:** programas informáticos que combinan IA + Procesamiento del lenguaje natural.

ChatGPT: Aplicación de IA especializada en el diálogo

**Med-PaLM:** desarrollado por Google para proporcionar respuestas de alta calidad a preguntas médicas. Primer sistema de IA en superar la marca de aprobado del Examen de licencia médica de EE. UU. (USMLE).



sación entre el médico y el paciente, ya sea en la consulta o por telemedicina, y generar automáticamente un borrador de nota clínica en cuestión de segundos. El médico solo tiene que revisar y completar el documento. Este se integra en el historial electrónico del paciente. Es la primera aplicación de documentación clínica totalmente automatizada por IA para el sector sanitario. El proyecto permite:

- Registrar y ordenar diagnósticos y tratamientos sin notas, pantallas ni teclados
- Generar notas clínicas precisas (coordinación con otros especialistas)
- Reducción de carga administrativa
- Utilizar bases de conocimiento médico integradas, protocolos...etc.
- Facilitar la investigación clínica

## ¿Cómo funciona el CHAT GPT?

Hemos preguntado a CHAT GPT cómo es capaz de generar respuestas comprensibles a las preguntas y de donde obtiene los datos. Y esta ha sido su respuesta [11]:

El Chat GPT, o Generative Pre-trained Transformer, es un tipo de IA que utiliza una red neuronal para procesar y generar texto. Funciona de la siguiente manera:

**Preentrenamiento:** Antes de ser utilizado en conversaciones en tiempo real, el modelo GPT es entrenado en grandes cantidades de texto de diferentes fuentes, como libros, artículos y sitios web. Durante este proceso, el modelo aprende a entender el lenguaje y a predecir la siguiente palabra en una oración dada su comprensión del contexto.

**Procesamiento del texto de entrada:** Cuando proporcionas una consulta o una pregunta, el modelo analiza y procesa cada palabra y su relación con las palabras circundantes. Utiliza técnicas avanzadas de procesamiento del lenguaje natural para comprender la semántica y el contexto de la consulta.

**Generación de respuesta:** Después de comprender la entrada, el modelo utiliza su conocimiento previo para predecir y generar una respuesta coherente y relevante. La respuesta se forma en función de patrones y estructuras lingüísticas aprendidas durante el entrenamiento, y el modelo intenta generar una respuesta que sea apropiada y contextualmente relevante.

**Optimización del texto de salida:** Antes de proporcionar la respuesta final, el modelo verifica y

ajusta la coherencia y la gramática de la respuesta generada. Esto implica asegurarse de que la respuesta sea lógica, coherente y esté bien redactada.

**Entrega de la respuesta:** Finalmente, el modelo proporciona la respuesta generada en función de la entrada original, intentando proporcionar una solución completa y comprensible.

## ¿Cuáles son los mayores peligros/preocupaciones éticas del uso de ChatGPT en Medicina?

En general, el uso de ChatGPT en Medicina ofrece muchas oportunidades emocionantes, pero también plantea importantes desafíos éticos y de seguridad [12]. Es importante abordar estos desafíos de manera proactiva para garantizar que el uso de ChatGPT en la atención médica sea seguro, justo y beneficioso para los pacientes.

Preguntando a ChatGPT3 [13] cuales son en su consideración esos peligros nos resume así:

1. Privacidad y seguridad de los datos: El uso de ChatGPT en Medicina puede involucrar el manejo de información médica sensible, como historiales médicos, registros de diagnóstico y otras formas de datos de salud privados. Es crucial garantizar que esta información esté protegida adecuadamente y que se cumplan los estándares de privacidad y seguridad de los datos.

2. Sesgo y discriminación: Como modelo entrenado en grandes cantidades de datos, ChatGPT puede reflejar y amplificar los prejuicios y estereotipos presentes en los datos de entrenamiento. Esto puede llevar a respuestas inexactas, incompletas o incluso perjudiciales para ciertos grupos de pacientes. Es importante garantizar que ChatGPT sea entrenado y utilizado de manera justa y equitativa, sin perpetuar o amplificar la discriminación existente.

3. Responsabilidad y responsabilidad legal: Cuando se usa ChatGPT en el diagnóstico o tratamiento de pacientes, es importante que los médicos y otros profesionales de la salud sean responsables de las decisiones y acciones que toman en función de la información proporcionada por el modelo. Esto puede plantear cuestiones legales y de responsabilidad en caso de que las decisiones médicas resulten en daño o perjuicio para los pacientes.

4. Confianza y comprensión: Los pacientes pueden confiar demasiado en las respuestas proporcionadas por ChatGPT, sin comprender completamente

te la base de las recomendaciones y el proceso de toma de decisiones detrás de ellas. Es importante garantizar que los pacientes comprendan adecuadamente la información proporcionada por ChatGPT y que se fomente una relación sólida y clara entre el paciente y el médico.

5. Falta de regulación y estándares claros también es una preocupación importante en relación con el uso de ChatGPT en medicina. En muchos casos, no hay pautas o regulaciones específicas que se apliquen al uso de modelos de lenguaje en la atención médica, lo que puede dar lugar a prácticas inconsistentes y potencialmente peligrosas.

La falta de regulación también puede dificultar la evaluación y comparación de diferentes modelos de lenguaje, lo que hace difícil determinar cuáles son los modelos más precisos, confiables y seguros para su uso en la atención médica. Además, los estándares y regulaciones claros también son importantes para garantizar que los modelos de lenguaje se desarrollen y utilicen de manera ética y responsable.

Por lo tanto, es importante que los reguladores y las autoridades de salud trabajen para establecer pautas claras y estándares de calidad para el uso de modelos de lenguaje en la atención médica. Esto puede incluir el establecimiento de estándares para la recopilación y uso de datos, la evaluación de la precisión y seguridad de los modelos de lenguaje, y la implementación de prácticas y políticas éticas para garantizar que los modelos se utilicen de manera justa y equitativa.

## Aplicaciones potenciales en el día a día del uso de Chat-GPT en Medicina

El chat GPT tiene varias aplicaciones potenciales en el día a día de un médico, que pueden ayudar en la toma de decisiones clínicas, la educación de los pacientes y la gestión de la carga de trabajo. Algunos ejemplos de casos de uso de utilización seleccionados por Chat GPT 3 son:

1.-Asistencia en la toma de decisiones clínicas:

-Diagnóstico diferencial: Un médico puede utilizar el chat GPT para generar una lista inicial de posibles diagnósticos en función de los síntomas y la historia clínica proporcionada por el paciente.

-Revisión de literatura: El médico puede solicitar al chat GPT que resuma los últimos estudios médicos relevantes sobre un tema específico para estar al día con las últimas investigaciones.

Ejemplo: “¿Cuáles son las últimas investigaciones sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2?”

2.-Educación de pacientes:

-Explicación de condiciones médicas: El médico puede generar descripciones fáciles de entender sobre condiciones médicas, procedimientos o tratamientos para compartir con los pacientes.

Ejemplo: “Explicame en términos sencillos qué es la hipertensión y cómo puedo controlarla.”

-Consejos de salud: Proporcionar recomendaciones generales sobre la dieta, el ejercicio y el estilo de vida saludable.

Ejemplo: “¿Cuáles son algunos consejos para mantener un corazón saludable?”

3.-Documentación médica y notas clínicas:

-Transcripción de notas clínicas: El chat GPT puede ayudar a los médicos a transcribir notas clínicas dictadas durante las consultas.

Ejemplo: “Por favor, transcribe las notas de la consulta de hoy con el paciente X.”

4.-Resolución de dudas rápidas:

-Respuestas a preguntas frecuentes: Los médicos pueden utilizar el chat GPT para obtener respuestas rápidas a preguntas comunes sobre medicamentos, dosis recomendadas, interacciones medicamentosas, etc.

Ejemplo: “¿Cuál es la dosis recomendada de ibuprofeno para un adulto?”

5.-Planificación de la atención al paciente:

Generación de planes de tratamiento preliminares: Ayuda en la creación de planes de tratamiento iniciales antes de la consulta con el paciente.

Ejemplo: “Crea un plan de tratamiento inicial para un paciente con diabetes tipo 1 recién diagnosticado.”

6.- Investigación clínica:

Análisis de datos médicos: El chat GPT puede ayudar a analizar datos clínicos, identificar tendencias y generar informes preliminares [14].

Ejemplo: “Analiza los datos de los pacientes en el último ensayo clínico y resalta las tendencias más relevantes”.

7.-Gestión del tiempo:

Gestión de citas y recordatorios: El chat GPT puede ayudar a programar citas, enviar recordatorios a pacientes y gestionar la agenda del médico.

Ejemplo: “Programa una cita con el paciente Y para la próxima semana y envía un recordatorio.”

## ¿Cuáles son los mejores proyectos más allá de CHATGPT de IA en Medicina?

En breve, este listado estará lógicamente incompleto, pero se trata de incluir la idea de un mundo en crecimiento explosivo [15]

**BARD** de Google (actualizado a 2022) Bard es un gran modelo de lenguaje (LLM) desarrollado por Google AI. Es un modelo de aprendizaje automático entrenado en un conjunto de datos masivo de texto y código. Bard puede generar texto, traducir idiomas, escribir diferentes tipos de contenido creativo y responder a tus preguntas de forma informativa.

**BING CHAT GPT 4** de Microsoft no es “solo” un modelo de lenguaje por IA, sino también un modelo visual. Entre sus posibilidades está la de identificar objetos concretos dentro de una foto con muchos elementos visuales. Y tiene algunas otras ventajas como mayor precisión.

**GROK**, es el chatbot de inteligencia artificial desarrollado por Elon Musk. Grok está diseñado para ser un chatbot “rebelde”, que no se limita a proporcionar respuestas simples o obvias. No está aún en funcionamiento

**DALL·E 2; DALL·E 3.** A través de lenguaje natural, es posible indicarle qué queremos que nos dibuje, y la IA creará una imagen única basada en la descripción que le hayamos dado. Está basada en GPT-3[16].

**HUMATA:** Resume un artículo y responde a las preguntas. Genera información detallada para informes, documentos y una variedad de tareas al instante [17].

**WIX:** diseño de tu página web [18].

**REVOICER:** convertir en voz o video una clase o conferencia [19].

**SYNTHESIA:** convierte tu texto en video con más de 120 idiomas o diapositivas [20].

**BEAUTIFUL.AI:** hace una presentación de un proyecto de investigación [21].

**MEDREAL:** es un asistente que graba la voz en la consulta, integra datos y exploraciones y gestión administrativa [22].

## **Gemini: la nueva IA multimodal de Google**

Se trata de un sistema que es capaz de “trabajar, combinar y entender distintos tipos y distintos formatos de información”, desde texto o imágenes

hasta trabajar con audio, video o lenguajes de código. Esta primera versión de Gemini llegará en tres tamaños diferentes, bautizados, de menor a mayor, como Nano, Pro y Ultra. Gemini es un modelo de lenguaje y ChatGPT una aplicación conversacional creada sobre otro modelo de lenguaje, GPT-4 o GPT-3.5 dependiendo de la versión de ChatGPT que se considere (de pago o gratuita, respectivamente). En el caso de Google, el equivalente de ChatGPT es Bard, que hasta ahora usaba el modelo de lenguaje PaLM, pero que desde diciembre de 2023 para consultas en inglés, opera con una versión adaptada de Gemini.

Gemini se ha probado en medio centenar de materias (historia, medicina, ...) y ha demostrado ser tan buena como los mejores expertos humanos en dichas materias. La prueba que mide esto se llama MMLU (comprensión masiva del lenguaje multitarea), un examen que ha superado con el 90,04% de la nota. GPT-4 consiguió un 86%. En GSM8K, un examen matemático de un nivel similar al escolar, ha obtenido un 94,4% frente al 92% del modelo de OpenAI. MATH, un test matemático que exige tener capacidades avanzadas de geometría o álgebra, ha resultado algo más complejo y Gemini obtuvo un 53,2% de puntuación, mientras que GPT-4 logró un 52,9%.

Según se recoge en la memoria técnica, la versión Ultra ha mejorado los resultados y ha superado a todos sus rivales en 30 de las 32 pruebas de referencia. Cuando se habla de todos los rivales, se habla también de GPT-4, el desarrollo más avanzado que OpenAI ha puesto en circulación hasta la fecha. También hay que señalar que el modelo intermedio obtiene calificaciones más bajas, más en línea con las logradas por GPT-3.5

Gemini no viene a sustituir productos como Bard, el chatbot que la compañía presentó en mayo 2023 para competir con ChatGPT. Gemini viene a ser el cerebro de estos productos. El chatbot, por ejemplo, empezará a utilizar la versión Pro (la de tamaño intermedio) de este nuevo modelo de lenguaje. El cambio ya se ha realizado en la versión de habla inglesa y en 2024 ocurrirá con las versiones de esta herramienta en otros idiomas.



## BIG DATA

En nuestros días, es un hecho incuestionable la ingente cantidad de información que se genera cada segundo en nuestro planeta. Dicha información puede ser estructurada, semiestructurada o no estructurada. También puede aportar enorme valor a cualquier entidad o puede suponer un consumo excesivo de recursos humanos, informáticos, etc. El análisis inteligente (y la mayoría de las veces en tiempo real) de este tipo de información está empezando a ser un requisito innegable para la supervivencia de muchas empresas y organizaciones. Como consecuencia de ello han surgido en los últimos años términos de nuevo cuño como big data, Mapreduce, Hadoop o computación en la nube. Así, la demanda de los llamados “científicos de datos” está creciendo exponencialmente.

Big data es un término que se refiere a la gestión y análisis de grandes cantidades de datos, tanto estructurados como no estructurados, que son generados a diario a través de diversas fuentes como redes sociales, sensores, transacciones en línea, registros médicos, entre otros.

El concepto de big data se basa en las características de los datos, las cuales se conocen como las 3 V: Volumen (gran cantidad de datos), Variedad (diversidad de formatos y tipos de datos) y Velocidad (alta velocidad de producción y transmisión de datos).

La gestión y análisis de big data es posible gracias al uso de tecnologías y herramientas como la computación en la nube, la IA y el aprendizaje automático, entre otros. El objetivo del análisis de big data es encontrar patrones, tendencias y relaciones en los datos que permitan tomar decisiones más informadas y precisas.

Big Data son datos de gran tamaño y alta complejidad. El concepto de big data incluye un conjunto de técnicas utilizadas para recolectar, almacenar, analizar y administrar ese inmenso volumen de datos que está más allá de la capacidad de las herramientas tradicionales de administración de datos [23].

Hay muchos tipos y estructuras de datos que se pueden usar en IA. Los algoritmos pueden aprender de los datos estructurados, que son datos que se adhieren a un modelo predefinido y, por lo tanto, están listos para analizar. Los datos estructurados se ajustan a un formato tabular con una relación en-

tre las diferentes filas y columnas. Los archivos de Excel son ejemplos comunes de datos estructurados con filas y columnas estructuradas que se pueden ordenar.

Los datos de entrenamiento también pueden no estar estructurados y la información no tiene un modelo de datos predefinido o no está organizada de una manera predefinida. La información no estructurada puede contener fotografías (p. ej., imágenes de tomografía computarizada, imágenes de rayos X, imágenes de patología, etc.), videos, archivos de audio o texto (p. ej., registro médico, hoja de datos, etc.). Las máquinas no pueden leer textos e imágenes. Los datos de entrada deben transformarse o codificarse en números. Estos números se presentarán como vectores y matrices, de modo que puedan usarse para entrenar e implementar los modelos. Por ejemplo, en ML, una imagen se considera un conjunto de píxeles.

El uso de big data ha transformado muchos campos, incluyendo la medicina, el marketing, la seguridad cibernética, la ciencia de datos, entre otros. El Proyecto del Genoma Humano (PGH) es uno de los mayores proyectos de big data en la historia de la medicina. El objetivo principal era secuenciar el genoma humano completo, lo que implicó analizar 3.2 mil millones de pares de bases de ADN. Este proyecto ayudó a los científicos a comprender mejor la relación entre los genes y las enfermedades humanas

### Big Data y estudios en Medicina

Esta tecnología ha cambiado radicalmente la forma en la que se realizan las investigaciones científicas en áreas como los estudios epidemiológicos y la genética, puesto que permite analizar la incidencia de una enfermedad o la eficacia de un fármaco en poblaciones enteras de forma mucho más eficaz y rápida.

En los estudios epidemiológicos muchas veces se construye una gran base de datos a partir de datos recolectados de manera individual en el área administrativa, obteniéndose así una gran variedad de datos. Estos datos deben pasar un control de calidad para ser incluidos en la base, pues de no ser así podrían cometerse sesgos en la medición de las variables que se desean evaluar. Es así que, la gran



cantidad de información que nos brinda los Big Data permitiría aceptar datos de diversas fuentes que luego podrán ser procesados [24].

Por otro lado, el aumento en el volumen de datos implica que también se necesitará de pruebas de medición más rigurosas, pues si bien los resultados obtenidos en los estudios pueden resultar estadísticamente significativos, también habrá que tener en consideración su relevancia clínica. Es así que, con el advenimiento de una era tecnológica que permite la generación de datos en tiempo real, se pueden desarrollar aplicaciones que permitan detectar epidemias de manera oportuna, y esto gracias al análisis de la prevalencia e incidencia de los datos generados acerca de determinada enfermedad. La reciente pandemia del Covid ha sido un ejemplo de aplicación Big Data en la obtención de análisis epidemiológicos [25], que en muchos casos implican a millones de personas [26].

## LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA IMÁGEN MÉDICA

Las máquinas se entrenan con mayor frecuencia utilizando técnicas de aprendizaje supervisado. Por ejemplo, en el caso de imágenes médicas, la máquina procesará miles de imágenes que ya han sido interpretadas. Al analizar estos datos, la máquina puede definir modelos que luego puede usar para interpretar algunos de los elementos por sí misma.

En los últimos 10 años de investigación en imágenes médicas, la cantidad de datos de imágenes ha crecido exponencialmente. Esto ha aumentado la carga para los médicos a la hora de procesar las imágenes. Necesitan leer imágenes con mayor eficiencia y al mismo tiempo mantener la misma o mejor precisión. Al mismo tiempo, afortunadamente, la potencia computacional también ha crecido exponencialmente. Estos desafíos y oportunidades han formado la base perfecta para que la IA florezca en la investigación de imágenes médicas.

La capacidad de la IA para leer imágenes médicas se basa en el desarrollo de algoritmos y técnicas de aprendizaje automático, especialmente en el campo del aprendizaje profundo o redes neuronales convolucionales (CNN).

### Proceso de lectura de imágenes médicas por parte de la Inteligencia Artificial

**Preprocesamiento de la imagen** para mejorar su calidad y resaltar características relevantes. Esto puede incluir tareas como el ajuste de contraste, la eliminación de ruido y la normalización de la imagen.

**Extracción de características:** La IA utiliza algoritmos para identificar patrones y características específicas en la imagen. En el contexto de las imágenes médicas, estas características pueden incluir formas, texturas, intensidad de pixel, contornos y patrones que son importantes para el diagnóstico de enfermedades o condiciones médicas.

**Aprendizaje y entrenamiento:** Se utilizan conjuntos de datos de imágenes médicas previamente etiquetadas para entrenar al algoritmo. Durante el entrenamiento, la red neuronal aprende a asociar ciertos patrones visuales con diagnósticos específicos, lo que le permite reconocer y clasificar patologías o anomalías en las imágenes.

**Detección y análisis:** Una vez entrenada, la IA

puede realizar tareas como detección de tumores, identificación de lesiones, segmentación de órganos y tejidos, entre otras. Al analizar la imagen, la IA puede resaltar áreas problemáticas y proporcionar información relevante para que los médicos realicen un diagnóstico más preciso y rápido.

**Interpretación y generación de informes:** La IA puede generar informes detallados sobre las observaciones realizadas en la imagen, lo que puede ayudar a los médicos a tomar decisiones más informadas y a planificar tratamientos más efectivos.

**Validación clínica:** Es crucial realizar una validación clínica exhaustiva de los resultados proporcionados por la IA para garantizar su precisión y fiabilidad. Esta validación se realiza comparando los resultados de la IA con diagnósticos realizados por médicos expertos y evaluando la capacidad de la IA para mejorar la precisión del diagnóstico y el tratamiento.

### Extracción de características de imágenes médicas por parte de la inteligencia artificial

La IA utiliza algoritmos para identificar patrones y características específicas en la imagen. En el contexto de las imágenes médicas, estas características pueden incluir formas, texturas, contornos y patrones que son importantes para el diagnóstico de enfermedades o condiciones médicas.

**1. Texturas anómalas:** Identificación de regiones con texturas diferentes o anormales en comparación con el tejido circundante.

**2. Formas irregulares:** Detección de áreas con formas irregulares que podrían indicar la presencia de un tumor en comparación con la estructura normal del cerebro.

**3. Cambios en la intensidad del píxel:** Diferenciación de áreas con cambios significativos en la intensidad del píxel, lo que podría indicar la presencia de una masa o crecimiento anormal.

## LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN RADIOLOGÍA

La IA es vital para enfrentar el desafío de la “lluvia de datos” en el cuidado de la salud, y las imágenes médicas son un lugar lógico para que la IA demuestre su valía. Para hacerlo, el hombre y la máquina deben trabajar juntos, y los radiólogos deben darse cuenta de que sus roles se transformarán. Los algoritmos permiten automatizar algunas de las tareas más tediosas y brindan información para mejorar la toma de decisiones lo que le permite automatizar los procedimientos y procesos de rutina. Así los médicos pueden concentrarse en los pacientes más complejos y en estado crítico y diagnosticar y tratar la enfermedad de manera más eficiente y efectiva. Los sistemas de imágenes médicas impulsados por IA pueden producir escaneos que ayudan a los radiólogos a identificar patrones y ayudarlos a tratar a los pacientes con afecciones emergentes o graves más rápidamente. El uso de la IA en Radiología es muy prometedor en la interpretación de imágenes en radiografías simples, ecografías, TAC, y RM. El objetivo: una atención más precisa y de calidad.

La FDA ya ha aprobado más de 200 productos de IA comerciales, pero aún hay que resolver importantes obstáculos antes de su generalización.

### Funciones de la IA que ayudan a los radiólogos

Los algoritmos de IA radiológica sirven para una serie de funciones de análisis de imágenes para ayudar a los radiólogos [27] como:

- Triage del flujo de trabajo: señalar y comunicar sospechas hallazgos positivos, que incluyen, entre otros, hemorragia intracraneal, oclusión de gran vaso intracraneal, neumotórax y embolia pulmonar
- Detección, localización y clasificación de condiciones como nódulos pulmonares y anomalías mamarias.
- Diagnóstico y mejora de la imagen incluida la reconstrucción de imágenes y la mitigación del ruido de la imagen.
- Cuantificación: Los algoritmos de cuantificación realizan segmentación y mediciones de estructuras anatómicas o anomalías como medir densidad mamaria, identificar estructuras anatómicas en el cerebro, cuantificar el flujo cardíaco, y evaluar la densidad del tejido pulmonar local.

Hay prometedores avances en ampliación de las

capacidades interpretativas más allá de los expertos humanos. Por ejemplo, los algoritmos pueden predecir con precisión los resultados clínicos sobre la base de datos de TAC en casos de lesión cerebral traumática [28] y cáncer [29]. Además, los biomarcadores de imágenes derivados de la IA pueden ayudar a determinar rápidamente y evaluar objetivamente estructuras y procesos patológicos relacionados con la composición corporal, tales como densidad mineral ósea, grasa visceral y grasa hepática, que se puede utilizar para predecir futuros eventos adversos [30].

Investigaciones recientes han demostrado que las puntuaciones de calcio en las arterias coronarias en TAC se pueden determinar mediante IA en ecografía cardíaca sin exposición a la radiación [31].

### Radiómica


Recordemos que las ciencias ómicas son un conjunto de disciplinas científicas que estudian los componentes moleculares de los seres vivos, como el ADN, las proteínas, los lípidos y los metabolitos, y cómo interactúan entre sí. Estas disciplinas incluyen la genómica, la proteómica, la lipidómica, la transcriptómica, la metabolómica, la metagenómica y la epigenómica (**Figura 9**). La genómica se enfoca en el estudio del genoma completo de un organismo, mientras que la proteómica se enfoca en el estudio de todas las proteínas presentes en una célula o tejido. La lipidómica se enfoca en el estudio de los lípidos, mientras que la transcriptómica se enfoca en el estudio de los ARN mensajeros. La metabolómica se enfoca en el estudio de todos los metabolitos presentes en una célula o tejido, mientras que la metagenómica se enfoca en el estudio del material genético presente en una comunidad microbiana. Por último, la epigenómica se enfoca en el estudio de las modificaciones químicas que ocurren en el ADN y que pueden afectar la expresión génica [32].

Pues bien, la Radiómica [33] es una ciencia ómica que extrae, por medio de algoritmos computacionales, parámetros cuantitativos en las imágenes médicas para detectar y medir aquellas características inapreciables a la observación directa, llamadas “características radiómicas”, con el objetivo de asociarlas a estados fisiológicos concretos.

## Figura 9. Ciencias Ómicas

Disciplinas científicas que estudian los componentes moleculares de los seres vivos

Genómica: Genes, ADN 

Proteómica: Proteínas 

Transcriptómica: ARN 

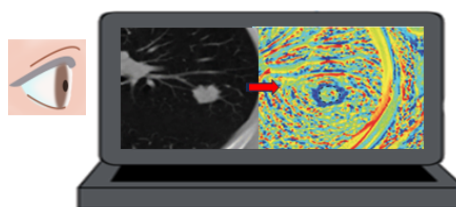
Metabolómica: Metabolitos 

Epigenómica: Expresión génica 

**Radiómica: Imágenes** 

**Nueva Ciencia en rápida evolución:**

**Algoritmos computacionales aplicados a las imágenes médicas detectan lesiones no visibles al ojo humano, pudiendo predecir la evolución de patologías**



Gracias a su capacidad de analizar grandes cantidades de datos, la radiómica constituye una fuente de información muy relevante de cara a profundizar en el conocimiento de la diversidad biológica y funcional de los tejidos, la heterogeneidad de los fenómenos patológicos y sobre la evolución previsible de las enfermedades.

Por ejemplo cuando estudiamos un tumor pancreático con un TAC, además de que el radiólogo informe de su tamaño y resecabilidad, los estudios de radiómica sobre estas imágenes nos van a decir con mayor precisión si el paciente es susceptible o no de cirugía de rescate, si va a desarrollar una recidiva a corto plazo o metástasis en los próximos tres meses.

Este tipo de información resulta inalcanzable al ojo del radiólogo, por lo que la combinación de la lectura radiológica clásica con esta nueva información radiómica “oculta”, que nos da información para estimar eventos que le van a suceder al paciente, contribuye a una mayor precisión y personalización del manejo de los pacientes y al diseño del abordaje terapéutico más adecuado.

Esta ciencia ómica se presenta como una herramienta de apoyo en la investigación y en la práctica clínica. Ofrece múltiples aplicaciones en áreas como la oncología, las enfermedades reumatológicas

o las neurodegenerativas. Por ejemplo, a través de las imágenes del hígado y del tumor podemos saber si se va a desarrollar a corto plazo metástasis hepáticas. Así, permite ver cambios muy sutiles en la imagen que se relacionan con los nichos premetastásicos, incluso puede detectar alteraciones antes de que las lesiones sean evidentes macroscópicamente para el radiólogo, y eso cambia enormemente la estadificación de los pacientes. También permite analizar la heterogeneidad de las lesiones. Los radiólogos ven el tamaño, la forma y estructura de las lesiones, pero no reconocen que dentro de ellas hay agrupaciones de células que tienen características de muy diferente agresividad.

La radiómica ofrece la oportunidad de obtener una mayor cantidad de información a partir de las imágenes médicas contribuyendo al desarrollo de aplicaciones para el diagnóstico y predicción de riesgo de eventos, de soporte en la toma de decisiones y en el seguimiento de tratamientos, o incluso de diagnóstico complementario mediante la identificación de diferentes fenotipos en los pacientes y su estratificación frente a un tratamiento.

La radiómica resulta útil en la optimización de la investigación clínica ya que puede emplearse, por ejemplo, en el reanálisis de las imágenes de los ensayos clínicos para detectar sesgos metodológicos

cos, como puede ser una incorrecta selección de los pacientes; o emplearse a modo de herramienta predictiva de eventos clínicos como la aparición de metástasis a posteriori. Asimismo, puede aportar información más fidedigna que la obtenida con otros procedimientos como la biopsia, en la que la muestra de estudio es muy reducida y no siempre representa la totalidad del tejido o lesión. La biopsia puede no ser suficiente a la hora de seleccionar a los mejores candidatos para la administración de un fármaco dirigido o muy específico porque muestre solo una parte del tumor o porque haya tumores metastásicos donde la metástasis ya no tiene la misma expresión que el tumor primario [34].

## **El Futuro: Inteligencia Artificial generalista en Radiología**

Se trata de ir más allá que la propia interpretación de la imagen y avanzar en lo que hace un especialista en Radiología: interpretar la imagen en el contexto clínico y evolutivo con imágenes previas para dar un diagnóstico y recomendaciones de manejo [35][36].

Estos modelos generalistas pueden producir informes radiológicos completos que contienen hallazgos interpretativos y descriptivos derivados de diversas fuentes, como imágenes, contexto clínico e imágenes previas. Estos futuros modelos serán capaces de procesar imágenes, datos, voz y textos médicos y generar resultados como explicaciones de texto libre, recomendaciones habladas y anotaciones de imágenes que reflejen un razonamiento médico avanzado [27].

Por ejemplo, dada una imagen médica e información clínica, el modelo producirá un informe radiológico completo para el radiólogo, un informe amigable para el paciente fácil de entender con descripciones en el idioma preferido para el paciente, recomendaciones respecto al enfoque de una cirugía y pruebas de seguimiento basadas en evidencia para el médico de atención primaria.

## **Problemas por resolver en la aplicación generalizada de la Inteligencia Artificial en Radiología**

Rajpurkar y cols [27] señalan claramente algunos aspectos importantes que impiden la aplicación generalizada

- En Radiología, surge una pregunta crítica: ¿fun-

cionarán para todos los pacientes? Las aplicaciones de IA específicas a menudo no son probadas fuera del entorno en el que fueron validados e incluso sistemas de IA que reciben la aprobación de la FDA rara vez se prueban de forma prospectiva en múltiples entornos clínicos. De esta forma la interpretación puede ser distinta dependiendo del tipo de pacientes, prácticas clínicas o sistemas de salud diferentes a aquellos donde el modelo fue entrenado.

- Muy pocos ensayos aleatorios controlados han demostrado la seguridad y efectividad de los algoritmos de IA existentes en radiología y falta la evaluación de la IA en el mundo real de manera que los sistemas pueden representar un riesgo sustancial para los pacientes y médicos

Por tanto, es necesario avanzar en esta generalización. Ello requerirá una colaboración efectiva entre el clínico y la IA, una revisión por pares de los productos de AI comerciales y controles post-comercialización sobre los datos en el mundo real, actualización del modelo según cambios en práctica clínica y feedback de los radiólogos clínicos.

## **Efectos positivos de la Inteligencia Artificial**

- Mejora de la eficiencia: automatizar tareas repetitivas, como la clasificación de imágenes y la medición de estructuras anatómicas. Esto permitiría que los radiólogos se centren en las tareas más complejas y de mayor valor, como el diagnóstico y la interpretación de imágenes.

- Aumento de la precisión: identificar patrones sutiles en las imágenes que pueden ser difíciles de detectar para los radiólogos. Además, la IA puede ayudar a reducir el error humano al proporcionar una segunda opinión a los radiólogos.

- Reducción de costos: automatizar tareas y reducir la necesidad de contratar más personal para realizar tareas específicas. Además, la IA puede ayudar a reducir los costos de los servicios de salud al identificar y tratar a los pacientes de manera más eficiente.

- Mejora en la atención al paciente: proporcionar una atención más rápida y precisa. La IA puede ayudar a identificar enfermedades en etapas tempranas y proporcionar un diagnóstico más rápido, lo que puede mejorar los resultados del tratamiento.

- Desarrollo de nuevas tecnologías: para mejorar la imagen médica y la interpretación de imágenes.



Esto podría incluir el desarrollo de nuevas técnicas de imagen, la mejora de la calidad de las imágenes y el desarrollo de nuevos algoritmos para interpretarlas.

## **Estudios recientes sobre la aplicación de la Inteligencia Artificial en Cáncer y otros**

El resultado preliminar de un estudio sueco realizado en 80.000 mujeres sanas que participaron en el cribado poblacional de cáncer de mama entre abril de 2021 y julio de 2022 fue publicado en agosto de 2023. Las mamografías de detección con IA dieron como resultado una tasa de detección de cáncer similar en comparación con la lectura doble estándar, con una carga de trabajo de lectura de pantalla sustancialmente menor. Los autores concluyen que el uso de la IA para analizar las mamografías es seguro y reduce casi a la mitad la carga de trabajo de los radiólogos [37].

Estos resultados preliminares del estudio sueco abren la puerta a incorporar la IA como una herramienta de ayuda en la interpretación de las mamografías. Los investigadores recuerdan que, si bien las autoridades europeas recomiendan el análisis de las mamografías con la doble lectura por parte de dos radiólogos, eso implica “una gran carga de trabajo para los especialistas y puede aumentar potencialmente los falsos positivos”, también inciden en que “además, a pesar de la lectura doble, algunos cánceres pueden pasarse por alto y diagnosticarse como cánceres de intervalo. Estas herramientas de IA se usan como un soporte de detección en el que destaca hallazgos sospechosos en las imágenes” y eso puede ayudar al radiólogo a detectar más cánceres que podrían haberse pasado por alto.

Mc Kinney y cols [38] estudian un gran conjunto de datos representativos del Reino Unido y de los EE. UU. Muestran una reducción absoluta del 5,7 % y 1,2 % (EE. UU. y Reino Unido) en los falsos positivos y del 9,4 % y 2,7 % en los falsos negativos. Evidencian la capacidad del sistema para generalizarse desde el Reino Unido a los EE.UU. En un estudio independiente de seis radiólogos, el sistema de IA superó a todos los lectores humanos: el área bajo la curva (AUC-ROC) para el sistema de IA fue mayor que el AUC-ROC del radiólogo promedio por un margen absoluto del 11,5%. Realizan una simulación en la que el sistema de IA participó en el

proceso de doble lectura que se utiliza en el Reino Unido y concluyen que el sistema de IA mantuvo un rendimiento no inferior y redujo la carga de trabajo del segundo lector en un 88 %.

Una excelente revisión reciente sobre IA en Radiología incluye los conocimientos clave, el potencial transformador y el camino futuro de la intrincada relación entre la IA y las imágenes médicas. Dado que la IA desempeña un papel fundamental en la radiología moderna, ofrece una gran cantidad de ventajas, como una mayor precisión diagnóstica, eficiencia del flujo de trabajo y atención personalizada al paciente. Estos avances, que incluyen herramientas para la partición y categorización de imágenes, diagnóstico asistido por computadora y herramientas innovadoras de diagnóstico y pronóstico impulsadas por la radiómica y el análisis predictivo, presagian un potencial prometedor para mejorar los resultados de los pacientes. Sin embargo, los autores señalan que aún quedan por abordar los desafíos relacionados con la privacidad de los datos, la seguridad y la naturaleza de “caja negra” de los modelos de IA. A pesar de estos obstáculos, avanzan un futuro prometedor con nuevos algoritmos y arquitecturas que amplían el alcance del análisis de imágenes médicas. Se necesita una sinergia esencial entre los radiólogos y los investigadores de IA para fomentar la investigación interdisciplinaria y unir la academia y la industria. Esta necesidad también se extiende a la preparación de los profesionales de la salud para un panorama infundido por la IA y a la evolución del papel de los radiólogos en la era de la IA. Aprovechar el potencial de la IA para redefinir la radiología implica no sólo una dedicación inquebrantable a la innovación y el desarrollo de algoritmos avanzados, sino también fomentar la colaboración entre radiólogos, investigadores de IA, pacientes y responsables políticos. Estos esfuerzos conjuntos deben tener como objetivo satisfacer las necesidades clínicas, traducir la investigación en aplicaciones prácticas y garantizar el despliegue ético de la IA, priorizando siempre la seguridad, la privacidad y la dignidad del paciente [39].

## **¿Remplazará la Inteligencia Artificial a los radiólogos?**

La Radiología es el campo médico con el mayor número de iniciativas de IA, pero esta no reemplazará al radiólogo [40] [41].

Es seguro que el trabajo creativo de los radiólogos será necesario en el futuro para resolver problemas complejos y supervisar los procesos de diagnóstico. La IA definitivamente se convertirá en parte de su rutina diaria para diagnosticar casos más simples y asumir tareas repetitivas. Un cambio visible para hacer la vida de los radiólogos más fácil es la automatización. Dado que los radiólogos necesitan revisar cada vez más imágenes cada día, resulta inevitable que parte de su trabajo pueda automatizarse. Cuando podemos entrenar algoritmos para detectar muchos tipos de anomalías basándose en imágenes radiológicas, ¿por qué no dejaríamos que hagan el trabajo que requiere mucho tiempo para que los radiólogos dediquen su valioso enfoque a los problemas más difíciles? La IA tendrá un impacto positivo en el trabajo de los radiólogos, ya que no sólo serán vistos como intérpretes de imágenes, sino que también liderarán el proceso de validación del algoritmo y aportarán su experiencia en el abordaje clínico global de los pacientes, obteniendo mayor relevancia y visibilidad.

Quizás la IA podrá reemplazar a los radiólogos que no estén formados en IA. Los radiólogos formados podrán beneficiarse de los efectos positivos de la IA en radiología [42] [43].

## INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN HISTOPATOLOGÍA

El primer avance fue la digitalización que permitía enviar a través de la red de Internet consultas a centros especializados en el mundo y otras posibilidades. Además, permitía la consulta en línea y la colaboración de expertos de todo el mundo, lo que puede aumentar la precisión de los diagnósticos.

En el contexto de la práctica clínica, la automatización de tareas repetitivas que consumen mucho tiempo, como el análisis de muestras de tejido obtenidas mediante biopsia y extirpación de ganglios linfáticos, puede tener un enorme impacto en la optimización de la carga de trabajo clínica de los patólogos. Se toman grandes cantidades de muestras de tejido de la mama, el colon y el cuello uterino como consecuencia de los programas de detección poblacional, y durante la cirugía se resecan un gran número de ganglios linfáticos por paciente, lo que da lugar a que los patólogos revisen un gran número de preparaciones (en su mayoría negativos). En estas situaciones, los algoritmos de IA podrían señalar regiones o imágenes sospechosas para su inspección o, en el futuro, evaluar casos de forma autónoma.

La IA en la patología digital está basada en la adquisición de imágenes digitales de alta resolución en muestras de tejido, que luego se analizan mediante software especializado y se comparan con bases de datos de imágenes histológicas previas. A medida que los algoritmos de análisis de imágenes y las tecnologías de IA avanzan, se espera que la precisión en el diagnóstico mediante patología digital mejore significativamente [44].

Los patólogos están interesados en la IA para mejorar la precisión del diagnóstico, la imparcialidad y minimizar la carga de trabajo combinada con el tiempo consumido, lo que afecta la precisión de la decisión tomada. Lamentablemente existen ciertos obstáculos que superar relacionados con los resultados de IA, como la aplicabilidad y validación de algoritmos y tecnologías computacionales, además de capacitar a patólogos y médicos para el uso de estas máquinas y su disposición a aceptar los resultados

### Tecnología de estudio de la Inteligencia Artificial en Histopatología

Como vimos anteriormente el aprendizaje automático (ML) se refiere a los sistemas que aprenden cosas basándose en experiencias previas y propor-

cionan datos definidos para tomar la decisión adecuada. Por el contrario, el aprendizaje profundo (DL) se relaciona con máquinas que pueden pensar como cerebros humanos utilizando redes neuronales artificiales. DL es más fácil de usar que ML y tiene mayor precisión, ya que es adecuado para un gran conjunto de datos y no es necesario ingresar características definidas ya que el rendimiento mejora con más datos y práctica.

En el campo de la histopatología, se han utilizado algoritmos de aprendizaje profundo desarrollados que funcionan de manera similar a los patólogos capacitados para tareas como la detección y clasificación de tumores. Los modelos DL tienen numerosas ventajas en el campo de la histopatología, incluida la capacidad de trabajar con datos no estructurados y generar nuevas características de alta calidad a partir de conjuntos de datos sin intervención humana, lo que mejora la precisión del diagnóstico y conduce a la optimización del protocolo de tratamiento.

Las características visuales extraídas por humanos deben traducirse a formas numéricas para algoritmos informáticos. Una preparación de cristal histopatológico completo digitalizado a resolución microscópica como representación digital tiene un promedio de 1,6 mil millones de píxeles.

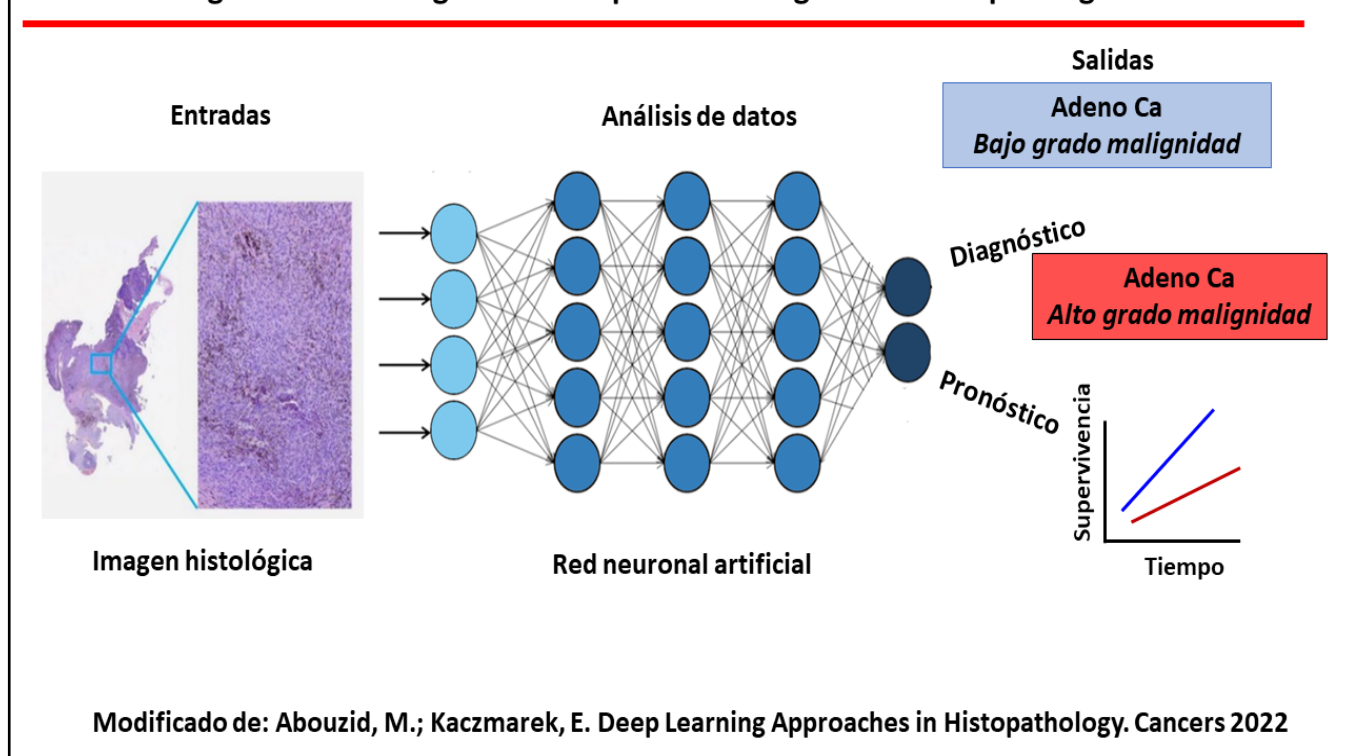
En la (Figura 10) podemos ver una visión general del proceso de aprendizaje profundo en patología. Hemos de considerar que las características visuales extraídas por humanos deben traducirse a formas numéricas para algoritmos informáticos. En primer lugar, las imágenes de cristales originales. Luego, el proceso de análisis en curso de redes neuronales artificiales (RNA). Finalmente, el resultado del diagnóstico o pronóstico se basa en la clasificación y características seleccionadas [45].

### Entrenamiento de red neuronal para análisis histológicos. Cáncer de próstata como ejemplo

El proceso de entrenamiento de una red neuronal en histopatología es similar a todas las redes neuronales, como hemos visto anteriormente con la radiología

1. Recopilación de datos: Se recopila un conjunto de muestras histopatológicas de próstata, que incluyen imágenes de tejido obtenidas a través de biop-

**Figura 10. Tecnología de la IA aplicada al diagnóstico histopatológico**



sias o cirugías. Cada muestra debe estar asociada con un diagnóstico confirmado de cáncer de próstata, junto con información clínica relevante.

2. Preprocesamiento de datos: Se procesan las imágenes histopatológicas para extraer características relevantes. Esto puede incluir el ajuste de contraste, la normalización de la intensidad de las imágenes y la segmentación de regiones de interés (como las áreas cancerosas).

3. Diseño de la red neuronal: Se selecciona una arquitectura adecuada para el problema en cuestión. En este caso, una red neuronal convolucional (CNN) que sea capaz de aprender características visuales (pixcells) importantes en las imágenes histopatológicas.

4. División de datos: El conjunto de datos se divide en un conjunto de entrenamiento y un conjunto de prueba. El conjunto de entrenamiento se utilizará para ajustar los parámetros de la red neuronal, mientras que el conjunto de prueba se utilizará para evaluar su rendimiento.

5. Entrenamiento de la red neuronal: Se utiliza el conjunto de entrenamiento para entrenar la red neuronal. Las imágenes histopatológicas se presentan a la red, junto con las etiquetas de diagnóstico correspondientes. La red ajusta sus pesos internos y aprende a reconocer patrones que indiquen la pre-

sencia de cáncer de próstata en las imágenes.

6. Evaluación del rendimiento: Una vez finalizado el entrenamiento, se utiliza el conjunto de prueba para evaluar el rendimiento de la red neuronal. Se analiza la precisión de las predicciones de la red en comparación con los diagnósticos reales de las muestras. Se pueden utilizar métricas como la sensibilidad, especificidad y precisión para evaluar el rendimiento del modelo.

7. Validación y despliegue: Después de validar el rendimiento de la red neuronal, se puede utilizar en la práctica clínica para ayudar en el diagnóstico histopatológico del cáncer de próstata. La red entrenada tomará imágenes histopatológicas como entrada y producirá una predicción de cáncer o no cáncer como salida.

## Evolución de la Inteligencia Artificial en Histopatología

Los pasos iniciales se centraron únicamente en el análisis en pequeñas áreas del conteo de mitosis. Le siguieron la segmentación del cáncer de mama [46] [47], la clasificación del glioma, la evaluación de biopsias de trasplante renal [48] y la detección de cáncer de próstata [49].

Pero junto al desarrollo progresivo tecnológico el salto cualitativo y cuantitativo más importante fue



el proyecto CAMELYON, un desafío propuesto con el objetivo de desarrollar soluciones IA para la detección de metástasis en cáncer de mama en ganglios linfáticos centinela [50]. Se disponía por primera vez de la colección más grande (n=1,399) de preparaciones histológicas anotadas manualmente de los ganglios linfáticos centinela de los pacientes con cáncer de mama. Los participantes en el desafío tuvieron que resolver dos tareas diseñadas para imitar tareas rutinarias en el diagnóstico de patología: encontrar regiones tumorales en cada ganglio linfático y en consecuencia predecir la presencia de tumores en las preparaciones. El estudio CAMELYON estimuló la creatividad tanto de los investigadores como de la industria, quienes impulsaron el desarrollo de la IA para la detección de metástasis, permitiendo así un salto académico y comercial en los métodos de IA en histopatología.

El actual impacto de la IA en histopatología incluye entre otras: detección y clasificación de tumores (a menudo por subtipo), detección y el recuento de células, detección de mitosis, análisis de biopsias de trasplante de riñón y segmentación de imágenes.

## **Desafíos y dificultades para la aplicación de la Inteligencia Artificial en la Patología Digital [51]**

Mientras que se han superado muchos desafíos técnicos, la utilidad clínica aún no se ha demostrado y aún quedan varios obstáculos por superar. Es necesario tener grandes bancos de preparaciones histológicas correctamente informados por expertos y realizar estudios prospectivos para demostrar el verdadero beneficio de la IA en el diagnóstico histopatológico. Asimismo, han de desarrollarse los aspectos técnicos y de regulación.

Esta sería la relación de dificultades [52]:

- Son necesarios múltiples datos informados: Para entrenar modelos de IA en patología digital, se requiere una gran cantidad de datos etiquetados, lo que puede ser costoso y laborioso de obtener. Además, la calidad y la consistencia de las etiquetas son esenciales para el éxito de la IA. Se requieren patólogos especialmente capacitados para categorizar manualmente los atributos anormales de las imágenes antes de incorporarlos a los algoritmos.

- Diversidad en la calidad de las preparaciones: La calidad de las imágenes histológicas puede variar significativamente debido a factores como la

preparación de las muestras, la técnica de tinción y el equipo de captura de imágenes. La IA requiere imágenes de alta calidad y estandarizadas para un rendimiento óptimo, lo que puede ser difícil de lograr en la práctica clínica.

- Anatomía variable y diversidad de patologías: El tejido biológico puede presentar una amplia variedad de formas y patologías, lo que dificulta la creación de algoritmos de IA que sean efectivos en todas las situaciones. La adaptación a diferentes tipos de muestras y enfermedades es un desafío constante.

- Validación clínica y aceptación por parte de los profesionales de la salud: Los sistemas de IA en patología deben someterse a rigurosos procesos de validación clínica para demostrar su eficacia y seguridad antes de su adopción en la práctica clínica. Además, es importante que los patólogos y otros profesionales de la salud confíen en estas herramientas y las utilicen de manera efectiva

- Déficit de regulaciones: La implementación de sistemas de IA en patología está sujeta a regulaciones y requisitos normativos, como la certificación de dispositivos médicos. Cumplir con estos requisitos y garantizar la seguridad y la privacidad de los datos es un desafío importante.

- Diferentes sistemas de salud: La integración de sistemas de IA en los flujos de trabajo de patología digital puede ser complicada debido a la falta de estándares y a la heterogeneidad de los sistemas de información en salud utilizados en diferentes instituciones médicas.

- Interpretación de decisiones de IA: Los modelos de IA en patología digital pueden tomar decisiones complejas y, a veces, difíciles de interpretar. Comprender cómo y por qué se llega a una determinada conclusión es esencial para la confianza en estas tecnologías.

- Costos y recursos: La implementación de la IA en patología digital puede requerir inversiones significativas en infraestructura, capacitación de personal y mantenimiento continuo, lo que puede ser un obstáculo para algunas instituciones médicas.

## **La realidad actual de la Inteligencia Artificial en Histopatología**

Existen resultados prometedores con la aplicación de la IA a la histopatología con una gran cantidad de estudios de investigación con resultados que tienen un rendimiento comparable a los patólogos para va-



rias tareas de diagnóstico específicas [53].

Además del uso de IA para realizar tareas de diagnóstico de expertos aparecen ya en el horizonte otras posibilidades del uso de la IA como el descubrimiento de características pronósticas, predicción del éxito en el tratamiento y evaluación de la relación entre los fenotipos morfológicos de las enfermedades y genotipos.

A pesar de que aún faltan pasos, es evidente el papel del futuro de la IA en histopatología haciendo que el diagnóstico sea más eficiente y preciso, ayudando a los patólogos a satisfacer los requisitos de un número cada vez mayor de pacientes y la necesidad de una evaluación histopatológica más amplia y precisa para ayudar al creciente espectro de opciones de tratamientos para muchas enfermedades.

## **Paige Prostate: Herramienta de la Inteligencia Artificial para asistir al Patólogo en la detección del Cáncer de Próstata**

Paige Prostate es el primer y único producto de patología basado en IA que recibe la aprobación de la FDA para uso diagnóstico in vitro en la detección de cáncer en biopsias de próstata. La aprobación de la FDA permite a los laboratorios de patología utilizar Paige Prostate para ayudar a que el diagnóstico sea más preciso, más reproducible y eficiente.

La FDA evaluó los datos de un estudio clínico en el que 16 patólogos examinaron 527 imágenes en diapositivas de biopsias de próstata (171 de cáncer y 356 benignas) que se digitalizaron mediante un escáner. Para cada imagen de diapositiva, cada patólogo completó dos evaluaciones, una sin la ayuda de Paige Prostate y otra con la ayuda de Paige Prostate. El estudio encontró que Paige Prostate mejoró la detección del cáncer en imágenes de diapositivas individuales. Se demostró que los patólogos que utilizaron Paige Prostate aumentaron la sensibilidad en un 7,3% para diagnosticar correctamente el cáncer (del 89,5% al 96,8%) y tuvieron una reducción del 70 % en diagnósticos falsos negativos y una reducción del 24 % en diagnósticos falsos positivos. La mejora fue independiente de la subespecialización diagnóstica o de los años de experiencia de los patólogos y de si el análisis se realizó de forma remota o in situ. El conjunto de datos incluyó prepa-

raciones de más de 150 instituciones para garantizar que el sistema se generalizara a casos de diferentes hospitales y diferentes geografías [54].

## **¿Reemplazará la Inteligencia Artificial a los histopatólogos?**

Los patólogos como grupo son ambivalentes acerca de la perspectiva de la IA en patología. Algunos están adoptando la tecnología con entusiasmo y a muchos otros les preocupa que sea un presagio del fin de la especialidad. En foros de patología, algunos estudiantes de medicina han expresado su preocupación por dedicarse a una “profesión moribunda”. ¿Se desperdiciará su tiempo de capacitación porque se habrán quedado sin trabajo dentro de 10 o 15 años? Muchos patólogos en ejercicio también se preguntan si necesitan contemplar un cambio de carrera si la IA se vuelve tan disruptiva como temen.

A pesar de algunas afirmaciones iniciales y bastante exageradas, es poco probable que la IA reemplace a los histopatólogos. Quienes desarrollan los algoritmos no tienen interés en asumir la responsabilidad por negligencia médica, lo que significa que probablemente solo estarán interesados en ayudar a los patólogos en sus tareas, y los pacientes y los cirujanos no estarán dispuestos a confiar únicamente en el software de IA sin la confirmación de un patólogo. Además, la demografía favorece al patólogo pues debido al crecimiento de la población y al envejecimiento demográfico, aumentarán los volúmenes de muestras quirúrgicas, debido al cáncer y todas las demás enfermedades.

Es de esperar que el desarrollo de la IA continúe para aumentar la eficiencia y la precisión en el diagnóstico mediante la realización de diagnósticos preliminares y garantía de calidad. El papel de los histopatólogos será garantizar que la IA funcione como debiera y que no identifique erróneamente. La IA se basa en la computación de alto nivel, mientras que los humanos tienen cognición de alto nivel, lo que significa que razonará una opinión cognitiva basada en el entrenamiento y la experiencia con la influencia del sesgo para producir el diagnóstico. Esto permite tener en cuenta la información específica del paciente, principalmente para aumentar el valor diagnóstico.

## MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

La medicina personalizada de precisión (MPP) se basa en la utilización de información genética y otros datos clínicos para adaptar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades a las características individuales del paciente.

Los medicamentos de “talla única”, es decir sin personalizar como hasta ahora, no llegan a un 60% de eficacia terapéutica. Ello se explica por la heterogeneidad de la enfermedad y por las diferencias genéticas en la metabolización y acción de los medicamentos (**Figura 11**):

1.- Heterogeneidad de la enfermedad: cada enfermedad puede tener multitud de genes, pero la enfermedad fenotípicamente es la misma. Por ejemplo, la distrofia retiniana, que tiene decenas de genes y son decenas de enfermedades distintas.

2.- Respecto a los fármacos y sus efectos secundarios y eficacia se explica porque somos distintos y tenemos variaciones en enzimas metabólicas, enzimas transportadores, y ello junto al medio ambiente también explica las diferentes respuestas porque tenemos diferentes factores genéticos que lo determinan. Tenemos que buscar biomarcadores que nos

permitan estratificar esa enfermedad y poder dividirla en grupos más tratables.

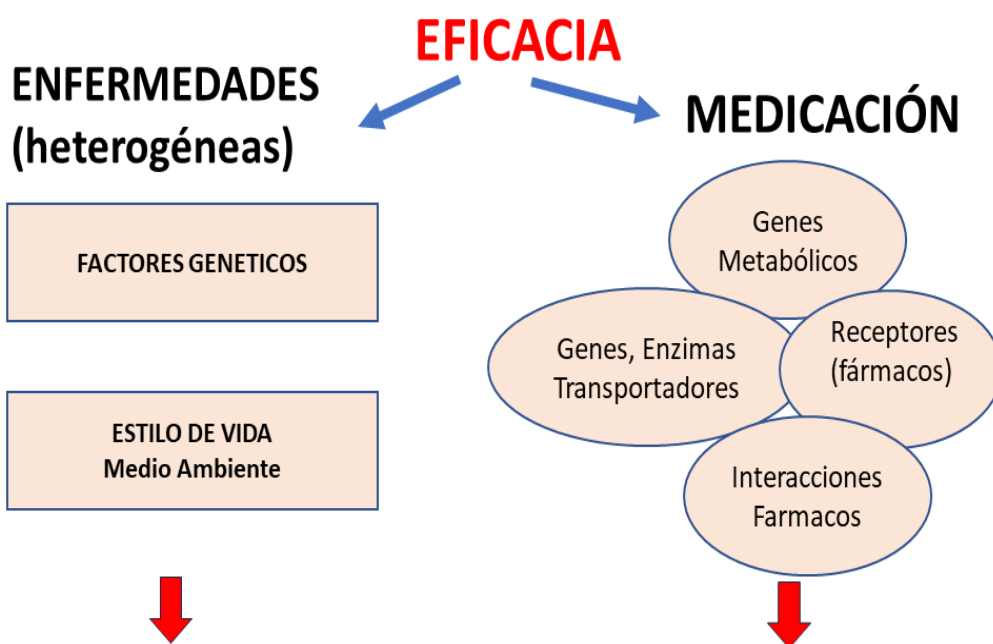
La Medicina personalizada pues, básicamente trata de aumentar la eficacia de los fármacos y disminuir los efectos adversos de los mismos a través de la personalización, identificando grupos de individuos en los que los medicamentos tengan más eficacia y menos efectos secundarios. Aunque los biomarcadores no son solo genómicos, estos son muy importantes para esta personalización.

Esta nueva aproximación, medicina personalizada o de precisión, ya se ha empezado a aplicar, por ejemplo, en algunos cánceres, donde se elige el tratamiento más efectivo en función de las mutaciones que se detecten en cada caso.

### Estratificación: selección de personas para cada tratamiento

Tendremos que encontrar la manera de incentivar la inversión en fármacos menos rentables, y esto requerirá una contribución pública sustancial y una negociación con la industria farmacéutica, que es una pieza imprescindible del sistema.

**Figura 11. Los medicamentos “ de talla única” no llegan a un 60% de eficacia en primera línea terapéutica**



**Medicina personalizada de precisión: Biomarcadores para optimizar la eficacia terapéutica**

Aquí es donde aparece el segundo obstáculo: ¿cómo determinar qué personas responderán mejor a cada tratamiento? Esto se llama estratificar. Aquí el embudo es definir nuevos marcadores de estratificación. El desarrollo de las tecnologías ómicas de alto rendimiento, como la secuenciación de genomas y exomas completos, junto con el avance de otras tecnologías ómicas como la proteómica, la metabolómica, la farmacogenómica, la epigenómica, la transcriptómica o la microbiómica, y la posibilidad de integración de esta información con los datos clínicos del paciente, acelerarán la incorporación real de la Medicina Personalizada de Precisión (MPP) a la práctica clínica.

El Instituto Roche publicó en 2019 las iniciativas para implantar el mapa de la MPP en las CCAA. Hay comunidades más centradas en un enfoque operativo, de reorganización de recursos y circuitos sanitarios en torno a la MPP, empezando por áreas terapéuticas como el cáncer y las enfermedades raras. Otras, están realizando proyectos de amplio alcance en el entorno sanitario, que además de generar conocimiento, están generando los recursos informáticos para el almacenamiento y la explotación de grandes volúmenes de datos. En otros casos, las CCAA cuentan con una infraestructura potente que podría actuar de base para construir los circuitos que permitan acelerar la implantación de la MPP en el ámbito asistencial. El Cáncer y las enfermedades raras son las patologías más avanzadas en la MPP, pero es necesario una dirección y apoyo Institucional equilibrado sobre iniciativas que son aún muy heterogéneas y sin regulación [55].

## **Impact Genómica: Proyecto español**

En este sentido Impact Genómica es un proyecto diseñado por el Instituto de Salud Carlos III para hacer una infraestructura de implementación en el Sistema Nacional de Salud que sea la base de la medicina de precisión a través de las diferentes convocatorias del Instituto de Salud Carlos III. Se trata de poder acceder a diagnósticos genómicos de alta complejidad [56].

De esta gran infraestructura se priorizaron tres ejes y dos líneas transversales:

**EJE 1. MEDICINA PREDICTIVA** – Aborda el diseño y establecimiento de una cohorte de base poblacional representativa de la población residente en España, su variabilidad étnica, diversidad geográfica y ambiental, con la participación de todas

las CC.AA. y seguimiento prospectivo. Todo ello con el objetivo de contribuir al diseño de estrategias de precisión y modelos predictivos en la prevención primaria, diagnóstico precoz y tratamiento temprano de las principales enfermedades.

**EJE 2. CIENCIA DE DATOS** – Se orienta al desarrollo y validación de un entorno de integración y análisis conjunto de datos clínicos, moleculares y genéticos, para su uso secundario de forma coordinada con los ejes estratégicos 1 y 3. De igual manera, este eje generará modelos que permitan responder de forma eficiente a preguntas relevantes para el SNS promoviendo la generación de conocimiento de alto nivel basado en estas aproximaciones.

**EJE 3. MEDICINA GENOMICA** – Promueve el establecimiento de una infraestructura cooperativa distribuida en varios nodos para la realización de estudios genéticos de alta complejidad basado en tecnologías del ámbito de la investigación. Las capacidades científicas se orientarán inicialmente a contribuir al diagnóstico de enfermedades raras y otras enfermedades sin diagnóstico de forma coordinada con las estructuras asistenciales del SNS y el Ministerio de Sanidad, atender las necesidades de secuenciación de la cohorte poblacional IMPaCT y a contribuir a la iniciativa europea “1M+ Million Genomes”.

**LINEA ESTRATÉGICA TRANSVERSAL 1. ETICA E INTEGRIDAD CIENTIFICA** – Comprende las actuaciones para garantizar el cumplimiento de los principios de integridad científica y normas éticas, tanto en el tratamiento de datos y muestras biológicas como en la presentación de resultados.

**LINEA ESTRATEGICA TRANSVERSAL 2. INTERNACIONALIZACIÓN** – Abarca las acciones dirigidas a posicionar a España como referente internacional en el ámbito de la Medicina de Precisión, favoreciendo la participación y liderazgo de los grupos de investigación e instituciones de I+D+I en las actuaciones e infraestructuras europeas e internacionales en este ámbito.

## **Medicina de precisión: Ejemplos prácticos**

Se trata de utilizar la información genética y otros datos clínicos para adaptar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades a las características individuales del paciente. Estos son

algunos ejemplos de medicina personalizada en la actualidad (hay muchos más lógicamente)

1. Pruebas genéticas: Las pruebas genéticas permiten identificar mutaciones o variantes genéticas que pueden estar relacionadas con enfermedades. Por ejemplo, las pruebas de BRCA1 y BRCA2 pueden ayudar a identificar si alguien tiene una mutación que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

2. Terapias dirigidas: Las terapias dirigidas se enfocan en las características moleculares específicas de un paciente y su enfermedad. Un ejemplo es la terapia dirigida contra el HER2 en el cáncer de mama, que se dirige a la proteína HER2 que está presente en algunas células cancerosas.

3. Dosificación de medicamentos: La medicina personalizada también se puede utilizar para ajustar la dosis de medicamentos en función de las características individuales del paciente, como su peso, edad, función renal y hepática, y otros factores. Por ejemplo, la dosis de warfarina, se puede ajustar según los resultados de una prueba genética.

4. Prevención de enfermedades: La medicina personalizada también se puede utilizar para prevenir enfermedades. Por ejemplo, las pruebas genéticas pueden ayudar a identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, lo que permite a los médicos diseñar planes de prevención personalizados que incluyan cambios en el estilo de vida y, en algunos casos, medicamentos.

5. Diagnóstico preciso: La medicina personalizada también puede ayudar a mejorar el diagnóstico preciso de enfermedades. Por ejemplo, la prueba de diagnóstico del cáncer de pulmón basada en la detección de biomarcadores tumorales (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, HER2 PD-L1) puede ayudar a identificar qué pacientes tienen más probabilidades de responder a la inmunoterapia.

## **La vacuna contra el cáncer: un proyecto de Medicina de precisión**

Durante más de 10 años, los investigadores del cáncer han elaborado un tipo de tratamiento conocido como vacuna personalizada contra el cáncer mediante varias técnicas, incluso el uso de fragmentos de ARNm y de proteína. Muchas de las inmunoterapias estimulan la respuesta inmunitaria de forma no específica, es decir, no es una respuesta directa

contra el cáncer. Las vacunas personalizadas contra el cáncer dirigen la respuesta inmunitaria justo donde se necesita.

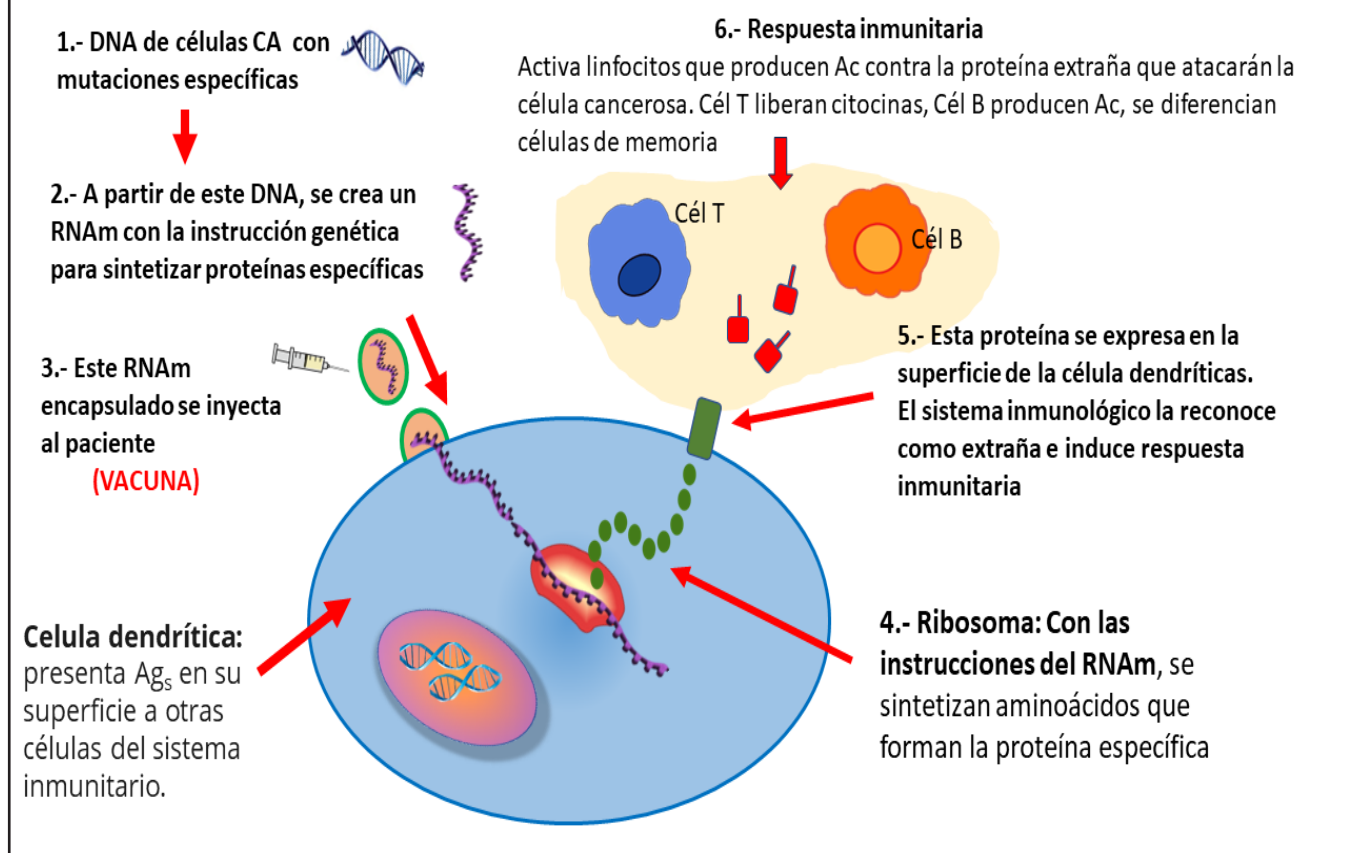
Comencemos por recordar cómo funciona la vacuna RNAm contra el Sars-Cov2 que será similar a lo que ocurra con el cáncer (**Figura 12**).

El ARN mensajero (RNAm) es una molécula que lleva las instrucciones genéticas necesarias para la síntesis de proteínas en las células. En el caso de las vacunas RNAm contra el COVID-19, el ARN mensajero lleva la información genética para producir una versión inofensiva de la proteína pico presente en el virus SARS-CoV-2. Se encapsula en pequeñas gotas de lípidos para facilitar su entrada en las células. Una vez dentro de la célula muscular, en el ribosoma (y no en el núcleo) el ARN mensajero actúa como una plantilla y dirige la síntesis de la proteína pico que sale a la superficie de la célula. El sistema inmunológico reconoce que la proteína espícula es extraña y potencialmente peligrosa, a pesar de que no está acompañada por el virus completo. Como respuesta, las células T activadas liberan citocinas que estimulan la activación de otras células inmunitarias. Asimismo, también estimulan a las células B, que son responsables de la producción de anticuerpos. Además de la producción de anticuerpos, algunas células B y células T se diferencian en células de memoria a largo plazo. Estas células permanecen en el cuerpo después de la respuesta inicial y “recuerdan” la proteína espícula.

El proyecto de la vacuna contra el cáncer es similar. Las células cancerosas tienen mutaciones en su DNA que las hacen diferentes de las células normales. Cada cáncer de cada paciente tiene una diferente serie de mutaciones. Así que lo primero que tenemos que hacer, como si fuera la huella dactilar es conocer esas específicas mutaciones que tiene ese cáncer de ese paciente. Se estudia simultáneamente la secuenciación del DNA del suero de la sangre del paciente que no tiene mutaciones y a la vez del DNA del tumor del paciente y se identifican en un programa de ordenador. Las diferentes mutaciones del tumor son las que se utilizan para atacar el sistema inmunitario. Se crean instrucciones para codificar cada una de esas mutaciones y se introducen en una molécula de RNAm. Al igual que con la vacuna RNAm contra el Covid, el RNAm creado que se inyecta va a expresarse en la superficie de las células una vez copiados en los ribosomas extranucleares como una proteína extraña y esas mutaciones acti-



**Figura 12. Medicina de precisión: Terapia con Vacuna mRNA contra el Cáncer (CA)**



van los linfocitos en la producción de anticuerpos que destruirán esas células cancerosas.

Después de años de investigación que exploran vacunas de ARNm para el tratamiento del cáncer en ensayos clínicos y preclínicos han sentado las bases para el rápido desarrollo de vacunas de ARNm durante la pandemia de COVID-19. Las vacunas terapéuticas contra el cáncer basadas en ARNm son bien toleradas, y la ventaja inherente de la facilidad de producción, que rivaliza con los mejores métodos de fabricación de vacunas convencionales disponibles, hace que las vacunas de ARNm sean una opción prometedora para la inmunoterapia contra el cáncer. Los avances tecnológicos han optimizado la estabilidad, la estructura y los métodos de administración de las vacunas basadas en ARNm, y actualmente se están inscribiendo pacientes con diversos diagnósticos de cáncer en múltiples ensayos clínicos que investigan la terapia con vacunas de ARNm. Aunque las vacunas terapéuticas contra el cáncer basadas en ARNm aún no han sido aprobadas para el tratamiento estándar, se han obtenido resultados alentadores de los primeros ensayos clínicos con vacunas de ARNm como monoterapia y

en combinación con inhibidores de puntos de control [57].



## MEDICINA REGENERATIVA

La Medicina Regenerativa es una rama de la Medicina que se enfoca en restaurar o reemplazar tejidos o células dañadas en el cuerpo humano, con el objetivo de regenerar la función normal de un órgano o tejido. La medicina regenerativa utiliza técnicas avanzadas, como la terapia celular, la terapia génica y la ingeniería de tejidos, para estimular la regeneración de células, tejidos y órganos.

- La terapia celular implica la administración de células saludables para reemplazar o reparar células dañadas o muertas.
- La terapia génica, por otro lado, involucra la entrega de material genético saludable para corregir o reemplazar genes dañados o defectuosos.
- La ingeniería de tejidos implica la creación de tejidos artificiales para reemplazar tejidos dañados o perdidos.
- La bioingeniería de órganos completos trata de crear órganos funcionales completos en el laboratorio.

La Medicina Regenerativa tiene el potencial de tratar una amplia gama de enfermedades y afecciones, como enfermedades cardíacas, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, lesiones de la médula espinal, quemaduras graves, enfermedades

hepáticas y muchas más. Aunque aún se encuentra en una fase temprana de desarrollo, la medicina regenerativa ofrece esperanza para el tratamiento de enfermedades actualmente incurables y una mayor calidad de vida para los pacientes que las padecen.

### TERAPIA CELULAR

#### Tipos Celulares Utilizados en Terapia Celular

Utiliza células del propio paciente o de donantes para reemplazar, reparar o regenerar tejidos dañados o enfermos. Las células pueden ser manipuladas para llevar a cabo una función específica, como atacar células cancerosas o reparar tejidos dañados (**Figura 13**).

#### Células Madre embrionarias (ESCs)

Son las células procedentes de la masa celular interna del blastocisto. Por mecanismos desconocidos empiezan a diferenciarse y a formar tejidos diferentes y de una célula va a acabar produciéndose un ser humano completo. Por tanto, parece razonable pensar que esas células iniciales que tienen capacidad de formar tejidos diferentes se aprovechen fuera del embarazo de forma que puedan curar enfermedades

**Figura 13. Medicina Regenerativa: Terapia celular**

Bueren J Observatorio de Tendencias.

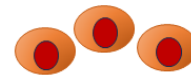
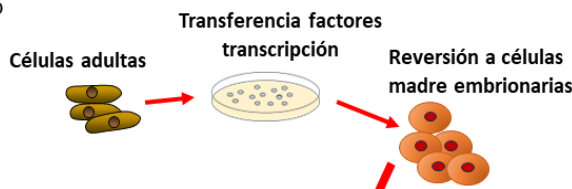
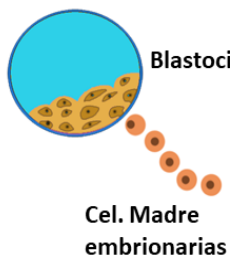
Consiste en el reemplazo de tejidos dañados y regenerar la función normal.  
Utiliza células madre inducidas del paciente o donante.

#### TIPOS CELULARES UTILIZADOS EN TERAPIA CELULAR

**Células Madre embrionarias**  
Proceden del blastocisto  
Capacidad para formar tejidos hasta producir un ser humano completo.

**Células Pluripotenciales inducidas**  
Viabilidad de cultivar un órgano sólido en otra especie

**Células madre adultas**  
Proceden de diferentes tejidos



Capacidad de diferenciarse y regenerar varios tipos celulares o tejidos

DIFERENCIACIÓN - EXPANSIÓN - PROLIFERACIÓN

Reinfusión al paciente para el tratamiento o regeneración de diferente tipo de patologías

y en la práctica clínica diaria sustituir células enfermas por esas células nuevas.

La posibilidad de manipular células madre embrionarias a partir de las células del blastocisto generó nuevas expectativas, pero hubo problemas, especialmente en aspectos éticos (necesidad de destruir los embriones), pero también problemas técnicos por la dificultad que estas técnicas pudieran regenerar determinados tejidos y también la posibilidad de diferenciación parcial y aparición de tumores. Las células madre embrionarias han sido una promesa más que una realidad cercana aplicable a la clínica diaria.

### **Células pluripotenciales inducidas (IPS)**

Los problemas éticos se resolvieron con el hallazgo del Dr. Yamanaka [58] con células inducidas pluripotentes, que son células adultas que a partir de la transferencia de unos pocos factores de transcripción podían revertirse a células madre embrionarias. Aunque se resolvieron los problemas éticos, los problemas para la regeneración de tejidos estaban presentes con poblaciones celulares no homogéneas, así como algunos problemas de seguridad por riesgo de mutaciones (tumores).

Pero la investigación sobre estas células sigue avanzando. Recientemente, un equipo de investigadores chinos utilizando células madre pluripotentes humanas a la que administraron factores que favorecieran su supervivencia y que cultivaron en un medio optimizado, lograron unas células similares a las embrionarias humanas. Crearon un nicho dentro del embrión porcino para que las células humanas no tuvieran que competir con las porcinas mediante el uso de CRISPR para manipular genéticamente un embrión porcino unicelular, de modo que le faltaran dos genes necesarios para el desarrollo renal. Una vez integradas en embriones porcinos cultivaron esas quimeras bajo condiciones óptimas de nutrientes y señales específicas tanto para las células humanas como para las porcinas, y, finalmente, implantaron los embriones en las cerdas. En total, transfirieron 1.820 embriones a 13 hembras. El proceso se interrumpió a los 25 ó 28 días para determinar el estado de los riñones humanizados. En cinco embriones analizados, los científicos comprobaron que los órganos resultaron estructuralmente normales para su fase de desarrollo -se encontraban en fase de mesonefros y habían formado túbulos y brotes celulares que se convertirían en uréteres para conectar riñón con vejiga- y que estaban compuestos

por un 50-60% de células humanas. Se demuestra así la viabilidad de cultivar un órgano sólido humano en el interior de otra especie partiendo de células pluripotentes [59].

### **Las células madre adultas**

Obtenidas de diferente tipo de tejidos (médula ósea, tejido adiposo, piel, ojo y cornea, hígado, músculo) son las que se utilizan en la gran mayoría de terapia celular y se han venido manipulando exvivo para facilitar el tratamiento o regeneración de diferente tipo de patologías. Aunque las células madre adultas tienen una capacidad limitada de diferenciación en comparación con las células madre embrionarias, tienen la capacidad de diferenciarse en una variedad de tipos celulares, como células nerviosas, células musculares, células hepáticas, células sanguíneas, entre otras

Las células madre adultas son las que se utilizan en la gran mayoría de terapia celular por varias razones:

**Abundancia:** se pueden obtener en grandes cantidades de diferentes tipos de tejidos, lo que hace que su uso sea más fácil y práctico.

**Compatibilidad:** pueden ser utilizadas en el mismo individuo sin el riesgo de rechazo inmunológico, ya que son las propias células del paciente.

**Menor riesgo de formación de tumores:** tienen una menor tendencia a formar tumores en comparación con las células madre embrionarias.

**Aprobación regulatoria:** el uso de células madre adultas en la terapia celular ha sido ampliamente aprobado por los organismos reguladores de todo el mundo, lo que facilita su aplicación clínica.

## **Fundamentos de la Terapia Celular**

Se basa en recoger tipos celulares exvivo y después de su expansión y proliferación se realizan modificaciones sustanciales y reinfusión al paciente.

La diferenciación, es decir las modificaciones consisten en que una vez que las células madre se han expandido lo suficiente, se les induce a diferenciarse en el tipo celular deseado mediante diferentes técnicas, como la exposición a factores de crecimiento específicos, la manipulación genética o la ingeniería tisular.

## **Tipos de Terapia Celular**

Distinguimos dos tipos de terapia celular: Inmunoterapia celular y terapia celular reparadora

## 1.- Inmunoterapia celular

La inmunoterapia celular se basa en la modificación de células del sistema inmunológico para tratar enfermedades, especialmente el cáncer. Algunos ejemplos de inmunoterapia celular serían:

### Terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

En este enfoque, se extraen células T del paciente. En el laboratorio, las células T se modifican genéticamente para expresar el receptor de antígeno quimérico (CAR). Este receptor se diseña para reconocer y unirse a una proteína específica en la superficie de las células cancerosas, lo que permite que las células T (CAR-T) ataquen selectivamente las células malignas. Las células T modificadas se cultivan en el laboratorio y luego se infunden nuevamente en el paciente, donde pueden dirigirse a las células cancerosas y destruirlas (**Figura 14**) [60]. Se usa para el tratamiento de leucemia linfoblástica, linfomas B y otros, mieloma, y está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer [61].

### Terapia con células T de infiltración tumoral (TIL)

Se extraen células T infiltrantes de un tumor del paciente. Estas células se seleccionan y se cultivan en grandes cantidades en el laboratorio. Luego se administran al paciente en combinación con terapia de acondicionamiento para potenciar su efectivi-

dad. Las células TIL pueden reconocer y atacar las células cancerosas presentes en el tumor.

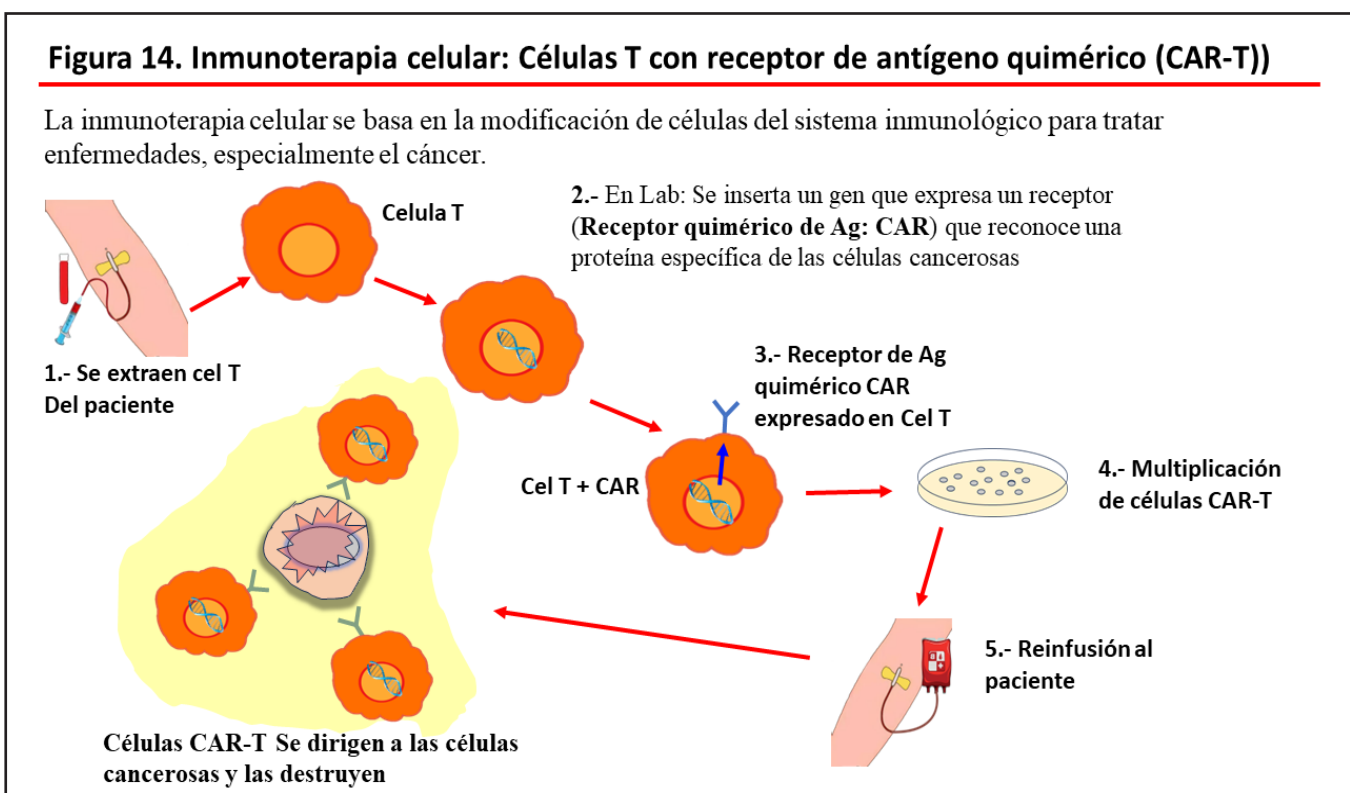
### Terapia con células dendríticas

Las células dendríticas son un tipo de célula del sistema inmunológico que desempeña un papel clave en la activación de otras células del sistema inmunológico. En este enfoque, las células dendríticas se extraen del paciente y se modifican en el laboratorio para presentar antígenos específicos del tumor. Luego se infunden de nuevo en el paciente, donde pueden estimular una respuesta inmunitaria dirigida contra las células cancerosas.

### Terapia con células natural killer (NK)

Las células natural killer son un tipo de célula del sistema inmunológico que puede reconocer y destruir células tumorales sin necesidad de una activación previa. En la terapia con células NK, se extraen las células NK del paciente o de un donante y se administran al paciente para aumentar la capacidad de su sistema inmunológico para atacar las células cancerosas.

El Ministerio de Sanidad español comunicó, con datos a 13 de septiembre 2023, que se han realizado 1.352 solicitudes para el tratamiento de pacientes con medicamentos CAR-T, procedentes de las 17 autonomías, las dos ciudades autónomas y 145 hospitales del Sistema Nacional de Salud. El



93,56% de estas solicitudes fueron valoradas por el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR a nivel del SNS como favorables.

## 2.- Terapia celular reparadora

La terapia celular reparadora se refiere a la utilización de células para regenerar, reparar o reemplazar tejidos y órganos dañados. Algunos ejemplos de terapia celular reparadora serían:

### Terapia con células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales son células madre adultas que tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos de células como: osteoblastos, condrocitos, adipocitos, miocitos, neuronas, así como células del tejido conectivo, células endoteliales y células estromales, entre otros (**Figura 15**). Además, las células mesenquimales también tienen la capacidad de modular la respuesta inmunitaria y de secretar moléculas que promueven la regeneración de tejidos. Pueden ser obtenidas de diferentes fuentes, como la médula ósea, el tejido adiposo y el cordón umbilical. Estas células se utilizan en terapias para tratar diversas condiciones, como lesiones en los tejidos musculoesqueléticos, enfermedades cardíacas y trastornos autoinmunes.

### Terapia con células madre hematopoyéticas:

Las células madre hematopoyéticas se encuentran

en la médula ósea y tienen la capacidad de producir todas las células sanguíneas, incluyendo los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Se utilizan en el trasplante de médula ósea para tratar enfermedades de la sangre, como la leucemia y algunos trastornos del sistema inmunológico. Son las únicas aprobadas por la FDA

### Terapia con células madre neurales

Son células madre que tienen la capacidad de diferenciarse en diferentes tipos de células del sistema nervioso, como las células nerviosas y las células de soporte. Se investiga su uso potencial en el tratamiento de lesiones de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, y trastornos neurológicos.

### Terapia con células progenitoras hepáticas

Son células inmaduras que tienen la capacidad de diferenciarse en células del hígado, como los hepatocitos y los conductos biliares. Se investiga su uso en el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas como la cirrosis y la hepatitis.

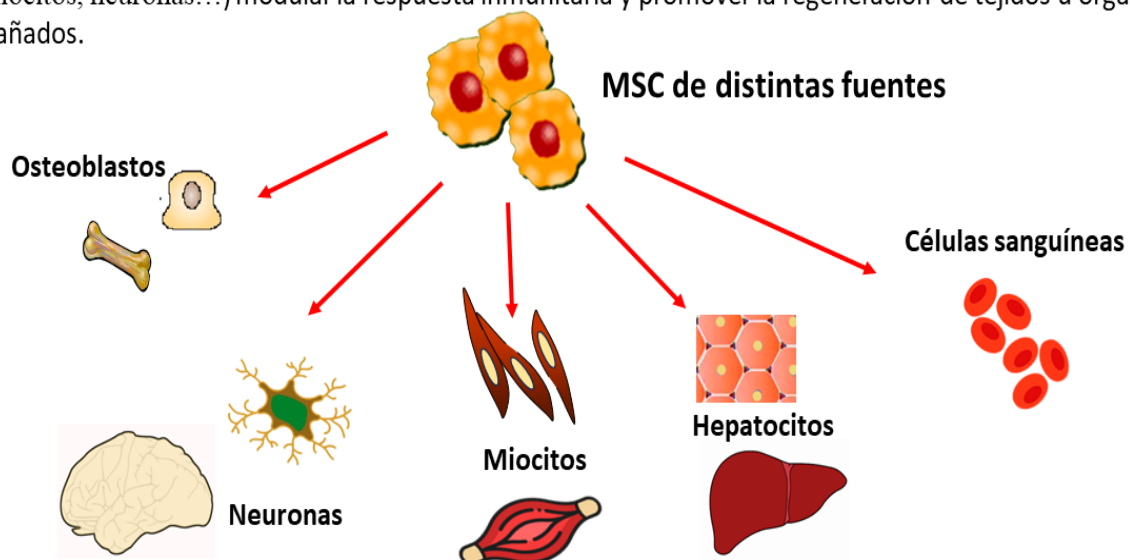
### Terapia con células del músculo cardíaco

Los miocitos, se utilizan en investigaciones para regenerar el tejido cardíaco dañado después de un ataque al corazón. Se busca mejorar la función del corazón y prevenir la insuficiencia cardíaca

**Figura 15: Terapia reparadora con células madre mesenquimales (MSC)**

Las células mesenquimales son un subtipo de células madre adultas que se encuentran en diferentes tejidos del cuerpo: adiposo, el hueso, médula ósea.

Tienen la capacidad para diferenciarse en una variedad de tipos celulares (osteoblastos, condrocitos, adipocitos, miocitos, neuronas...) modular la respuesta inmunitaria y promover la regeneración de tejidos u órganos dañados.





Las terapias basadas en células madre aún son experimentales salvo trasplante de células madre hematopoyéticas aprobada por la FDA.

## **Terapia Celular Reparadora: Algunos ejemplos prácticos**

### Terapias frente a Osteoartritis

Entre los tratamientos clásicos tradicionales para la osteoartritis se encuentran la inyección de ácido hialurónico y la de plasma rico en plaquetas, pero también terapia celular con células cartilaginosas y células mesenquimales

### **Técnicas clásicas**

**Ácido hialurónico:** tiene propiedades lubricantes, efectos antiinflamatorios, analgésicos y estimula la producción de elementos del cartílago como el colágeno y los proteoglicanos [62].

**Plasma rico en plaquetas (PRP):** a las propiedades anteriores se añaden dos más importantes. Una de ellas es que contiene una concentración elevada de factores de crecimiento derivados de las plaquetas, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Estos factores de crecimiento tienen propiedades regenerativas y antiinflamatorias, promoviendo la reparación y regeneración del tejido dañado en las articulaciones. Y la segunda es que el PRP ha demostrado estimular la producción de matriz extracelular, que es un componente fundamental en la salud y la función del cartílago articular. La matriz extracelular proporciona estructura y elasticidad al cartílago, y su deterioro es una característica clave de la osteoartritis. Al promover la síntesis de matriz extracelular, el PRP puede contribuir a la regeneración y reparación del cartílago dañado [63]. Es importante tener en cuenta que los resultados de ácido hialurónico y PRP pueden variar de un paciente a otro y no todos los pacientes experimentan una mejoría significativa pues depende de diversos factores, como el grado de daño articular, la etapa de la enfermedad y la respuesta individual del paciente.

### **Técnicas de Terapia celular [64].**

**Terapia con células cartilaginosas:** implica el uso de células de cartílago para tratar lesiones de cartílago en la rodilla. Las células se cultivan en un laboratorio a partir de una pequeña muestra de cartílago tomada del paciente y luego se implantan en el área dañada del cartílago de la rodilla. Estas células se utilizan específicamente para reparar el tejido

del cartílago en la rodilla.

### **Terapia con células madre mesenquimales**

Implica el uso de células madre para tratar lesiones preferentemente en la rodilla. Las células madre se extraen del cuerpo del paciente, generalmente de la médula ósea o la grasa, y se procesan en el laboratorio para separar las células madre de otros tipos de células. Luego se inyectan en el área lesionada de la rodilla. Estas células madre tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos de células, incluyendo células del cartílago condrocitos, tienen propiedades antiinflamatorias, estimulan factores de crecimiento y liberan sustancias vasoactivas. Su efectividad en el tratamiento de la osteoartritis puede variar según diversos factores, como la fuente de las células madre, el método de administración y el estado del tejido articular [65]. Una reciente revisión concluye que las inyecciones intrarticulares de células madre son eficaces en el tratamiento de la osteoartritis y la regeneración del cartílago, pero pueden ser insuficientes para la reparación completa de los defectos del cartílago articular [66].

### **Terapias de Regeneración tisular isquémica**

Las enfermedades causadas por isquemia son una de las principales causas de muerte en el mundo. Las terapias actuales para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular isquémico y la isquemia crítica de las extremidades no logran una recuperación completa (**Figura 16**). Las terapias regenerativas abren una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de los trastornos isquémicos [67].

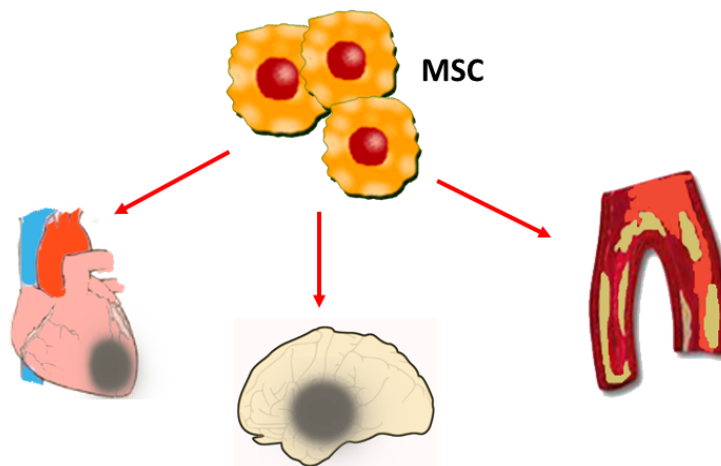
Como ya hemos visto, las células madre mesenquimales (MSC) son la opción más prometedora en el campo de las terapias celulares. Se ha observado que las MSC tienen varias propiedades beneficiosas en la regeneración tisular isquémica. Estas células pueden secretar factores de crecimiento y moléculas antiinflamatorias que promueven la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y la supervivencia celular en condiciones de falta de oxígeno. Además, las MSC tienen propiedades inmunomoduladoras, lo que significa que pueden modular la respuesta inmunitaria y reducir la inflamación en el sitio de lesión, lo cual es beneficioso para la regeneración tisular. Las MSC también pueden diferenciarse en células que forman parte del tejido dañado, lo que les permite contribuir directamente a la reparación y regeneración del tejido isquémico. Sin embargo, se ha observado que su capacidad de



## Figura 16. Células madres mesenquimales (MSC) en regeneración de tejido isquémico

Consiste en la restauración del tejido dañado debido a la falta de flujo sanguíneo.

Las MSC pueden secretar factores de crecimiento y moléculas antiinflamatorias que promueven la angiogénesis y la regeneración tisular isquémica, además de propiedades inmunomoduladoras



Szydlak R. Mesenchymal stem cells in ischemic tissue regeneration. World J Stem Cells. 2023 Feb 26;15(2):16-30.

diferenciación es limitada y que su efecto principal en la regeneración tisular se debe a su capacidad de modular la respuesta inmunitaria y secretar factores de crecimiento.

Una reciente revisión [68] concluye que los beneficios terapéuticos obtenidos no siempre son satisfactorios. Si bien las MSC tienen varias ventajas, todavía quedan muchos desafíos por superar. Las propiedades inmunomoduladoras únicas de las MSC son esenciales para su función, pero no se han dilucidado los mecanismos de regulación inmune de las MSC. Muchos factores pueden influir en su potencial terapéutico, como la edad del donante, el método de aislamiento y cultivo, los factores de inducción, las concentraciones de oxígeno, los estímulos mecánicos y otros. Por lo tanto, optimizar las condiciones de cultivo de las MSC puede ser una forma eficaz de mejorar el potencial terapéutico de las MSC para una reparación tisular exitosa.

### Terapias de Insuficiencia cardíaca

Un enfoque prometedor para el tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica y la insuficiencia cardíaca congestiva es el uso de células madre. En la última década se ha desarrollado una gran cantidad de ensayos controlados aleatorios en todo el mundo, que han generado resultados contradictorios. Se han utilizado tres tipos de células madre: mesenquimales, células madre cardíacas derivadas del propio tejido cardíaco y, en investigación, células madre

pluripotentes inducidas (iPSCs) para generar células cardíacas en el laboratorio.

Una revisión sistemática y metanálisis Cochrane [69] demuestra una evidencia de baja calidad de que el tratamiento con células madre/progenitoras derivadas de la médula ósea reduzca la mortalidad y mejore la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el seguimiento a corto y largo plazo y pueda reducir la incidencia de enfermedades no mortales, infarto de miocardio y mejorar la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) en personas con cardiopatía isquémica crónica e insuficiencia cardíaca congestiva.

Trabajos más recientes refieren mejoría en los estudios sobre insuficiencia cardíaca. Un ensayo clínico con MSC demostró una mejoría en la función del músculo cardíaco en casos de insuficiencia cardíaca que recibieron administración intravenosa de células mesenquimales del cordón umbilical, mejoró la FEVI, el estado funcional y la calidad de vida [70].

Aunque el tratamiento con MSC ha demostrado su seguridad y eficacia en diferentes formas de cardiopatía isquémica, las discrepancias existentes en los resultados entre los ensayos clínicos han retrasado el logro de un consenso y un enfoque práctico estandarizado. Algunas cuestiones que incluyen, entre otras, la duración de la exposición del miocardio a condiciones isquémicas, el efecto de la variación del huésped sobre la calidad de las MSC

alogénicas versus autólogas y la variabilidad entre pacientes pueden afectar los resultados de la terapia con MSC. Aún no está claro si la mejora de la función miocárdica surge del tipo de célula o del origen del donante de células (alogénicas o autógenas). La existencia de criterios diversos y hallazgos inconsistentes hacen que aún sea difícil llegar a conclusiones sobre la terapia con MSC en enfermedades cardíacas [71].

## **Algunos productos de Terapia Celular Reparadora aprobados por las agencias reguladoras**

No son todos lógicamente. Es importante tener en cuenta que la aprobación de tratamientos con células madre sigue siendo un área en evolución, y que otros tratamientos pueden ser aprobados en el futuro

**HOLOCLAR:** es un tratamiento para la regeneración de la córnea en adultos con deficiencia de células limbares. Este tratamiento utiliza células madre de la córnea del propio paciente [72].

**STRIMVELIS:** es un tratamiento para una forma rara de inmunodeficiencia combinada severa (SCID) causada por una deficiencia de la enzima adenosina deaminasa (ADA). Este tratamiento utiliza células madre de la médula ósea del propio paciente [73].

**CHONDROCELECT:** es un tratamiento para la regeneración del cartílago en pacientes con lesiones en la rodilla. Este tratamiento utiliza células madre del cartílago del propio paciente [74].

**PROVENGE:** es un tratamiento para el cáncer de próstata avanzado que utiliza células dendríticas autólogas, que son células del sistema inmunitario del propio paciente modificadas en el laboratorio para reconocer y atacar las células cancerosas [75].

**KYMRIAH Y YESCARTA:** son tratamientos para ciertos tipos de cáncer de la sangre (linfomas y leucemias) que utilizan células T modificadas genéticamente del propio paciente CAR T Cell [76].

**ALOFISEL:** es un tratamiento para fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn que utiliza células madre mesenquimales del tejido adiposo del propio paciente [77].

## **TERAPIA GÉNICA**

La terapia génica es un tratamiento que implica la introducción de materiales genéticos en las células objetivo de un paciente para tratar o prevenir enfermedades. Cuando un gen tiene una mutación, el modelo para la construcción de la proteína codifica-

da se altera y produce una alteración en la proteína.

El objetivo de la terapia génica es tratar una enfermedad genética mediante la reparación del gen dañado responsable de la enfermedad. Implica introducir una copia normal del gen en las células que contienen la versión dañada. La transferencia del material genético se suele realizar mediante el uso de vectores virales que utilizan sus capacidades biológicas propias para entrar en la célula y depositar el material genético (Figura 17). Las células pueden producir entonces la proteína funcional normal. La idea pues es modificar la información genética de la célula del paciente que es responsable de la enfermedad, para que esa célula recupere su normalidad [78].

## **Tipos de Terapias Génicas**

En la terapia génica destacan dos modalidades: somática y la terapia génica de la línea germinal.

### **Terapia génica somática**

Tiene como objetivo corregir o modificar los genes en células somáticas en el cuerpo humano para tratar enfermedades genéticas o adquiridas [79]. Por ejemplo:

A) Tratamiento de la fibrosis quística: La fibrosis quística es una enfermedad genética que afecta principalmente los pulmones y el sistema digestivo. La terapia génica somática se ha utilizado para introducir copias funcionales del gen defectuoso responsable de la fibrosis quística en las células pulmonares de los pacientes, mejorando la función pulmonar y la calidad de vida [80].

B) Terapia génica para enfermedades oculares: Se ha desarrollado terapia génica somática para tratar enfermedades oculares hereditarias, como la amaurosis congénita de Leber. Esta enfermedad causa ceguera en los niños y se ha logrado restaurar parcialmente la visión mediante la introducción de genes funcionales en las células de la retina [81].

C) Tratamiento del cáncer: La terapia génica somática se ha investigado como un enfoque prometedor para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, se están utilizando virus modificados genéticamente para llevar genes terapéuticos específicos a las células cancerosas y estimular respuestas inmunitarias contra el tumor [82].

D) Tratamiento de enfermedades hematológicas: Se han realizado avances significativos en la terapia génica somática para tratar enfermedades hematológicas, como la anemia de células falciformes y

la talasemia. La introducción de genes sanos en las células madre hematopoyéticas puede corregir las anomalías genéticas subyacentes y mejorar la producción de células sanguíneas normales [83][84]

E) Terapia génica para enfermedades metabólicas: Algunas enfermedades metabólicas hereditarias, como la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Pompe, se pueden tratar mediante la terapia génica somática. La introducción de genes funcionales en las células del hígado puede ayudar a corregir los trastornos metabólicos y mejorar la función de los órganos afectados.

## 2.- Terapia génica germinal

La terapia génica podría dirigirse a óvulos y espermatozoides (células germinales), lo que permitiría que los cambios genéticos se transmitan a generaciones futuras. Ello plantea cuestiones éticas y controversias debido a su impacto en la línea germinal y la posibilidad de cambios en el contenido genético de las siguientes generaciones cuyo consentimiento no puede ser obtenido y cuyo interés es difícil de dilucidar. En teoría, la terapia génica germinal podría usarse para corregir mutaciones genéticas causantes de enfermedades hereditarias graves. Por ejemplo, si una pareja es portadora de una enfermedad genética recesiva, como la fibrosis

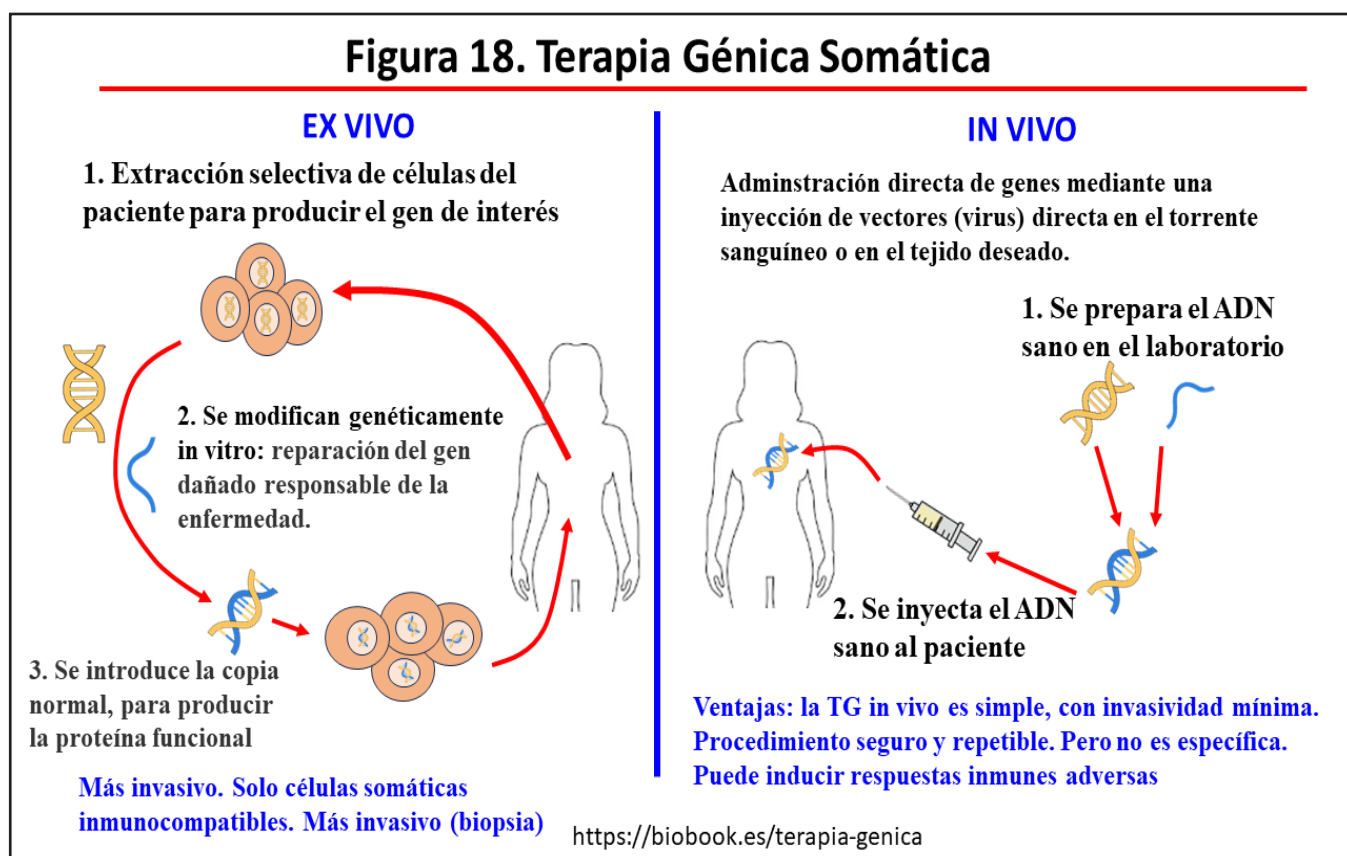
quística, la terapia génica germinal podría emplearse para modificar los genes en las células germinales y asegurar que el gen afectado se reemplace por una copia funcional. Esto podría prevenir la transmisión de la enfermedad a las generaciones futuras. No está autorizada [85].

## Tipos de Terapia Génica Somática

La terapia génica somática puede dividirse en dos categorías: *ex vivo* e *in vivo* (Figura 18) [86].

La terapia génica *ex vivo* implica la alteración genética de las células, normalmente mediante el uso de los vectores virales y el trasplante de nuevo al cuerpo del paciente con el fin de corregir los trastornos. La terapia génica *ex vivo* modifica genéticamente las células fuera del cuerpo y posteriormente se trasplantan tras la selección y amplificación. Se concentra normalmente en células madre de médula ósea, células hepáticas, células musculares lisas de vasos sanguíneos y linfocitos infiltrantes de tumores para el tratamiento del cáncer.

Las ventajas relativas de la técnica *ex vivo* incluyen su capacidad para dirigir selectivamente tipos de células específicas para la producción del gen de interés antes del injerto de células en el huésped. Además, es inmunocompatible porque las células



se recogen del propio paciente para evitar el rechazo. Las potenciales desventajas de la liberación ex vivo de genes incluyen que debe mantenerse y modificarse genéticamente in vitro, las células huésped deben ser capaces de dividirse, de manera que ciertas poblaciones de células postmitóticas tales como neuronas no pueden ser blancos de transducción para terapia génica ex vivo. Además, también es invasivo. El injerto de células es un proceso intrínsecamente más invasivo que la inyección de suspensiones de vectores de terapia génica in vivo.

La terapia génica in vivo implica la introducción directa de los materiales genéticos en el cuerpo humano. Los métodos físicos aplicados para la administración génica in vivo se basan en la penetración transitoria en la membrana celular mediante energía mecánica, eléctrica, ultrasónica, hidrodinámica o láser, de manera que se facilita la entrada de ADN en las células diana. Los tejidos diana de esta técnica incluyen piel, pulmón, colon, músculo, páncreas, hígado, médula ósea, bazo y cerebro.

Las ventajas de la terapia génica in vivo incluyen simplicidad. La administración de genes se realiza mediante el único paso de inyección vectorial directa en el órgano deseado para corregir los trastornos. Además, esta técnica tiene una invasividad mínima. Esto es debido a que los procedimientos implicados en esta técnica son simples y seguros. No sólo eso, es además repetible. La misma localización puede ser inyectada más de una vez utilizando enfoques de administración génica in vivo. Sin embargo, las desventajas potenciales relativas de la terapia génica in vivo incluyen la no especificidad de la infección de células específicas. Pueden infectarse varios tipos de células diferentes cuando se inyectan vectores in vivo en el SNC, incluyendo neuronas, glía y células vasculares. Además, esta técnica puede causar toxicidad. Algunos vectores in vivo son tóxicos para las células huésped y provocan respuestas inmunes.

Hay medicamentos para terapia génica ya aprobados por las agencias como la terapia in vivo de la deficiencia en la lipoproteína lipasa, la atrofia espinal o distrofia retinal, todos ellos basados en tratamientos adeno asociados (AAV) que han tenido buenos resultados clínicos muy claros. Se trata de virus pequeños y no patogénicos que no infectan a las células humanas de forma natural y por lo tanto, se consideran seguros para su uso en terapia génica

Ex vivo hay medicamentos aprobados basados en

células madre hematopoyéticas corregidas genéticamente para que puedan producir la proteína que faltaba en pacientes con talasemia, Inmunodeficiencia severa combinada (ADA SCID, o leucodistrofia metacromática.

## **Edición génica y nucleasas de diseño crisp-cas9**

La edición génica es la inserción, eliminación o el reemplazo de secuencias específicas de ADN dentro de un genoma de un organismo o una célula. Generalmente, esta técnica se realiza en un laboratorio usando enzimas de diseño llamadas nucleasas. CRISPR-Cas9 es el más famoso hoy en día, aunque no fue el primer método de edición de genes (**Figura 19**).

La enzima Cas9 es una proteína que actúa como unas “tijeras moleculares”. Cuando se combina con una guía de ARN (ARNg), que es una secuencia de ARN diseñada para ser complementaria a la secuencia de ADN que se desea modificar, la Cas9 se dirige a esa ubicación específica del ADN y corta la cadena de ADN en ese punto. Luego, las células del organismo pueden reparar naturalmente la ruptura del ADN. Lo más frecuente es la reparación mediante la vía de recombinación homóloga (HR): la célula utiliza una copia exacta del ADN como plantilla para reparar la ruptura, lo que permite la corrección precisa del genoma. Esto se utiliza para introducir cambios específicos en el ADN, como reemplazar una secuencia defectuosa por una versión funcional [87].

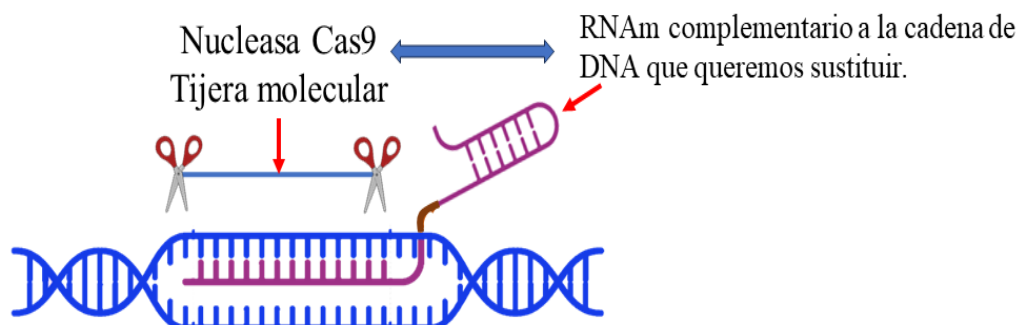
Uno de los ejemplos más conocidos y prometedores es el tratamiento de la beta talasemia, enfermedad de la sangre hereditaria causada por mutaciones en el gen de la hemoglobina. Se extrajeron las células madre hematopoyéticas de los pacientes. Se utilizó CRISPR-Cas9 para editar las células madre, corrigiendo la mutación genética que causa la beta talasemia. Las células madre editadas se cultivaron y multiplicaron en el laboratorio. Finalmente, se transfirieron las células madre editadas al paciente, donde se suponía que reemplazarían las células sanguíneas defectuosas por células sanguíneas sanas y funcionales. De hecho, ya se ha conseguido mantener niveles normales de hemoglobina fetal un año después en dos pacientes afectados de talasemia independientes de transfusiones [88].

Otro avance importante de la técnica CRISPR-Cas9



## Figura 19 : Edición Génica. El sistema CRISPR/Cas 9

**Edición génica:** inserción, eliminación o sustitución de secuencias de ADN dentro de un genoma de un organismo o célula.



La enzima Cas9 corta la cadena de DNA en los puntos señalados por RNAm complementario

Luego la célula utiliza una copia exacta del ADN como plantilla para sustituir la secuencia defectuosa.

*Tratamiento reciente aprobado para la  $\beta$ -Talasemia (mutación del gen de la hemoglobina)*

ha sido la manipulación genética del cerdo con vistas al xenotrasplante [89][90]. Montgomery y cols. consiguieron que los xenoinjertos de riñón de cerdo con diez genes modificados permanecieran viables y funcionando en receptores humanos con muerte cerebral durante 54 horas, sin signos de rechazo hiperagudo. Más tarde, Locke y cols. [91] consiguieron que el trasplante de un riñón de cerdo modificado genéticamente funcionara durante 32 días en el cuerpo de un hombre en muerte cerebral con insuficiencia renal (**Figura 20**).

### INGENIERIA DE TEJIDOS

La ingeniería de tejidos es el conjunto de técnicas para producir tejidos u órganos. Existen dos modelos biológicos: Clásico y de desarrollo [92] (**Figura 21**).

#### Modelo biológico Clásico

El paradigma clásico de ingeniería de tejidos se basa en el concepto de crear andamios tridimensionales, también conocidos como scaffolds, que actúan como matrices donde las células pueden adherirse y proliferar. Estos scaffolds generalmente están hechos de materiales biocompatibles y biodegradables, como proteínas, polisacáridos, políme-

ros, cerámicas o materiales compuestos. Una vez que se forma el andamio, se poblara con células específicas, como células madre o células diferenciadas, y se coloca en el sitio de la lesión para facilitar la regeneración del tejido.

Ejemplo en regeneración ósea: En el contexto de la regeneración ósea, los andamios podrían estar hechos de materiales como hidroxiapatita o ácido poliláctico. Estos andamios se sembrarán con células óseas, como osteoblastos o células madre mesenquimales, y luego se implantarán en un área donde se requiere regeneración ósea.

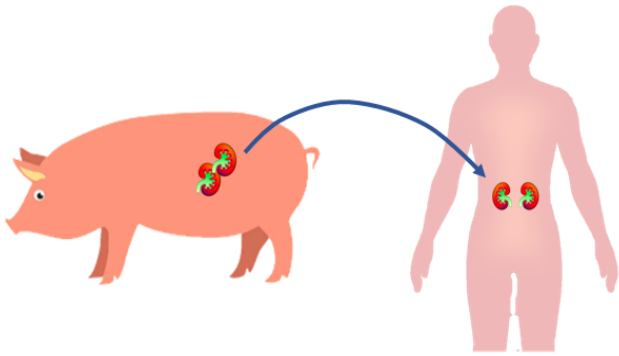
#### Modelo biológico “developmental” o de desarrollo

El paradigma de ingeniería de desarrollo toma como base la ontogenia o desarrollo natural de un tejido específico durante el desarrollo embrionario. Se centra en comprender los procesos biológicos que ocurren durante la formación y el crecimiento de un tejido en el cuerpo, y luego trata de imitar esos procesos para promover la regeneración tisular.

Ejemplo en regeneración ósea: En el caso de la regeneración ósea según el paradigma de ingeniería de desarrollo, los investigadores estudiarían cómo ocurre la formación ósea natural durante el desarro-



**Figura 20. Éxito de xenotransplantes con riñones de cerdo editados genéticamente en paciente con muerte cerebral y fallo renal.**



**Trasplante de un riñón de cerdo modificado genéticamente.**

Los órganos del animal -generados por la empresa Revivicor- albergaban diez modificaciones genéticas, cuatro genes porcinos inactivos y seis genes humanos añadidos.

Al paciente se le extirparon los dos riñones y se le suspendió la diálisis, tras lo que se le practicó un xenotrasplante compatible.

Funcionó durante 32 días en el cuerpo de un hombre en muerte cerebral con insuficiencia renal.

Figure 1. Kidney Function Over Time After 10-Gene-Edited Pig-to-Human Xenotransplant



amasurgery.com

JAMA Su

Jamasurgery\_locke\_2023\_Id\_230010\_1  
692117035.26107 (August, 2023)

llo embrionario. Identificarían las señales moleculares y los factores de crecimiento que intervienen en este proceso. Luego, intentarían reproducir estas señales y factores de crecimiento en el sitio de la lesión para estimular la regeneración ósea natural.

**Ejemplos de Ingeniería Tisular de uso Clínico**

Hoy en día, hay varios ejemplos de ingeniería de tejidos en uso clínico, por ejemplo, piel, cartílago, hueso, válvulas cardíacas y vejiga. Hay mu-

**Figura 21. Modelos biológicos de ingeniería de tejidos**

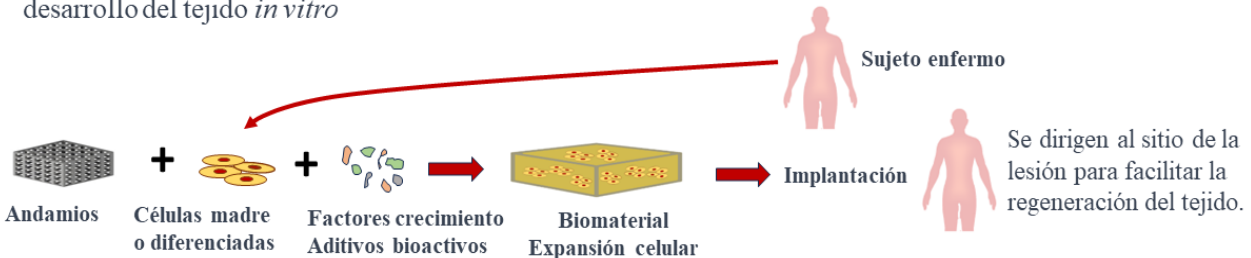
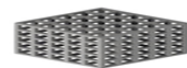
**Ingeniería de tejidos (modelo biológico clásico)**

Se crean **andamios tridimensionales** (“scaffolds”), que actúan como matrices.

Materiales biocompatibles y biodegradables. Los biopolímeros son los más utilizados

A los andamios se incorporan células específicas (células madre o células diferenciadas)

Añadiendo factores de crecimiento y estímulos bioactivos o mecánicos se induce el desarrollo del tejido *in vitro*



**Ingeniería de desarrollo**

**Paso siguiente en el desarrollo de tratamientos regenerativos**

Se aplican señales biológicas específicas para dirigir la diferenciación y desarrollo regeneración de tejidos y órganos. Puede llevar a un desarrollo más natural y específica del tejido.

chos más ejemplos, que todavía están en los niveles de investigación y experimentación con animales, como el hígado, el páncreas y los vasos sanguíneos artificiales [93]. Para la mayoría de los ejemplos, el tejido se cultiva fuera del cuerpo y luego se implanta en un paciente. Sin embargo, también existen intentos e ideas paralelos para la ingeniería de tejidos in vivo, en los que, por ejemplo, se implanta un cultivo celular y se desarrolla en un tejido deseado dentro del cuerpo.

Aunque todavía hay muchos desafíos por superar, existen algunas aplicaciones clínicas de la ingeniería de tejidos que se utilizan en la actualidad [94].

1. Piel artificial: Se han desarrollado injertos de piel artificial para tratar quemaduras graves y lesiones cutáneas. Estos injertos se crean utilizando una combinación de células de la piel, andamios biomiméticos y factores de crecimiento para estimular la regeneración de la piel [95].

2. Ingeniería de cartílago: El cartílago es un tejido que tiene una capacidad de regeneración limitada. Se están utilizando enfoques de ingeniería de tejidos para desarrollar implantes de cartílago que puedan ser utilizados en cirugías de reparación de cartílago articular en articulaciones como la rodilla [96].

3. Ingeniería de hueso: En casos de lesiones óseas graves o defectos congénitos, se utilizan implantes de ingeniería de tejidos para promover la regeneración ósea. Estos implantes pueden estar compuestos por andamios biocompatibles y células madre osteogénicas para estimular la formación de nuevo tejido óseo [97].

4. Ingeniería de tejido cardíaco: Se están investigando métodos para desarrollar parches de tejido cardíaco que puedan ser utilizados para reparar el tejido dañado después de un ataque cardíaco. Estos parches pueden estar compuestos por células cardíacas cultivadas en andamios biocompatibles que imitan la estructura del corazón [98].

5. Ingeniería de tejido vascular: Se están desarrollando enfoques de ingeniería de tejidos para crear injertos vasculares que puedan ser utilizados en cirugías de revascularización. Estos injertos pueden estar hechos de andamios biodegradables sembrados con células endoteliales y células musculares lisas para promover la formación de nuevos vasos sanguíneos [99]. Aunque estos enfoques de ingeniería de tejidos se están utilizando en la actualidad, la mayoría de ellos aún están en etapas de investigación y desarrollo, y su uso clínico puede variar

según cada país.

## BIOINGENIERIA DE ORGANOS COMPLETOS (Figura 22)

El futuro de la terapia celular puede incluir la bioingeniería del órgano completo. La perfusión de estructuras de sostén descelularizadas del órgano en la rata muestra un potencial de generar soportes para una bioingeniería compleja de todo el órgano [100].

En lugar de tratar solo pequeñas áreas de tejido, la bioingeniería de órganos completos aspira a crear órganos funcionales completos en el laboratorio. Esto implica cultivar células en un andamio tridimensional que imita la estructura del órgano natural y proporciona el entorno adecuado para el crecimiento y la diferenciación celular. Las células se desarrollan en este andamio hasta que forman un órgano funcional.

La bioingeniería de órganos completos enfrenta varios desafíos técnicos y científicos, como la necesidad de proporcionar un suministro adecuado de oxígeno y nutrientes a todas las células en crecimiento. Además, lograr que las células se diferencien correctamente en diferentes tipos celulares para formar tejidos funcionales es otro desafío importante. Sin embargo, ha habido avances significativos en este campo. Se han creado con éxito pequeños órganos como el hígado, el corazón y los riñones en el laboratorio. A medida que la investigación avanza, se espera que se puedan superar los desafíos y que la bioingeniería de órganos completos se convierta en una realidad clínica.

La bioingeniería de órganos completos podría tener un impacto revolucionario en la medicina. Por ejemplo, podría ayudar a superar la escasez de órganos para trasplantes al crear órganos a medida para pacientes en lista de espera. También podría ofrecer tratamientos personalizados para enfermedades como la diabetes, al reemplazar el páncreas dañado por otro creado por bioingeniería que funcione correctamente.

## Figura 22. Bioingeniería de órganos completos

El objetivo es crear órganos funcionales completos en el laboratorio: **Terapia celular + ingeniería de tejidos.**

Se obtienen estructuras de sostén descelularizadas (andamio tridimensional) que imitan la estructura de un órgano natural.

Las células se desarrollan en estos andamios hasta que forman un órgano funcional.

Se han creado con éxito pequeños órganos como el hígado, el corazón y los riñones en el laboratorio.



## INTELIGENCIA ARTIFICIAL y DESCUBRIMIENTO DE MEDICAMENTOS

La IA (IA) está revolucionando la industria farmacéutica al ayudar a descubrir nuevos medicamentos de manera más rápida y efectiva. Hasta ahora, los productos farmacéuticos podrían surgir de la naturaleza (aspirina del sauce), por síntesis química (paracetamol, ibuprofeno) o por ambos. Un paso más adelante fueron los medicamentos biológicos.

### Medicamentos biológicos

Los medicamentos biológicos son aquellos cuyo principio activo está producido por un organismo vivo o se deriva de un organismo vivo por métodos de ADN recombinante y/o expresión génica controlada. Estos productos son polipéptidos, glicoproteínas y ácidos nucleicos y sus características moleculares son mucho más complejas que los medicamentos de síntesis química. Los productos biofarmacéuticos se elaboran recolectando las proteínas que son producidas y secretadas por células vivas especialmente diseñadas genéticamente. Estas células son inherentemente variables y secretan muchas proteínas además del agente o agentes activos [101].

Este proceso es ingeniería genética, es complejo y

consta de muchos pasos: (**Figura 23**)

1.- El primer paso es desarrollar una célula huésped para la producción. Esto se hace identificando y aislando la secuencia de ADN humano que codifica la proteína deseada y usando un vector para incorporar este gen en el genoma de una célula huésped procariótica (bacteriana) o eucariota adecuada.

2.- El segundo paso es crear un banco de células para lo que se precisa una tecnología para screening celular muy elaborada. Dos bancos de células máster nunca son iguales

3.- Cultivo celular y producción proteica: Se cultivan las células a gran escala, bajo estrictas condiciones que facilitan el crecimiento, la producción y secreción de la proteína deseada. Las características biológicas de la proteína resultante dependen del tipo de recipientes, biorreactores, componentes (nutrientes, suero, factores de crecimiento, carbohidratos,) tipo de fermentación utilizado, y condiciones físicas.

4.- Purificación: Se recoge el medio de cultivo con la proteína excretada. Se eliminan proteínas no deseadas e impurezas para aumentar la pureza de la proteína deseada. Alcanzar un máximo de pureza

### Figura 23. Medicamentos biológicos

**El principio activo está producido por un organismo vivo o deriva de un organismo vivo por métodos de ADN recombinante y/o expresión génica controlada.**

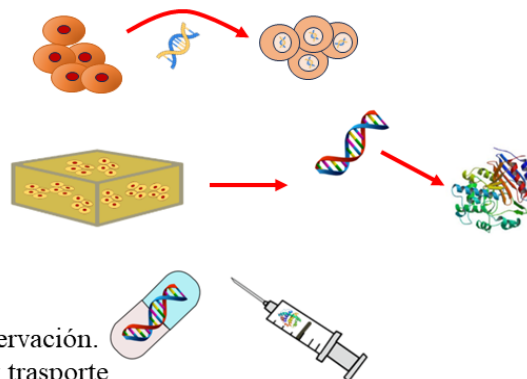
En general son polipéptidos, glicoproteínas o ácidos nucleicos producidos y secretados por células vivas especialmente diseñadas genéticamente.

#### Etapas

1.- Desarrollar una célula huésped e incorporar la secuencia de ADN humano que codifica la proteína deseada usando un vector.

2.- Realizar un banco de células, cultivo celular y producción de proteínas. Se recoge el medio de cultivo con la proteína excretada  
Purificación, test y formulación de la proteína

3.- Almacenamiento y transporte en condiciones de preservación. Requieren condiciones especiales de almacenamiento y transporte para garantizar integridad y estabilidad del producto



za significa la pérdida de una considerable cantidad del producto. Cualquier cambio en el proceso de purificación puede afectar las características clínicas del producto.

5.- **Análisis:** Se analiza la uniformidad de la proteína en términos de estructura y potencia. Una gran variedad de métodos analíticos para examinar:

- Estructura 3D
- Agregación
- Isoformas, incluyendo patrón de glicosilación
- Heterogeneidad
- Potencia

Estos tests tienen limitaciones para detectar todas las características del producto que pueden afectar a la eficacia y seguridad

6.- Después del aislamiento, purificación y test, se procede a la formulación de la proteína (añadiendo antioxidantes, agentes osmóticos, buffers...). Es un paso muy importante para estabilizar la proteína. Los componentes de la formulación y el proceso utilizado pueden afectar a la respuesta del producto en el paciente.

7.- Llenado de jeringas, agujas, tapones.

8.- **Almacenamiento y transporte:** El producto formulado es almacenado, transportado y administrado a los pacientes. Los biofármacos son muy sensibles a cambios de temperatura, por tanto, las condiciones de preservación (cadena de frío), almacenaje y transporte son pues esenciales para mantener la integridad y estabilidad del producto (no para fármacos de bajo PM).

Por tanto, el proceso de fabricación de un producto biofarmacéutico es mucho más complejo que el proceso de fabricación de un fármaco de bajo peso molecular. En el caso de los productos biofarmacéuticos, la calidad del producto final (incluidas su eficacia terapéutica y seguridad) depende en gran medida de este complejo proceso de fabricación.

## **Tiempo y costos de elaboración de un producto farmacéutico hasta su autorización**

El descubrimiento de un medicamento es costoso (unos 2000 millones de dólares) y largo (10-15 años). Este proceso incluye el descubrimiento de fármacos, los ensayos clínicos y preclínicos, las presentaciones reglamentarias y la vigilancia posterior a la comercialización. Hay que acelerar y abaratar este proceso con IA y machine learning.

## **Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático en el Descubrimiento de Medicamentos**

En el proceso para descubrir medicamentos a través de la IA existen diferentes pasos [102] (**Figura 24**):

**Selección de la diana terapéutica:** El primer paso es identificar el objetivo, una diana terapéutica para la cual se desea desarrollar un fármaco. Esta diana puede ser una proteína, un ácido nucleico o un otro tipo de molécula que esté involucrado en una enfermedad específica.

**Recopilación de datos:** Luego, se recopilan datos de diversas fuentes, como bases de datos públicas y privadas, literatura científica y experimentos previos. Estos datos pueden incluir información sobre la estructura de la diana, los compuestos conocidos que se unen a ella, y otros aspectos relevantes para el descubrimiento de fármacos.

**Preprocesamiento de datos:** Los datos recopilados se someten a una etapa de preprocesamiento para convertirlos en un formato utilizable por la IA. Esto puede incluir la normalización de los datos, la eliminación de valores atípicos y la selección de características relevantes.

**Selección del modelo de IA:** A continuación, se selecciona el modelo de IA que se utilizará para identificar los compuestos iniciales. Esto puede incluir modelos de aprendizaje profundo, redes neuronales, máquinas de soporte vectorial y otros.

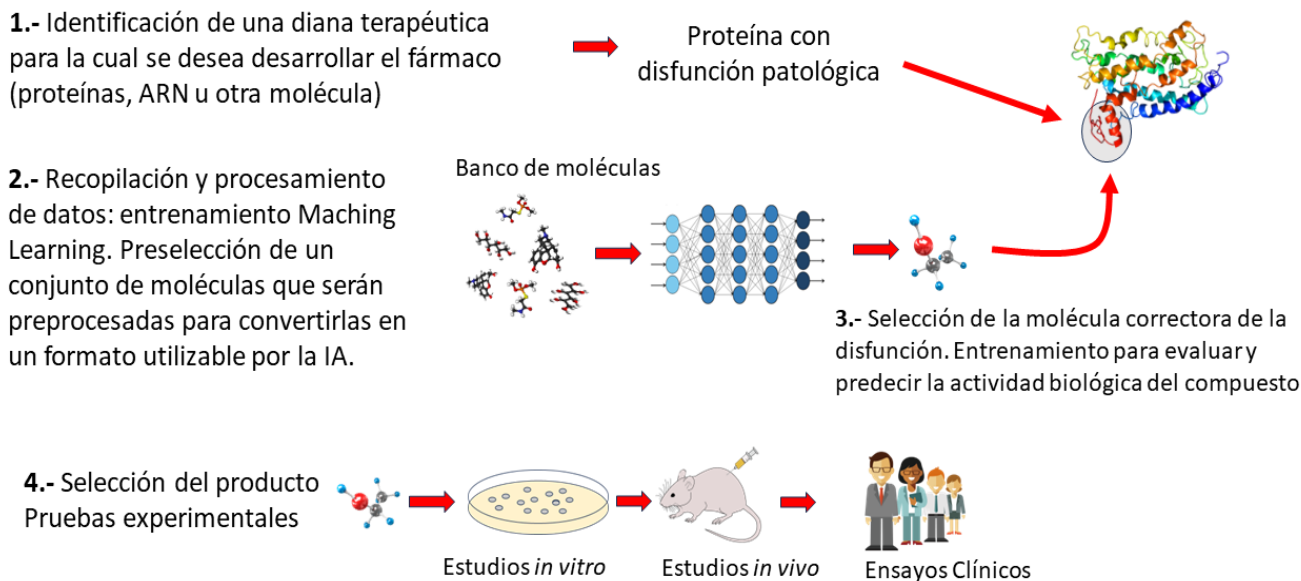
**Entrenamiento del modelo:** Se entrena el modelo de IA utilizando los datos preprocesados, lo que implica alimentar el modelo con datos de entrada y salida correspondientes, para que el modelo pueda aprender a predecir la actividad biológica de un compuesto. Considerando la afinidad al target, la toxicidad y la selectividad

**Evaluación del modelo:** Después de entrenar el modelo, se evalúa su capacidad para predecir la actividad biológica de un compuesto utilizando datos de prueba. Esto implica comparar las predicciones del modelo con los datos experimentales.

**Selección del compuesto inicial:** Finalmente, se utiliza el modelo de IA entrenado para identificar compuestos iniciales que tengan una alta probabilidad de actividad biológica contra la diana terapéutica seleccionada. Estos compuestos iniciales se someten a pruebas experimentales para verificar su actividad biológica y determinar si son adecuados



**Figura 24. IA: Aprendizaje automático y descubrimiento de medicamentos**



Un ejemplo de un diseño de medicamentos por IA son los inhibidores del Check-Point

para su posterior desarrollo.

Un ejemplo de un diseño de medicamentos por IA son los inhibidores del Check-Point (Atezolizumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Durvalumab) [103]. Los inhibidores del punto de control, también conocidos como inhibidores de checkpoint inmunológico o bloqueadores del checkpoint inmunológico, son una clase de medicamentos utilizados en inmunoterapia para tratar el cáncer y otras enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico. Estos medicamentos funcionan bloqueando las proteínas de control inmunológico, conocidas como checkpoints, que regulan la actividad del sistema inmunológico. Al bloquear estos checkpoints, se permite que el sistema inmunológico ataque mejor las células cancerosas u otras células anormales en el cuerpo. También fueron diseñados por IA algunos fármacos contra el Alzheimer, antivirales, nuevos antibióticos, otros tratamientos anticánceres ...etc.

## Bioimpresión 3D y su utilización en el diseño de medicamentos

La bioimpresión en 3D es una tecnología que permite crear estructuras tridimensionales utilizando células y biomateriales. Esta técnica se ha utilizado principalmente en el campo de la medicina para crear tejidos y órganos artificiales, pero también tiene aplicaciones en otros campos, como la prueba de

nuevas formulaciones químicas obtenidas con IA [104]. Una vez que se han identificado varias formulaciones prometedoras en términos de su efectividad, seguridad y propiedades fisicoquímicas, el siguiente paso sería probarlas en entornos más complejos para evaluar su viabilidad en condiciones similares a las del cuerpo humano.

Aquí es donde la bioimpresión en 3D puede desempeñar un papel crucial. En lugar de realizar pruebas iniciales en animales o cultivos celulares en placa, se podrían imprimir modelos tridimensionales de tejidos o pequeños órganos que incorporen las células relevantes y reflejen mejor la complejidad del ambiente biológico. Estos modelos impresos en 3D podrían ser diseñados para imitar las características físicas y funcionales del tejido objetivo, lo que permitiría una evaluación más precisa de cómo las nuevas formulaciones químicas interactúan con las células y los tejidos [105].

Por ejemplo, supongamos que la empresa farmacéutica ha desarrollado una nueva formulación para el tratamiento de enfermedades hepáticas. Utilizando datos generados por la IA, identificaron los compuestos químicos más prometedores. Luego, podrían utilizar la bioimpresión en 3D para crear modelos de mini-hígados, también conocidos como "órganos en chip", que incorporen células hepáticas humanas y otros componentes clave del hígado.

Después de imprimir estos mini-hígados con las diferentes formulaciones químicas, podrían exponerlos a las nuevas sustancias y evaluar cómo afectan la salud y la función del tejido en un entorno más realista que las pruebas tradicionales en placa. Esto podría proporcionar una comprensión más completa de los posibles efectos de las formulaciones químicas, incluyendo su toxicidad, interacciones y eficacia terapéutica. Además, se podrían realizar estudios a largo plazo para observar cómo las formulaciones afectan el tejido con el tiempo.

Por tanto, la bioimpresión en 3D permitiría una evaluación más precisa y relevante de las nuevas formulaciones químicas obtenidas mediante IA, al replicar entornos biológicos más complejos y realistas. Esto podría acelerar el proceso de desarrollo de medicamentos y reducir la dependencia de las pruebas en animales, al tiempo que se obtienen resultados más confiables y aplicables a los seres humanos.

## **Ejemplo de Creación de mini-hígados**

La creación de mini-hígados mediante la técnica de impresión 3D, también conocidos como “órganos en chip” o “tejidos en chip”, es un proceso complejo que involucra varias etapas.

- El primer paso es obtener células hepáticas humanas. Estas células pueden ser obtenidas de donantes o generadas a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) en el laboratorio. Las iPSC son células que pueden transformarse en diferentes tipos de células del cuerpo, incluyendo células hepáticas

- Preparación de biomateriales: Se necesitan biomateriales que actúen como “tinta” para la impresora 3D y proporcionen un soporte adecuado para las células. Estos biomateriales pueden ser hidrogeles, polímeros biocompatibles u otros materiales diseñados para imitar las propiedades del tejido.

- Diseño del modelo: Se crea un diseño digital tridimensional del mini-hígado que se va a imprimir. Este diseño incluirá la disposición de las células hepáticas, los vasos sanguíneos en miniatura y otros componentes necesarios para imitar la estructura y función del hígado.

- Impresión 3D: Utilizando una impresora 3D especializada en bioimpresión, se imprime el modelo tridimensional del mini-hígado. Las células hepáticas se incorporan en el biomaterial seleccionado y se depositan capa por capa siguiendo el diseño previamente establecido. Algunas impresoras 3D

pueden imprimir tanto células como biomaterial en una misma operación.

- Cultivo y maduración: Una vez impreso, el mini-hígado se coloca en un ambiente de cultivo adecuado. Durante este proceso, las células se adhieren al biomaterial y comienzan a interactuar, proliferar y desarrollar funciones específicas del hígado. Esto incluye la producción de enzimas, metabolización de sustancias y otras actividades hepáticas.

- Pruebas y análisis: El mini-hígado en chip se somete a diversas pruebas y análisis para evaluar su funcionalidad y respuesta a diferentes estímulos. Esto puede incluir la exposición a medicamentos, toxinas u otras sustancias para evaluar cómo reacciona el tejido en un entorno controlado.

- Estudios y aplicaciones: Una vez validado y caracterizado, el mini-hígado en chip puede utilizarse para una variedad de aplicaciones, como estudios de toxicidad de medicamentos, investigación de enfermedades hepáticas, evaluación de interacciones de medicamentos y mucho más.

## SALUD DIGITAL

La Salud Digital, también conocida como eHealth o salud electrónica, se refiere al uso de tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para mejorar la prestación de servicios de salud, el acceso a la atención médica y la gestión de la salud.

La Salud Digital se ha convertido en una extensa área de conocimiento que incluye el uso de aplicaciones móviles, blogs y páginas webs especializadas, dispositivos de monitorización de constantes vitales, sistemas de información sanitaria digitalizada e interoperable, robots, aplicativos de realidad virtual y realidad aumentada, herramientas con IA o de análisis masivo de datos y una mayor conexión entre profesionales y entre pacientes gracias a las redes sociales o la telemedicina. Es parte de una gran transformación social hacia el mundo digital, que afecta a todos los sectores productivos, y que en Sanidad está en pleno desarrollo.

Estos son algunos ejemplos de aplicaciones y soluciones de salud digital [106]:

**Historia clínica electrónica (EHR/EMR):** Los sistemas de historias clínicas electrónicas permiten a los proveedores de atención médica registrar y acceder a la información médica de los pacientes de forma electrónica. Esto facilita la gestión de registros, la coordinación de la atención y la toma de decisiones clínicas.

**Telemedicina:** La telemedicina utiliza la tecnología para permitir consultas médicas a distancia. Los pacientes pueden comunicarse con sus médicos a través de videoconferencias, llamadas telefónicas o plataformas en línea, lo que es especialmente útil en áreas remotas o para el seguimiento de enfermedades crónicas.

**Aplicaciones de salud móvil:** Existen numerosas aplicaciones móviles diseñadas para rastrear y gestionar la salud. Algunas aplicaciones ayudan a monitorizar la actividad física, la dieta, la presión arterial y otros aspectos de la salud.

**Wearables de salud:** Dispositivos como relojes inteligentes, pulseras de actividad y sensores portátiles recopilan datos sobre la salud, como la frecuencia cardíaca, el sueño y la actividad física. Estos datos pueden ayudar a los usuarios a mantenerse saludables y permiten a los profesionales de la salud realizar un seguimiento más preciso de los pacientes.

**Monitorización a distancia de pacientes:** Se utiliza para supervisar a pacientes con enfermedades crónicas o en recuperación en sus hogares. Los dispositivos transmiten datos vitales a los profesionales de la salud, lo que permite una intervención temprana en caso de problemas.

**Prescripción electrónica:** Los médicos pueden emitir recetas electrónicas, lo que agiliza la dispensación de medicamentos y reduce los errores de medicación.

**Plataformas de educación en salud:** Se utilizan para proporcionar información y recursos de salud a pacientes y profesionales de la salud. Estas plataformas pueden incluir vídeos educativos, artículos informativos y herramientas interactivas.

**Salud mental digital:** Aplicaciones y plataformas en línea se utilizan para proporcionar apoyo y terapia para problemas de salud mental, como la ansiedad y la depresión.

**IA en diagnóstico (ya comentada anteriormente):** La IA se utiliza para analizar imágenes médicas, como radiografías y escáneres, y ayudar en el diagnóstico de enfermedades. También se utiliza en el análisis de datos para identificar patrones y tendencias en la salud de la población.

**Realidad virtual (RV) y realidad aumentada (RA) en la rehabilitación:** Estas tecnologías se emplean en terapias de rehabilitación física y cognitiva para mejorar la recuperación de pacientes.

### **Estrategia de Salud Digital. Sistema Nacional de Salud España [107]**

Cada país desarrolla las estrategias de salud digital para prevención, bienestar y seguridad de sus ciudadanos. La Estrategia de Salud Digital del Sistema Nacional de Salud se dirige a contribuir al mantenimiento de un buen nivel de salud en la población española y a fortalecer el sistema sanitario público mediante la capacidad transformadora de las tecnologías digitales dirigida a personas, profesionales de la salud, organizaciones proveedoras de servicios sanitarios y resto de agentes relacionados.

**Objetivos estratégicos**

La Estrategia se enfoca, fundamentalmente, a:

1. Capacitar e implicar a las personas en el cuidado de su salud y en el control de la enfermedad y facilitar su relación con los servicios sanitarios

promoviendo su participación en todos los niveles y fomentando su corresponsabilidad.

2. Maximizar el valor de los procesos para un mejor desempeño y rendimiento del sistema sanitario público, apoyando el trabajo de los y las profesionales y facilitando la comunicación entre ellos de manera que se asegure la continuidad asistencial y se refuerce la gobernanza de las organizaciones.

3. Adoptar políticas de gestión y gobierno de los datos que permitan disponer de una información interoperable y de calidad y crear un Espacio Nacional de Datos de Salud para la generación de conocimiento científico y la evaluación de los servicios.

4. Adecuar la evolución del SNS a las exigencias de la sociedad actual, aplicando políticas de innovación orientadas a la medicina 5P (Poblacional, Preventiva, Predictiva, Personalizada y Participativa).

## Líneas de actuación

La Estrategia se estructura en tres grandes líneas de actuación que sirven de eje para articular los contenidos e iniciativas asociados a la misma:

1. Desarrollo de servicios sanitarios digitales orientados a las personas, a las organizaciones y a los procesos que integran el sistema de protección de la salud, con un enfoque de equidad.

2. Generalización de la interoperabilidad de la información sanitaria.

3. Impulso a la analítica de datos relacionados con la salud, sus determinantes y el sistema sanitario.

## Áreas de intervención

Se identifican diez áreas de intervención en las que se espera que la transformación digital tenga un importante impacto positivo:

1. Vigilancia de los riesgos y amenazas para la salud.

2. Promoción de la salud y prevención de la enfermedad y de la discapacidad, con participación de la comunidad y enfoque de equidad Estrategia de salud digital - Sistema Nacional de Salud Secretaría General de Salud Digital, Información e Innovación para el SNS 2/57.

3. Atención sanitaria: accesibilidad a los servicios, capacidad resolutoria, personalización, continuidad de la atención y seguridad del paciente. Historia clínica digital y potenciación de la imagen en salud para diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

4. Procesos de gestión que apoyan la realización de las funciones sanitarias y su uso eficiente.

5. Interoperabilidad de la información a nivel nacional e internacional.

6. Refuerzo de los servicios digitales del SNS.

7. Desarrollo de la cartera de servicios del SNS bajo criterios de evidencia científica y de la relación coste/efectividad.

8. Ordenación profesional, la formación sanitaria especializada y la formación de postgrado.

9. Creación de un Espacio Nacional de Datos Sanitarios para su tratamiento y análisis masivo y el establecimiento de condiciones habilitantes y recursos facilitadores para la generación y extracción de conocimiento.

10. Sistema de información sanitaria para la evaluación de la actividad, calidad, efectividad, eficiencia y equidad del SNS.



## ROBOTS QUIRURGICOS

Los robots quirúrgicos han revolucionado la forma en que se realizan las cirugías, permitiendo procedimientos menos invasivos, tiempos de recuperación más cortos y una mayor precisión. A nivel mundial, se estima que alrededor del 3% de las cirugías se realizan de forma robótica [108] [109] [110] [111].

Evolución de la robótica en cirugía [112]

- **Década de 1980:** El desarrollo inicial de los robots quirúrgicos se remonta a la década de 1980. El robot PUMA 560, desarrollado por Victor Scheinman en Stanford, fue uno de los primeros robots utilizados en cirugía, principalmente para procedimientos de neurocirugía.

- **Años 90:** En 1992, el Dr. Yulun Wang fundó Intuitive Surgical y desarrolló el robot quirúrgico da Vinci, que llegó a convertirse en uno de los sistemas de cirugía robótica más conocidos y utilizados en el mundo. Aunque se utilizó inicialmente en cirugía cardíaca, se expandió rápidamente a otras especialidades, como urología y ginecología.

- **Principios de los 2000:** A medida que se demostraba la eficacia y la seguridad de la cirugía robótica con el da Vinci, otros fabricantes comenzaron a desarrollar sistemas de cirugía robótica competitivos. Algunos ejemplos incluyen el sistema AESOP de Computer Motion y el ZEUS Surgical System.

- **Década de 2010:** Se introdujeron mejoras significativas en la tecnología de los robots quirúrgicos, como sistemas más pequeños y portátiles, así como la adición de características como la visión 3D y la retroalimentación háptica, es decir a través del tacto, para dar a los cirujanos una mayor precisión y sensación táctil durante las operaciones.

- **Desarrollo internacional:** A medida que los robots quirúrgicos se volvieron más populares, se desarrollaron sistemas similares en todo el mundo. Por ejemplo, el robot quirúrgico Versius fue desarrollado en el Reino Unido y se ha utilizado en cirugía laparoscópica.

Avances actuales

La evolución de los robots quirúrgicos continúa con la investigación y el desarrollo de sistemas más avanzados y versátiles. Una relación incompleta de modelos y especialidades sería:

1. **Da Vinci Surgical System:** Este es uno de los robots quirúrgicos más conocidos y utilizados en todo el mundo. Es utilizado en cirugías de alta pre-

cisión, como cirugías de próstata, ginecológicas y cardíacas [113].

2. **Senhance Surgical System:** Este robot quirúrgico es utilizado en cirugías abdominales, ginecológicas y urológicas. Se destaca por su capacidad de dar a los cirujanos un mayor grado de libertad de movimiento y ergonomía mejorada [114].

3. **Versius Surgical System:** Este es un robot quirúrgico relativamente nuevo que se está utilizando en cirugías de múltiples especialidades, incluyendo cirugía general, ginecológica y urológica. Es conocido por su diseño compacto y su capacidad para adaptarse a diferentes entornos quirúrgicos [115].

4. **Mako Robotic-Arm Assisted Surgery System:** Este es un robot quirúrgico utilizado en cirugías ortopédicas, en particular en cirugías de reemplazo de cadera y rodilla. Es conocido por su precisión y por la capacidad de los cirujanos para planificar y realizar procedimientos de manera más efectiva [116].

5. **HUGO™**, desarrollado por Medtronic, cirugías ginecológicas, urológicas y gastrointestinales. También puede utilizarse en procedimientos cardiovasculares y de cirugía general, entre otros [117].

Robot quirúrgico uniportal con Nitinol SHURUI

Este nuevo robot presenta grandes diferencias frente a su antecesor, el robot da Vinci. Realiza medicina UNIPORTAL, a diferencia del Da Vinci que requería más de 3 incisiones para poder operar. El robot trabaja con Nitinol para mover sus articulaciones, a diferencia del robot Da Vinci, que requería un sistema de cables y poleas. El nitinol es una aleación de níquel y titanio, y es el ejemplo más conocido de las llamadas aleaciones con memoria de forma [118] (**Figura 25**).

### Telecirugía remota

Aunque todavía puede sonar muy lejano para la mayoría de los ciudadanos, las cirugías asistidas por robots se han vuelto una práctica cada vez más común. La mayoría de ellas son ejecutadas por robot quirúrgico da Vinci.

La robótica quirúrgica es solo un trampolín hacia la telecirugía, es decir, las cirugías virtuales que se llevan a cabo de forma remota, en las que no es necesario que los médicos se encuentren en la misma habitación (o ni siquiera en el mismo país) que los pacientes intervenidos [119].

**Figura 25: Robot quirúrgico uniportal con Nitinol SHURui**



*Uniportal fully robotic-assisted sleeve resections: surgical technique and initial experience of 30 cases. Ann Cardiothorac Surg. 2023 Jan 31;12(1):9-22*

### **Robot quirúrgico sucesor del robot da Vinci.**

Realiza medicina uniportal RATS menos invasiva

Aplicado para cirugía toracoscópica: Lobectomías con **única incisión, Vista 3D**

Trabaja con alambres de Nitinol (níquel-titanio): aleación con memoria de forma (espirales, stent..)



Las operaciones quirúrgicas remotas requieren una transmisión de información rápida y precisa. Los factores que influyen significativamente en la rapidez y precisión de esta información son el tiempo necesario para convertir imágenes de vídeo y señales electrónicas, y el ancho de banda y el retraso de las líneas de telecomunicaciones existentes. Hasta ahora, la cirugía a distancia utilizando redes inalámbricas había sido imposible porque el tiempo de retraso entre la entrada y la salida dura alrededor de un cuarto de segundo, a veces hasta 2 segundos, lo que suponía un retraso potencialmente dañino para un paciente. Aunque hoy en día esto todavía resulta complicado debido a la posible falta de una conexión sólida a Internet, la adopción de redes 5G podrá acelerar enormemente este proceso que promete cambiar todo eso con una velocidad reducida a 2 milisegundos, casi instantáneos entre dispositivos.

Hay un proyecto muy interesante en España que se ha organizado por una iniciativa del Hospital Clínic de Barcelona, Advances in Surgery y Vodafone, que han creado el sistema 'Telestration' [120]. Se trata de teledirigir en tiempo real las intervenciones de otros cirujanos con menos formación o experiencia que se conectan desde quirófanos a muchos miles de kilómetros de distancia. Gracias a la tecnología 5G, un cirujano especialista guía, sin presencia física y en tiempo real, a otro cirujano que se encuentra operando en cualquier quirófano del

mundo. De esta forma, es posible transferir conocimientos prácticos en momentos críticos. La baja latencia que presentan las comunicaciones con 5G permite retransmitir la cirugía en tiempo real, sin retrasos, lo que es clave durante las intervenciones médicas.

Asimismo, será posible realizar un entrenamiento a distancia, ya que el cirujano experto y su equipo podrán monitorizar la implementación de estos procedimientos de forma remota.

## NANOTECNOLOGIA EN MEDICINA: Ciencia + Ingeniería+ Tecnología

La nanotecnología se puede definir como la ciencia, ingeniería y aplicación de materiales y dispositivos en una escala nanométrica, que generalmente se encuentra en el rango de 1 a 100 nanómetros. Esta disciplina se enfoca en la manipulación y control de la materia a nivel molecular y atómico para desarrollar nuevas tecnologías y aplicaciones en una gran variedad de campos.

La nanociencia y la nanotecnología representan un área de investigación en expansión, que involucra estructuras, dispositivos y sistemas con propiedades y funciones novedosas debido a la disposición de sus átomos en esa escala de 1 a 100 nm [121].

Las nanotecnologías contribuyen a casi todos los campos de la ciencia, incluida la física, la ciencia de los materiales, la química, la biología, la informática y la ingeniería. Cabe destacar que en los últimos años las nanotecnologías están revolucionando la medicina moderna y ofreciendo nuevas posibilidades para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades.

### Aplicaciones de la Nanotecnología en medicina [122]

Existen muchas aplicaciones de la nanotecnología en Medicina. Algunas son:

**Detección temprana y diagnóstico:** Se están desarrollando nanosensores, pequeños dispositivos capaces de detectar cambios a nivel molecular, para identificar signos tempranos de enfermedades como el cáncer, incluso antes de que aparezcan los síntomas. Esta detección temprana podría aumentar significativamente las posibilidades de un tratamiento exitoso y la supervivencia.

**Entrega de medicamentos:** La nanotecnología permite la encapsulación de medicamentos en nanopartículas, liposomas o nano-cápsulas, lo que mejora la eficiencia y la precisión de la entrega de medicamentos a células y tejidos específicos, reduciendo los efectos secundarios.

**Imagen médica:** Los agentes de contraste basados en nanotecnología se utilizan para mejorar la calidad de las imágenes médicas, como la resonancia magnética y la tomografía por emisión de po-

sitrones (PET), permitiendo una visualización más detallada de estructuras y enfermedades.

**Terapias de regeneración tisular:** Se están utilizando nanofibras y nanopartículas para crear andamios para la ingeniería de tejidos, ayudando en la reparación o reemplazo de tejidos y órganos dañados. Esto podría potencialmente eliminar la necesidad de trasplantes de órganos en el futuro, reduciendo los riesgos asociados y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

**Terapias contra el cáncer:** Se están desarrollando nanopartículas que pueden dirigirse específicamente a las células cancerosas y liberar medicamentos de manera controlada, lo que reduce la toxicidad para las células sanas y mejora la eficacia del tratamiento contra el cáncer.

**Monitorización y tratamiento de enfermedades crónicas:** Los dispositivos y sensores nanométricos se utilizan para la monitorización continua de pacientes con enfermedades crónicas, como la diabetes, y para administrar tratamientos personalizados.

**Implantes biomédicos:** Los materiales y recubrimientos nanométricos se utilizan en la fabricación de implantes médicos, como stents y prótesis, para mejorar la biocompatibilidad y la durabilidad.

**Cirugía mínimamente invasiva:** Los microrobots se diseñan para ser lo suficientemente pequeños como para ingresar al cuerpo a través de pequeñas incisiones o incluso mediante técnicas no invasivas como la endoscopia o laparoscopia. se controlan desde el exterior mediante sistemas de control remoto. En muchos casos, los microrobots están equipados con cámaras y sensores que permiten a los cirujanos ver el interior del cuerpo en tiempo real a través de imágenes de alta resolución. Están diseñados para realizar una variedad de tareas específicas. Pueden ser programados para cortar tejido, suturar, cauterizar, extraer objetos extraños o realizar otras acciones quirúrgicas con una precisión excepcional.

Sin embargo, la aplicación de la nanotecnología en medicina no está exenta de desafíos. La seguridad y los efectos a largo plazo de las nanopartículas en el cuerpo humano aún no se comprenden completamente. También existen problemas regulatorios, de rentabilidad y de aceptación pública que deben abordarse. A pesar de estos desafíos, los be-

neficios potenciales de la nanotecnología en medicina son innegables, y se están realizando esfuerzos significativos para superar estos obstáculos.

## Microrobots en el interior del cuerpo humano

La base de datos Patent Analytics de GlobalData revela que hubo más de 60 solicitudes de patentes para microrobots con una aplicación principal en la atención médica entre 2019 y 2022. Controlar un microrobot dentro de un cuerpo humano con extrema precisión, desde el exterior del cuerpo y sin ataduras es uno de los mayores desafíos que enfrenta el desarrollo, especialmente porque los microrobots son demasiado pequeños para contener muchos componentes de la máquina en su interior. Hay empresas que controlan remotamente sus microrobots con propulsión magnética, mientras que otras han utilizado luces láser transmitidas a células solares de silicio colocadas en la parte superior de los microrobots.

Lo que hace la microrobótica es que permite trabajar en puntos del cuerpo que no se pueden alcanzar y alcanzarlos con la trayectoria más segura posible [123]. Y así se puede llegar a cánceres, tumores, accidentes cerebrovasculares o vasculares, acumulación de placa arteriosclerótica, dolor localizado etc. Es un tratamiento microrobótico para un punto

específico.

Se han presentado patentes de microrobótica médica en todos los sectores, incluidos la oncología, las enfermedades infecciosas, la cirugía general, la oftalmología y la odontología. Los casos de uso interesantes incluyen el uso de microrobots médicos para limpiar vasos sanguíneos y cálculos ureterales, tratar la disección aórtica y realizar endoscopias. En el futuro, los casos de uso podrían incluso implicar la monitorización remota de pacientes a medida que los microrobots se mueven por todo el cuerpo y transmiten información a los profesionales sanitarios.

Hay muchos prototipos de microrobots. Uno de ellos se basa en llevar la medicación hasta el lugar deseado, donde se encuentra la lesión o el tumor, a través de la corriente sanguínea, de manera que los tejidos sanos no se alteran con la quimioterapia general [124]. Se trata pues de localizar la medicación anticáncer sólo en la región del cáncer. Se llaman “microrollers” porque son microrrodillos que navegan por las paredes sanguíneas a través de un campo magnético externo. están compuestos de dos partes (Figura 26). Una parte es para la navegación y está compuesta de oro magnético y capas de níquel, lo que permite a los investigadores dirigir los movimientos del microrobot a través del campo magnético externo. La otra hemiesfera del robot es

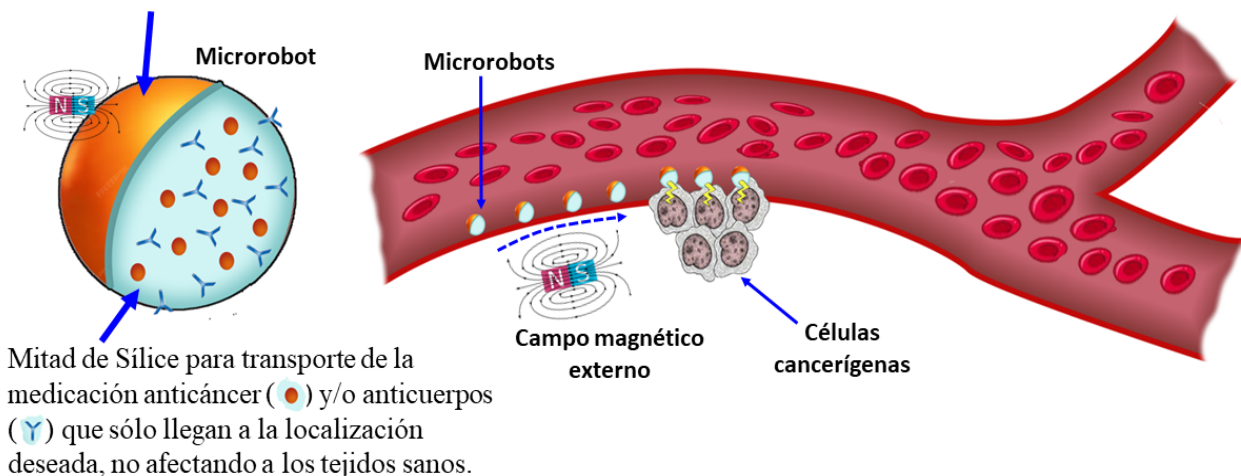
**Figura 26. Microrobot en el interior del cuerpo humano**

**Microrobots: Microrrodillos o “Microrollers” del tamaño de las células sanguíneas que navegan por las paredes de los vasos dirigidos por un campo magnético externo o accionados acústicamente.**

**Constan de 2 partes:**

Mitad para dirigir los movimientos del microrobot desde un campo magnético giratorio externo.

Alapan Y, Bozuyuk U, Karacakol A, Sitti M. Multifunctional surface microrollers for targeted cargo delivery in physiological blood flow. *Sci Robot.* 2020 May 20;5 (42)





crítica para el ataque al tumor. Está compuesta de anticuerpos y medicación anticáncer.

Los anticuerpos atacan específicamente a las proteínas de las células cancerosas y no a las células sanas. Al mismo tiempo con luz ultravioleta o simplemente por cambio de temperatura los investigadores liberan la medicación anticáncer [125].

El mercado de microrrobótica médica todavía está muy incipiente y, como lo demuestran informes tales como el informe anual de 2021 de Microrobot Medical, las pérdidas derivadas de la investigación son importantes y podrían afectar gravemente el crecimiento de este mercado. Además, es probable que el entorno macroeconómico actual afecte a los fondos que los grupos de investigación y las empresas tienen para invertir en nuevas tecnologías. Sin embargo, las esperanzas que surgen de los microbots médicos son claras. Si incluso unos pocos pueden tener éxito en los ensayos clínicos y demostrar que la tecnología es capaz de completar nuevos procedimientos médicos, o procedimientos médicos existentes con una precisión mucho mayor, los inversores tendrán más confianza en su futuro [126].

## ENVEJECIMIENTO Y MEDICINA DEL FUTURO [127]

El envejecimiento es un proceso natural que se caracteriza por un deterioro gradual de las funciones físicas y cognitivas. A medida que envejecemos, nuestro cuerpo se vuelve más susceptible a las enfermedades y lesiones, y nuestra capacidad para repararse a sí mismo se reduce. La medicina del futuro tiene el potencial de transformar la forma en que envejecemos. Los avances en la ciencia y la tecnología están dando lugar a nuevas terapias y tratamientos que pueden ayudar a retrasar o incluso revertir los efectos del envejecimiento.

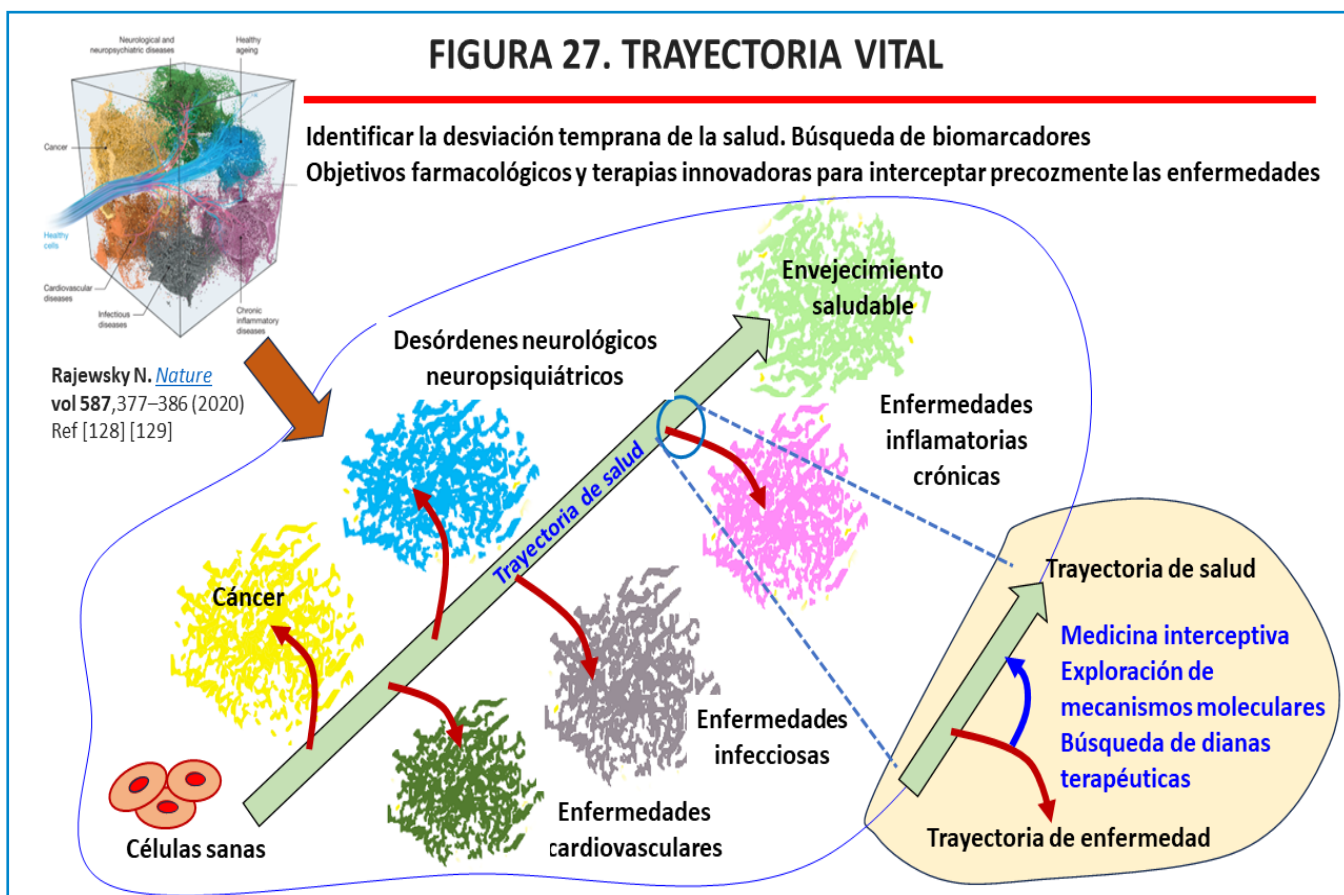
Algunos de los avances más prometedores en la medicina anti-envejecimiento incluyen aspectos que ya hemos discutido como:

- Terapias genéticas: Las terapias genéticas pueden usarse para corregir los genes defectuosos que contribuyen al envejecimiento.
- Terapias celulares: Las terapias celulares pueden usarse para reemplazar las células dañadas por células sanas.
- Terapias farmacológicas: Los medicamentos pueden usarse para prevenir o tratar los cambios asociados con el envejecimiento.

Un enfoque apasionante sobre el envejecimiento y la enfermedad son los estudios de Juan Carlos Izpisua ( brillantemente expuesto en la conferencia aniversario de la Fundación Jimenez Diaz) y Rajewsky respecto a la trayectoria vital.

La trayectoria vital se organiza con la célula más grande (ovocito) y la más pequeña (espermatozoide) de nuestro organismo. A los pocos días se forma el blastocisto con las células madre que originarán los 250 tipos celulares (o más). Después de la etapa embrionaria llega el nacimiento, una explosión de salud y luego un decaimiento con la aparición de enfermedades que coinciden con el envejecimiento. De hecho, a partir de los 45 años, hay un crecimiento logarítmico de todas las enfermedades.

La trayectoria vital se está empezando a mapear a nivel celular en nuestro genoma. Esa trayectoria vital, está representada por Rajewsky [128] [129] (**Figura 27**) como una línea azul que es nuestra trayectoria de salud. Con el paso del tiempo hay modificaciones en esa trayectoria, que se representan en distintos colores, lo que da lugar a la enfermedad. La pregunta es ¿cómo podemos revertir



la trayectoria mala de enfermedad a partir de una edad? La clave está en identificar tempranamente esta desviación de la trayectoria de salud, pues en muchos casos que se expresan tardíamente el proceso es ya irreversible. Por tanto, comprender los mecanismos moleculares tempranos que hacen que las células se desvíen de una trayectoria sana a una trayectoria enferma proporcionará biomarcadores para la detección temprana de enfermedades, y nuevos objetivos farmacológicos y terapias innovadoras para interceptar las enfermedades antes de la aparición de la fisiopatología y la manifestación de los síntomas.

## Recordatorio de la genética y epigenética

La genética y la epigenética son dos ramas de la biología que estudian aspectos relacionados con la herencia y la expresión de los genes, pero se enfocan en diferentes niveles de regulación.

La genética se refiere al estudio de los genes y la herencia de los caracteres biológicos de una generación a otra. Los genes son secuencias de ADN que contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas y para el funcionamiento y desarrollo de los organismos. La genética busca comprender cómo se transmiten los genes de padres a hijos y cómo se expresan en los individuos, incluyendo el estudio de las mutaciones y variaciones genéticas [130].

El genoma humano es el conjunto completo de material genético contenido en las células de nuestro organismo. Es la totalidad de la información genética que heredamos de nuestros padres y que determina nuestras características y funciones biológicas. Está compuesto principalmente por ácido desoxirribonucleico (ADN), molécula en forma de doble hélice que contiene la secuencia de nucleótidos que codifica las instrucciones para el desarrollo y funcionamiento de todos los componentes del organismo. Los nucleótidos en el ADN están representados por cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G).

El genoma humano consta de aproximadamente 3 mil millones de pares de bases de ADN, distribuidos en 23 pares de cromosomas. De estos, 22 pares son cromosomas autosómicos y el par restante son los cromosomas sexuales, que determinan el sexo de un individuo.

El estudio del genoma humano ha sido de gran importancia para comprender la base genética de las enfermedades, la variabilidad genética entre los individuos y la evolución humana. El Proyecto del Genoma Humano, finalizado en 2003, fue un esfuerzo internacional para secuenciar y mapear todos los genes presentes en el genoma humano.

El conocimiento del genoma humano ha abierto las puertas a la medicina genómica, que utiliza la información genética para el diagnóstico, la predicción de enfermedades y el desarrollo de tratamientos personalizados. También ha contribuido al avance en la investigación de enfermedades genéticas, la comprensión de la biología humana y el estudio de la diversidad genética en diferentes poblaciones.

La epigenética, por otro lado, se refiere al estudio de los cambios heredables y reversibles en la expresión génica que no implican alteraciones en la secuencia de ADN [131].

Estos cambios pueden ser influenciados por factores ambientales y de estilo de vida. La epigenética estudia los mecanismos que regulan la activación y desactivación de los genes, como las modificaciones químicas de las histonas (proteínas que interactúan con el ADN) o la metilación del ADN. Estos cambios epigenéticos pueden afectar la forma en la que los genes se expresan y pueden tener un impacto en el desarrollo, la salud y la susceptibilidad a enfermedades. El epigenoma es el conjunto de modificaciones químicas y estructurales que ocurren en el ADN y las proteínas asociadas a él, sin alterar la secuencia de ADN subyacente.

El estudio del epigenoma es de gran importancia, ya que ha demostrado tener un papel crucial en el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, la respuesta a señales ambientales y la aparición de enfermedades. Comprender cómo se establecen y mantienen las modificaciones epigenéticas puede proporcionar información valiosa sobre la regulación genética y los mecanismos subyacentes a diversas enfermedades, así como posibles enfoques terapéuticos basados en la modulación del epigenoma.

Por tanto, mientras que la genética se enfoca en el estudio de los genes y su herencia, la epigenética se centra en los mecanismos que regulan la expresión de los genes y cómo pueden ser influenciados por factores ambientales y de estilo de vida. Ambas disciplinas son complementarias y contribuyen a nuestra comprensión de la herencia y el funcionamiento

de los organismos. Y en el caso que nos ocupa del envejecimiento.

## Estudios sobre modificaciones genéticas: Síndromes progeroides

Los síndromes progeroides son un grupo de trastornos genéticos raros que se caracterizan por provocar un envejecimiento prematuro en los individuos afectados. Estos síndromes se denominan “progeroides” porque presentan similitudes con la progeria, una enfermedad genética que acelera el envejecimiento en los niños [132] (**Figura 28**).

Una de las mutaciones genéticas asociadas con los síndromes progeroides afecta al gen LMNA, que codifica la proteína de la lámina A. La lámina A es una proteína que se encuentra en la membrana nuclear de las células y desempeña un papel importante en el mantenimiento de la estructura y estabilidad del núcleo.

Las mutaciones en el gen LMNA pueden llevar a la producción anormal de la proteína de la lámina A, lo que causa disfunciones en el núcleo celular. Estas disfunciones afectan diversos procesos celulares, como la replicación del ADN, la transcripción génica y la organización nuclear. Como resultado, se produce un envejecimiento prematuro y se presentan características similares a las asociadas con la progeria, como el deterioro del crecimiento y de-

sarrollo, pérdida de grasa subcutánea, enfermedad cardiovascular, y cambios óseos entre otros.

Es importante destacar que existen varios síndromes progeroides diferentes asociados con mutaciones en el gen LMNA, y cada uno puede tener manifestaciones y características específicas. Algunos ejemplos de estos síndromes son la progeria de Hutchinson-Gilford, el síndrome de Werner y el síndrome de laminopatía atípica.

El diagnóstico de los síndromes progeroides se realiza a través de pruebas genéticas para identificar las mutaciones en el gen LMNA o en otros genes asociados. El tratamiento de estos síndromes se centra en el manejo de los síntomas y complicaciones específicas de cada caso, y puede incluir terapias de apoyo y seguimiento médico regular.

## Tecnologías que nos permiten modificar nuestro genoma

Gracias al esfuerzo de muchos investigadores, tenemos herramientas que pueden mejorar esa trayectoria genética. Esta mutación que está relacionada con el envejecimiento, la mutación en el gen de la Lamina A, mutación en una sola base que da lugar a un fenotipo de niños que tienen un envejecimiento acelerado y fallecerán de viejos en no más de 16 ó 17 años.

El Dr. Lopez-Otin en España [133] creó un mo-

## Figura 28. Síndromes progeroides: Envejecimiento prematuro

**Mutación en el gen de la Lamina A en la membrana nuclear con producción de una proteína disfuncionante.**

Estas disfunciones afectan diversos procesos celulares, como la replicación del ADN, la transcripción génica y la organización nuclear. **Dando lugar a envejecimiento prematuro**

### Progeria de Hutchinson-Gilford

Aplicando la tecnología CRISP-Cas9 (ref 134) se ha podido corregir esa mutación en ratones, demostrando que el envejecimiento prematuro no ocurría.



PMFarma. Izpizua JC LIII lección Conmemorativa Jimenez Diaz 2022



delo animal que mimetizaba esos fenotipos haciendo una mutación en el mismo gen. Disponemos de tecnologías que nos permiten modificar nuestro genoma como hemos visto anteriormente con la tecnología CRISP-Cas9. Izpizúa y cols [134] pudieron demostrar que, simplemente restaurando esa mutación en esos ratones, el fenotipo que les caracterizaba esa pérdida de funcionalidad y ese envejecimiento acelerado no ocurría.

## Actuaciones sobre el epigenoma para mejorar la enfermedad y retrasar el envejecimiento

Muchos de los procedimientos relacionados con la enfermedad no están dados por una mutación específica sino nuestra interacción con el medio ambiente, y es el epigenoma quien se encarga de transmitir a nuestro genoma esa información. A diferencia de la modificación del genoma no tenemos técnicas para modificar el epigenoma. Vemos sin entrar en detalle y con una imagen muy simplificada lo que es el epigenoma de una célula joven y de una célula vieja que son dos imágenes distintas ¿Sería posible revertir esa trayectoria y pasar de una célula vieja a una célula joven? Es decir, si modificando el epigenoma ¿podemos cambiar esa trayectoria de enfer-

medad a salud? [128] (Figura 29) (Figura 30).

Y la respuesta podemos buscarla en los animales. Si vemos los animales que tienen la capacidad de regeneración de tejidos como la salamandra, algunos peces o el ajolote mejicano, pueden modificar su epigenoma de manera natural y pueden variar el curso de la enfermedad cambiando la identidad de sus células. Las células adultas del muñón de la salamandra han cambiado de identidad, han modificado su epigenoma y han permitido generar una estructura como la extremidad totalmente funcional. Y esto no solo ocurre en estos animales extraños sino también en los mamíferos. De manera natural en los primeros días del nacimiento los mamíferos también tenemos esa capacidad regenerativa. En un ratón neonato cortamos un 30% de riñón y al cabo de una semana no podemos diferenciar ambos riñones. Las células que están cerca del corte han podido de manera natural modificar su epigenoma y de nuevo inducir el proceso de formación que ocurre durante la embriología para dar lugar a un riñón totalmente funcionante [127].

En el laboratorio, también tenemos ejemplos de cómo el cambio en el epigenoma puede modificar y volver marcha atrás en la evolución de una célula. Shinya Yamanaka (Premios nobel en 2012 junto al

**Figura 29. Epigenética y Trayectoria vital**

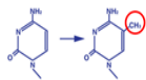
Genes  Ambiente


**Epigenética:** Mecanismos de regulación de expresión y silenciamiento de genes, sin cambios en la secuencia de DNA. Dependiendo de la homeostasis y de factores ambientales sólo se expresan  $\cong$  el 20 % de los genes

**Epigenoma:** Moléculas en contacto con el ADN (“**marcadores epigenéticos**”) que le dicen “cuando” y “donde” expresarse. Se transmiten de una célula a otra, y de una generación a la otra.

**Las marcas epigenéticas: metilación de la citosina; modificación de las histonas, permiten o no la expresión de un gen en base a la descompresión del ADN. Si el gen no se transcribe, la proteína no se sintetiza.**

### Metilación del DNA:



Al metilarse la citosina en regiones promotoras,  la cromatina se mantiene condensada en la histona, e impide que se transcriba el gen.

El gen permanece inactivado cuando la cromatina esta condensada; y se puede expresar cuando la cromatina está abierta.

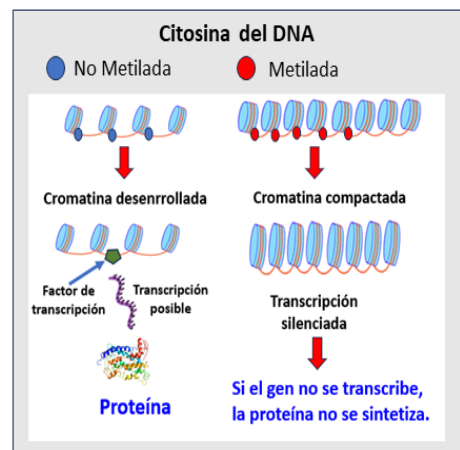




Figura 30 ¿Podemos cambiar la trayectoria de nuestro epigenoma ?



Dr. Gordon) y su equipo en 2006 [58] al introducir una combinación específica de 4 genes en células maduras o somáticas, pudo reprogramar estas células y devolverlas a un estado pluripotente, similar al de las células madre embrionarias. Las células resultantes, conocidas como células madre pluripotentes inducidas (iPSC), tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tipos celulares presentes en el cuerpo humano.

Por lo tanto, tanto en el laboratorio como en la naturaleza se ve que cambiando el epigenoma una célula puede volver atrás en el tiempo.

## ¿Podríamos aplicar estos hallazgos para retrasar el envejecimiento y la aparición de la enfermedad?

Una posibilidad sería añadir estos cuatro factores de Yamanaka a nuestras células. El problema es que en la práctica hay problemas porque si una célula adulta, por ejemplo, un cardiomiocito, pierde su identidad y se desdiferencia a célula embrionaria va a dejar de latir y ese corazón no va a funcionar. Lo que vieron Izpizua y cols es que al añadir esos 4 factores a los animales de experimentación

se morían o generaban cáncer. Entonces Ocampo y cols. del mismo grupo [135] aplicaron estos mismos factores, pero en lugar de una manera continua lo hicieron de forma pulsátil dos veces por semana. Usando el mismo ejemplo del ratón que solo vive tres años consiguieron prolongar su vida mucho más y retrasar las enfermedades. Y esto se debe a la modificación del epigenoma de este ratón gracias a los factores de Yamanaka. Así pues, se puede corregir la mutación genética y el ratón vive más y también se puede no corregir la mutación sino el epigenoma y también vive más.

Hay varios ejemplos experimentales sobre ratones en cuanto a la mejoría al añadir al animal los 4 factores de Yamanaka. Ratones obesos por un trastorno genético (mutación de la leptina) que modificamos el epigenoma con esos genes de Yamanaka y adelgazan, aunque sigan comiendo o simplemente porque les hacemos obesos con dieta calórica a base de grasa y sin ninguna mutación y les damos los genes de Yamanaka para modificar su epigenoma. Lo mismo en ratones con paracetamol tóxico que se protegen con el tratamiento de estos genes [127].

Por tanto, la modificación del epigenoma mediante

este protocolo da lugar a un rejuvenecimiento de la célula que impide o retrasa la enfermedad. Hablamos de animales, pero si pudiéramos llevarlo a la clínica tendríamos un nuevo paradigma en el tratamiento de las enfermedades.

### Otros estudios sobre la reversión del envejecimiento

Históricamente, la investigación sobre el aumento de la esperanza de vida ha sido recibida con escepticismo y teme que pueda aumentar el número de personas mayores y la prevalencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento. El envejecimiento inverso es un procedimiento que invierte el proceso de envejecimiento natural del cuerpo. Ya hemos visto algunos estudios que, utilizando células humanas en organismos simples, es posible revertir el envejecimiento, pero los avances son escasos.

Otra área de investigación se basa en que varias sustancias, entre ellas rapamicina y metformina, son cruciales para el proceso de revertir el envejecimiento. Estudios recientes han encontrado que la terapia con medicamentos a base de metformina, los suplementos de vitamina D3 y la restricción calórica pueden retardar, reducir o revertir los efectos del envejecimiento [136].

## INTELIGENCIA ARTIFICIAL y EL FUTURO DE LA FORMACIÓN MEDICA

Como hemos visto hasta ahora, la IA en todas sus aplicaciones va a condicionar de forma muy importante la enseñanza de la Medicina. En el nivel de educación médica de posgrado, los residentes y becarios deberán estar preparados para el futuro en el que las herramientas de IA serán componentes fundamentales en su práctica médica. Tendrán que sentirse cómodos trabajando con la IA con sus capacidades y limitaciones [137], pero ello va a suponer un cambio en el concepto y paradigma del médico del futuro.

### Selección de estudiantes de Medicina.

Y empezará por cómo seleccionamos a nuestros estudiantes [138]. La actual forma de incorporar a nuestras facultades los nuevos estudiantes de Medicina, basadas en las calificaciones “ciegas” de diferentes colegios e institutos, de diferentes Comunidades Autónomas y con puntuaciones “diversas” tendrá que modificarse en la medida en la que, con la IA, el conocimiento no emergente será fácilmente accesible. Habrá que renovar el sistema de selección basados en minientrevista múltiple con evaluación de habilidades enfocadas y una prueba de juicio situacional buscando habilidades de comunicación, comportamiento que muestren empatía, juicio de situaciones y acciones apropiadas [139].

- Minientrevista múltiple: evita el sesgo individual en la selección. Un candidato se encuentra con varios entrevistadores de manera sucesiva o simultánea en lugar de tener una sola entrevista con un solo entrevistador. Se evalúan habilidades técnicas, habilidades de comunicación, adaptabilidad, experiencia previa. Proporciona una evaluación más completa de las habilidades y la idoneidad del candidato para el puesto.

- Prueba de juicio situacional: permite evaluar las habilidades prácticas y la idoneidad de un candidato para un puesto más allá de su currículum y experiencia laboral. Mide la capacidad de una persona para tomar decisiones efectivas en situaciones laborales específicas. Estas pruebas presentan a los candidatos situaciones hipotéticas que podrían enfrentar en el trabajo y les piden que tomen decisiones o elijan entre diferentes opciones de acción. El objetivo es evaluar cómo un individuo aborda y resuelve pro-

blemas, así como su habilidad para considerar las implicaciones éticas, priorizar tareas y mantener la calma en situaciones desafiantes.

### Cualidades del médico del futuro

1.- Como hemos comentado, en la era electrónica el conocimiento que no es de emergencia se puede “extraer” cuando sea necesario [140] por lo que su importancia será menos relevante. Por consiguiente, las habilidades sociales serán más importantes que el conocimiento: capacidad de liderazgo, de trabajo en equipo y las habilidades interpersonales como el trato con los pacientes, cómo comunicarse con ellos y tranquilizarlos y cómo responder a sus preguntas. La IA permitirá reducir parte de la carga sobre el aprendizaje y la memoria [138].

2.- Será necesario ofrecer una atención rentable y por tanto comprender nuestro sistema de salud, sus costos, finanzas y economía.

3.- Mejorar las habilidades para la mejora de la calidad y la innovación. Sentirse cómodos con la tecnología, los datos y el análisis, con la forma de utilizar los datos médicos en nuestros sistemas electrónicos para mejorar nuestra atención y con la medicina digital. Es decir, hay que desarrollar el dominio de los conocimientos y habilidades, incluida la capacidad de trabajar con máquinas, datos e IA.

4.- Habrá un cambio en los médicos más allá de simplemente tratar y atender a pacientes individuales, hacia la planificación y transformación del sistema de salud.

En resumen, el médico preparado para el futuro deberá ser pensador independiente y crítico; capaz de adaptarse a nuevos conocimientos, intervenciones, terapias y patrones cambiantes de enfermedades y sistemas de salud. En la (Tabla 2) se recogen las competencias básicas para un médico del futuro [138].

### Cómo será la educación médica del futuro

La educación médica del futuro experimentará cambios significativos y revolucionarios gracias a los avances tecnológicos, las demandas cambiantes de la sociedad y la evolución de la medicina misma.

**Aprendizaje personalizado.** El aprendizaje en

línea y el aprendizaje colaborativo permiten al estudiante personalizar la educación médica. Al utilizar el aprendizaje en línea, puede elegir su propio esquema de aprendizaje. Puede elegir sus propios materiales. En el pasado, cuando estábamos sentados en una sala de conferencias médicas, para algunos de nosotros era demasiado lento o demasiado rápido. Al utilizar el aprendizaje en línea, puede aprender a su propio ritmo. Amplía el acceso, pues las poblaciones menos privilegiadas pueden acceder al aprendizaje en línea y pueden recurrir a otras facultades de medicina para obtener material. La IA y los algoritmos de aprendizaje automático analizarán el progreso y el rendimiento de cada estudiante, ofreciendo recomendaciones personalizadas y contenidos específicos [141].

**Aprendizaje con simulación** es otra forma de tecnología que brinda a los estudiantes una experiencia práctica de una manera segura y realista. La realidad virtual (RV) y la realidad aumentada (RA) jugarán un papel importante en la enseñanza médica. Los estudiantes podrán realizar simulaciones y prácticas en entornos virtuales antes de enfrentarse a situaciones reales. La RV permitirá experiencias de inmersión en el cuerpo humano y en procedimientos médicos [142].

**Formación tecnológica.** Es necesario asistencialmente una preparación en asistencia tecnológica: exploraciones, cirugía robótica, registros médicos electrónicos (EHR) y medicina genómica. La IA se utilizará para el análisis de grandes conjuntos de datos médicos, lo que permitirá una comprensión más profunda de las enfermedades y la toma de decisiones clínicas basadas en datos. Los estudiantes aprenderán a trabajar con estas tecnologías.

**Telemedicina y Colaboración Global:** La telemedicina no solo se utilizará para la atención al paciente, sino también como una herramienta educativa. Los estudiantes podrán participar en diagnósticos y tratamientos a distancia bajo la supervisión de profesionales experimentados de todo el mundo. Además, la educación médica será más accesible a nivel global, lo que permitirá a estudiantes de diferentes países acceder a recursos de alta calidad y colaborar en proyectos internacionales.

**Evaluación Basada en el Rendimiento:** Las evaluaciones médicas se basarán más en el desempeño y menos en los exámenes escritos tradicionales. Los estudiantes serán evaluados en su capacidad para

aplicar sus conocimientos en situaciones clínicas reales [139].

**Habilidades sociales:** comunicación con los pacientes, la empatía y la ética médica. Los cursos incluirán ejercicios de simulación para mejorar estas habilidades. La tecnología puede facilitar la atención, pero no puede reemplazar el corazón de la práctica médica: la relación médico-paciente y nuestro espíritu de atención.

## INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN NEFROLOGIA. PROYECTO NEFROLOGIA AL DIA (NAD)

Actualmente existen muchas necesidades no cubiertas en Nefrología. La complejidad y el aumento de la cantidad de datos y la multitud de registros de nefrología en todo el mundo han permitido el uso progresivo de la IA en este campo. Los nefrólogos de muchos países ya están en el centro de los experimentos y avances de esta tecnología de vanguardia y el futuro será la generalización del uso de la IA entre los nefrólogos de todo el mundo [143].

Todas las áreas de Nefrología van a cambiar con la aplicación de la IA. La capacidad de supervisar el desarrollo de herramientas de IA y su uso se convertirá en una habilidad imprescindible para los nefrólogos en un futuro próximo [144].

El especialista en Nefrología debe conocer los aspectos básicos de la IA, el machine learning y las redes neuronales, así como los estudios realizados hasta el momento. Y también los eventuales fallos algorítmicos, las barreras y soluciones de su uso clínico y los pasos para el desarrollo de una organización competente en IA. Para adoptar una nueva tecnología, los médicos precisan conocer sus fundamentos, vocabulario, nomenclatura y alcanzar la inspiración para mejorar la salud del paciente renal [145].

A finales de diciembre de 2023, cuando escribimos este documento en PUB MED había 221.467 trabajos sobre Inteligencia Artificial y 1087 sobre IA en Nefrología. La evidencia emergente sugiere que los sistemas de apoyo a la toma de decisiones habilitados por IA, que utilizan algoritmos basados en ejemplos aprendidos, pueden tener un papel importante en la nefrología. Las aplicaciones actuales de IA pueden predecir con precisión la aparición de una lesión renal aguda antes de que se produzcan cambios bioquímicos notables; identificar factores de riesgo modificables para la aparición y progresión de la enfermedad renal crónica; iguala o supera la precisión humana en el reconocimiento de tumores renales en estudios de imágenes y puede aumentar el pronóstico y la toma de decisiones en el tratamiento con diálisis y después del trasplante renal [146].

Hasta el momento son de destacar dos estudios que ya están siendo implementados en la Nefrolo-

gía Internacional. El primero es sobre la evolución de la nefropatía IgA. Las ecuaciones de riesgo se derivaron de una cohorte internacional multiétnica de 2781 pacientes con nefropatía IgA idiopática comprobada mediante biopsia y están diseñadas para predecir el riesgo de una disminución del 50 % en la TFGe o de enfermedad renal terminal después de la biopsia. Validado externamente en una cohorte internacional multiétnica de 1146 pacientes [147] ha sido incluido como “practice point” en el estudio evolutivo de la nefropatía IgA en la guía KDIGO sobre enfermedad glomerular [148].

El segundo estudio de aplicación de la IA en Nefrología es el más relevante hasta el momento. Se trata del estudio IBOX, una herramienta de IA que predice la supervivencia del injerto renal (3,5,7,10 años) [149]. Ha sido validado interna y externamente en múltiples cohortes a nivel internacional con un score con 8 variables. Los investigadores utilizaron datos de una gran cohorte de pacientes para identificar los factores que se asocian con el riesgo de pérdida del injerto. Este enfoque de aprendizaje automático se basa en la idea de que las máquinas pueden aprender a realizar tareas a partir de datos. En este caso, las máquinas aprendieron a predecir el riesgo de pérdida de injerto a partir de datos de pacientes. Aprobado por la EMA para end-point de eficacia secundaria en ensayos clínicos. En el futuro, es posible que la IA se utilice para desarrollar herramientas más sofisticadas para predecir el riesgo de pérdida del injerto. Por ejemplo, las máquinas podrían aprender a identificar patrones complejos en los datos que los médicos no pueden ver. Esto podría conducir a una mayor precisión en la predicción del riesgo y a una mejor atención a los pacientes trasplantados de riñón.

### PROYECTO NEFROLOGÍA AL DIA (NAD)

El futuro de la IA en medicina y en Nefrología en particular exige una formación adecuada de los especialistas. El ritmo es muy rápido y ya ha aparecido en primer número de New Eng J Med de IA, una nueva revista mensual del Grupo NEJM, que explora las aplicaciones de vanguardia de la IA y el



aprendizaje automático en la medicina clínica.

Por ello, presentamos el programa a desarrollar próximamente que tiene los objetivos de claridad y sencillez, es decir fácilmente comprensible, para desde ese punto de partida impulsar con seguridad el aprendizaje de todas estas innovaciones. El propósito es hacerlo entre todos, de forma que los Grupos de Trabajo de la SEN cubran las diferentes áreas. Se trata de un programa preliminar susceptible de modificaciones durante su desarrollo a juicio de los autores y editores.

1. IA: la transformación de la Medicina Moderna hacia la Medicina del Futuro [Grupo Editorial NAD]

2. Conceptos básicos de IA y aprendizaje automático. Funcionamiento de redes neuronales y aprendizaje profundo. [Grupo de trabajo BIGSEN Bigdata y IA]

3. Ejemplo práctico de diseño de una red neuronal para un estudio de Nefrología. [Grupo de trabajo BIGSEN Bigdata y IA]

4. IA en la Medicina Cardiorrenal [Grupo de trabajo CareSEN]

5. IA en la ERC [Grupo de trabajo ERCA]

6. IA en enfermedades glomerulares [Grupo de trabajo GLOSEN]

7. IA en Trasplante renal [Grupo de trabajo SEN-TRA]

8. IA en Onco nefrología [Grupo de trabajo Onco-nefro]

9. IA en Enfermedades Renales Hereditarias [Grupo de trabajo GTERH]

10. IA en Diálisis [Grupos de trabajo HD SEN y DP SEN]

11. IA en Nefropatía Diabética [GENDIAB]

12. IA en Nefrología Diagnóstica e Intervencionista [Grupo de trabajo GLOSEN]

13. IA en Hipertensión arterial y daño vascular [GRUPERVA]

14. IA en Fracaso Renal Agudo [Grupo de trabajo FRA]

15. IA y Gestión Clínica en Nefrología [Grupo GESCLINEF]

16. IA y Educación Médica [Grupo UNISEN]

17. IA en cualquiera de otros aspectos que se consideren por parte de otros grupos de trabajo que quieran participar como: Anemia, Virus, Aféresis, HD domiciliaria, Geriátrica, Cuidados Paliativos, Nutrición, Género y Salud Renal.

## REFERENCIAS

1. Our world in data
2. Beam AL, Drazen JM, Kohane IS, Leong TY, Manrai AK, Rubin EJ. Artificial Intelligence in Medicine. *N Engl J Med.* 2023 Mar 30;388(13):1220-1221
3. Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med* 2019 251. 2019;25(1):24-29
4. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, Limits, and Risks of GPT-4 as an AI Chatbot for Medicine. *N Engl J Med.* 2023 Mar 30;388(13):1233-1239
5. Sallam M. ChatGPT Utility in Healthcare Education, Research, and Practice: Systematic Review on the Promising Perspectives and Valid Concerns. *Healthcare (Basel).* 2023 Mar 19;11(6):887.
6. Haug CJ, Drazen JM. Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023. *N Engl J Med.* 2023 Mar 30;388(13):1201-1208.]
7. Kung TH, Cheatham M, Medenilla A, Sillos C, De Leon L, Elepaño C, Madriaga M, Aggabao R, Diaz-Candido G, Maningo J, Tseng V. Performance of ChatGPT on USMLE: Potential for AI-assisted medical education using large language models. *PLOS Digit Health.* 2023 Feb 9;2(2):e0000198]
8. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, Limits, and Risks of GPT-4 as an AI Chatbot for Medicine. *N Engl J Med.* 2023 Mar 30;388(13):1233-1239.]
9. <https://sites.research.google/med-palm/>
10. <https://www.nuance.com/healthcare/ambient-clinical-intelligence.html>]
11. Chat GPT ¿Cómo funciona el CHAT GPT? <https://chat.openai.com/>]
12. Fernandes AC, Souto MEVC. Benefits, Limits, and Risks of GPT-4 as an AI Chatbot for Medicine. *N Engl J Med.* 2023 Jun 22;388(25):2399-2400Desafíos éticos y de seguridad del Chat GPT3.<https://chat.openai.com/>
13. Chat GPT desafíos éticos y de seguridad del Chat GPT3, <https://chat.openai.com/>
14. Van Dis EAM, Bollen J, van Rooij R, Zuidema W, Bockting CL: ChatGPT: five priorities for research. *Nature* 614:224-226, 2023.]
15. <https://cdn.medicalfuturist.com/wp-content/uploads/2023/04/5.-AI-infographics.png>]
16. <https://openai.com/dall-e-2>
17. <https://www.humata.ai/>
18. <https://es.wix.com/>]
19. <https://www.revoicer.com/index.html>]
20. <https://www.synthesia.io/>]
21. <https://support.beautiful.ai/hc/en-us>
22. <https://www.medinreal.com/>]
23. <https://repositorio.comillas.edu/xmlui/bitstream/handle/11531/4873/IIT-14-153A.pdf?sequence=1>
24. S. J. Mooney, D. J. Westreich, and A. M. El-Sayed, “Epidemiology in the era of big data,” *Epidemiology*, vol. 26, no. 3, pp. 390–394, 2015.
25. Das AK, Gopalan SS. Epidemiology of COVID-19 and Predictors of Recovery in the Republic of Korea. *Pulm Med.* 2020 Jul 30;2020:7291698
26. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Diminishing benefits of urban living for children and adolescents’ growth and development. *Nature.* 2023 Mar;615(7954):874-883
27. Rajpurkar P, Lungren MP. The Current and Future State of AI Interpretation of Medical Images. *N Engl J Med.* 2023 May 25;388(21):1981-1990
28. Pease M, Arefan D, Barber J, et al. Outcome prediction in patients with severe traumatic brain injury using deep learning from head CT scans. *Radiology* 2022;304:385-94..
29. Jiang Y, Zhang Z, Yuan Q, et al. Predicting peritoneal recurrence and disease-free survival from CT images in gastric cancer with multitask deep learning: a retrospective study. *Lancet Digit Health* 2022;4(5):e340-e350]
30. Pickhardt PJ, Graffy PM, Perez AA, Lubner MG, Elton DC, Summers RM. Opportunistic screening at abdominal CT: use of automated body composition biomarkers for added cardiometabolic value. *Radiographics* 2021;41:524-42
31. Yuan N, Kwan AC, Duffy G, Theurer J, Chen JH, Nieman K, Botting P, Dey D, Berman DS, Cheng S, Ouyang D. Prediction of Coronary Artery Calcium Using Deep Learning of Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 2023 May;36(5):474-481]
32. [https://www.instituto-roche.es/static/archivos/Informes\\_antecipando\\_CIENCIAS\\_OMICAS.pdf](https://www.instituto-roche.es/static/archivos/Informes_antecipando_CIENCIAS_OMICAS.pdf)
33. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, Cook G. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med.* 2020 ;61(4):488-

495]

34. <https://www.phmk.es/industria/radio-mica-una-herramienta-clave-para-la-personalizacion-del-abordaje-terapeutico-en-la-medicina-del-futuro>

35. Larson DB, Froehle CM, Johnson ND, Towbin AJ. Communication in diagnostic radiology: meeting the challenges of complexity. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203: 957-64.]

36. Moor M, Banerjee O, Abad ZSH, et al. Foundation models for generalist medical artificial intelligence. *Nature* 2023;616: 259-65]

37. Lång K, Josefsson V, Larsson AM, Larsson S, Högberg C, Sartor H, Hofvind S, Andersson I, Rosso A. Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study. *Lancet Oncol.* 2023 Aug;24(8):936-944]

38. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature.* 2020 Jan;577(7788):89-94.

39. Najjar R. Redefining Radiology: A Review of Artificial Intelligence Integration in Medical Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2023 ;13(17):2760

40. Tajmir S.H., Alkasab T.K. Toward Augmented Radiologists: Changes in Radiology Education in the Era of Machine Learning and Artificial Intelligence. *Acad. Radiol.* 2018;25:747–750.

41. Liew C. The Future of Radiology Augmented with Artificial Intelligence: A Strategy for Success. *Eur. J. Radiol.* 2018;102:152–156.]

42. van Leeuwen KG, de Rooij M, Schalekamp S, van Ginneken B, Rutten MJCM. How does artificial intelligence in radiology improve efficiency and health outcomes? *Pediatr Radiol.* 2022 ;52(11):2087-2093.

43. Shin HJ, Han K, Ryu L, Kim EK. The impact of artificial intelligence on the reading times of radiologists for chest radiographs. *NPJ Digit Med.* 2023 Apr 29;6(1):82

44. Kim I, Kang K, Song Y, Kim TJ. Application of Artificial Intelligence in Pathology: Trends and Challenges. *Diagnostics (Basel).* 2022 Nov 15;12(11):2794].

45. Ahmed AA, Abouzid M, Kaczmarek E. Deep Learning Approaches in Histopathology.

*Cancers (Basel).* 2022 26;14(21):5264.

46. Cruz-Roa, A. et al. Automatic detection of invasive ductal carcinoma in whole slide images with convolutional neural networks. In *Proc. SPIE Medical Imaging Vol. 9041, 904103* (2014).

47. Ertosun, M. G. & Rubin, D. L. Automated grading of gliomas using deep learning in digital pathology images: a modular approach with ensemble of convolutional neural networks. In *Proc. American Medical Informatics Association Annual Symposium 1899–1908* (2015),.

48. Hermsen, M. et al. Deep learning–based histopathologic assessment of kidney tissue. *J. Am. Soc. Nephrol.* 30, 1968–1979 (2019).

49. Litjens, G. et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Sci. Rep.* 6, 26286 (2016)

50. Litjens, G. et al. 1399 H&E-stained sentinel lymph node sections of breast cancer patients: the CAMELYON dataset. *GigaScience* 7, giy065 (2018)

51. Reis-Filho JS, Kather JN. Overcoming the challenges to implementation of artificial intelligence in pathology. *J Natl Cancer Inst.* 2023 Jun 8;115(6):608-612.

52. Chat GPT 4. Dificultades para la aplicación de la IA en la patología digital <https://chat.openai.com/>

53. van der Laak J, Litjens G, Ciompi F. Deep learning in histopathology: the path to the clinic. *Nat Med.* 2021 May;27(5):775-784

54. Raciti P, Sue J, Retamero JA, Ceballos R, et al. Clinical Validation of Artificial Intelligence-Augmented Pathology Diagnosis Demonstrates Significant Gains in Diagnostic Accuracy in Prostate Cancer Detection. *Arch Pathol Lab Med.* 2022 Dec 20. doi: 10.5858/arpa.2022-0066-OA.

55. [https://www.instituto-roche.es/recursos/publicaciones/181/medicina\\_personalizada\\_de\\_precision\\_en\\_espana\\_mapa\\_de\\_comunidades](https://www.instituto-roche.es/recursos/publicaciones/181/medicina_personalizada_de_precision_en_espana_mapa_de_comunidades)

56. [https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/Documents/IMPACT%20Web/PLAN\\_ES-TRATEGICO\\_IMPACT.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/Documents/IMPACT%20Web/PLAN_ES-TRATEGICO_IMPACT.pdf)

57. Lorentzen CL, Haanen JB, Met Ö, Svane IM. Clinical advances and ongoing trials on RNA vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):e450-e458

58. Yamanaka, S. Elite and stochastic models for induced pluripotent stem cell generation. *Nature.* 2009.,460:49-52

59. Wang J, Xie W, Li N, et al Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell*. 2023 Sep 7;30(9):1235-1245
60. <https://www.cancer.gov/>].
61. Pettitt D, Arshad Z, Smith J, Stanic T, Hölländer G, Brindley D. CAR-T Cells: A Systematic Review and Mixed Methods Analysis of the Clinical Trial Landscape. *Mol Ther*. 2018 Feb 7;26(2):342-353.]
62. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:321.
63. Sánchez M, Delgado D, Sánchez P, Muñoz-López E, Paiva B, Granero-Moltó F, et al. Combination of Intra-Articular and Intraosseous Injections of Platelet Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *Biomed Res Int* 2016;2016: 4868613.
64. Loo SJQ, Wong NK. Advantages and challenges of stem cell therapy for osteoarthritis (Review). *Biomed Rep*. 2021 Aug;15(2):67.
65. Zhu C, Wu W, Qu X. Mesenchymal stem cells in osteoarthritis therapy: a review. *Am J Transl Res*. 2021 Feb 15;13(2):448-461.
66. Carneiro DC, Araújo LT, Santos GC, Damasceno PKF, Vieira JL, Santos RRD, Barbosa JDV, Soares MBP. Clinical Trials with Mesenchymal Stem Cell Therapies for Osteoarthritis: Challenges in the Regeneration of Articular Cartilage. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 9;24(12):9939
67. Arjmand B, Abedi M, Arabi M, Alavi-Moghadam S, Rezaei-Tavirani M, Hadavandkhani M, Tayanloo-Beik A, Kordi R, Roudsari PP, Larijani B. Regenerative Medicine for the Treatment of Ischemic Heart Disease; Status and Future Perspectives. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Sep 10;9:704903
68. Szydlak R. Mesenchymal stem cells in ischemic tissue regeneration. *World J Stem Cells*. 2023 Feb 26;15(2):16-30
69. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 24;12(12)
70. ].[ Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, et al . Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]) *Circ Res*. 2017;121: 1192–1204
71. Razeghian-Jahromi I, Matta AG, Canitrot R, Zibaenezhad MJ, Razmkhah M, Safari A, Nader V, Roncalli J. Surfing the clinical trials of mesenchymal stem cell therapy in ischemic cardiomyopathy. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Jun 23;12(1):361.
72. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/holoclar-epar-summary-public\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/holoclar-epar-summary-public_es.pdf)
73. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/strimvelis-epar-summary-public\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/strimvelis-epar-summary-public_es.pdf)
74. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/chondroelect-epar-summary-public\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/chondroelect-epar-summary-public_es.pdf)
75. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/provenge-epar-summary-public\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/provenge-epar-summary-public_es.pdf)
76. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union>
77. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel>
78. High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med*. 2019 Aug 1;381(5):455-464.
79. Lundstrom K. Viral Vectors in Gene Therapy: Where Do We Stand in 2023? *Viruses*. 2023 Mar 7;15(3):698
80. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27;74:413-426
81. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Subramanian PS, et al ; LHON REFLECT Study Group. Randomized trial of bilateral gene therapy injection for m.11778G>A MT-ND4 Leber optic neuropathy. *Brain*. 2023 Apr 19;146(4):1328-1341.
82. Cesur-Ergün B, Demir-Dora D. Gene therapy in cancer. *J Gene Med*. 2023 Jun 24:e3550.
83. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al . CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):252-260.
84. Christakopoulos GE, Telange R, Yen J, Weiss MJ. Gene Therapy and Gene Editing for  $\beta$ -Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023 Apr;37(2):433-447.
85. Wolf DP, Mitalipov PA, Mitalipov SM. Principles of and strategies for germline gene therapy. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):890-897



86. [ <https://biobook.es/terapia-genica>] [High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med*. 2019 Aug 1;381(5):455-464
87. Redman M, King A, Watson C, King D. What is CRISPR/Cas9? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016 Aug;101(4):213-5
88. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al . CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):252-260
89. Cooper DKC, Hara H, Iwase H, et al Justification of specific genetic modifications in pigs for clinical organ xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2019 Jul;26(4):e12516.
90. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022 May 19;386(20):1889-1898.]
91. Locke JE, Kumar V, Anderson D, Porrett PM. Normal Graft Function After Pig-to-Human Kidney Xenotransplant. *JAMA Surg*. 2023 Aug 16:e232774
92. Papantoniou I, Nilsson Hall G, Loverdou N, et al Turning Nature's own processes into design strategies for living bone implant biomanufacturing: a decade of Developmental Engineering. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Feb;169:22-39
93. <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/ingenier%C3%ADa-de-tejidos-y-medicina-regenerativa-0>
94. Paternoster JL, Vranckx JJ. State of the Art of Clinical Applications of Tissue Engineering in 2021. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022 Jun;28(3):592-612.
95. Qin J, Chen F, Wu P, Sun G. Recent Advances in Bioengineered Scaffolds for Cutaneous Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Mar 1;10:841583.
96. Kwon H, Brown WE, Lee CA, Wang D, Paschos N, Hu JC, Athanasiou KA. Surgical and tissue engineering strategies for articular cartilage and meniscus repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Sep;15(9):550-570.
97. Bhattacharjee P, Kundu B, Naskar D, Kim HW, Maiti TK, Bhattacharya D, Kundu SC. Silk scaffolds in bone tissue engineering: An overview. *Acta Biomater*. 2017 Nov;63:1-17.
98. Lai P, Sheng M, Ye JH, Tang ZX, Hu S, Wang B, Yuan JL, Yang YH, Zhong YM, Liao YL. Research trends in cardiovascular tissue engineering from 1992 to 2022: a bibliometric analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Aug 1;10: 99. Wang Y, Keshavarz M, Barhouse P, Smith Q. Strategies for Regenerative Vascular Tissue Engineering. *Adv Biol (Weinh)*. 2023 May;7(5)
100. Yang J, Dang H, Xu Y. Recent advancement of decellularization extracellular matrix for tissue engineering and biomedical application. *Artif Organs*. 2022 Apr;46(4):549-567.
101. De Francisco ALM. Biosimilares en Nefrología . *Nefrología al día*. <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-biosimilares-nefrologia-411>
102. Kolluri S, Lin J, Liu R, Zhang Y, Zhang W. Machine Learning and Artificial Intelligence in Pharmaceutical Research and Development: a Review. *AAPS J*. 2022 Jan 4;24(1):19
103. Á. L. Martín de Francisco, F. Alonso García, P. García García, E. Gutiérrez Martínez, L. F. Quintana Porras, B. Quiroga Gili, M. Macía Heras, I. Torregrosa Maicas. Efectos Renales Adversos de la Inmunoterapia. *Nefrologia al dia* <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-efectos-renales-adversos-inmunoterapia-506>
104. Trenfield SJ, Awad A, Madla CM, Hatton GB, Firth J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019 Oct;16(10):1081-1094
105. Faulkner-Jones A, Fyfe C, Cornelissen DJ, Gardner J, King J, Courtney A, Shu W. Bioprinting of human pluripotent stem cells and their directed differentiation into hepatocyte-like cells for the generation of mini-livers in 3D. *Biofabrication*. 2015 Oct 21;7(4)
106. Chat GPT3 Ejemplos de aplicaciones y soluciones de salud digital. <https://chat.openai.com/>
107. Estrategias de salud del SNS en España. [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/pdf/Estrategia\\_de\\_Salud\\_Digital\\_del\\_SNS.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/pdf/Estrategia_de_Salud_Digital_del_SNS.pdf)
108. Peters BS, Armijo PR, Krause C, Choudhury SA, Oleynikov D. Review of emerging surgical robotic technology. *Surg Endosc*. 2018 Apr;32(4):1636-1655.
109. Bramhe S, Pathak SS. Robotic Surgery: A Narrative Review. *Cureus*. 2022 Sep 15;14(9)] [Chat GPT3
110. Cepolina F, Razzoli RP. An introductory review of robotically assisted surgical systems. *Int J Med Robot*. 2022 Aug;18(4):e2409.
111. Domínguez-Rosado I, Mercado MA. The

future of technology and robotics in surgery. *Rev Invest Clin.* 2021;73(5):326-328.

112. Leal Ghezzi T, Campos Corleta O. 30 Years of Robotic Surgery. *World J Surg.* 2016 Oct;40(10):2550-7.

113. Da Vinci Surgical System <https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/da-vinci>

114. Senhance Surgical System [<https://transenterix.com/products/senhance-surgical-system>]

115. Versius Surgical System: [<https://cmrsurgical.com/versius/>]

116. Mako Robotic-Arm Assisted Surgery System: [<https://www.stryker.com/us/en/portfolios/orthopaedics/mako-robotic-arm-assisted-surgery.html>]

117. HUGO™<https://www.medtronic.com/ovidien/es-cl/robotic-assisted-surgery/hugo-ras-system.html>]

118. Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Manolache V, Gallego-Poveda J, Paradela M, Li S, Garcia A, Bale M, Motas N. Uniportal fully robotic-assisted sleeve resections: surgical technique and initial experience of 30 cases. *Ann Cardiothorac Surg.* 2023 Jan 31;12(1):9-22.

119. Barba P, Stramiello J, Funk EK, Richter F, Yip MC, Orosco RK. Remote telesurgery in humans: a systematic review. *Surg Endosc.* 2022 May;36(5):2771-2777

120. Telestration [https://www.saladeprensa.vodafone.es/c/notas-prensa/np\\_cirujano\\_remoto/](https://www.saladeprensa.vodafone.es/c/notas-prensa/np_cirujano_remoto/)

121. Mishra S. Nanotechnology in medicine. *Indian Heart J.* 2016 May-Jun;68(3):437-9

122. Chat GPT 3 Nanotecnología en Medicina <https://chat.openai.com/>

123. Dhatt-Gauthier K, Livitz D, Wu Y, Bishop KJM. Accelerating the Design of Self-Guided Microrobots in Time-Varying Magnetic Fields. *JACS Au.* 2023 Mar 10;3(3):611-627.

124. Alapan Y, Bozuyuk U, Erkoc P, Karacakol AC, Sitti M. Multifunctional surface microrollers for targeted cargo delivery in physiological blood flow. *Sci Robot.* 2020 May 20;5(42):

125. Ceylan H, Giltinan J, Kozielski K, Sitti M. Mobile microrobots for bioengineering applications. *Lab Chip.* 2017 May 16;17(10):1705-1724

126. Mercado de microrobótica en Medicina <https://www.medicaldevice-network.com/comment/micro-robots-fact-fiction/?cf-view>]

127. [Izpizua JC LIII lección Conmemorativa Jimenez Diaz 2022 <https://www.youtube.com/wat->

[ch?v=6RmUMvZWnEI](https://www.youtube.com/watch?v=6RmUMvZWnEI)

128. Rajewsky N, Almouzni G, Gorski SA, et al LifeTime Community Working Groups. Life-Time and improving European healthcare through cell-based interceptive medicine. *Nature.* 2020 Nov;587(7834):377-386. doi: 10.1038/s41586-020-2715-9. Epub 2020 Sep 7. Erratum in: *Nature.* 2021 Apr;592(7852):E8.

129. Rajewsky N, Almouzni G, Gorski SA, et al Publisher LifeTime and improving European healthcare through cell-based interceptive medicine. *Nature.* 2021 Apr;592(7852):E8. doi: 10.1038/s41586-021-03287-8. Erratum for: *Nature.* 2020 Nov;587(7834):377-386

130. Ayuso C, Ramos C, Ibañez A, Benitez J y Sánchez Cascos A. (1991). Las enfermedades genéticas. *Medicine Genetica* 29-40.

131. Jouve de la Barreda La epigenética. sus mecanismos y significado en la regulación génica *Cuadernos de Bioética.* 2020; 31(103): 405-419]

132. Brown WT Human mutations affecting aging—a review. *Mech. Aging Dev* 9, 325–336 (1979).

133. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013 Jun 6;153(6):1194-217

134. Beyret E, Liao HK, Yamamoto M, Hernandez-Benitez R, Fu Y, Erikson G, Reddy P, Izpisua Belmonte JC. Single-dose CRISPR-Cas9 therapy extends lifespan of mice with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nat Med.* 2019 Mar;25(3):419-422

135. Ocampo A, Reddy P, Martinez-Redondo P, et al In Vivo Amelioration of Age-Associated Hallmarks by Partial Reprogramming. *Cell.* 2016 Dec 15;167(7):1719-1733

136. Tabassum H, Mathur S, Gopal Gawas C., Reverse Aging- A Boon to Longevity *J Gerontol Geriatr Med* 2023, 9: 160

137. Cooper A, Rodman A. AI and Medical Education - A 21st-Century Pandora's Box. *N Engl J Med.* 2023 Aug 3;389(5):385-387

138. Yeoh KG. The future of medical education. *Singapore Med J.* 2019 Jan;60(1):3-8

139. Harden RM. Ten key features of the future medical school-not an impossible dream. *Med Teach.* 2018 Oct;40(10):1010-1015.

140. Eysenbach G. The Role of ChatGPT, Generative Language Models, and Artificial Intelligence in Medical Education: A Conversation With Chat-

GPT and a Call for Papers. JMIR Med Educ. 2023 Mar 6;9:e46885

141. Cooper AZ, Tuck MG, Andolsek KM, Irby DM, Simpson D. Shaping a Career as a Clinician Educator. J Grad Med Educ. 2022 Dec;14(6):719-720.

142. Cooper AZ, Rodman A, Simpson D. Visual Media in Medical Education. J Grad Med Educ. 2021 Jun;13(3):417-418

143. Badrouchi S, Bacha MM, Hedri H, Ben Abdallah T, Abderrahim E. Toward generalizing the use of artificial intelligence in nephrology and kidney transplantation. J Nephrol. 2023 May;36(4):1087-1100]

144. Paranjape K, Schinkel M, Nannan Panday R, Car J, Nanayakkara P (2019) Introducción de la formación en IA en la educación médica. JMIR Med Educ 5(2):e16048. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793895> ].

145. Fayos de Arizon L, Viera ER, Pilco M, Perera A, De Maeztu G, Nicolau A, Furlano M, Torra R Artificial intelligence : a new Field of Knowledge for nephrologists? Nephrol Dial Transplant 2023 In press

146. Loftus TJ, Shickel B, Ozrazgat-Baslan-ti T, Ren Y, Glicksberg BS, Cao J, Singh K, Chan L, Nadkarni GN, Bihorac A. Artificial intelligence-enabled decision support in nephrology. Nat Rev Nephrol. 2022 Jul;18(7):452-465

147. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, et al ; International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. JAMA Intern Med. 2019 Jul 1;179(7):942-952]

148. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases Kidney International vol 100,S4, 2012]

149. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, et al Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. BMJ. 2019 Sep 17;366]