



TIES Revista de Tecnología e Innovación en Educación Superior

COMBATIENDO LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE DESDE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

DOI: 10.22201/dgtic.26832968e.2023.8.4

Dora-Luz Flores
Ricardo Perea-Jacobo
Guillermo Paredes
Miguel Guerrero
Raquel Muñoz Salazar

<http://www.ties.unam.mx/>

Fecha de recepción: Junio 2023 • Fecha de publicación: noviembre, 2023

Noviembre 2023 | número de revista 8 • ISSN 2683-2968

Acervos Digitales, Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación, UNAM

Esta obra está bajo licencia de Creative Commons
Atribución-No Comercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0)

COMBATIENDO LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE DESDE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Resumen

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa importante para la salud global. El incremento de casos farmacorresistentes ha impactado en el costo y el tiempo de tratamiento de esta enfermedad. Es urgente contar con métodos de diagnóstico y clasificación de la farmacorresistencia con tiempos de respuesta rápida y precisa, para que de esta manera se controle, se trate y se disminuya la transmisión de la TB en la comunidad. Con la creciente cantidad de cepas resistentes y el acceso a datos genéticos y clínicos de estos casos se presenta la oportunidad de innovar con tecnología de inteligencia artificial en la detección temprana de casos de TB farmacorresistente.

Palabras clave:

Drogorresistencia, tuberculosis, inteligencia artificial, Huawei, diagnóstico.

COMBATING DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS FROM ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Abstract

Tuberculosis (TB) is a major global health issue caused by an infectious disease. The rise in drug-resistant cases has impacted the cost and duration of treatment for this disease. It is crucial to quickly and accurately diagnose and classify drug-resistant strains to control, treat, and prevent the transmission of TB in the community. As more resistant strains emerge and genetic and clinical data become available, there is potential to utilize artificial intelligence technology in detecting drug-resistant TB cases early on.

Keywords:

Drug resistance, tuberculosis, artificial intelligence, Huawei, diagnosis.

COMBATIENDO LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE DESDE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. La TB afecta principalmente los pulmones, pero también puede presentarse entre otros sitios (sistema nervioso, huesos, piel, intestinos, genitales, ganglios, entre otros). Aproximadamente, un tercio de la población mundial está infectada por la bacteria de *M. tuberculosis*. En 2021, 10 millones de personas enfermaron de TB y 1.6 millones murieron por esta enfermedad, lo que equivale a 4,500 decesos por día. Por lo anterior, la TB es considerada una emergencia de salud global [1].

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que en el 2021 se presentaron a nivel global 558,000 casos (483,000 a 639,000) de TB resistente a rifampicina (TB-RR), el fármaco de primera línea más efectivo. De estos, el 82% era TB multi-farmacorresistente (TB-MDR), es decir, también presentaba resistencia a por lo menos al segundo fármaco más importante, isoniacida. La farmacorresistencia se ha incrementado en los últimos 15 años, llegando a generar cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a todos los fármacos existentes para tratar a la enfermedad, denominándose cepas extremadamente farmacorresistentes (TB-XDR) [1]. La TB farmacorresistente (TB-DR), se transmite de la misma forma que la TB sensible. Sin embargo, es complicado tratar y curar la TB-DR, debido a que los fármacos son más caros y tóxicos que los fármacos utilizados para la TB sensible.

La estrategia tradicional para el diagnóstico de la TB-DR se basa en las pruebas de sensibilidad farmacológica a partir del cultivo microbiológico. La principal limitación es que se requieren de 12 a 16 semanas para obtener resultados, tiempo en el cual el paciente, al no tener el tratamiento farmacológico correcto, seguirá transmitiendo la bacteria entre la población. A nivel mundial, solo el 64% de los casos de TB son diagnosticados, es decir, de los 10 millones de personas que se diagnostican por primera vez, 3.6 millones de personas no saben que están enfermas de TB [1]. Hoy en día, los métodos moleculares tienen ventajas considerables para escalar la gestión y vigilancia programática de la TB-DR, ofreciendo diagnósticos rápidos, eficientes y sin el requisito del uso de un área de bioseguridad nivel 3 [2]. La OMS desde el 2010 ha recomendado el uso de pruebas moleculares rápidas y sensibles con el fin de reemplazar o complementar las pruebas convencionales existentes para detectar el complejo *M. tuberculosis* y resistencia a rifampicina [3].

La secuenciación del ADN con métodos de nueva generación (SNG) detecta rápidamente mutaciones asociadas con la resistencia a fármacos contra la TB, lo que le permite al médico tener la información necesaria para implementar el tratamiento farmacológico de manera individualizada, oportuna y expedita [3]. Consecuentemente la cadena de transmisión de la enfermedad se cortaría de manera más temprana disminuyendo la ge-

neración de nuevos casos. Sin embargo, la información de la SNG se debe de procesar con modelos computacionales complicados, de los que solo los expertos en bioinformática pueden analizarlos, y el análisis puede tardar días. Por lo que, es imperativo desarrollar interfaces o implementaciones amigables para los usuarios y tomadores de decisiones. Escalando las implementaciones para mantener la velocidad de procesamiento, rendimiento y costo computacional al alcance de las instituciones de salud.

La inteligencia artificial (IA), se refiere a la capacidad del sistema para interpretar datos externos correctamente, aprender de dichos datos y usar esos aprendizajes para lograr objetivos y tareas específicas utilizando una adaptación flexible [4]. La IA está transformando la práctica médica, la utilidad de la IA se ha estudiado en múltiples áreas de la salud, incluyendo la medicina de precisión, salud poblacional, procesamiento de imágenes en radiología, dermatología y oftalmología, entre otros [5]. La IA permite analizar grandes conjuntos de datos digitales disponibles para generar modelos idóneos de capacitarse a sí mismos en una tarea específica [4]. La IA aplicada en modelos de cómputo permite determinar el perfil de farmacorresistencia de la bacteria con un costo menor en tiempo y con una precisión mayor a los métodos tradicionales fenotípicos. El manejo de la TB-DR requiere del uso de herramientas de diagnóstico con una alta sensibilidad y especificidad, y algo muy importante, que los resultados puedan obtenerse en cuestión de horas, permitiendo de esta manera, que el paciente pueda iniciar el tratamiento de manera inmediata, cortando la cadena de transmisión [3], [6].

El proyecto “Identificación y predicción de farmacorresistencia en pangenoma de *Mycobacterium tuberculosis* utilizando métodos de Machine Learning”, que estamos desarrollando en alianza con UNAM-HUAWEI, tiene el objetivo de predecir la farmacorresistencia a partir de la información del genoma completo de aislados clínicos de *M. tuberculosis* mediante un modelo de red neuronal convolucional reduciendo el tiempo de diagnóstico para disminuir la incidencia de pacientes que desarrollen farmacorresistencia.

Avances en el estudio de la farmacorresistencia

Muchos países, incluyendo México, dependen de la baciloscopía para diagnosticar TB, prueba que viene utilizándose desde hace más de 100 años, sin embargo, esta

técnica no detecta a la TB-DR. La farmacorresistencia en México no se realiza de manera rutinaria, sólo en aquellos casos clasificados como recaída y o fracasos al tratamiento. La técnica más común es la Prueba de Sensibilidad Farmacológica fenotípica utilizando cultivo líquido, y se prueban con los cuatro fármacos de primera línea (rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida). Recientemente, la técnica de Xpert MTB/RIF se incorporó como técnica de diagnóstico en el Programa Nacional de Tuberculosis, pero solo se aplica a muestras que cumplan con ciertos criterios [7]. Sin embargo, los estudios de SNG sólo se han realizado de manera aislada y principalmente con propósitos de investigación. Al momento solo existen 1,208 genomas completos de aislados de *M. tuberculosis* de pacientes diagnosticados con TB en México. De los cuales solo el 7.2% (87) son de *M. tuberculosis* y el resto de *M. bovis* (92.8%, 1,121). Sin embargo, los genomas de *M. tuberculosis* tienen mayor representación de México, ya que provienen de 17 de los 32 estados de México, mientras que *M. bovis* solo son de 10 estados [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14].

Herramientas para abordar el estudio de la farmacorresistencia

Día a día, se tiene acceso a mayor cantidad de datos biomédicos, particularmente a información de secuencias de genomas bacterianos. Sin embargo, a pesar de que la OMS ha recomendado el uso de tecnologías de IA, la mayoría de los Sistemas de Salud a nivel mundial, no cuentan con acceso fácil a ellas, debido a su alto costo y mantenimiento [15], [16].

Actualmente, la exploración del genoma completo de *Mtb* se encuentra en la frontera de la investigación de la farmacorresistencia, esto debido a que las tecnologías actuales solamente detectan pocas mutaciones para un número limitado de fármacos. En 2021, la OMS publicó un catálogo de mutaciones que incluye más de 17,000 mutaciones, de las cuales en menos del 2% se ha logrado conseguir suficiente evidencia para poder catalogarlas como asociadas a TB-DR [17]. La limitante actual, es la falta de capacidad estadística para realizar estos análisis, tanto por el alcance de la potencia de cómputo para el manejo de datos como los espacios para realizar los análisis. Actualmente, las investigaciones que utilizan soluciones de IA analizan simultáneamente una gran cantidad de mutaciones en intervalos de 500,000

- 650,000, por lo que el acceso a servidores y soluciones de IA, brindan un apoyo importante a la investigación biomédica [18], [19], [20].

El acceso a los servidores Huawei es un punto de partida para la colaboración de instituciones públicas y privadas con orientación social, para facilitar y acelerar el desarrollo de herramientas y soluciones que requieren los sistemas de salud nacional. Las plataformas Huawei, con su gran capacidad de procesamiento y almacenamiento, son ideales para esta tarea, ya que manejan y analizan grandes cantidades de datos de manera rápida y eficiente. Además, Huawei ofrece soluciones de IA y aprendizaje automático para analizar y descubrir patrones moleculares en *M. tuberculosis*. Por lo que la capacidad de procesamiento y análisis de grandes cantidades de datos en plataformas de Huawei son clave para el desarrollo del proyecto de investigación de TB-DR.

Ventajas de las plataformas de Huawei

La alianza UNAM-Huawei ofrece acceso a recursos de vanguardia, como servidores Atlas 800 y Thaisan, así como a una amplia gama de capacitaciones y certificaciones en IA y computación avanzada. Estos recursos permitieron a nuestro equipo desarrollar y mejorar nuestro modelo de IA de manera eficiente y efectiva en comparación con otras convocatorias. Huawei cuenta con procesadores de alto rendimiento que procesan grandes cantidades de datos en tiempos reducidos (por ejemplo, procesadores Ascend-Huawei. Huawei también ofrece soluciones de almacenamiento de datos de alta capacidad (nube, dispositivos externos y servidores).

La colaboración Huawei-UNAM ha permitido una transferencia tecnológica efectiva desde la investigación académica hasta el ámbito clínico. Al utilizar los recursos lógicos, como ejemplos de código fuente y el foro de desarrolladores Huawei-Ascend, nuestro grupo de trabajo de la UABC ha podido intercambiar conocimientos y colaborar con expertos en IA y profesionales de la salud. Esta interacción ha facilitado la adaptación de nuestro modelo de IA a las necesidades específicas del entorno clínico y la implementación del modelo en la práctica médica.

Además, las capacitaciones y certificaciones ofrecidas por Huawei y la DGTIC han permitido a nuestro equipo adquirir habilidades y conocimientos esenciales en el desarrollo de modelos de IA, así como una comprensión más profunda de las aplicaciones clínicas. La

transferencia tecnológica efectiva entre la investigación académica y el ámbito clínico es crucial para el éxito de nuestro proyecto, ya que permite acelerar la adopción de nuestra solución de IA en la práctica médica y, en última instancia, mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por la TB-DR.

Hay varias razones por las cuales Huawei se destaca en comparación con otras plataformas:

1. Capacidad de procesamiento y almacenamiento.
2. Soluciones de IA y aprendizaje automático.
3. Experiencia en proyectos de investigación.
4. Recursos y capacitación.

Sobre cómo se integra el equipo de trabajo

La necesidad de atender los problemas de salud del estado de Baja California nos motivó a conformar un grupo multidisciplinario (bioingenieros, médicos, computólogos y epidemiología molecular), que desarrolla sus actividades en el Laboratorio de Bionanoingeniería de la Facultad de Ingeniería Arquitectura y Diseño y el Laboratorio de Epidemiología y Ecología Molecular de la Escuela de Ciencias de la Salud, ambos de la Universidad Autónoma de Baja California. Así como en la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana.

La líder del proyecto tiene amplia experiencia en el área de la IA, dirigiendo proyectos de machine learning y deep learning con aplicación a problemas del área médica y de la salud. La Dra. Raquel Muñoz-Salazar cuenta con una larga trayectoria en el análisis epidemiológico y molecular de enfermedades infecciosas ha trabajado de la mano de varias instituciones de salud en el combate de la enfermedad de TB tanto en el diagnóstico como en clasificación de la farmacorresistencia. El grupo también cuenta con los bioingenieros Guillermo Paredes y Miguel Ángel Guerrero, con experiencia en procesamiento de datos biomédicos, tanto curación y gestión de las bases de datos. Además, se cuenta con la participación del médico Ricardo Perea, con experiencia en investigación biomédica en el área de farmacogenética y análisis de genomas bacterianos.

Nuestro equipo forma parte de una red de trabajo interdisciplinaria para el estudio de la tuberculosis (RE-MITB), por lo que los resultados y procedimientos son expuestos para colaboración con otros grupos de trabajo. Al mismo tiempo, se cuenta con vías de comunicación con departamentos de salud en el estado de Baja California con el fin de dar a conocer las actividades del grupo de trabajo y dar lugar a consolidación de actividades cooperativas.

Conclusiones

El estudio de la TB farmacorresistente contribuye al fortalecimiento de la investigación en IA en México al involucrar a científicos de diferentes disciplinas e instituciones, quienes colaboran y fortalecen el proyecto. Así también permite mejorar la atención médica en México al desarrollar nuevos tratamientos y estrategias para combatir la TB farmacorresistente, impactando de manera positiva en la disminución de las tasas de mortalidad y mejorando la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad.

Lo que permitirá una mayor visibilidad de los proyectos de IA por parte de las instituciones públicas y los sistemas de salud al brindarles una herramienta que permite impactar de manera positiva en las problemáticas que presenta el país.

Con el apoyo de esta convocatoria, se brindó la oportunidad de adquirir habilidades para procesar la información de datos genómicos, el uso de espacio y poder de cómputo para adaptar esta información y generar información que apoye a la toma de decisiones clínicas. Tam-

bién, el proyecto presentó una gran oportunidad de llevar estos modelos desarrollados en un ambiente de investigación del área computacional a una implementación en campo clínico. Estos primeros resultados fomentarán el interés por las actividades de investigación y formación académica interdisciplinaria, así como oportunidades de formar y capacitar a los integrantes de instituciones públicas en la utilización de estas tecnologías para la toma de decisiones. Nuestro proyecto tiene un impacto significativo en el desarrollo de la IA en México, ya que aborda un problema de salud pública importante, como es la tuberculosis farmacorresistente, utilizando técnicas avanzadas de IA y la infraestructura de la alianza UNAM-Huawei. Nuestro equipo ha sido capaz de desarrollar un modelo innovador que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y contribuir al conocimiento científico en el campo de la IA. Además, nuestra colaboración con la UNAM y Huawei fomenta la creación de redes y la transferencia de conocimientos entre académicos, investigadores e industria, impulsando el crecimiento y la innovación en el ámbito de la IA en México.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] "Global tuberculosis report ", World Health Organization, Ginebra, 2022.
- [2] R. Muñoz Salazar and R. Laniado-Laborín, Eds., La Tuberculosis en México. Baja California, México: Universidad Autónoma de Baja California, México, 2018, p. 352.
- [3] World Health Organization, Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, 2020. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (2022) [Online]. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325377>
- [4] C. J. Haug and J. M. Drazen, "Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023", en New England Journal of Medicine, 2023, vol. 388, pp. 1201-1208.
- [5] S. Kulkarni, N. Seneviratne, M. S. Baig, and A. H. A. Khan, "Artificial Intelligence in Medicine: Where Are We Now?", en Acad Radiol, Jan 2020, vol. 27, pp. 62-70.
- [6] World Health Organization, WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [7] InDRE and Secretaría de Salud, Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de la Tuberculosis, (2019). Ciudad de México.
- [8] S. E. Sandoval-Azuara, R. Muñoz-Salazar, R. Perea-Jacobo, S. Robbe-Austerman, A. Perera-Ortiz, G. López-Valencia, et al., "Whole genome sequencing of Mycobacterium bovis to obtain molecular fingerprints in human and cattle isolates from Baja California, Mexico", en International Journal of Infectious Diseases, 2017, vol. 63, pp. 48-56.

- [9] A. P. Ortiz, C. Perea, E. Davalos, E. F. Velázquez, K. S. González, E. R. Camacho, et al., “Whole Genome Sequencing Links Mycobacterium bovis From Cattle, Cheese and Humans in Baja California, Mexico”, en *Frontiers in Veterinary Science*, August-03-2021, vol. 8.
- [10] A. C. Jiménez-Ruano, C. F. Madrazo-Moya, I. Cancino-Muñoz, P. M. Mejía-Ponce, C. Licon-Cassani, I. Comas, et al., “Whole genomic sequencing based genotyping reveals a specific X3 sublineage restricted to Mexico and related with multidrug resistance”, en *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, p. 1870.
- [11] C. F. Madrazo-Moyza, I. Cancino-Muñoz, B. Cuevas-Cordoba, V. Gonzalez-Covarrubias, M. Barbosa-Amezcuca, X. Soberon, et al., “Whole genomic sequencing as a tool for diagnosis of drug and multidrug-resistance tuberculosis in an endemic region in Mexico”, en *bioRxiv*, 2019, p. 551481.
- [12] C. A. Perea Razo, E. Rodríguez Hernández, S. I. R. Ponce, F. Milián Suazo, S. Robbe-Austerman, T. Stuber, et al., “Molecular epidemiology of cattle tuberculosis in Mexico through whole-genome sequencing and spoligotyping”, en *PLoS One*, 2018, vol. 13, p. e0201981.
- [13] L. A. Rendón-Bautista, I. Álvarez-Maya, M. Sandoval-Díaz, J. C. Villanueva-Arias, N. Ayala-Chavira, and R. Zenteno-Cuevas, “Characterization of genetic diversity and clonal complexes by whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis isolates from Jalisco, Mexico”, en *Tuberculosis*, Jul 2021, vol. 129, p. 102106.
- [14] D. A. V. Escárcega, C. A. P. Razo, S. G. Ruíz, S. L. S. Gallegos, F. M. Suazo, and G. J. C. Alarcón, “Analysis of Bovine Tuberculosis Transmission in Jalisco, Mexico through Whole-genome Sequencing”, en *J Vet Res*, Mar 2020, vol. 64, pp. 51-61.
- [15] J. A. M. Sidey-Gibbons and C. J. Sidey-Gibbons, “Machine learning in medicine: a practical introduction”, en *BMC Med Res Methodology*, Mar 19 2019, vol. 19, p. 64.
- [16] M. M. Ahsan, S. A. Luna, and Z. Siddique, “Machine-Learning-Based Disease Diagnosis: A Comprehensive Review”, en *Healthcare*, 2022, vol. 10, p. 541.
- [17] World Health Organization, Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2021.
- [18] O. A. Montesinos López, A. Montesinos López, and J. Crossa, *Multivariate Statistical Machine Learning Methods for Genomic Prediction*. Cham (CH): Springer, 2022.
- [19] J. A. Grobler, A. S. Anderson, P. Fernandes, M. S. Diamond, C. M. Colvis, J. P. Menetski, et al., “Accelerated Preclinical Paths to Support Rapid Development of COVID-19 Therapeutics”, en *Cell Host Microbe*, Nov 11 2020, vol. 28, pp. 638-645.
- [20] J. Libiseller-Egger, J. Phelan, S. Campino, F. Mohareb, and T. G. Clark, “Robust detection of point mutations involved in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in the presence of co-occurrent resistance markers”, en *PLOS Computational Biology*, 2020, vol. 16, p. e1008518.

Fecha de recepción: julio 2023

Fecha de publicación: noviembre 2023

Cómo se cita

Dora-Luz Flores, Ricardo Perea-Jacobo, Guillermo Paredes, Miguel Guerrero, Raquel Muñiz Salazar “Combatiendo la tuberculosis farmacorresistente desde la Inteligencia Artificial” *TIES, Revista de Tecnología e Innovación en Educación Superior*, no. 8, noviembre, 2023. [En línea]. Disponible en: <https://ties.unam.mx/> [Consultado en mes día, año].