# CAPÍTULO 1

# INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019 fue la primera vez que se informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) acerca de la propagación de una neumonía vírica en Wuhan, China, que en la actualidad se conoce como COVID-19 a la enfermedad infecciosa provocada por un coronavirus llamado SARS-CoV-2 (OMS, 2020). En marzo de 2020 mediante una rueda de prensa, el director general de la OMS declaró al COVID-19 como pandemia debido a que la enfermedad se propagaba rápidamente por otros países (OMS, 2020). En Ecuador, el primer caso de COVID-19 se confirmó a finales de febrero de 2020 y según el Ministerio de Salud Pública (MSP) se han confirmado aproximadamente 433 mil casos en territorio ecuatoriano, de los cuales 15 mil de los contagiados han fallecido a causa de la enfermedad (MSP, 2021).

La pandemia ha provocado diversos problemas a nivel mundial tanto económicos como sociales, evidenciando el limitado acceso al sistema de salud en países latinoamericanos. Según Cevallos et al. (2020), Ecuador es uno de los países más afectados a nivel mundial por la pandemia de COVID-19, esto se reflejó en la forma en que afectó la primera ola de la pandemia al sistema sanitario teniendo que morir mucha gente dentro de sus casas colapsando las funerarias y los hospitales. Es importante para la detección del virus tener pruebas idóneas para ello, la más recomendada es la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que detectan un fragmento del virus que se encuentre alojado en el material genético recogido en la prueba. Otra alternativa para confirmar si una persona padece de COVID-19 es empleando el diagnóstico por imágenes, este examen permite diferenciar entre una neumonía general y la enfermedad por COVID-19, además en Sánchez-Oro et al. (2020) hacen mención que este tipo de diagnóstico reduce el caso de falsos negativos en comparación a las pruebas PCR.

Con estos antecedentes es importante implementar nuevas metodologías que permitan detectar a un enfermo por coronavirus. Los modelos de machine learning se han comenzado a utilizar para el diagnóstico de enfermedades como el cáncer, la neumonía, enfermedades respiratorias, entre otros. Rajkomar et al. (2019). Estos modelos se basan en el aprendizaje de experiencias pasadas, es decir, aprenden a través de la construcción de un modelo disponible. En el caso del coronavirus, estos modelos deben identificar las anomalías asociadas a la enfermedad que se visualizan en las diferentes imágenes torácicas de un paciente.

## Descripción del problema

Uno de los principales problemas que se ha suscitado con respecto al COVID-19, es no poder diagnosticar la enfermedad de manera oportuna. Esto se debe a que los síntomas más comunes según la OMS (2020) son la fiebre, tos, cefaleas y en casos más graves problemas respiratorios que pueden ser confundidos con una simple gripe hasta una neumonía crónica. Otra posible causa es el poco acceso que se tiene a las pruebas PCR para detectar COVID-19 debido a que son costosas y que a un gran porcentaje de personas contagiadas no presentan síntomas.

Debido a que esta enfermedad presenta síntomas respiratorios, el sistema respiratorio de las personas contagiadas es una de lo más afectados por la enfermedad, por lo que otro método que ha surgido para detectar COVID-19 es el análisis de imágenes toráxicas. Por ello, Sánchez-Oro et al. (2020) menciona que la tomografía computarizada de tórax (TCT) obtuvo buenos resultados en la detección de la enfermedad, concluyendo que los hallazgos patológicos pueden aparecer antes que los síntomas. Esto permite que la enfermedad pueda ser diagnosticado en pacientes que inicialmente obtuvieron falsos negativos en la prueba PCR. Por lo tanto, las imágenes son una herramienta valiosa para diagnosticar el COVID-19, tanto en la valoración inicial como para su tratamiento y podría ser combinada con el resultado de la prueba PCR.

Con estos antecedentes este proyecto evalúa la capacidad de modelos de machine learning para obtener un análisis de imágenes torácicas que, junto con variables de sintomatología y datos generales del paciente como edad, sexo, peso, enfermedades preexistentes, entre otras, pueda predecir del estado de salud de un paciente expuesto a la enfermedad COVID-19.

## Justificación del problema

Aunque la prueba PCR es el estándar para el diagnóstico de COVID-19, las imágenes pueden servir como una ayuda para la detección de la enfermedad o incluso pueden llegar a ser un sustituto en algunos países donde la prueba PCR no se encuentra disponible a gran escala (Roberts et al. 2021). En varios pacientes, cuyas pruebas PCR resultaron inicialmente negativas, se les hicieron radiografías torácicas y fueron evidentes la presencia de anomalías asociadas al COVID-19 (Wong & otros, 2020) por lo que se ha mostrado que la tomografía computarizada de tórax (TCT) tiene una mayor sensibilidad para detectar COVID-19 que la prueba PCR y que, por lo tanto, puede ser considerada como una herramienta primaria para el diagnóstico (Ai et al. 2020).

Dados los grandes avances que ha experimentado el campo del aprendizaje estadístico, su uso se ha extendido a diversos campos incluyendo las ciencias médicas. Varios ejemplos de esto incluyen clasificación de masa mamográfica, segmentación de lesiones cerebrales, clasificación de nódulos y clasificación de lesiones de piel (Litjens et al. 2017).

Tomando en cuenta la gran cantidad de posibles pacientes enfermos de COVID-19 y la saturación del sistema hospitalario ecuatoriano, una herramienta de fácil acceso y uso, que ayude en el diagnóstico de COVID-19 serviría como un gran apoyo tanto para los doctores, quienes tendrían información extra para realizar un diagnóstico, como para los pacientes que podrían recibir un tratamiento adecuado de forma más temprana.

Todo lo mencionado anteriormente implica la posibilidad y la oportunidad de estudiar la enfermedad COVID-19 desde el punto de vista del aprendizaje estadístico. De modo que, en este proyecto se plantea la creación de un aplicativo web/móvil que sirva como una herramienta complementaria en el diagnóstico de pacientes que padezcan la enfermedad y la detección de zonas afectadas de los pulmones mediante el uso de imágenes.

## Objetivos

### Objetivo General

Evaluar la capacidad de los modelos de machine learning para predecir el diagnóstico de enfermedad COVID-19 del paciente, empleando un aplicativo web/móvil que sea de fácil acceso para pacientes y doctores.

### Objetivos Específicos

* + - Recolectar un conjunto de datos de pacientes que sea tanto numeroso como diverso para evitar posibles sesgos.
    - Construir un modelo de machine learning para realizar clasificación y detección de COVID-19 en pacientes.
    - Crear un aplicativo web/móvil mediante el cual se pueda ingresar datos del paciente para luego obtener predicciones de manera sencilla.

## Estado del arte

En esta sección se resumen algunas publicaciones e investigaciones con respecto al uso de machine learning en el área de salud y en específico, las relacionadas con COVID-19.

En el campo de clasificación de imágenes médicas se han dado casos de éxito como por ejemplo en el área de ecografía de nódulos mamarios, donde Chen et al. (2019) combinó métodos de detección de características de textura y morfología, utilizando un modelo de redes neuronales convolucionales (CNN), para localizar nódulos y predecir si dichos nódulos correspondían a la categoría de benignos o malignos.

Con respecto a los estudios relacionados con el COVID-19, la gran mayoría de investigaciones se han centrado en usar distintas arquitecturas de redes neuronales convolucionales con el fin de categorizar pacientes como infectados o no y segmentar las áreas de los pulmones afectadas por la enfermedad según los resultados de sus RXT o TCT. Sin embargo, un estudio por Roberts et al. (2021), indica que varias de estas publicaciones sufren sesgos por usar conjuntos de imágenes radiológicas de poco tamaño, así como no lo suficientemente diversas.

## Marco teórico

* + 1. Covid-19
       1. Sintomatología y diagnóstico

Los síntomas que se relacionan a la enfermedad son muy variados y dependen del nivel de afectación en nuestro organismo. De acuerdo con la OMS (2020) los síntomas más comunes son la fiebre, cansancio, tos seca y dificultades respiratorias en casos críticos. Existen dos síntomas atípicos que se han manifestado en varios pacientes, estos síntomas son la pérdida del olfato y el gusto. Chiesa-Estomba, et al. menciona que estas alteraciones especialmente la pérdida del olfato puede llegar a afectar entre un 24 y un 87% a las personas contagiadas de COVID-19. También se han reportado casos de personas asintomáticas, es decir, que no desarrollaron ningún síntoma sin embargo son pacientes contagiados. Por estas razones, realizar un diagnóstico solo en base a los síntomas carece de precisión. Las pruebas que se aplican para detectar el COVID-19 son las pruebas moleculares o PCR y las pruebas de antígeno, estas también son conocidas como hisopado y pueden tardar entre horas o días para conocer su resultado. Junto con estas pruebas se incluyen las imágenes radiológicas para dimensionar el daño que están sufriendo las vías respiratorias. Empleando alguna prueba mencionada anteriormente y la lectura de las imágenes radiológicas se pueden obtener resultados más confiables.

* + 1. Imágenes radiológicas: Radiografía de tórax (RXT)

Una imagen radiológica o radiografía es una técnica para visualizar diferentes partes del cuerpo mediante la aplicación de la radiación electromagnética.

* + - 1. Radiografía de tórax

Las radiografías de tórax son utilizadas para identificar distintas enfermedades o afectaciones en la cavidad torácica, estas afecciones pueden estar relacionadas con una fractura o daño en órganos como los pulmones y el corazón. Las radiografías son muy empleadas para la detección de enfermedades como la neumonía, insuficiencia cardiaca, COVID-19, entre otros. Sin embargo, no son suficientes para diagnosticar. Por ello, se combinan las lecturas de las radiografías con otro método de diagnóstico para obtener resultados certeros.

* + - 1. Manifestaciones de COVID-19 en radiografías

De acuerdo con Jacobi, A et al. (2020) las manifestaciones más comunes de anormalidad pulmonar en las radiografías de COVID-19 son opacidad de vidrio esmerilado, patrón reticular, opacidades del espacio aéreo periférico y consolidaciones bilaterales del lóbulo inferior. Con la correcta identificación de estas manifestaciones se puede clasificar la gravedad de la enfermedad al analizar el daño pulmonar observado en las radiografías.

Las siguientes imágenes se las obtuvo de Jacobi, A et al. (2020), en el cual podemos observar las diferentes manifestaciones de COVID-19 en un paciente de sexo femenino y edad media. En la imagen A se observa un aumento de la densidad bilateral, el cual es un indicador de neumonía.

Imagen que contiene radiografía, viendo, ropa, foto

Descripción generada automáticamente

* + 1. Modelos Machine Learning
       1. Redes Neuronales

Las redes neuronales (NN) están compuestas por nodos organizados en capas que se clasifican de la siguiente manera:

* + Capa de entrada
  + Capa oculta
  + Capa de salida

Los nodos de la capa de entrada son los encargados de recibir los datos que usará la red neuronal y su cardinalidad es igual al número de variables que contengan los datos.

Una red neuronal puede tener una o más capas ocultas, que a su vez se encuentran precedidas o por otra capa oculta o por la capa de entrada. Su trabajo es aplicar una función sobre la combinación lineal de los valores resultantes de los nodos de la capa anterior:

|  |  |
| --- | --- |
|  | (1.1) |

Donde la capa oculta tiene nodos, es un vector que contiene los resultados de los nodos de la capa anterior y se tiene que:

* es una matriz de la forma
* es un vector columna de la forma
* es un vector columna de la forma
* es una función arbitraria
* es un vector de la forma

A se le llama matriz de pesos ya que contiene valores que ponderan la contribución de cada nodo de la capa anterior al resultado de cada nodo de la capa oculta . Al vector columna se le denomina el sesgo de la capa.

La función , también conocida como función de activación, es la que se encarga de impartir la no linealidad a la red neuronal, permitiendo modelar relaciones complejas entre los datos. Como resultado final se obtiene el vector columna que contiene los resultados de cada uno de los nodos de la capa oculta .

Las funciones de activación más usadas son:

* Función Sigmoidea

|  |  |
| --- | --- |
|  | (1.2) |

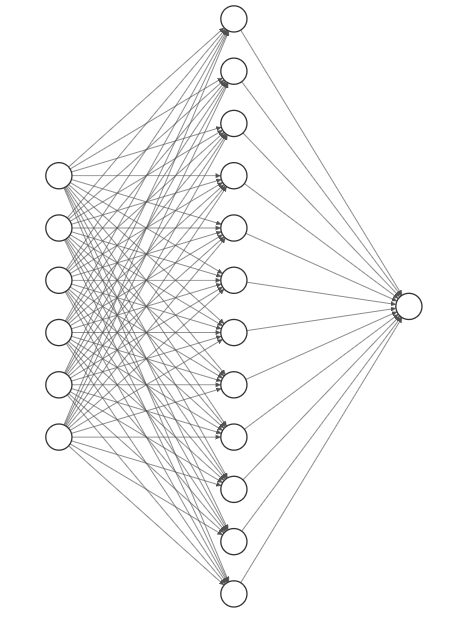
* Tangente Hiperbólica

|  |  |
| --- | --- |
|  | (1.3) |

* Rectified Linear Unit (ReLU)

|  |  |
| --- | --- |
|  | (1.4) |

Por último, se tiene la capa de salida cuyo número de nodos depende del tipo de problema con el que se esté lidiando, pudiendo tener un único nodo si trata de un problema de regresión o clasificación binaria, o múltiples nodos si se trata de clasificación multiclase. Su función es entregar el resultado final de la red neuronal, pudiendo ser un valor numérico cualquiera o la probabilidad de pertenecer a una determinada clase.



Capa de entrada Capa oculta Capa de salida

Gráfico 1.1 Ejemplo de red neuronal

**Fuente: Elaboración propia**

* + - 1. Redes Neuronales Convolucionales

Las redes neuronales convolucionales (CNN) son un tipo de red neuronal, usadas principalmente para trabajar con imágenes, que se caracterizan por usar filtros convolucionales en sus capas ocultas. Los filtros convolucionales aprovechan la estructura organizada de las variables de entrada para extraer características relevantes de los datos.

En el caso particular de las imágenes, es posible usar las dependencias espaciales inherentes a las mismas para extraer bordes, puntos, colores y demás características consideradas de bajo nivel. Al concatenar capaz ocultas es posible capturar objetos, rostros, formas y demás características de alto nivel mediante la combinación de características de bajo nivel.

Los filtros podrían ser construido de manera manual, pero la ventaja de usar redes neuronales convolucionales radica en la posibilidad de aprender filtros, que extraigan información importante, a partir de los mismos datos.

La operación mediante la cual los filtros son aplicados a la imagen se conoce como convolución, representada por el operador y se define de la siguiente manera:

|  |  |
| --- | --- |
|  | (1.5) |

Donde:

* es la imagen original representada por un volumen de dimensiones
* es el filtro representado por un volumen de dimensiones
* es la matriz resultante

Las dimensiones de la matriz resultante vienen dadas por:

|  |  |
| --- | --- |
|  | (1.6) |

Donde:

* es el número de filas/columnas de la matriz
* es la cantidad de acolchonamiento que se le da a la matriz
* es el tamaño del filtro
* es la cantidad de unidades que recorre el filtro

El parámetro , conocido como acolchonamiento, hace referencia a la cantidad de columnas y filas llenas de ceros que se le agregan a la matriz original .

El acolchonar la imagen tiene las siguientes ventajas: Primero, debido a que la convolución retorna una imagen de menores dimensiones, es necesario acolchonar la matriz para no perder la información de los bordes de la imagen original. Segundo, los elementos del centro de la imagen aparecen muchas más veces en la convolución que los elementos cercanos al borde, por lo que tienen una mayor influencia sobre el resultado. Acolchonar la matriz ayuda a igualar la influencia de los elementos sobre la imagen resultante.

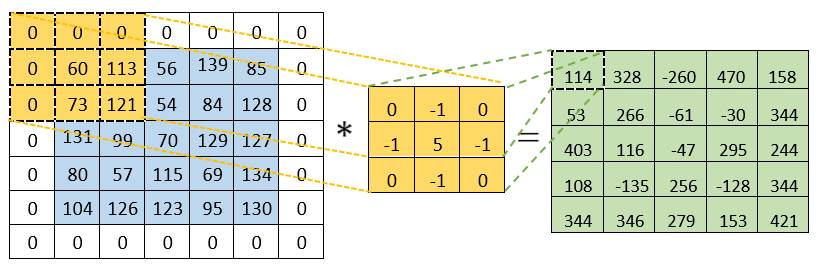


Gráfico 1.2 Ejemplo de filtro convolucional

**Fuente: Elaboración propia**

Una forma intuitiva de entender la aplicación de un filtro convolucional es suponer que se toma el volumen que representa el filtro y se lo desliza horizontalmente a través del volumen que representa la imagen, aplicando el producto punto de los elementos que se superponen en cada instancia.

En el gráfico 1.2 se presenta un ejemplo de aplicación de filtro convolucional en el cual se toma una imagen , se le aplica un filtro con un valor de acolchonamiento y que recorre unidades, dando como resultado una nueva imagen . Se nota que al usar acolchonamiento se mantuvieron las dimensiones originales.

En una misma capa oculta se puede tener los resultados de aplicar filtros convolucionales, teniendo como resultado un volumen de dimensiones .

Diagrama, Dibujo de ingeniería

Descripción generada automáticamenteGráfico 1.3 Ejemplo de red neuronal convolucional

**Fuente: Elaboración propia**

El gráfico 1.3 muestra una red neuronal convolucional con su arquitectura completa, presentando 1 capa de entrada, 4 capas ocultas y 1 capa de salida. Para obtener la primera capa oculta, la red toma como entrada una imagen , le aplica 16 filtros convolucionales de la forma y se obtiene como resultado un volumen . Este mismo orden de trabajo se replica para el resto de las capas ocultas.

* + 1. Métricas

Aplicaciones web/móvil

Una aplicación web es una herramienta didáctica de fácil acceso que permite compartir información con el usuario. Hoy en día existen varias aplicaciones (apps) como las tiendas virtuales y los blogs. Estas aplicaciones integran lenguajes de programación como R, HTML, Python, JavaScript, entre otros.

* + - 1. Shiny aplicaciones

Shiny es un paquete en R que permite crear aplicaciones web interactivas. Estas aplicaciones permiten la integración de CSS, HTML y JavaScrip. Por lo general se obtienen como resultado apps que pueden ser compartidas en páginas web o dashboard que también son visualizados desde un móvil.

# Bibliografía

Organización mundial de la Salud. (2020). Alocución de apertura del director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

Organización mundial de la Salud. (2020). Brote por enfermedad coronavirus. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

Ministerio de Salud Pública. (2021). Actualización de casos de coronavirus en Ecuador. <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-casos-de-coronavirus-en-ecuador/>

Sánchez-Oro, R., Nuez, J. T., & Martínez-Sanz, G. (2020). La radiología en el diagnóstico de la neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19). Medicina Clínica, 155(1), 36.

Cevallos-Valdiviezo, H., Vergara-Montesdeoca, A., & Zambrano-Zambrano, G. (2021). Measuring the impact of the COVID-19 outbreak in Ecuador using preliminary estimates of excess mortality, March 17–October 22, 2020. International Journal of Infectious Diseases, 104, 297-299.

Rajkomar, A., Dean, J., & Kohane, I. (2019). Machine learning in medicine. *New England Journal of Medicine*, *380*(14), 1347-1358.

Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H. T., Leung, S. T., Chin, T. W. Y., Lo, C. S. Y., ... & Ng, M. Y. (2020). Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. Radiology, 296(2), E72-E78.

Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... & Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Radiology, 296(2), E32-E40.

Litjens, G., Kooi, T., Bejnordi, B. E., Setio, A. A. A., Ciompi, F., Ghafoorian, M., ... & Sánchez, C. I. (2017). A survey on deep learning in medical image analysis. Medical image analysis, 42, 60-88.

Chen, S. W., Liu, Y. J., & Liu, D. (2019). AlexNet model and adaptive contrast enhancement-based ultrasound imaging classification. Computer Science, 46, 146-52.

Roberts, M., Driggs, D., Thorpe, M., Gilbey, J., Yeung, M., Ursprung, S., ... & Schönlieb, C. B. (2021). Common pitfalls and recommendations for using machine learning to detect and prognosticate for COVID-19 using chest radiographs and CT scans. Nature Machine Intelligence, 3(3), 199-217.

Chiesa-Estomba, C. M., Lechien, J. R., & Saussez, S. (2020). The alteration of smell and taste in COVID-19 patients. A diagnostic resource in primary care. *Atencion Primaria*.

B. D. Cullity (1956). Elements of X-Ray Diffraction. Addison-Wesley Publishing Company, Inc.

Jacobi, A., Chung, M., Bernheim, A., & Eber, C. (2020). Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. Clinical imaging, 64, 35-42.

Potter, G., Wong, J., Alcaraz, I., & Chi, P. (2016). Web application teaching tools for statistics using R and shiny. Technology Innovations in Statistics Education, 9(1).