



# **Seminario**

## **Sistemas Expertos y MultiAgentes**

### **TRABAJO PRÁCTICO FINAL**

“Diseño de un Sistema MultiAgente para el Análisis del Transcriptoma Placentario en Parto Pretérmino Espontáneo (SPTB)”

#### Docentes a cargo

Evin, Diego

Hadad, Alejandro

#### Alumna

Inderkumer, Priscila Antonella

12 - NOV - 2025

# Introducción

El parto prematuro espontáneo (SPTB) afecta a 15 millones de nacimientos anuales, siendo la principal causa de morbilidad neonatal. Investigaciones recientes basadas en RNA-seq han identificado alteraciones transcriptómicas placentarias específicas asociadas a SPTB, con marcadas diferencias según el sexo fetal: 670 genes diferencialmente expresados en placentas masculinas versus 61 en femeninas (Lien et al., 2021).

Este trabajo propone SPTB-AI, un sistema multiagente que integra análisis transcriptómico, metabolómico y clínico para diagnóstico predictivo personalizado de SPTB.

El sistema coordina cinco agentes especializados que negocian y colaboran para generar recomendaciones clínicas justificadas, considerando las diferencias sexuales fetales identificadas en la literatura científica.

Palabras clave: Sistemas multiagentes, parto prematuro, transcriptómica, diagnóstico predictivo, medicina personalizada, FIPA-ACL

## Objetivo y campo de aplicación del sistema

### Problema a resolver

El diagnóstico de SPTB enfrenta múltiples desafíos:

- Complejidad multifactorial: Involucra factores genéticos, metabólicos, inmunológicos y clínicos
- Heterogeneidad sexual: Los fetos masculinos presentan 60% más incidencia y peor pronóstico
- Información fragmentada: Los datos ómicos, clínicos y de laboratorio están dispersos
- Decisiones críticas: Los médicos deben decidir intervenciones con información incompleta

### Objetivo general

Diseñar un sistema multiagente (SMA) orientado a automatizar y asistir la integración y análisis de datos multiómicos (transcriptoma y metaboloma) para elucidar los mecanismos subyacentes a la disfunción placentaria y el parto prematuro espontáneo (SPTB), prestando especial atención a las disparidades según el sexo fetal.

### Objetivos específicos

- Integrar análisis transcriptómico: procesar perfiles de expresión génica diferencial considerando las diferencias sexuales identificadas por Lien et al. (2021)
- Integrar análisis metabolómico: analizar alteraciones en metabolitos placentarios (acilcarnitinas, esfingolípidos, aminoácidos) asociados a disfunción mitocondrial y estrés oxidativo
- Fusionar evidencia multi-modal: coordinar hallazgos de múltiples dominios (genómico, metabolómico, clínico) mediante negociación entre agentes especializados
- Generar diagnósticos predictivos personalizados: producir evaluaciones de riesgo de SPTB ajustadas por sexo fetal, edad gestacional y factores demográficos

### Campo de aplicación

El dominio primario de esta línea de investigación es la bioinformática aplicada a la medicina perinatal. El área específica se centra en el análisis e interpretación de redes regulatorias complejas y de vías metabólicas alteradas en condiciones perinatales. En particular, se abordan procesos vinculados con la respuesta inflamatoria placentaria (VEGFA, STAT3, IL-6), los mecanismos de detoxificación y la activación de la vía NRF2 asociados al estrés oxidativo, la función mitocondrial mediante la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y la actividad de la cadena respiratoria, así como el metabolismo energético, incluyendo la señalización PI3K y la regulación del

metabolismo de glucosa y lípidos. Además, se estudia el dimorfismo sexual en la placenta, analizando las diferencias en la vulnerabilidad y en las respuestas adaptativas según el sexo fetal.

En cuanto a sus aplicaciones clínicas, esta línea de investigación busca desarrollar herramientas bioinformáticas para el diagnóstico predictivo del parto pretérmino espontáneo (SPTB) en hospitales de alta complejidad, contribuir a la estratificación del riesgo en medicina materno-fetal mediante modelos integrativos de datos ómicos y clínicos, y promover la personalización de las intervenciones obstétricas a partir de la caracterización molecular de la placenta y del perfil fetal.

## Por qué SMA es adecuado para este problema

El diagnóstico de SPTB requiere expertise en dominios distintos:

- Genómica: Interpretación de perfiles de expresión génica
- Metabolómica: Análisis de metabolitos placentarios y séricos
- Clínica obstétrica: Evaluación de factores de riesgo y edad gestacional
- Biología sexual: Consideración de dimorfismo placentario

Esta distribución se modela naturalmente con agentes especializados, cada uno con su base de conocimiento específica.

### Heterogeneidad de los datos

El problema de diagnóstico predictivo de SPTB requiere integrar datos de naturaleza radicalmente distinta, como se ve en la siguiente tabla:

	Formato	Procesamiento	Herramientas	Salida	Ejemplo
Transcriptómica (RNA-seq)	Matrices de conteos (genes x muestras)	Pipeline bioinformático (STAR, DESeq2, análisis de vías)	R/ Bioconductor	Genes diferencialmente expresados, fold-changes, p-values	445 de 670 genes masculinos alterados en muestra MGZ_001
Metabolómica (espectrometría de masas)	Perfiles de picos masa/carga, intensidades relativas	Identificación de metabolitos, normalización, comparación con controles	Python/scikit-learn, software propietario MS (Mass Spectrometry)	Metabolitos alterados, fold-changes	Palmitoilearnitina elevada 2.3x indica disfunción mitocondrial
Datos clínicos	Variables estructuradas (edad, etnia, edad gestacional)	Reglas médicas, razonamiento lógico	Sistemas expertos, Prolog	Factores de riesgo, protocolos clínicos	

**Cada agente especializado usa la tecnología óptima para su tipo de dato:**

- Agente transcriptómico: R/ Bioconductor (estándar en genómica)
- Agente metabolómico: Python/ ML (análisis estadístico avanzado)
- Agente clínico: Prolog (razonamiento simbólico médico)

**Los agentes “traducen” sus resultados a un lenguaje común (FIPA - ACL)**

```
// Agente Transcriptómico comunica en lenguaje estándar
{
  "performative": "inform",
  "content": {
    "risk_score": 0.85,
    "confidence": 0.89,
    "evidence": "445/670 genes alterados, vía inflamatoria activa"
  }
}
```

### No hay pérdida de especificidad

- El análisis transcriptómico mantiene toda su riqueza estadística internamente
- Sólo la conclusión se comunica a otros agentes
- Cada dominio conserva sus mejores prácticas
  - Se puede realizar un contraste con arquitecturas alternativas

Característica	Monolítico	Microservicios	SMA
Heterogeneidad de datos	Un sólo formato	APIs REST comunes	Cada agente posee su tecnología
Pérdida de información	Alta (porque se fuerza al sistema a tener un formato único)	Media (serialización limitada)	Mínima
Complejidad de integración	Muy alta (todo se encuentra acoplado)	Media (contracts rígidos)	Baja (mensajes FIPA)

### Complejidad y modularidad

#### Complejidad del problema

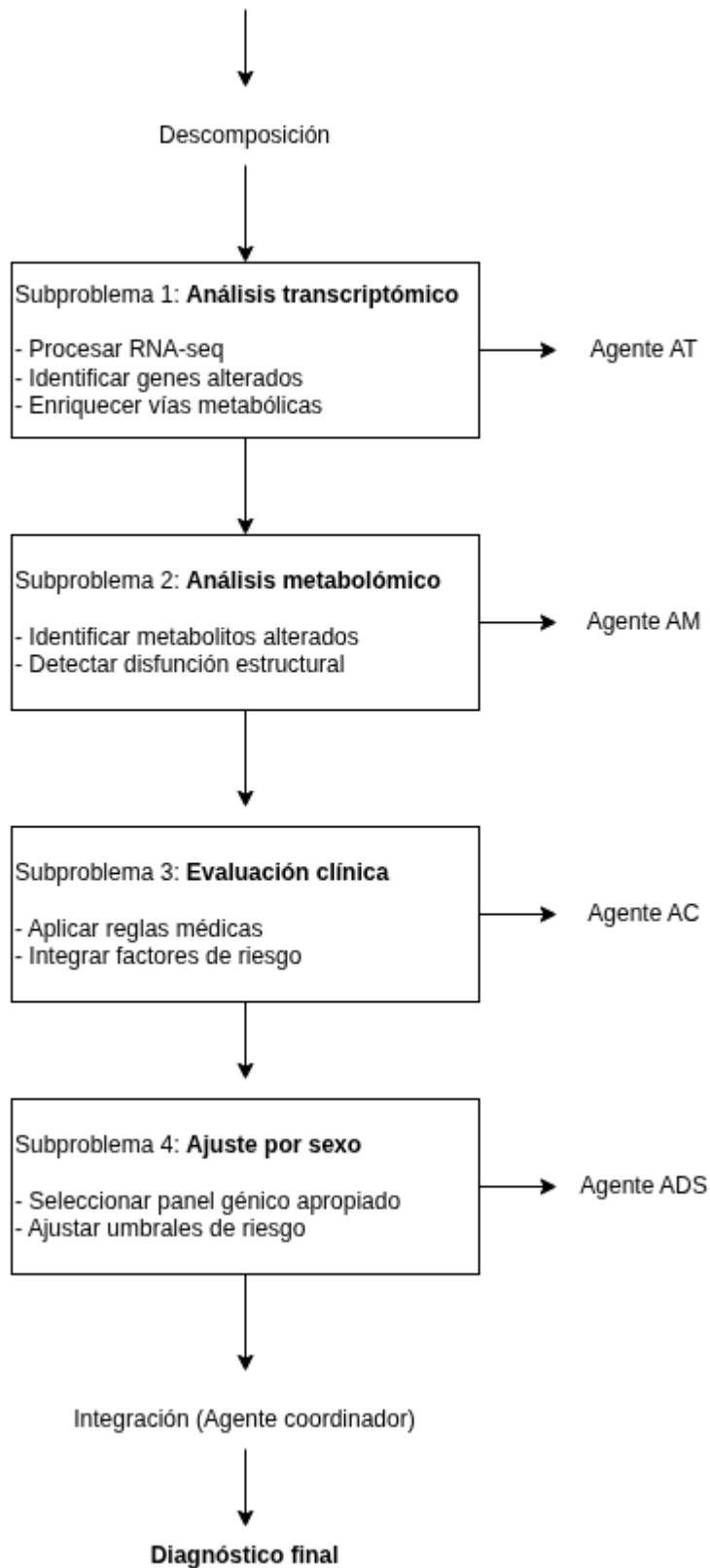
El diagnóstico de SPTB es inherentemente complejo y multifactorial:

1. Complejidad biológica
  - Más de 670 genes interactuando en redes regulatorias
  - Múltiples vías metabólicas interconectadas
  - Dimorfismo sexual con patrones distintos
  - Factores ambientales, genéticos, inmunológicos
2. Complejidad computacional
  - Análisis RNA-seq:  $O(n^2)$  para  $n$  genes
  - Enriquecimiento de vías: comparación con bases de datos masivas
  - Integración transcriptoma-metaboloma: correspondencia gen-metabolito
3. Complejidad clínica
  - Decisiones con información incompleta
  - Trade-offs entre sensibilidad y especificidad
  - Urgencias requieren respuestas en tiempo limitado

#### Descomposición modular en SMA

El paradigma multiagente permite “dividir y conquistar” esta complejidad y puede verse en el siguiente gráfico:

Problema complejo : "**Diagnosticar riesgo SPTB**"



### Ventajas de la modularidad

1. Separación de responsabilidades
  - Si cambia el protocolo de análisis transcriptómico, sólo se modifica el agente AT sin tocar nada más
  - Cada agente tiene una responsabilidad única y bien definida

2. Escalabilidad horizontal
  - Agregar nueva funcionalidad implica agregar nuevo agente
3. Desarrollo paralelo
  - Equipos distintos pueden trabajar en agentes distintos simultáneamente:
    - Equipo de genómica → Agente transcriptómico
    - Equipo de metabolómica → Agente metabolómico
    - Equipo clínico → Agente clínico + Sistema Experto Prolog
  - Sólo necesitan acordar el protocolo de comunicación (FIPA-ACL) y la ontología común
4. Tolerancia a fallos
  - Si un agente falla, el sistema puede continuar con información parcial
5. Mantenibilidad y evolución
  - El sistema puede evolucionar orgánicamente
  - Cada versión es incremental, no requiere reescribir todo

## Metodologías de diseño de SMA empleado para el sistema

Las metodologías de diseño multiagente son marcos formales que guían el proceso de análisis, diseño e implementación de sistemas complejos basados en agentes. Entre ellas se encuentran Gaia, Tropos, MaSE, etc.

### Gaia

El enfoque utilizado está orientado a organizaciones y roles, lo que permite estructurar el sistema en función de las responsabilidades y las interacciones entre los distintos agentes.

El proceso de desarrollo se compone de dos fases principales. En la fase de análisis, se identifican los roles, los protocolos de comunicación y la estructura organizacional del sistema. En la fase de diseño, se realiza el mapeo de los roles hacia tipos concretos de agentes y se definen los servicios que cada uno debe ofrecer. Entre los conceptos clave se destacan los siguientes: el rol, entendido como una función abstracta dentro de la organización; el protocolo, que representa el patrón de interacción entre los roles; y la organización, concebida como la estructura que relaciona y coordina dichos roles.

Este enfoque resulta especialmente útil en sistemas de tamaño medio, compuestos por entre cinco y veinte agentes, en contextos donde la organización y la división del trabajo están claramente definidas y existe un énfasis en la colaboración entre los agentes.

En el caso del sistema SPTB-AI, se definieron los siguientes elementos: el rol de “Analista Transcriptómico”, asignado al Agente AT; el rol de “Coordinador de decisiones”, correspondiente al Agente ACD; y el protocolo de “Negociación de diagnóstico”, basado en la estrategia de Zeuthen.

### Tropos

El enfoque adoptado está orientado a metas y requisitos tempranos, permitiendo modelar las intenciones y objetivos de los distintos actores involucrados en el sistema desde las primeras etapas del desarrollo.

El proceso se estructura en varias fases. En la fase de análisis de requisitos tempranos, se identifican las metas, intenciones y dependencias entre los actores. Posteriormente, en el análisis de requisitos tardíos, se detallan los objetivos funcionales y no funcionales que el sistema debe cumplir. Luego se avanza hacia el diseño arquitectónico, donde se definen los componentes principales y su interacción, y finalmente al diseño detallado, que especifica la implementación de cada componente.

Entre los conceptos fundamentales se destacan el actor, entendido como una entidad que posee metas e intenciones; la meta, que representa el objetivo que el actor busca alcanzar; y la dependencia, definida como la relación entre actores para el logro de dichas metas.

Este enfoque resulta especialmente útil para capturar requisitos complejos desde la perspectiva de los stakeholders, en sistemas donde las metas pueden evolucionar con el tiempo y en proyectos que hacen un énfasis particular en la ingeniería de requisitos.

En el caso del sistema SPTB-AI, se identificaron los siguientes elementos: el actor “Obstetra”, cuya meta es diagnosticar el parto pretérmino espontáneo (SPTB) de manera temprana; el actor “Sistema SPTB-AI”, que

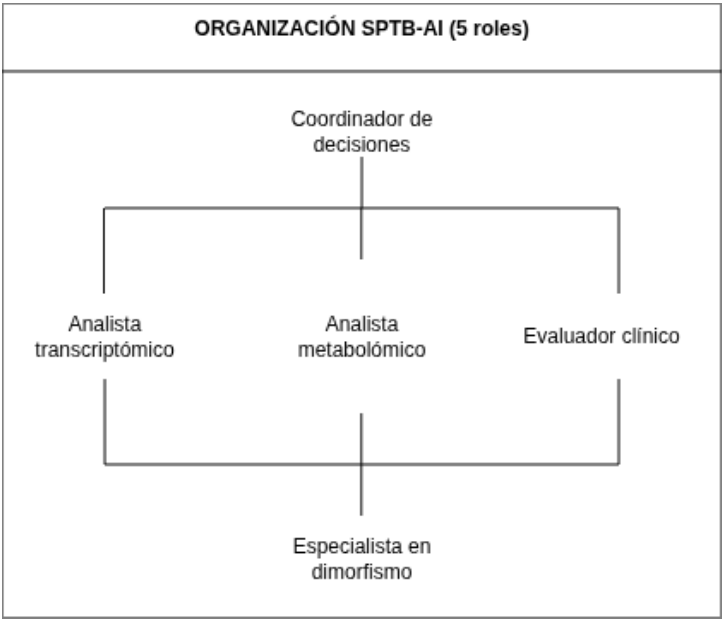
tiene como meta proporcionar un diagnóstico preciso en menos de tres horas; y una dependencia donde el obstetra depende del sistema para alcanzar su objetivo

MaSE

El enfoque adoptado está orientado a la ingeniería de sistemas completos, abarcando todas las etapas del desarrollo, desde la captura de los requisitos iniciales hasta la implementación final del sistema. El proceso se desarrolla en varias fases sucesivas. Comienza con la captura de metas, donde se identifican los objetivos generales del sistema. Luego se procede a la aplicación de casos de uso, que permite describir las interacciones entre los actores y el sistema. Posteriormente, se realiza el refinamiento de roles y la creación de clases de agentes, definiendo las responsabilidades y comportamientos de cada componente. A continuación, se lleva a cabo la construcción de conversaciones entre los agentes y el ensamblado de clases, integrando las distintas partes del sistema. Finalmente, se aborda el diseño del sistema, en el que se consolidan los aspectos estructurales y funcionales. Este enfoque resulta especialmente útil cuando se requiere un desarrollo integral, que abarque desde la definición de los requisitos hasta la generación del código. También es apropiado para sistemas críticos, en los que la trazabilidad y la rigurosidad en la verificación y validación son esenciales para garantizar la confiabilidad del sistema.

Organización de roles: implicaciones para el sistema

La organización de roles en el sistema es la siguiente:



Relaciones entre los roles

- Jerárquica → Coordinador de decisiones supervisa a Analista transcriptómico y a Analista metabólico
- Colaborativa → Analista transcriptómico colabora con Analista metabólico
- Especialización → Especialista en dimorfismo modula a todos

Implicaciones de la organización de roles

Rol 1: Analista Transcriptómico (AT)	
Descripción	Procesa datos RNA-seq y evalúa expresión génica diferencial
Responsabilidad	Procesar RNA-seq, identificar DEGs (genes diferencialmente expresados)

Permisos	Lectura de datos genómicos, escritura en BD de resultados
Restricción	No toma decisiones diagnósticas finales
Protocolo	Reporta al Coordinador de decisiones y colabora con el Analista metabolómico

Rol 2: Analista Metabolómico (AM)	
Descripción	Interpreta perfiles metabolómicos placentarios
Responsabilidad	Analiza metabolitos, identifica metabolitos alterados
Permisos	Lectura de datos de metabolómica Lectura de bases de datos de vías metabólicas
Restricción	No toma decisiones diagnósticas finales
Protocolo	Reporta al Coordinador de decisiones y colabora con el Analista Transcriptómico

Rol 3: Evaluador Clínico (RC)	
Descripción	Evalúa factores de riesgo clínicos y demográficos
Responsabilidad	Verificar la consistencia de edad gestacional con ecografías
Permiso	Lectura de la historia clínica electrónica del paciente
Restricción	No ejecuta análisis ómicos No toma decisión diagnóstica final
Protocolo	Reporta al Coordinador de decisiones Recibe REQUEST o CFP del Coordinador Envía INFORM con factores de riesgo identificados Envía CONFIRM/DISCONFIRM sobre validación de edad gestacional

Rol 4: Especialista en dimorfismo (ED)	
Descripción	Aplica algoritmos específicos según sexo fetal
Responsabilidades	Determina el sexo fetal Selecciona el algoritmo correcto Realiza un ajuste del riesgo
Permisos	Lectura de datos de ecografía
Restricción	No procede sin confirmación de sexo fetal
Protocolo	Recibe QUERY-IF del Coordinador: "¿Sexo fetal confirmado?" Responde CONFIRM (sexo, fuente) o DISCONFIRM Recibe REQUEST del Coordinador con risk_scores preliminares Aplica ajuste según sexo (+15% masculino con patrón inflamatorio, -5% femenino) Envía INFORM con risk_score ajustado y justificación



Rol 5: Coordinador de decisiones (CD)	
Descripción	Integra información, resuelve conflictos, genera recomendaciones
Responsabilidad	Integrar evidencia, resolver conflictos, decidir
Permisos	Tiene acceso a todos los reportes de analistas
Restricción	No ejecuta análisis ómicos directamente
Protocolo	Solicita análisis, negocia consenso y genera recomendaciones

## Modelo de Interacciones

Protocolo P1: Solicitud de Análisis	
Initiator	CD
Responder	AT, AM, ED, EC
Input	patient_data: datos de los pacientes
Output	analysis_results: análisis de los resultados
Processing	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CD envía ED (call for proposals) a todos los analistas</li> <li>2. Cada analista evalúa viabilidad y estima costo/tiempo</li> <li>3. Analistas responden con PROPOSE o REFUSE</li> <li>4. CD acepta propuestas con ACCEPT-PROPOSAL</li> <li>5. Analistas ejecutan análisis y responden con INFORM</li> </ol>

Protocolo P2: Negociación de Diagnóstico	
Initiator	CD
Participants	AT, AM, EC,ED
Input	preliminary_risk_assessments: evaluaciones de riesgos preliminares
Output	consensus_diagnosis: consenso del diagnóstico
Processing	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cada agente propone un risk_score inicial</li> <li>2. CD calcula factor de riesgo para cada agente</li> <li>3. Agente con menor riesgo hace concesión</li> <li>4. Iteración hasta convergencia o timeout</li> <li>5. CD genera diagnóstico de consenso</li> </ol>

Protocolo P3: Priorización de Recursos	
Initiator	EC
Participants	RT, RM (como oferentes)
Input	multiple_sample_requests: requerimientos de múltiples muestras

Output	resource_allocation: asignación de recursos
Processing	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. EC anuncia una muestra disponible con precio_base = urgencia_clínica</li> <li>2. Agentes pujan según capacidad disponible</li> <li>3. Mejor oferta gana recurso computacional</li> <li>4. Proceso se repite para cada muestra</li> </ol>

Fase de diseño

## Modelo de Agentes

### Agente 1

Agente de carga y normalización de datos

Rol: Preparador de datos

Responsabilidades:

- Cargar datos crudos de RNA-seq
- Cargar datos metabolómicos
- Normalizar datos transcriptómicos
- Normalizar datos metabolómicos
- Control de calidad inicial
- Almacenar en base de datos estructurada

Comportamientos específicos

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. load_transcriptomic_data(sample_id) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verifica integridad de archivos</li> <li>- Ejecuta FastQC</li> <li>- Si QC_score &lt; 7: rechaza muestra</li> <li>- Si QC_score ≥ 7: procede a alineamiento</li> </ul> </li> <li>2. normalize_data(raw_counts, method) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplica TPM o TMM según necesidad</li> <li>- Corrige por batch effects</li> <li>- Retorna matriz normalizada</li> </ul> </li> <li>3. store_processed_data(data, patient_id) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Guarda en PostgreSQL</li> <li>- Indexa por patient_id y timestamp</li> </ul> </li> </ol>
---

Inputs: Archivos crudos (FASTQ, CSV)

Outputs: Datos normalizados listos para análisis

### Agente 2

Agente analizador de vías metabólicas

Rol: Analista de vías

Responsabilidades:

- Identificar genes diferencialmente expresados (DEGs)
- Realizar análisis de enriquecimiento de vías
- Detectar vías alteradas según sexo fetal:
  - Masculino → inflamación, estrés oxidativo, metabolismo energético
  - Femenino → señalización hormonal, sensado de nutrientes
- Reportar genes clave por vía

## Comportamientos específicos

### 1. differential\_expression\_analysis(normalized\_counts, fetal\_sex)

- Si fetal\_sex == "male": usa panel\_670\_genes
- Si fetal\_sex == "female": usa panel\_61\_genes
- Ejecuta DESeq2
- Filtra por  $p_{adj} < 0.05$
- Retorna lista de DEGs con fold-change

### 2. pathway\_enrichment(deg\_list)

- Consulta bases KEGG, Reactome, IPA
- Identifica vías sobre-representadas
- Calcula p-valores de enriquecimiento
- Retorna top 10 vías alteradas

### 3. identify\_key\_genes(pathway, deg\_list)

- Para cada vía: identifica genes hub
- Ejemplo: Vía inflamatoria → VEGFA, STAT3, IL6
- Retorna genes ordenados por centralidad

Inputs: Datos normalizados, sexo feta

Outputs: DEGs, vías enriquecidas, genes clave

Ejemplo de output:

```
{
  "deg_count": 445,
  "top_pathways": [
    {
      "name": "Inflammatory Response",
      "p_value": 1.2e-8,
      "genes": ["VEGFA", "STAT3", "IL6"]
    },
    {
      "name": "NRF2 Oxidative Stress",
      "p_value": 3.4e-6,
      "genes": ["NRF2", "SOD3", "CAT"]
    }
  ]
}
```

## Agente 3

Agente identificador de reguladores maestros

Rol: Rastreador de reguladores

Responsabilidades:

- Identificar factores de transcripción upstream
- Detectar reguladores maestros
- Analizar redes regulatorias gen-gen
- Integrar datos transcriptómicos con metabolómicos para identificar reguladores metabólicos

## Comportamientos específicos

1. identify\_upstream\_regulators(deg\_list)
  - Usa IPA Upstream Regulator Analysis
  - Identifica TFs con z-score > 2.0 (activados)
  - Identifica TFs con z-score < -2.0 (inhibidos)
  - Retorna lista de reguladores con estado
2. build\_regulatory\_network(regulators, target\_genes)
  - Construye grafo dirigido regulador → target
  - Calcula métricas de centralidad
  - Identifica master regulators (hubs con >10 targets)
  - Retorna red en formato compatible con Neo4j
3. cross\_reference\_metabolome(regulators, metabolites)
  - Mapea reguladores a metabolitos asociados
  - Identifica reguladores metabólicos críticos

Inputs: DEGs, metabolitos alterados

Outputs: Reguladores upstream, redes regulatorias

Ejemplo de output:

```
{
  "upstream_regulators": [
    {
      "name": "PI3K",
      "z_score": 2.35,
      "state": "activated",
      "targets": ["VEGFA", "PPAR-alpha", "LEP"],
      "metabolites_linked": ["palmitoylcarnitine", "stearoylcarnitine"]
    },
    {
      "name": "TGFB1",
      "z_score": -2.12,
      "state": "inhibited",
      "targets": ["SMAD3", "SMAD4", "COL1A1"]
    }
  ]
}
```

#### Agente 4

Agente comparadores de resultados

Rol: Integrador y validador

Responsabilidades:

- Comparar resultados transcriptómicos vs metabólicos
- Validar consistencia entre dominios
- Detectar discrepancias y reportarlas
- Generar score de coherencia inter-agente

Comportamientos específicos

1. compare\_transcriptome\_metabolome(transcriptome\_results, metabolome\_results)
  - Verifica si las vías transcriptómicas tienen correlato metabólico
  - Calcula score de coherencia: 0.0 (inconsistente) a 1.0 (perfecto)

2. detect\_discrepancies(risk\_transcriptomic, risk\_metabolomic)

- Si  $|risk\_transcriptomic - risk\_metabolomic| > 0.20$ :
- Marca como "conflicto"
- Solicita revisión al Coordinador
- Retorna lista de discrepancias con justificación

3. validate\_sex\_specific\_patterns(deg\_list, fetal\_sex)

- Verifica que patrón observado sea consistente con sexo
- Retorna validación (pass/fail) con detalles

Inputs: Resultados de todos los agentes analistas

Outputs: Reporte de coherencia, discrepancias detectadas

Ejemplo de output:

```
{
  "coherence_score": 0.87,
  "consistent_findings": [
    "Vía inflamatoria activa en transcriptoma Y prostaglandina E2 elevada en metaboloma"
  ],
  "discrepancies": [
    {
      "issue": "Risk score mismatch",
      "transcriptomic_risk": 0.85,
      "metabolomic_risk": 0.65,
      "delta": 0.20,
      "requires_negotiation": true
    }
  ]
}
```

## Agente 5

Agente modelador de red de interacción

Rol: Constructor de redes

Responsabilidades:

- Construir una red de interacciones gen-gen
- Construir una red gen-metabolito
- Integrar redes en un modelo unificado
- Visualizar una red para interpretación
- Identificar módulos funcionales en la red

Comportamientos específicos

1. build\_gene\_gene\_network(deg\_list, interaction\_db)

- Consulta STRING, BioGRID para interacciones conocidas
- Filtra por confianza  $> 0.7$
- Construye grafo no dirigido
- Almacena en Neo4j

2. build\_gene\_metabolite\_network(deg\_list, metabolites)

- Usa KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) para mapear genes  $\rightarrow$  enzimas  $\rightarrow$  metabolitos
- Construye grafo bipartito

- Almacena en Neo4j

### 3. integrate\_networks(gene\_network, metabolite\_network)

- Fusiona en red multi-capa
- Aplica algoritmos de detección de comunidades
- Identifica módulos funcionales
- Retorna una red integrada con anotaciones

### 4. visualize\_network(network, highlight\_nodes)

- Genera layout (force-directed)
- Colorea nodos por tipo (gen/ metabolito)
- Resalta nodos clave
- Exporta a formato Cytoscape/ Gephi

Inputs: DEGs, metabolitos, bases de datos de interacciones

Outputs: Red integrada (formato GraphML), visualización, módulos funcionales

Ejemplo de módulo detectado:

Módulo "Disfunción Mitocondrial":

- Genes: HADHA, HADHB, PI3K, PPAR-alpha
- Metabolitos: palmitoylcarnitine, stearoylcarnitine
- Función:  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos comprometida

## Arquitectura del sistema: agentes, roles, comportamientos.

La arquitectura más adecuada para este sistema es de tipo híbrida, combinando características jerárquicas y colaborativas, e incorporando elementos del enfoque blackboard. Esta elección se fundamenta en la necesidad de que los agentes analistas intercambien información de manera constante, lo que hace inconveniente adoptar una arquitectura puramente jerárquica.

Asimismo, optar por una arquitectura completamente descentralizada tampoco resulta apropiado, ya que el sistema requiere de un módulo o agente coordinador capaz de gestionar la cooperación entre los agentes y resolver posibles conflictos. De este modo, la arquitectura híbrida propuesta permite equilibrar la autonomía de los agentes con la coherencia global del sistema.

## Protocolo de comunicación entre agentes

El SMA requiere un protocolo estandarizado

### Especificación FIPA-ACL

FIPA-ACL (Agent Communication Language) es el estándar internacional para comunicación entre agentes, desarrollado por FIPA (Foundation for Intelligent Physical Agents). Está compuesto por:

- Performativas, que son los verbos que definen la intención del mensaje
- Estructura del mensaje, compuesta por los campos obligatorios y opcionales
- Protocolos de interacción, los cuales son los patrones de conversación predefinidos

Performativas utilizadas

Performativa	Uso en el sistema	Ejemplo
CFP (Call for Proposal)	CD solicita análisis a agentes especializados	"Analizar muestra MGZ_001"

PROPOSE	Agentes ofrecen capacidad y costo	"Puedo analizar en 120min, costo=10"
ACCEPT-PROPOSAL	CD acepta oferta de agente	"Proceder con análisis transcriptómico"
REJECT-PROPOSAL	CD rechaza oferta	"Costo excede presupuesto"
INFORM	Agentes reportan resultados	"Risk score = 0.85, confidence = 0.89"
REQUEST	Solicitud directa de acción	"Ejecutar análisis urgente"
QUERY-IF	Consulta sobre estado	"¿Análisis completado?"
CONFIRM	Confirmación de información	"Sexo fetal confirmado: masculino"
DISCONFIRM	Negación de información	"Muestra no cumple QC mínimo"
FAILURE	Reporte de fallo en tarea	"Análisis falló: datos corruptos"
REFUSE	Rechazo de solicitud	"No puedo procesar: sobrecarga"

Estructura de mensajes FIPA-ACL

Campos obligatorios

```
<fipa-message>
  <performative>TIPO</performative>      <!-- Obligatorio -->
  <sender>ID_EMITOR</sender>              <!-- Obligatorio -->
  <receiver>ID_RECEPTOR</receiver>      <!-- Obligatorio -->
  <content>CONTENIDO</content>            <!-- Obligatorio -->
</fipa-message>
```

Campos opcionales

```
<fipa-message>
  <!-- Campos obligatorios aquí -->

  <language>JSON-LD</language>            <!-- Formato del contenido -->
  <ontology>http://sptb.ai/onto</ontology> <!-- Vocabulario compartido -->
  <protocol>fipa-contract-net</protocol>   <!-- Protocolo de interacción -->
  <conversation-id>conv-123</conversation-id> <!-- Agrupa mensajes relacionados -->
  <reply-with>msg-456</reply-with>         <!-- ID de este mensaje -->
  <in-reply-to>msg-455</in-reply-to>       <!-- ID del mensaje al que responde -->
  <reply-by>2025-10-15T18:00:00Z</reply-by> <!-- Deadline para responder -->
</fipa-message>
```

Ejemplo de mensajes: Agente reporta resultados (INFORM)

```
{
  "performative": "inform",
  "sender": {
```

```

"name": "agente_vias@sptb.ai"
},
"receiver": {
  "name": "coordinador@sptb.ai"
},
"content": {
  "@type": "AnalysisResult",
  "task_id": "task-mgz-001-aavm",
  "status": "completed",
  "execution_time_minutes": 115,
  "results": {
    "deg_count": 445,
    "upregulated": 234,
    "downregulated": 211,
    "top_pathways": [
      {
        "name": "Inflammatory Response",
        "p_value": 1.2e-8,
        "z_score": 3.45,
        "key_genes": ["VEGFA", "STAT3", "IL6"]
      },
      {
        "name": "NRF2 Oxidative Stress",
        "p_value": 3.4e-6,
        "z_score": 2.87,
        "key_genes": ["NRF2", "SOD3", "CAT"]
      },
      {
        "name": "PI3K Signaling",
        "p_value": 5.1e-5,
        "z_score": 2.31,
        "key_genes": ["PI3K", "AKT", "MTOR"]
      }
    ],
    "risk_assessment": {
      "risk_score": 0.85,
      "confidence": 0.89,
      "rationale": "445/670 genes alterados, vía inflamatoria activa"
    }
  }
},
"language": "JSON-LD",
"ontology": "http://sptb.ai/placental-genomics#",
"protocol": "fipa-contract-net",
"conversation-id": "conv-mgz-001-20251015",
"in-reply-to": "accept-001",
"reply-with": "inform-aavm-001"
}

```

El mensaje puede interpretarse como:

- Agente Vías informa: "Análisis completo"
- Reporta 445 genes alterados
- Identifica 3 vías clave con p-values



- Propone risk\_score = 0.85 con confianza 0.89

## Protocolos de interacción

FIPA define patrones de conversación estándar. En SPTB-AI se usa principalmente “Contract-Net Protocol”, en donde el uso que se le da es la asignación de tareas analíticas. Es un protocolo que tiene la ventaja de la negociación explícita de recursos antes de ejecutar.

Puede observarse el flujo de interacción en el siguiente gráfico:

Coordinador (Initiator):

1. CFP → "¿Quién puede analizar X?"

↓

Agentes (Participants):

2. PROPOSE → "Yo puedo, costo Y, tiempo Z"

ó REFUSE → "No puedo, sobrecargado"

↓

Coordinador:

3. ACCEPT-PROPOSAL → "OK, procede"

ó REJECT-PROPOSAL → "No, muy caro"

↓

Agente aceptado:

4. INFORM → "Resultados: ..."

ó FAILURE → "Falló porque..."

## Ontología SPTB-Placental

### Conceptos clave

@prefix sptb: <http://sptb.ai/ontology#> .

# Clases

sptb:Patient

sptb:PlacentalSample

sptb:TranscriptomeProfile

sptb:Gene

sptb:Pathway

sptb:Metabolite

sptb:RiskAssessment

# Propiedades

sptb:hasFetalSex → "male" | "female"

sptb:hasGestationalAge → integer [20..42]

sptb:hasDEGCount → integer

sptb:hasRiskScore → float [0.0..1.0]

sptb:belongsToPathway → Pathway

sptb:expressesGene → Gene

# Ejemplos de individuos

sptb:VEGFA a sptb:Gene ;

sptb:belongsToPathway sptb:InflammatoryResponse .

sptb:Palmitoylcarnitine a sptb:Metabolite ;

IA generativa como recurso

Durante el desarrollo de este trabajo integrador, utilicé Claude 3.5 Sonnet (Anthropic) como herramienta de apoyo en diseño, análisis y documentación. A continuación documento exhaustivamente cada uso según lo solicitado.

Propósito	Prompt	Modelo	Integración
Arquitectura inicial	<p>Tengo un paper científico sobre parto prematuro espontáneo (SPTB) que identifica 670 genes diferencialmente expresados en placentas masculinas vs 61 en femeninas. Los hallazgos principales incluyen alteraciones en:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vías inflamatorias (VEGFA, STAT3)</li><li>- Estrés oxidativo (NRF2)</li><li>- Metabolismo energético (PI3K)</li><li>- Metabolitos: acilcarnitinas elevadas, esfingolípidos</li></ul> <p>Necesito diseñar un sistema multiagente usando metodología Gaia que:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Integre análisis transcriptómico y metabolómico</li><li>2. Considere diferencias por sexo fetal</li><li>3. Use protocolos FIPA-ACL</li><li>4. Genere diagnósticos predictivos</li></ol> <p>¿Qué arquitectura de agentes me sugerís?</p>	Claude 3.5 Sonnet	Base de 5 agentes, modificado
Especificación de roles Gaia	<p>Usando metodología Gaia, ayudame a especificar formalmente el rol "Analista de Vías Metabólicas" para mi sistema SPTB-AI:</p> <p>Necesito definir:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Responsabilidades (liveness)</li><li>- Permisos</li><li>- Actividades</li><li>- Protocolos en los que participa</li></ul> <p>Contexto: Este agente debe analizar 670 genes en fetos masculinos o 61 genes en fetos femeninos, hacer análisis de enriquecimiento de vías (IPA/KEGG) e identificar vías críticas como inflamación, estrés oxidativo.</p>	Claude 3.5 Sonnet	Usado directamente
Explicación Zeuthen	<p>Explicame la estrategia de Zeuthen para negociación entre agentes con un ejemplo concreto:</p> <p>4 agentes proponen risk scores:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Agente Transcriptómico: 0.85</li></ul>	Claude 3.5 Sonnet	Comprendido

	<div>- Agente Metabólico: 0.65</div> <div>- Agente Clínico: 0.70</div> <div>- Agente Dimorfismo: 0.80</div> <div>¿Cómo se calcula el factor de riesgo y quién cede primero?</div>		
--	---	--	--

Análisis crítico del uso de IA

El uso de la inteligencia artificial resultó beneficioso principalmente por la aceleración del trabajo, la redacción del pseudocódigo base y el formateo de estructuras JSON-LD. Además, me permitió explorar alternativas que no habían sido consideradas inicialmente y brindó explicaciones personalizadas que facilitaron la comprensión de conceptos complejos, como los modelos Gaia y Zeuthen.

No obstante, se identificaron ciertas limitaciones. La IA no actuó como un oráculo: inicialmente propuso solo tres agentes, cuando en realidad se requerían cinco. Su conocimiento sobre el contexto específico fue limitado, por lo que fue necesario proporcionarle toda la información del paper de Lien et al. Asimismo, cada fragmento de pseudocódigo tuvo que ser validado manualmente, ya que se detectaron errores de sintaxis.

Desde una perspectiva ética, se mantuvo una documentación completa de todos los prompts utilizados, se evitó el plagio mediante la reescritura del contenido en palabras propias y se garantizó una comprensión real del material generado.

Escenario de uso y métricas de evaluación

Basándome en todo lo trabajado sobre SPTB-AI, propongo un escenario principal que cubre un contexto clínico:

Escenario de uso

Diagnóstico de alto riesgo en hospital terciario

Contexto clínico

Institución	Hospital universitario con ~800 partos/año
Paciente	María González, 28 años, afroamericana
Situación	30 semanas de gestación, contracciones leves, sin sangrado
Feto	Masculino (ecografía confirmada)
Antecedentes	Primer embarazo, sin comorbilidades
Urgencia	Media (consulta ambulatoria, pero requiere decisión en menos de 6 horas)

Entrada de datos al sistema

```
{
  "patient_id": "MGZ_2025_001",
  "maternal_age": 28,
  "ethnicity": "african_american",
  "gestational_age": 30,
  "fetal_sex": "male",
  "clinical_presentation": {
    "contractions": "mild_irregular",
```

```

"cervical_dilation": 1,
"bleeding": false,
"membrane_rupture": false
},
"samples": {
  "placenta_biopsy": "BIO_MGZ_001.fastq.gz",
  "maternal_serum": "SER_MGZ_001.csv"
},
"urgency_level": "medium"
}

```

Flujo de ejecución del sistema

T = 0 min - Coordinador recibe solicitud de análisis

CD → CFP a todos los agentes: "analyze\_patient\_MGZ\_001"

T = 5 min - Agente ACND carga y normaliza datos

- ACND:
- Carga FASTQ (1.2 GB)
  - FastQC score: 8.3 (aprobado)
  - Alineamiento STAR: 45 min estimados
  - Normalización TPM
  - Almacena en PostgreSQL
  - → INFORM al coordinador: "Datos listos"

T = 50 min - Análisis en paralelo (4 agentes simultáneos)

AAVM (Análisis de vías)	AIRM (Reguladores)	ACR (Comparador)	AMRI (Red)
1. Selecciona panel 670 genes masculinos 2. DESeq2: identifica 445 DEGs 3. Enriquecimiento IPA: <div>             a. Inflammatory Response (p=1.2×10<sup>-8</sup>)             b. NRF2 Oxidative Stress (p=3.4×10<sup>-6</sup>)             c. PI3K Signaling (p=5.1×10<sup>-5</sup>)           </div> 4. Risk score: 0.85  → INFORM: "Alto riesgo transcriptómico"	1. Identifica upstream regulators <div>             a. PI3K (z-score: 2.35, activado)             b. TGFB1 (z-score: -2.12, inhibido)           </div> 2. Construye red regulatoria (247 interacciones)  → INFORM: "Reguladores críticos alterados"	1. Analiza metaboloma: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Palmitoilcarnitina: ↑2.3x</li> <li>● Estearoilcarnitina: ↑1.9x</li> <li>● PGE2: ↑1.7x</li> </ul> 2. Risk score metabolómico: 0.65 3. Coherencia transcriptoma-metaboloma: 0.87  → INFORM: "Disfunción mitocondrial confirmada"  → ALERTA: "Discrepancia risk scores (0.85 vs 0.65)"	1. Construye red integrada gen-metabolito 2. Detecta módulo "Disfunción Mitocondrial": <ul style="list-style-type: none"> <li>● Genes: HADHA, HADHB, PI3K</li> <li>● Metabolitos: acilcarnitinas</li> </ul> → INFORM: "Módulo crítico identificado"

T = 120 min - Coordinador detecta conflicto y negocia

ACD detecta:

- AAVM propone risk: 0.85
- ACR (metaboloma) propone risk: 0.65
- Delta: 0.20 (> umbral 0.15) → requiere negociación (Zeuthen)

Negociación Zeuthen

Ronda 1:

- a.  $\text{Risk\_AAVM} = (0.85 - 0.65) / (1.0 - 0.85) = 1.33$
- b.  $\text{Risk\_ACR} = (0.85 - 0.65) / (1.0 - 0.65) = 0.57 \rightarrow \text{ACR cede (menor riesgo)}$
- c. Nueva propuesta ACR: 0.72

Ronda 2:

- a.  $\text{Risk\_AAVM} = (0.85 - 0.72) / (1.0 - 0.85) = 0.87$
- b.  $\text{Risk\_ACR} = (0.85 - 0.72) / (1.0 - 0.72) = 0.46 \rightarrow \text{ACR cede nuevamente}$
- c. Nueva propuesta ACR: 0.75

Convergencia alcanzada:

- a. Consenso:  $0.77 \pm 0.04$
- b. Confidence: 0.87

T = 125 min - Sistema experto Prolog genera recomendación

```
?- riesgo_sptb(mgz_2025_001, Riesgo).
Riesgo = alto.
?- protocolo_tratamiento(mgz_2025_001, Protocolo).
Protocolo = [
hospitalizacion_inmediata,
corticoides(betametasona, '12mg IM c/24h x2'),
monitoreo_fetal(intensivo, 'c/4h'),
tocoliticos(si_progresion),
sulfato_magnesio(neuroproteccion)
].
```

T = 130 min - Generación de reporte explicativo

DIAGNÓSTICO: RIESGO ALTO (77%)

Confianza: 87%

EVIDENCIA TRANSCRIPTÓMICA:

- 445/670 genes masculinos alterados
- Vía inflamatoria activada (VEGFA ↑2.8x, STAT3 ↑2.1x)
- Estrés oxidativo (NRF2 ↓1.7x, SOD3 ↓1.5x)
- Metabolismo energético comprometido (PI3K ↑2.0x)

EVIDENCIA METABOLÓMICA:

- Acilcarnitinas elevadas (disfunción mitocondrial)
- Prostaglandina E2 ↑1.7x (marcador inflamatorio)

FACTORES CLÍNICOS:

- Edad gestacional: 30 semanas (<32 crítico)

- Etnia afroamericana (factor de riesgo RR:1.5)
- Feto masculino (patrón inflamatorio exacerbado)

RECOMENDACIÓN:

- ✓ HOSPITALIZACIÓN INMEDIATA
- ✓ Corticoides para maduración pulmonar
- ✓ Monitoreo fetal intensivo c/4h
- ✓ Protocolo específico para feto masculino

## Flujo general del sistema

### FASE 1: INICIALIZACIÓN

1. Médico ingresa datos del paciente (interfaz web/API)
2. Sistema valida completitud de datos
3. Coordinador evalúa nivel de urgencia
4. Selecciona modo de operación: completo/rápido/emergencia

### FASE 2: PREPARACIÓN DE DATOS (ACND)

5. Carga de archivos FASTQ (RNA-seq) y CSV (metaboloma)
6. Control de calidad (FastQC)
7. Si  $QC < 7$ : rechazar muestra y notificar
8. Si  $QC \geq 7$ : continuar con normalización
9. Alineamiento y cuantificación (STAR + RSEM)
10. Normalización (TPM)
11. Almacenamiento en PostgreSQL

### FASE 3: ANÁLISIS DISTRIBUIDO (Agentes Especialistas)

[Ejecución en PARALELO de 4 agentes]

AAVM (Agente Análisis de Vías):

12. Selecciona panel génico según sexo fetal
  - Masculino: 670 genes
  - Femenino: 61 genes
13. Análisis diferencial (DESeq2)
14. Enriquecimiento de vías (IPA/KEGG)
15. Identifica vías críticas alteradas
16. Calcula risk\_score\_transcriptomico
17. Envía INFORM al coordinador

AIRM (Agente Identificador de Reguladores):

18. Análisis de reguladores upstream
19. Identifica factores de transcripción (TFs)
20. Construye red regulatoria
21. Almacena red en Neo4j

22. Envía INFORM con reguladores clave

ACR (Agente Comparador):

- 23. Recibe datos de metaboloma
- 24. Identifica metabolitos alterados
- 25. Valida coherencia transcriptoma-metaboloma
- 26. Calcula risk\_score\_metabolomico
- 27. Detecta discrepancias
- 28. Envía INFORM + ALERT si hay conflicto

AMRI (Agente Modelador de Red):

- 29. Construye red gen-gen (STRING/BioGRID)
- 30. Construye red gen-metabolito (KEGG)
- 31. Integra redes multi-capas
- 32. Detecta módulos funcionales
- 33. Genera visualización (Cytoscape)
- 34. Envía INFORM con módulos críticos

#### FASE 4: INTEGRACIÓN Y CONSENSO (Coordinador)

- 35. Coordinador recibe todos los INFORMs
- 36. Compara risk\_scores de agentes
- 37. Si discrepancia > 0.15:
  - Inicia negociación (Estrategia de Zeuthen)
  - Itera hasta convergencia (máx 3 rondas)
- 38. SINO: promedio ponderado directo
- 39. Genera consensus\_risk\_score

#### FASE 5: RAZONAMIENTO CLÍNICO (Sistema Experto Prolog)

- 40. Coordinador consulta Prolog:
  - ?- riesgo\_sptb(PatientID, NivelRiesgo).
- 41. Prolog evalúa reglas:
  - Sexo fetal
  - Edad gestacional
  - Consensus risk score
  - Factores demográficos
- 42. Retorna: NivelRiesgo (alto/medio/bajo)
- 43. Coordinador consulta protocolo:
  - ?- protocolo\_tratamiento(PatientID, Protocolo).
- 44. Prolog retorna acciones clínicas específicas

#### FASE 6: GENERACIÓN DE REPORTE

- 45. Coordinador genera reporte estructurado:
  - Risk score final con confianza
  - Evidencia transcriptómica (genes clave)
  - Evidencia metabolómica (metabolitos)
  - Factores clínicos considerados
  - Reguladores críticos

- Módulos funcionales alterados
- Protocolo de tratamiento recomendado
- Justificación detallada

46. Logging para auditoría médica

47. Envío de reporte al médico (interfaz/email)

FASE 7: FEEDBACK Y APRENDIZAJE (Opcional)	
---	--

48. Sistema registra predicción

49. Después del parto: médico ingresa outcome real

50. Sistema actualiza métricas de performance

51. Ajuste bayesiano de umbrales (si necesario)