

ORIGINAL

## Development and validation of a new artificial intelligence tool (GeneClin) for the clinical diagnosis of genetic diseases

### Desarrollo y validación de una nueva herramienta de inteligencia artificial (GeneClin) para el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas

César Dilú Sorzano<sup>1</sup>  , Roberto Lardoezt Ferrer<sup>2</sup>  , Rafael Eduardo Montaña Arrieta<sup>3</sup>  , Norma Elena de León Ojeda<sup>4</sup>  , Laritza Matínez Rey<sup>5</sup>  , Dayana Delgado López<sup>6</sup>  , Noel Taboada Lugo<sup>7</sup>  , Daniel Quintana Hernández<sup>8</sup>  , Yamilé Lozada Mengana<sup>9</sup>  , Margarita Arguelles Arza<sup>9</sup>  , Melek Dáger Salomón<sup>9</sup>  , Haydee Rodríguez Guas<sup>10</sup>  , Yohandra Calixto Robert<sup>11</sup>  , Yelena Pereira Perera<sup>11</sup>  , José Pérez Trujillo<sup>10</sup>  , Diana Martín García<sup>12</sup>  , Gisel Pérez Breff<sup>13</sup>  , Gloria Lidia Peña Martínez<sup>14</sup>  , Estela Morales Peralta<sup>5</sup>  , Paulina Araceli Lantigua Cruz<sup>5</sup>  , João Ernesto<sup>15</sup>  

<sup>1</sup>Institución Albera Salut. Peralada. Gerona. España.

<sup>2</sup>Instituto Superior Politécnico “Alvorecer da Juventude” (ISPAJ). Luanda. República de Angola.

<sup>3</sup>Instituto de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Mayor de San Andres. Bolivia.

<sup>4</sup>CRIT Occidente. Fundación Teletón. Guadalajara. Jalisco. México.

<sup>5</sup>Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>6</sup>Centro Provincial de Genética Médica de Ciego de Avila. Cuba.

<sup>7</sup>Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Cuba.

<sup>8</sup>Hospital Materno Infantil Manuel Piti Fajardo. Mayabeque. Cuba.

<sup>9</sup>Centro Provincial de Genética Médica de Santiago de Cuba. Cuba.

<sup>10</sup>Centro Provincial de Genética Médica de Artemisa. Cuba.

<sup>11</sup>Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana. Cuba.

<sup>12</sup>Centro Provincial de Genética Médica de Sancti Spíritus. Cuba.

<sup>13</sup>Servicio Municipal de Genética. Policlínico 26 de Julio. Mayarí. Holguín. Cuba.

<sup>14</sup>Servicio Municipal de Genética Comunitaria. Policlínico Docente Gabriel Cubría Puig. Alquízar, Artemisa. Cuba.

<sup>15</sup>Escuela Superior de Saúde Castelo (ESSCA). Luanda. República de Angola.

**Citar como:** Dilú Sorzano S, Lardoezt Ferrer R, Montaña Arrieta RE, de León Ojeda NE, Matínez Rey L, Delgado López D et al. Development and validation of a new artificial intelligence tool (GeneClin) for the clinical diagnosis of genetic diseases. Data and Metadata. 2025; 4:857. <https://doi.org/10.56294/dm2025857>

Enviado: 05-07-2024

Revisado: 12-11-2024

Aceptado: 20-03-2025

Publicado: 21-03-2025

Editor: Dr. Adrián Alejandro Vitón Castillo 

Autor por correspondencia: Roberto Lardoezt Ferrer 

#### ABSTRACT

**Introduction:** advances in the field of Artificial Intelligence (AI) and Machine Learning (ML) have considerable potential to improve the diagnosis and management of rare genetic diseases, due to the human inability to memorize information on a multitude of these diseases, which AI tools could store, analyze and integrate.

**Objective:** to develop and validate a new AI tool for the clinical diagnosis of genetic diseases.

**Method:** a prospective, cross-sectional, analytical, observational study was conducted at the application level, with a qualitative-quantitative approach and contributing to a technological development project. It was characterized by four stages: selection of the AI tool, selection of the knowledge base, development of the virtual assistant, validation process and implementation in the clinic.

**Results:** a total of 246 patients with genetic diseases and congenital defects were evaluated. The most predominant genetic category was monogenic genetic syndromes with 223 patients who attended the consultation (90,7%). A success rate of 84,1% was obtained and a success/no success ratio of 4,34. The highest percentage of successes was achieved in monogenic or Mendelian syndromes. There were no significant differences between successes and failures in both chromosomal aberrations and congenital defects of environmental etiology.

**Conclusions:** through this research, an AI virtual assistant has been validated for the clinical diagnosis of genetic diseases with a high percentage of effectiveness of 84 %, which confirms its usefulness to support the clinical diagnosis of cases with genetic diseases.

**Keywords:** Artificial Intelligence; Virtual Assistant; Rare Diseases; Genetic Diseases; Diagnosis.

## RESUMEN

**Introducción:** los avances en el campo de la Inteligencia Artificial (IA) y el Aprendizaje Automático (AA) tienen un potencial considerable para mejorar el diagnóstico y la gestión de enfermedades genéticas raras, debido a la incapacidad humana de memorizar información de la multitud de estas, que las herramientas de IA podrían almacenar, analizar e integrar.

**Objetivo:** desarrollar y validar una nueva herramienta de IA para el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas.

**Método:** se realizó una investigación observacional analítica transversal y prospectiva, del nivel aplicativo, con un enfoque cuali-cuantitativo y que tributó a un proyecto de desarrollo tecnológico. Se caracterizó por cuatro etapas: selección de la herramienta de IA, selección de la base del conocimiento, desarrollo del asistente virtual, proceso de validación e implementación en la clínica.

**Resultados:** se evaluaron un total de 246 pacientes con enfermedades genéticas y defectos congénitos. La categoría genética que más predominó fueron los síndromes genéticos monogénicos con 223 pacientes que asistieron a consulta (90,7 %). Se obtuvo un 84,1 % de aciertos y un índice de aciertos/no aciertos de 4,34. El mayor porcentaje de aciertos se alcanzó en los síndromes monogénicos o mendelianos. No existieron diferencias significativas entre los aciertos y no aciertos tanto en las aberraciones cromosómicas como en los defectos congénitos de etiología ambiental.

**Conclusiones:** a través de la presente investigación se ha validado un asistente virtual de IA para el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas con un porcentaje elevado de efectividad de un 84 %, lo que confirma su utilidad para apoyar el diagnóstico clínico de casos con enfermedades genéticas.

**Palabras clave:** Inteligencia Artificial; Asistente Virtual; Enfermedades Raras; Enfermedades Genéticas; Diagnóstico.

## INTRODUCCIÓN

La atención médica ha avanzado con tecnologías en rápido desarrollo conocidas como inteligencia artificial (IA) y aprendizaje automático (AA). La IA es la capacidad de las máquinas para realizar operaciones que normalmente requieren inteligencia humana, como el aprendizaje, la resolución de problemas y la toma de decisiones, mientras que el AA como un subconjunto de la IA, es la capacidad de las máquinas para aprender de la experiencia y mejorar su rendimiento sin ser programadas explícitamente. Ambas herramientas pueden ayudar a los médicos a optimizar y acelerar el tiempo para el diagnóstico, el tratamiento y el manejo de enfermedades.<sup>(1)</sup>

Estos sistemas, en los últimos años han sido útiles para el diagnóstico, manejo, y tratamiento precoz, rápido y eficiente de enfermedades genéticas raras (EGR) a través de la compilación de redes y registros de información para el diagnóstico de nuevos casos.<sup>(1,2)</sup>

Se han descrito más de 7000 enfermedades raras, con una prevalencia que va desde menos de 1 en un millón, hasta más de 1 en 10 000.<sup>(3)</sup>

En total, se estima que entre 263 y 446 millones de personas padecen enfermedades raras en todo el planeta, afectándose a un estimado del 8 al 10 % de la población mundial, y todos ellos enfrentan numerosos desafíos como son: el diagnóstico tardío, erróneo, la respuesta nula a las terapias, empeorando los síntomas y la aparición de complicaciones. En relación al diagnóstico, la superposición de características clínicas y la falta de datos moleculares complican aún más este proceso.<sup>(3,4)</sup>

A pesar de estos obstáculos ha devenido un desarrollo tecnológico impresionante como son las técnicas de secuenciación avanzada como la de próxima generación, las tecnologías “ómicas”, que han mejorado sustancialmente la capacidad diagnóstica, a cambio de un aumento significativo en el volumen de datos (*big data*), imposible de manejarlos por el hombre, lo que requiere los procesos de selección, análisis e integración. Si a estas evidencias se le suma, el aumento en el número de síndromes genéticos, imposibles de memorizarlos, se hace evidente como la IA, en particular el AA, surge como una herramienta poderosa para abordar estos desafíos.<sup>(3,4,5)</sup>

ChatGPT y los Proyectos de GPT, basados en IA, se presentan como soluciones innovadoras con el potencial de revolucionar la práctica de la genética clínica en el mundo. Estas herramientas, que aprovechan el procesamiento



- Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation
- Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.
- Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach.
- Inborn Errors of Metabolism: From Neonatal Screening to Treatment.
- Gale Encyclopedia of Genetic Disorders.
- Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling.
- Genética Pediátrica (Scanned Resource)
- Gale Encyclopedia of Genetic Disorders.
- Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling.
- GeneReviews.
- Genetics Home Reference (MedlinePlus Genetics).
- PubMed.
- HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee).
- ClinVar.
- Orphanet.
- GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center).
- Decipher.
- Human Phenotype Ontology (HPO).

### Etapa 3: Desarrollo del asistente virtual

Para evaluar la precisión del asistente, se contrastaron sus respuestas con descripciones clínicas documentadas en el *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*<sup>(15)</sup> y la *Gale Encyclopedia of Genetic Disorders*.<sup>(16)</sup> Se ajustaron los algoritmos de relevancia basándose en criterios epidemiológicos y consensos de expertos. Además, para garantizar un enfoque ético y humanizado en el asesoramiento emocional, se implementaron protocolos de *Genetics Home Reference*<sup>(17)</sup> y las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>(18)</sup>

En la fase de implementación, se incorporaron herramientas avanzadas de Procesamiento de Lenguaje Natural (NLP) para interpretar consultas complejas, apoyadas en algoritmos de bases de datos especializadas como *Decipher*<sup>(19)</sup> y *Orphanet*.<sup>(20)</sup>

### Etapa 4: Proceso de validación

Para el proceso de validación del asistente se tuvo en cuenta un componente cuantitativo y otro cualitativo. En ambos participaron 55 genetistas internacionales, quienes, mediante grupos focales y paneles de expertos, identificaron necesidades esenciales en el asesoramiento genético. Entre los aspectos clave se destacó la estandarización de términos fenotípicos, utilizando la Ontología del Fenotipo Humano (HPO),<sup>(21)</sup> así como la correlación de datos genéticos con manifestaciones clínicas descritas en referencias de prestigio como *The Bedside Dysmorphologist*<sup>(22)</sup> y *Smith Recognizable Patterns of Human Malformation*.<sup>(23)</sup>

El aplicativo se utilizó en las consultas de genética clínica postnatal, en las consultas de genética prenatal, y en el proceso docente educativo con médicos que están realizando la especialidad.

Se tuvieron en cuenta tres categorías dentro de la clasificación de las enfermedades genéticas: Los síndromes monogénicos, las aberraciones cromosómicas y los trastornos multifactoriales. Adicionalmente fueron incluidos los defectos congénitos inducidos por factores teratogénicos de naturaleza ambiental.

En el proceso de validación se permitió que tuviera un sentido retrospectivo como prospectivo. En el sentido retrospectivo, se revisaron los registros de historias clínicas de pacientes atendidos, con o sin diagnóstico, y en el sentido prospectivo, los casos nuevos que asistieron en la consulta, con o sin impresión diagnóstica.

Para la validación cuantitativa, se le brindó a cada especialista un modelo para ser llenado con los datos que se ofrecieron y siguiendo las instrucciones para su llenado.

Para la validación cualitativa se le preguntó a cada evaluador su opinión por la funcionalidad, la facilidad de su uso, velocidad, precisión y colaboración.

### Operacionalización y definición de las variables

Se consideró acierto total: cuando el diagnóstico lo reportaba el asistente entre las primeras cinco respuestas.

Se consideró acierto parcial cuando el diagnóstico sindrómico se encontró a partir de la sexta opción.

Se consideró no acierto cuando el asistente no ofreció el diagnóstico certero en ninguna de las opciones ofrecidas.

Para la validación cualitativa se tuvo en cuenta la siguiente definición de variables:

- Funcionalidad: Capacidad de realizar tareas relacionadas con pruebas genéticas.
- Facilidad de uso: Intuición y curva de aprendizaje.
- Velocidad: Tiempo necesario para completar tareas.
- Precisión: Nivel de detalle y confiabilidad de los resultados.

- Colaboración: Posibilidad de compartir resultados con otros usuarios.

### Técnicas de procesamiento de la información

Una vez que los especialistas enviaron sus tablas se procedió a confeccionar una base de datos en la plataforma *Excel*, exportada al paquete estadístico *Statistical Package Socials of Sciences (SPSS)*, en su versión 29, con el objetivo de confeccionar las tablas correspondientes relacionadas con el proceso de validación.

### Métodos estadísticos

Se aplicaron estadígrafos descriptivos (frecuencia absoluta y porcentaje) para variables cualitativas ordinal (como el nivel de acierto), y nominales (como clasificación de enfermedad genética, nombre de la enfermedad, y el experto).

Se obtuvo el índice de aciertos /no aciertos, considerándose el acierto parcial en la primera categoría.

Se realizó una dócima de hipótesis de diferencia de proporciones para muestras mutuamente excluyentes de un grupo, con el objetivo de demostrar diferencias significativas en el porcentaje de aciertos por cada categoría de enfermedad genética, así como un test exacto de Fisher con el objetivo de determinar posible relación entre la categoría de enfermedad genética y el porcentaje de aciertos o no. Para ello, se tuvo en cuenta un nivel de significación estadística de  $\alpha=0,05$ . Se estimó el Odds Ratio (OR) como medida de magnitud de asociación, así como su intervalo de confianza del 95 % (IC95 %).

### Técnicas de presentación de la información

Se utilizaron tablas de distribución de frecuencias, tablas tetracóricas para relacionar variables, así como gráficos de barras agrupadas.

### Consideraciones éticas

El desarrollo del asistente se llevó a cabo respetando estrictamente normativas internacionales de privacidad, como el Reglamento General de Protección de Datos (GDPR), además de considerar principios éticos específicos en genética.<sup>(24)</sup> También se analizaron los desafíos éticos que implica la inteligencia artificial en el ámbito médico, siguiendo las recomendaciones de Edición genética e inteligencia artificial: Desafíos Éticos.<sup>(25)</sup>

Se tuvieron en cuenta los principios éticos de la autonomía en el caso de la participación de los expertos, ofreciendo su consentimiento informado en participar en la investigación.

La beneficencia y no maleficencia, en el sentido de verificar en los casos incidentes y prevalentes sin diagnóstico, que el diagnóstico genético ofrecido por el asistente, se acompañe de una evaluación profesional exhaustiva empleando el método clínico como *gold standart* para emitir el diagnóstico.

En la situación de los casos prevalentes con diagnósticos emitidos, sólo con el objetivo de verificar el nivel de acierto del asistente. Los datos de los pacientes no se revelaron su identidad que se manejaron por su médico de asistencia.

El modelo fue entrenado utilizando casos clínicos anónimos y registros bibliográficos de síndromes genéticos, lo que permitió correlacionar fenotipos con diagnósticos.

## RESULTADOS

De los 55 expertos seleccionados para la validación del instrumento, enviaron sus informes de validación 12 genetistas (21,81 %), quienes evaluaron un total de 246 pacientes con enfermedades genéticas y defectos congénitos. La categoría genética que más predominó fueron los síndromes genéticos monogénicos con 223 pacientes que asistieron a consulta (90,7 %). (tabla 1).

Tabla 1. Enfermedades validadas en el asistente según su clasificación

Clasificación de enfermedad genética	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válida	Porcentaje acumulativa
Válido Aberración cromosómica	17	6,9	6,9	6,9
Defecto congénito de etiología ambiental	6	2,4	2,4	9,3
Enfermedad monogénica	223	90,7	90,7	100,0
Total	246	100,0	100,0	

De las enfermedades genéticas analizadas, las que predominaron en frecuencia de 7 (23,8 %) y 4 (1,6 %) casos fueron el síndrome Sotos, síndrome Turner, síndrome Ehlers Danlos, la Distrofia Muscular de Duchenne y el Complejo Esclerosis Tuberosa respectivamente. El resto de los síndromes se encontraron con frecuencia por debajo de cuatro.

Se obtuvo un 84,1 % de aciertos y un índice de aciertos/no aciertos de 4,34; es decir que por cada cuatro aciertos aproximadamente el asistente no acertó en un diagnóstico genético. (tabla 2).

Tabla 2. Nivel de acierto global del asistente virtual de IA para el diagnóstico de enfermedades genéticas		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válida	Porcentaje acumulativa
Válido	No acierto	39	15,9	15,9	15,9
	Acuerdo parcial	7	2,8	2,8	18,7
	Acuerdo Total	200	81,3	81,3	100,0
	Total	246	100,0	100,0	

Si se tiene en cuenta en cuenta la distribución porcentual de los aciertos según el experto, se evidencia, que en todos, el porcentaje fue elevado. (figura 2).

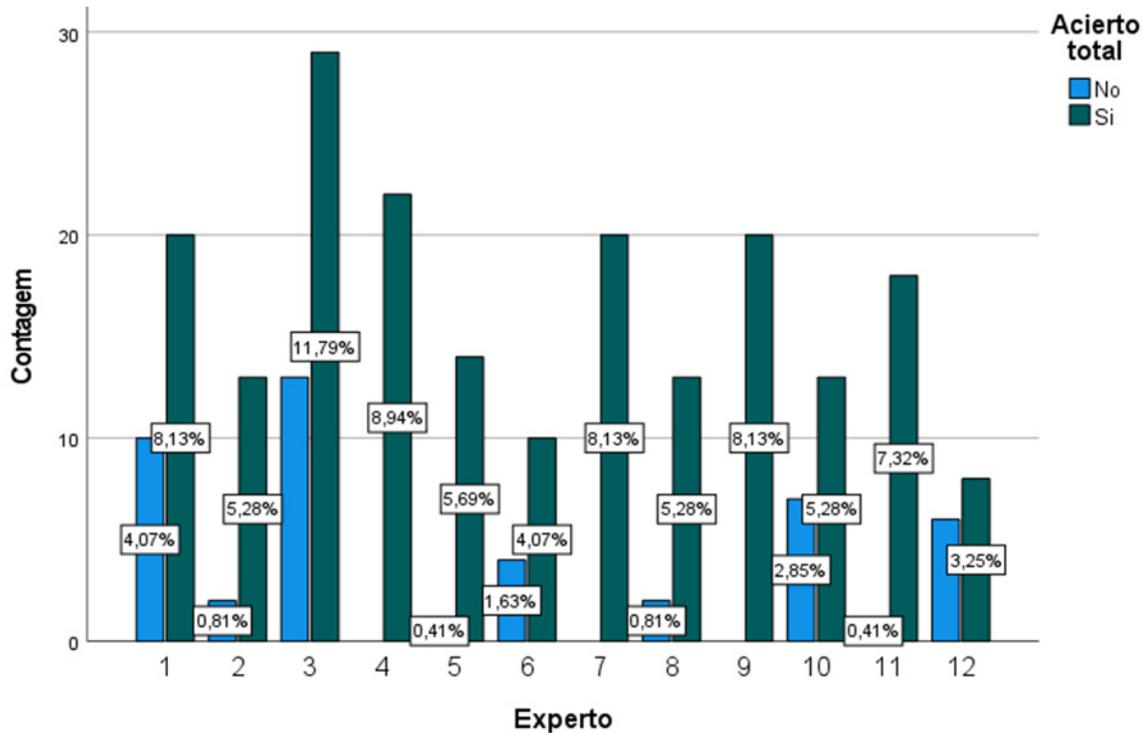


Figura 2. Distribución porcentual de los aciertos y no aciertos según el experto

Si se tiene en cuenta la efectividad diagnóstica del asistente, según la categoría de enfermedad genética, se evidenció que el mayor porcentaje de aciertos se alcanzó en los síndromes monogénicos o mendelianos, y las aberraciones cromosómicas y defectos congénitos alcanzaron los menores porcentajes. Los errores innatos del metabolismo que se pusieron a prueba con el asistente, la mayoría no acertó en el diagnóstico. (tabla 3).

No existieron diferencias significativas entre los aciertos y no aciertos tanto en las aberraciones cromosómicas como en los defectos congénitos de etiología ambiental, sin embargo, hubo diferencias significativas en los síndromes monogénicos y de manera global, lo que muestra la efectividad del asistente para apoyar al diagnóstico de enfermedades monogénicas.

Con el objetivo de demostrar si el número de aciertos estaba relacionada con la categoría de síndromes monogénicos, en la tabla 4 se muestra un valor de p del test exacto de Fisher significativo, lo cual quiere decir que si el paciente presenta un síndrome monogénico tiene una probabilidad cinco veces más que el asistente lo diagnostique si lo comparamos, cuando se trata de una aberración cromosómica o defecto congénito de etiología ambiental.

En relación a la validación cualitativa: en la funcionalidad, los expertos opinaron que es una excelente herramienta para la planificación y seguimiento de actividades asistenciales y docentes; colaboración en tiempo real. En cuanto a la velocidad, moderada; la precisión elevada en términos de análisis clínico; y por último en cuanto a facilidad de uso, muy intuitiva para tareas de organización.

En la tabla 5 se muestra la efectividad en porcentaje del aplicativo que se valida en la presente investigación con otras reportadas en la literatura, donde se evidencian diferencias entre ellas.

La efectividad global obtenida se debió a que el sistema no logró diagnosticar con precisión algunos errores innatos del metabolismo, aberraciones cromosómicas, defectos congénitos de etiología ambiental, así como enfermedades monogénicas raras, por lo que es susceptible de mejoría en el sentido de incorporar literatura científica especializada en estas categorías.

Tabla 3. Efectividad del asistente según el tipo de enfermedad genética

Clasificación de enfermedad genética		Acierto total		P* valor	Total
		No	Si		
Aberración cromosómica	Frecuencia absoluta	8	9	0,40	17
	% en acierto total	17,4 %	4,5 %		
Defecto Congénito de etiología ambiental	Frecuencia absoluta	3	3	0,13	6
	% en acierto total	6,5 %	1,5 %		
Enfermedad monogénica	Frecuencia absoluta	35	188	<0,001	223
	% en acierto total	76,1 %	94,0 %		
Total	Frecuencia absoluta	46	200	<0,001	246
% en acierto total		100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Notas: \*Prueba de Hipótesis de diferencia de dos proporciones mutuamente excluyentes de un grupo

Tabla 4. Distribución de la muestra según clasificación de enfermedad y acierto total. Resultados del Test Exacto de Fisher

Clasificación de enfermedad genética		Acierto total		
		No	Si	Total
Enfermedades no monogénicas	Frecuencia absoluta	11	12	23
	% en acierto total	23,9 %	6,0 %	9,3 %
Enfermedad monogénica	Frecuencia absoluta	35	188	223
	% en acierto total	76,1 %	94,0 %	90,7 %
Total	Frecuencia absoluta	46	200	246
% en acierto total		100,0 %	100,0 %	100,0 %

Notas: P valor del Test Exacto de Fisher: p=0,0008. OR=4,92- IC95 % (2,01-12,04)

Tabla 5. Comparación de la efectividad del asistente virtual GeneClin para el diagnóstico de enfermedades raras con otras herramientas de IA descritos en la literatura

Herramienta	Efectividad (%)	Comentarios
GeneClin	84,1	Útil para síndromes monogénicos de relativa frecuencia que no sean enfermedades hereditarias, con margen de mejora y análisis de resultados moleculares genómicos.
DeepVariant	95-97	Muy precisa en la detección de variantes, pero depende de la calidad de los datos.
Face2Gene	91-96	Efectivo para síndromes con fenotipos distintivos.
Phenomizer	85-90	Útil para priorizar genes candidatos, pero menos efectivo en casos atípicos.
CADD	90-92	Bueno para clasificar variantes, pero menos preciso en VUS.
REVEL	93-95	Alta precisión en variantes raras y enfermedades mendelianas.
Raremark	80-85	Reduce el tiempo de diagnóstico, pero depende de la disponibilidad de datos.
UDN	35-50	Efectivo en casos complejos, pero aún tiene margen de mejora.

## DISCUSIÓN

Sin embargo, se supone que al estar indexado al OMIM, aunque sea novedosa el síndrome, debe de estar en el listado de síndromes genéticos ofrecidos por el asistente, al ser una base de datos de constante actualización, por lo que se infiere el hecho de que los especialistas se entrenen en la definición de los signos mandatorios o el vocabulario estandarizado de anomalías fenotípicas que se encuentran en el sitio de Ontología del Fenotipo Humano (<https://hpo.jax.org/>).<sup>(21)</sup>

Esta base de datos contiene más de 18 000 términos y más de 156 000 anotaciones sobre enfermedades hereditarias. La HPO, como parte de la Iniciativa Monarch, es un componente central de uno de los 13 proyectos impulsores de la hoja de ruta estratégica de la Alianza Global para la Genómica y la Salud. Esta base de datos se encuentra insertado en el asistente virtual.

En el caso de los errores innatos del metabolismo, se ha demostrado que la IA puede analizar perfiles metabólicos para diagnosticar enfermedades como la aciduria glutárica tipo I, una condición rara que afecta el metabolismo de los aminoácidos, pero el asistente desarrollado en la presente investigación no tiene ese algoritmo, tampoco es su objetivo. En este sentido se deberá analizar un estudio minucioso del vocabulario utilizado en los diferentes libros de enfermedades hereditarias para ofrecer un *prompt* que tenga el objetivo de afinar el diagnóstico, así como la incorporación de libros de referencia de errores innatos del metabolismo.

Al comparar la efectividad de la herramienta *GeneClin* con otras descritas en la literatura se describen las siguientes características:

- El *DeepVariant*, es una herramienta basada en redes neuronales profundas para la detección de variantes genéticas a partir de datos de secuenciación. En cuanto a su efectividad ha demostrado una precisión del 99,7 % en la detección de variantes de un solo nucleótido (SNVs) y del 98,3 % en la detección de inserciones y deleciones (indels) en datos de secuenciación de genoma completo (WGS). Para enfermedades raras, su efectividad en la identificación de mutaciones patogénicas ronda el 95-97 %, dependiendo de la complejidad del caso.<sup>(26)</sup>
- *Face2Gene* (FDNA), es una plataforma que utiliza IA y reconocimiento facial para identificar enfermedades genéticas raras basándose en características fenotípicas. Mostró una precisión del 91 % en la identificación de síndromes genéticos raros basados en rasgos faciales. Para síndromes específicos, como el síndrome de Cornelia de Lange, la precisión puede alcanzar hasta el 96 %.<sup>(27)</sup>
- *Phenomizer*, es una herramienta que utiliza IA para analizar fenotipos clínicos y sugerir diagnósticos genéticos. Tiene una precisión del 85-90 % en la priorización de genes candidatos para enfermedades raras. En casos complejos, su efectividad puede disminuir al 70-75 %, especialmente cuando los fenotipos son atípicos.<sup>(28)</sup>
- *CADD* (*Combined Annotation Dependent Depletion*), utiliza AA para predecir el impacto funcional de variantes genéticas. CADD tiene una precisión del 90-92 % en la clasificación de variantes patogénicas frente a benignas. Para variantes de significado incierto (VUS), su efectividad es del 80-85 %.<sup>(29)</sup>
- *REVEL* (*Rare Exome Variant Ensemble Learner*), es un algoritmo de AA que combina múltiples herramientas para predecir la patogenicidad de variantes raras. Tiene una precisión del 93-95 % en la identificación de variantes patogénicas en enfermedades raras. Es particularmente efectivo en la clasificación de variantes en genes asociados a enfermedades mendelianas.<sup>(30)</sup>
- *Raremark*, es una plataforma que utiliza IA para conectar a pacientes con enfermedades raras y facilitar el diagnóstico. Ha ayudado a reducir el tiempo de diagnóstico en un 30-40 % para pacientes con enfermedades ultra-raras. Su precisión en la identificación de genes candidatos es del 80-85 %.<sup>(31)</sup>

En el caso de *UDN*, siglas en inglés del Proyecto *Undiagnosed Diseases Network*, es una iniciativa de los Estados Unidos, que utiliza IA para analizar datos genómicos y clínicos de pacientes con enfermedades no diagnosticadas. En varios casos, la IA ha identificado mutaciones responsables de enfermedades raras, permitiendo diagnósticos precisos. El UDN ha logrado diagnosticar el 35-40 % de los casos previamente no resueltos. En algunos subgrupos de enfermedades, como las metabólicas, la tasa de diagnóstico puede alcanzar el 50 %.<sup>(32)</sup>

Al comparar el resultado de la efectividad global de la herramienta con otros existentes en la literatura, resulta similar al *Phenomizer* y al *Raremark*, los dos únicos que tienen propósitos similares. (tabla 5).

El resto de los aplicativos tienen porcentajes superiores al GeneClin como el *Face2Gene*, *CADD* y *REVEL*; y mayor que *UDN*, cuya finalidad es trabajar con datos genómicos.

Al evaluar la efectividad del asistente según la categoría de enfermedad genética, resultó ser más alta en las enfermedades monogénicas y mendelianas, probablemente debido a que el mayor porcentaje de la literatura científica que forma parte de la base de conocimiento del asistente es la especializada para esta categoría de enfermedades genéticas, distinguiéndose el *OMIM* como sitio indexado al asistente.

Entre las ventajas, este asistente emite mayor cantidad de sugerencias diagnósticas en comparación a otras IA, integra múltiples proyectos y usuarios. Sin embargo, no permite la generación de datos clínicos, requiere configuraciones manuales para estructurar tareas complejas, y depende mucho del detalle de los signos clínicos que se ingresen para la generación de los resultados.

Con la herramienta de la presente investigación, GeneClin, se han podido consultar variantes de significado incierto en un exoma por Secuenciación de Próxima Generación de casos clínicos y el asistente realizó el análisis pertinente obteniéndose posibilidades diagnósticas, siendo esta una ventaja para el genetista.

Por último se destacan dilemas éticos en el manejo de la IA con la finalidad del diagnóstico de enfermedades genéticas. En primer lugar, la accesibilidad y pago de estas herramientas diagnósticas; en segundo lugar, obviar el método clínico y no lograr el análisis crítico de lo que reporta el asistente en función del paciente en cuanto al diagnóstico clínico y conducta terapéutica. Por último y no menos importante, no tener en cuenta los resultados moleculares de tecnologías “ómicas” que podrían esclarecer el diagnóstico en muchas enfermedades con expresividad variable del fenotipo.

Quedan desafíos por desarrollar, como por ejemplo, insertar la base de datos de variantes genéticas y su relación con las diferentes enfermedades con el objetivo de consultar resultados moleculares; aunque lo emite, confeccionar hojas informativas educativas de acuerdo al diagnóstico, entre otros aspectos.

Es valioso destacar que nunca el asistente podrá sustituir la responsabilidad ética y profesional, el pensamiento clínico y la experticia del especialista en el manejo de los casos, y sí podrá considerarse una herramienta que podría auxiliar el trabajo del genetista clínico tanto en la actividad asistencial como docente y académico.

Se recomienda implementar el asistente virtual en la actividad docente y asistencial, así como incorporar libros que aborden las aberraciones cromosómicas y errores innatos del metabolismo. Se debe continuar con el

proceso de validación hasta completar 3000 casos vistos con el asistente.

Se vislumbra un presente y futuro luminoso en la aplicación de las herramientas de la IA en el campo de la genética, el desarrollo en este sentido es incipiente, lo que exigirá trazar normativas éticas en su uso para el diagnóstico de las enfermedades genéticas

### Limitaciones de la investigación

Es importante considerar que la mayoría de los expertos presentaron problemas de acceso al asistente virtual, y de conectividad, que interfirieron en el envío de los resultados de validación en el 100 % de ellos.

### CONCLUSIONES

A través de la presente investigación se ha desarrollado y validado un asistente virtual de IA para el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas con un porcentaje elevado de efectividad, lo que confirma su utilidad para apoyar el diagnóstico clínico de casos con enfermedades genéticas.

La efectividad se incrementa en las enfermedades mendelianas y no así en el resto de las clasificaciones, debido al nexo establecido con el sitio OMIM y que la mayoría de los libros insertados obedecen a síndromes monogénicos.

### REFERENCIAS

1. Wojtara M, Rana E, Rahman T, Khanna P, Singh H. Artificial intelligence in rare disease diagnosis and treatment. *Clin Transl Sci.* 2023 Nov;16(11):2106-2111. doi: 10.1111/cts.13619. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37646577; PMCID: PMC10651639.
2. Koul AM, Ahmad F, Bhat A, Aein QU, Ahmad A, Reshi AA, Kaul RU. Unraveling Down Syndrome: From Genetic Anomaly to Artificial Intelligence-Enhanced Diagnosis. *Biomedicine.* 2023 Dec 12;11(12):3284. doi: 10.3390/biomedicine11123284. PMID: 38137507; PMCID: PMC10741860.
3. James KN, Phadke S, Wong TC, Chowdhury S. Artificial Intelligence in the Genetic Diagnosis of Rare Disease. *Clin Lab Med.* 2023 Mar;43(1):127-143. doi: 10.1016/j.cll.2022.09.023. PMID: 36764805
4. Abdallah S, Sharifa M, I Kh Almadhoun MK, Khawar MM Sr, Shaikh U, Balabel KM, Saleh I, Manzoor A, Mandal AK, Ekomwereren O, Khine WM, Oyelaja OT. The Impact of Artificial Intelligence on Optimizing Diagnosis and Treatment Plans for Rare Genetic Disorders. *Cureus.* 2023 Oct 11;15(10):e46860. doi: 10.7759/cureus.46860. PMID: 37954711; PMCID: PMC10636514.
5. Kurant DE. Opportunities and Challenges with Artificial Intelligence in Genomics. *Clin Lab Med.* 2023 Mar;43(1):87-97. doi: 10.1016/j.cll.2022.09.007. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36764810.
6. Feero, W. G., Guttmacher, A. E., & Collins, F. S. (2010). Genomic medicine—An updated primer. *New England Journal of Medicine*, 362(21), 2001-2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0907175>
7. Brown, T. B., Mann, B., Ryder, N., Subbiah, M., Kaplan, J., Dhariwal, P., Neelakantan, A., Shyam, P., Sastry, G., Askell, A., Agarwal, S., Herbert-Voss, A., Krueger, G., Henighan, T., Child, R., Ramesh, A., Ziegler, D. M., Wu, J., Winter, C., ... Amodei, D. (2020). Language models are few-shot learners. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 33, 1877-1901
8. Ginsburg, G. S., & Phillips, K. A. (2018). Precision medicine: From science to value. *Health Affairs*, 37(5), 694-701. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1624>
9. Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: The convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25(1), 44-56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
10. Taskade [Internet]. Taskade; [actualizado en 2023; citado el 5 de Marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.taskade.com>
11. Taskade. (s.f.). Taskade: Gestión de proyectos y tareas con IA. <https://www.taskade.com>
12. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; [actualizado en 2023 Oct 1; citado el 2025 Mar 5]. Disponible en: <https://www.omim.org>
13. ClinVar [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [actualizado en 2023 Oct 1; citado

el 2025 Mar 3]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

14. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023 [actualizado en 2023 Oct 1; citado el 2025 Mar 2]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

15. Reardon W, Donnai D. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling [Internet]. 3rd ed. New York: Springer; 2017 [citado el 2025 Mar 5].

16. Lerner KL, Lerner BW, editors. Gale Encyclopedia of Genetic Disorders. 4th ed. Farmington Hills (MI): Gale; 2021.

17. Genetics Home Reference [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [actualizado en 2023 Oct 1; citado el 2025 Mar 5]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/>

18. Organización Mundial de la Salud (OMS). Ginebra: OMS; 2021 [citado el 2025 Oct 5]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018284>

19. DECIPHER [Internet]. Hinxton (Reino Unido): Wellcome Sanger Institute; (s.f.) [citado el 2025 Mar 5]. Base de datos de variantes genómicas. Disponible en: <https://decipher.sanger.ac.uk/>

20. Orphanet [Internet]. París (Francia): INSERM; (s.f.) [citado el 2025 Mar 25]. Portal de enfermedades raras. Disponible en: <https://www.orpha.net/>

21. Human Phenotype Ontology (HPO) [Internet]. [citado el 2025 Mar 25]. Disponible en: <https://hpo.jax.org/>

22. Winter RM. The Bedside Dysmorphologist. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2010.

23. Jones, K. L., Jones, M. C., & Del Campo, M. (2013). Smith's recognizable patterns of human malformation (7ª ed.). Elsevier Inc

24. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation) [Internet]. Official Journal of the European Union. 2016 May 4 [cited 2025 Mar 5]; L119:1-88. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0679>

25. Lander ES, Baylis F, Zhang F, Charpentier E, Berg P, Bourgain C, et al. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature*. 2019 Mar;567(7747):165-168. doi: 10.1038/d41586-019-00726-5. PMID: 30867611

26. Poplin, R., et al. (2018). A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks. *Nature Biotechnology*.

27. Ferry, Q., et al. (2014). Diagnostically relevant facial gestalt information from ordinary photos. *eLife*.

28. Köhler, S., et al. (2009). Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *The American Journal of Human Genetics*.

29. Rentzsch, P., et al. (2019). CADD: Predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Research*.

30. Ioannidis, N. M., et al. (2016). REVEL: An ensemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants. *The American Journal of Human Genetics*.

31. Raremark. (2020). Improving rare disease diagnosis through AI-driven patient matching. Raremark White Paper.

32. Splinter, K., et al. (2018). Effect of genetic diagnosis on patients with previously undiagnosed disease. *New England Journal of Medicine*.

### **FINANCIACIÓN**

No hubo financiación.

### **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* César Dilú Sorzano, Roberto Lardoeyt Ferrer, Norma Elena de León Ojeda, Laritza Matínez Rey, Dayana Delgado López y Paulina Araceli Lantigua Cruz.

*Análisis formal:* Roberto Lardoeyt Ferrer y César Dilú Sorzano.

*Supervisión:* César Dilú Sorzano y Roberto Lardoeyt Ferrer.

*Redacción-revisión y edición:* Rafael Eduardo Montaña Arrieta, Noel Taboada Lugo, Daniel Quintana Hernández, Yamilé Lozada Mengana, Margarita Arguelles Arza, Melek Dáger Salomón, Haydee Rodríguez Guas, Yohandra Calixto Robert, Yelena Pereira Perera, José Pérez Trujillo, Diana Martín García, Gisel Pérez Breff, Gloria Lidia Peña Martínez, Estela Morales Peralta, João Ernesto.