



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y
FARMACIA

Autor: Mario Pena Calvo

Fecha: Julio 2020

Tutor: José Ángel Otero Gil

CONTENIDO

1. RESUMEN (ABSTRACT)	3
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Etapas de la evolución de la inteligencia artificial	3
2.2 Aplicación de la inteligencia artificial a la industria farmacéutica	5
3. OBJETIVOS	5
4. METODOLOGÍA	6
5. DESARROLLO Y DISCUSIÓN	6
5.1 Redes neuronales y el diseño de moléculas terapéuticas	6
5.1.1 Deficiencia en la innovación	6
5.1.2 Introducción a las redes neuronales artificiales	7
5.1.3 Estado del arte actual	8
5.1.3.1 Redes Neuronales Profundas	8
5.1.3.2 Redes Neuronales Recurrentes	10
5.2 Aplicación de la inteligencia artificial en la producción de medicamentos	11
5.2.1 Pharma 4.0	11
5.2.2 Estado de la Industria Pharma 4.0	12
5.3 Logística inteligente del medicamento	13
5.3.1 Herramientas inteligentes y el cumplimiento del marco regulatorio	13
5.3.2 La logística farmacéutica en España	14
5.4 Optimización de la dispensación del medicamento en oficina de farmacia	15
5.4.1 Farmacia Comunitaria: un centro sanitario inteligente	15
5.4.2 La realidad de la Farmacia Comunitaria	16
5.5 Farmacovigilancia inteligente	16
5.5.1 Un objetivo común	16
6. CONCLUSIONES	17
6.1 Capacidad actual de la Inteligencia Artificial	17
6.2 Nivel de implantación actual	17
6.3 Objetivos futuros	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19

1. RESUMEN (ABSTRACT)

En el presente artículo se expone el estado actual de este recurso tecnológico sin precedentes y sus aplicaciones durante todo el ciclo de vida del medicamento. Desde el desarrollo del medicamento, utilizando la inteligencia artificial para obtener estructuras moleculares viables desde el punto de vista terapéutico, pasando por su producción y distribución para conseguir mejores ratios de productividad, hasta su dispensación en farmacia y su posterior farmacovigilancia optimizada gracias a este gigantesco avance.

Palabras clave: farmacia, farmacovigilancia, Pharma 4.0, industria farmacéutica, inteligencia artificial, logística, medicamento.

This article presents the current state of this unprecedented technological resource and its applications throughout the medicine's life cycle. From the development of the drug, using artificial intelligence to obtain therapeutically viable molecular structures, through its production and distribution to achieve better productivity ratios, to its sale in the pharmacy and its subsequent optimized pharmacovigilance thanks to this gigantic advance.

2. INTRODUCCIÓN

El paradigma científico actual, da lugar a una evolución continua de todos sus campos de conocimiento. Fruto de esta continua evolución, es una de las herramientas con mayor potencial, la inteligencia artificial. Ante este avance, existen dos posturas enfrentadas. Parte de la comunidad científica tiene una visión conservadora acerca de esta revolución tecnológica, puesto que aún se encuentra en una fase de crecimiento y desarrollo.

El resto de la comunidad, comienza a comprobar las innumerables salidas que posibilita esta herramienta. Aunque la inteligencia artificial es relativamente reciente, ya son patentes sus capacidades. La inteligencia artificial se ha convertido en un fenómeno que capta la atención de cualquier sector industrial, pero no todo recurso tecnológico es digno de este título. En múltiples ocasiones se utiliza este término como una mera arma de marketing para la captación de clientes potenciales. En consecuencia, la base en la que se erigirá este trabajo bibliográfico, será definir las capacidades y el estado actual del desarrollo de esta herramienta aplicada a la industria farmacéutica.

2.1 Etapas de la evolución de la inteligencia artificial

John McCarthy definió, de la siguiente manera, en una conferencia organizada por él mismo en la Universidad de Darmouth en 1956 el término de inteligencia artificial (1958), “la ciencia y la ingeniería de crear máquinas inteligentes, especialmente programas de computación inteligentes. Está relacionada con la tarea similar de utilizar ordenadores para comprender la inteligencia humana, pero la IA no se limita a métodos que sean observables biológicamente”. Sin embargo, Andreas Kaplan y Michael Haenlein se encargaron de actualizar el concepto de este término, definiéndola como “la capacidad de un sistema para interpretar correctamente datos externos, para aprender de dichos datos y emplear esos conocimientos para lograr tareas y metas concretas a través de la adaptación flexible”. (1,2)

Esta disciplina pionera y sus máximos exponentes, en su primera etapa, se encargaron de prometer que en menos de una década (1950's-1960's), nuestra sociedad contaría con

máquinas autónomas e inteligentes. Es una evidencia que no obtuvieron los resultados esperados, debido al primer obstáculo en el camino a la emulación intelectual humana, la capacidad computacional limitada de los equipos de su época. Este hecho, sumió a este avance tecnológico a una espera larga, hasta alcanzar un nivel de procesamiento superior. En la década de los 90 del siglo pasado, se superó casi completamente este obstáculo de escalabilidad vertical, concepto que busca alcanzar la máxima capacidad computacional individual que nos permitan las leyes físicas, gracias a una fuerte inversión en materia industrial se ampliaron las líneas de investigación. Se sucedieron grandes logros en la disciplina, permitiendo los siguientes avances:

- La robótica avanzada programable capaz de aprender por ensayo y error.
- El internet industrial de las cosas (IIoT).
- Manejo de gran cantidad de datos estructurados, Big Data.
- Tecnologías de realidad aumentada, realidad virtual y simulaciones.
- Redes neuronales artificiales.

Estos son algunos de los muchos avances remarcables que ya se utilizan en el día a día y ya se comienzan a relacionar con actividades inteligentes de la naturaleza humana. Esta segunda etapa se caracteriza por tener una gran variedad de líneas de desarrollo e investigación, pero todas ellas se encuentran limitadas por el mismo factor, la necesidad de mayor capacidad de procesamiento. Una vez superada la escalabilidad vertical casi totalmente, se ha llegado a la conclusión de que muchas tareas que se buscan dominar con esta tecnología, necesitan una capacidad de aprendizaje y de procesamiento superior a lo que podemos alcanzar en un solo dispositivo. La solución a esta necesidad se encuentra en la escalabilidad horizontal, que se basa en conectar varios terminales de gran capacidad para que interactúen entre sí como si de una red neuronal se tratase. Actualmente, existen numerosas redes neuronales de inteligencia artificial con diferentes campos de aplicación, reconocimiento de patrones biométricos, reconocimiento de patrones conductuales, reconocimiento de patrones artísticos... (2)



Figura 1. Ejemplos de inteligencia artificial. (2)

La aplicación de la inteligencia artificial permite un manejo más rápido de datos y por lo tanto una reducción considerable en el empleo de recursos. Este nuevo nivel alcanzado posibilita

infinidad de aplicaciones industriales, el sector farmacéutico es uno de los más beneficiados en todas sus vertientes.

2.2 Aplicación de la inteligencia artificial a la industria farmacéutica

Desde el origen del medicamento en su diseño y desarrollo hasta la farmacovigilancia, todas las etapas del ciclo de vida del medicamento se benefician de los frutos de este recurso tecnológico.

Se ha decidido diferenciar entre 5 fases dentro del ciclo de vida del medicamento, con el objetivo de hacer más sencillo su análisis en cuanto al nivel y naturaleza de implantación de la inteligencia artificial. Dichas etapas son:

- **Diseño y desarrollo del medicamento:** comprende desde el diseño de moléculas terapéuticas viables basado en la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR) con su diana biológica, hasta la síntesis química eficiente de las mismas.
- **Producción del medicamento:** comprende el desarrollo a escala industrial de estas moléculas, pasando por el diseño de sus plantas de fabricación acordes con sus sistemas de gestión de calidad y sus líneas de producción.
- **Distribución y almacenamiento del medicamento:** se compone por todos los factores que intervienen en la correcta distribución de medicamentos desde su acondicionamiento final en el laboratorio farmacéutico, hasta su dispensación en la oficina de farmacia.
- **Dispensación en la oficina de farmacia:** implica a un gran número de factores como técnicas de marketing y publicidad, la gestión de los espacios dedicados a cada producto y el ERP del establecimiento.
- **Farmacovigilancia:** es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos derivados del uso de los medicamentos una vez comercializados. Al ser una cuestión de salud pública, implica a la totalidad de la población y especialmente al sector farmacéutico.

Algunas de estas etapas cuentan con un mayor grado de implantación de la inteligencia artificial debido a factores económicos. Actualmente, está muy relacionado este grado de implantación con las necesidades de los diferentes sectores dentro de la profesión farmacéutica. Esto no solo ocurre en el mundo farmacéutico, al tratarse de un recurso de alto coste económico, se invierte más en él en sectores con mayor capacidad económica.

3. OBJETIVOS

Las metas a conseguir con la presente revisión bibliográfica serán:

- Conocer la capacidad actual de la inteligencia artificial aplicada a cada una de las etapas que forman parte de la vida del medicamento.
- En segundo lugar, establecer el nivel de implantación de la inteligencia artificial dentro del sector y su crecimiento potencial.
- Por último, examinar que objetivos futuros persigue el avance de cada uno de estos sectores implicados de la mano de las tecnologías inteligentes.

4. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una gran cantidad de búsquedas en diferentes plataformas online y bases de datos, con el fin de realizar una revisión bibliográfica lo más completa posible. Dentro de estas bases se encuentran “PubMed” y “Google Académico”, además de asistir a diferentes simposios, de manera online, que tuvieron lugar en la Escuela de Telecomunicaciones de la Universidad Politécnica de Madrid.

Algunos de los términos de búsqueda utilizados son “Drug” AND “Design” AND “AI”, “Pharmacovigilance” AND “AI”, “Industry” AND “AI”, “Adverse effects” AND “AI”, “Drug” AND “Logistic” AND “Transport”.

Al tratarse de una revisión bibliográfica transversal de todas las etapas de vida del medicamento, salvo su gestión como residuo, se han realizado muchas búsquedas diferentes para poder alcanzar los objetivos antes descritos.

5. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

5.1 Redes neuronales y el diseño de moléculas terapéuticas

5.1.1 Deficiencia en la innovación

Cada año la industria farmacéutica invierte alrededor de 132.000 millones de euros en la búsqueda de fármacos innovadores. Se estima que tan solo 1 de cada 10.000 moléculas llega a comercializarse. La gran mayoría de estas moléculas quedan descartadas al llegar la primera fase clínica, debido al incumplimiento de las máximas de eficacia y seguridad (3).

La solución a esta patente ineficiencia, es la inteligencia artificial, en concreto, las redes neuronales artificiales. Durante esta fase previa a la vida del medicamento, desempeña un papel vital. Se caracteriza por hacer uso de las redes neuronales profundas o las redes recurrentes, su naturaleza es de la más avanzada dentro de la gran variedad que encontramos. Continuamente aparecen numerosas aplicaciones de estas herramientas, en materias de predicción de propiedad o actividad como propiedades fisicoquímicas y de la serie absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET); que refuerzan y justifican el empleo de esta tecnología en las relaciones cuantitativas de estructura-propiedad (QSPR) o de estructura-actividad (QSAR). Estas redes neuronales acumulan sucesivos éxitos en la generación de nuevas moléculas biológicamente activas que se acercan cada vez más a las propiedades perseguidas por su diseño de novo. Este recurso se basa en la planificación de una síntesis química factible para su búsqueda de moléculas terapéuticas viables, esto supone una mejora en el ratio de éxito en la innovación de fármacos (4). Permite disminuir significativamente, el tiempo dedicado a la búsqueda de la molécula inicial, su posterior optimización, la descripción de su perfil farmacológico y farmacocinético, además de reducir los problemas derivados de adaptar su síntesis a una escala industrial. Su presencia ha permitido mejorar sustancialmente el proceso en cuanto al gasto de recursos se refiere. Antes de analizar el impacto de las redes neuronales en este área, es necesario conocer su base científica y cómo funciona (5).

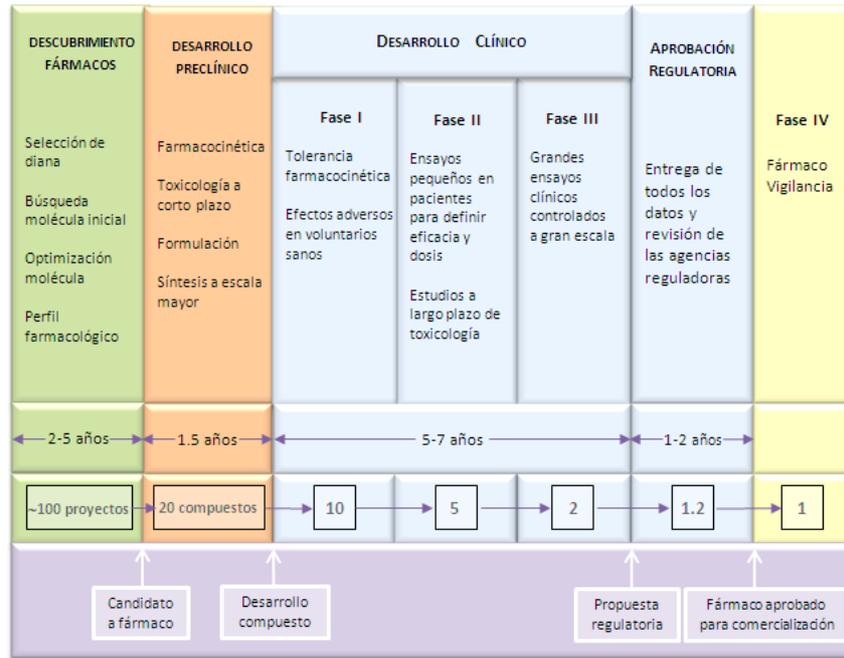


Figura 2. Etapas del diseño y desarrollo de nuevos medicamentos. (5)

5.1.2 Introducción a las redes neuronales artificiales

Las redes neuronales profundas y recurrentes utilizadas en el diseño de fármacos, toman prestado el nombre de sus homólogos biológicos debido a su similitud funcional. Este funcionamiento se representa de la siguiente forma esquemática:

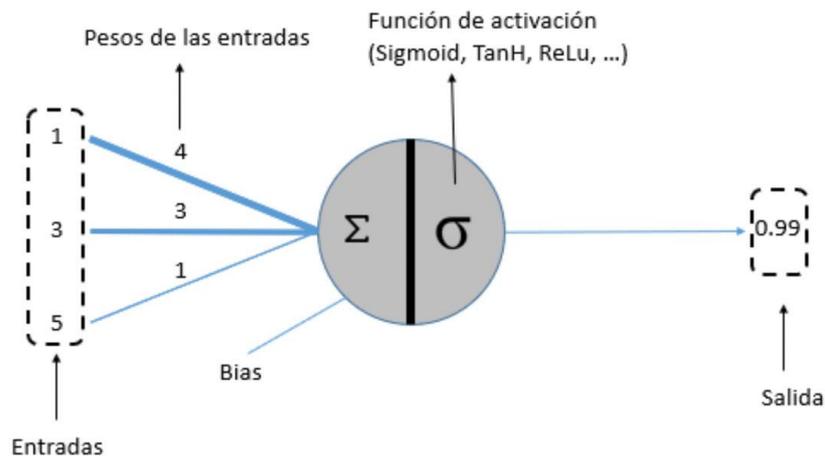


Figura 3. Esquema del funcionamiento de la neurona artificial. (6)

En este modelo se hace patente la analogía entre las entradas (datos reales que alimentan a la red neuronal) y las dendritas, así como la analogía entre la función de activación (función que se encarga de interpretar las entradas y convertirlas en salidas) y el soma y las salidas (información generada por la función de activación) y el axón de las neuronas biológicas. El impulso nervioso que recibe esta neurona artificial se trata de la suma de las entradas multiplicadas por sus pesos asociados. Este impulso nervioso continúa su transmisión en

forma del valor obtenido de la anterior operación, la cual se procesa en el interior del soma mediante una función de activación que devuelve un valor que se traduce como salida de la neurona, asemejándose a la transmisión de un impulso nervioso. El funcionamiento de una red neuronal artificial compleja también encuentra paralelismo con el funcionamiento del cerebro, ambos están compuestos por grupos de neuronas interconectadas entre sí. La red neuronal artificial se organiza en capas: "Una capa es un conjunto de neuronas cuyas entradas provienen de una capa anterior (o de los datos de entrada en el caso de la primera capa) y cuyas salidas son la entrada de una capa posterior.". La capa de entrada es la primera capa de neuronas, caracterizada por tener datos reales como entrada. Por el mismo razonamiento, la capa de salida es la última capa y se caracteriza por tener como salida el resultado visible de la actividad de la red neuronal. Entre estas dos capas, se localizan las capas ocultas de la red, caracterizadas por tener entradas y salidas desconocidas. Una red neuronal ha de estar compuesta por una capa de entrada y una de salida como mínimo, tratándose de la misma capa en el caso de tener una sola capa, además puede contener n capas ocultas. (6)

La analogía entre redes neuronales y su homólogo tecnológico no termina en la estructura y funcionamiento. El conocimiento de este recurso tecnológico se incrementa a través del aprendizaje, igual que la inteligencia humana. Este aprendizaje se realiza a través del entrenamiento basado en ajustar el peso de cada una de las entradas en cada una de las capas que forman esta red, con el fin de obtener salidas que se ajusten lo más posible a la realidad que conocemos. El fin último de este entrenamiento es conseguir que esta tecnología abstraiga el conocimiento y lo haga propio. La abstracción de dicho conocimiento y su nivel de fidelidad con la realidad tiene una relación directamente proporcional al volumen de datos que le suministramos como entradas. Cuantas más entradas tenga la red neuronal, más ajustadas a la realidad serán sus salidas. Dentro de este proceso de aprendizaje existen dos niveles:

- "Machine learning": aprendizaje guiado por los programadores, en el que se busca identificar y automatizar tareas a través de la práctica.
- "Deep learning": aprendizaje automático que busca crear un modelo sin la participación de programadores.

El "Deep learning" es el siguiente paso que sucede al "Machine learning", tratándose ambos de la cúspide del desarrollo de la inteligencia artificial.

5.1.3 Estado del arte actual

5.1.3.1 Redes Neuronales Profundas

El diseño y desarrollo de fármacos es un desafío multidimensional donde hay que tener en cuenta muchos factores y variables. No solo se trata de encontrar una molécula que tenga suficiente potencia terapéutica para la diana biológica seleccionada. Debe ser selectiva para esa diana en concreto, con el fin de evitar RAM's y debe contar con unas propiedades fisicoquímicas y de la serie ADMET apropiadas.

Por lo tanto, se necesita una gran capacidad de interpretación de datos que nos ofrecen estas redes de aprendizaje automático (Deep learning). El éxito de esta herramienta, como se ha plasmado anteriormente, reside en nutrirla de una gran cantidad de datos. La industria farmacéutica, debido a la gran inversión económica histórica, genera una cantidad de datos lo suficientemente potente como para alimentar dicho aprendizaje. Es necesario dotar de una

retroalimentación positiva y negativa a estas redes durante su aprendizaje, ya que está basado en el método de ensayo y error, con el fin de acotar con mayor precisión los parámetros de éxito que se buscan. En este caso la ineficiencia de la industria en cuestión, resulta positiva, pues se dispone de conjuntos de datos para objetivos a cumplir (datos de proyectos que han tenido un resultado favorable) y para antiobjetivos (datos de proyectos que han sido descartados), divididos por series químicas.

Actualmente, se utilizan las redes neuronales de tipo "Random Forest" en la búsqueda de nuevas aplicaciones para fármacos existentes, pues han resultado ser más sencillas de entrenar y con mejor rendimiento. Lo hacen a través de una técnica comparativa por similitud de ligandos llamada SEA (Similarity Ensemble Approach). Sin embargo, para el resto de labores, se utilizan las redes neuronales de "Deep learning" o DNN. Las DNN, han demostrado ser las más eficaces en tareas de comprensión de propiedades fisicoquímicas, ADME y solubilidad, además de ser capaces de predecir la toxicidad. En relación a los parámetros QSAR y de la serie ADMET, se utilizan modelos de aprendizaje multitarea donde se obtiene un alto rendimiento. Los autores de estos estudios coinciden en que todavía no se dispone de la suficiente cantidad de datos como para exprimir al máximo la capacidad interpretativa de las DNN en este aspecto. Aun así, estos métodos han conseguido ser validados gracias a sus resultados y se comparan a los ensayos in vitro.

Un ejemplo de su capacidad es el estudio donde una DNN recibió información relativa a 475 compuestos, para predecir la lesión hepática resultada del uso de fármacos gracias a su capacidad para reconocer elementos toxicofóricos. El rendimiento se probó en 198 compuestos, se obtuvieron buenos parámetros estadísticos: precisión del 86,9%, sensibilidad del 82,5%, especificidad del 92,9% y AUC de 0,955. (4)

Respecto al diseño de novo, históricamente ha tenido un gran obstáculo: la obtención de compuestos sintéticamente fáciles de acceder. En este campo, participan las DNN y las redes neuronales recurrentes o RNN con una proyección prometedora. Existen dos métodos de aprovechar las DNN en este campo, con los que se han obtenido moléculas de capacidad anticancerígena:

- Codificador+Decodificador: La red codificadora traduce en vectores las estructuras químicas definidas por la representación de SMILES, mientras que la red decodificadora realiza la acción contraria.
- Autoencoder adversario: una red se encarga de discriminar entre moléculas reales y generadas y la otra red se encarga de generar nuevas estructuras químicas intentando engañar a la primera. (4)

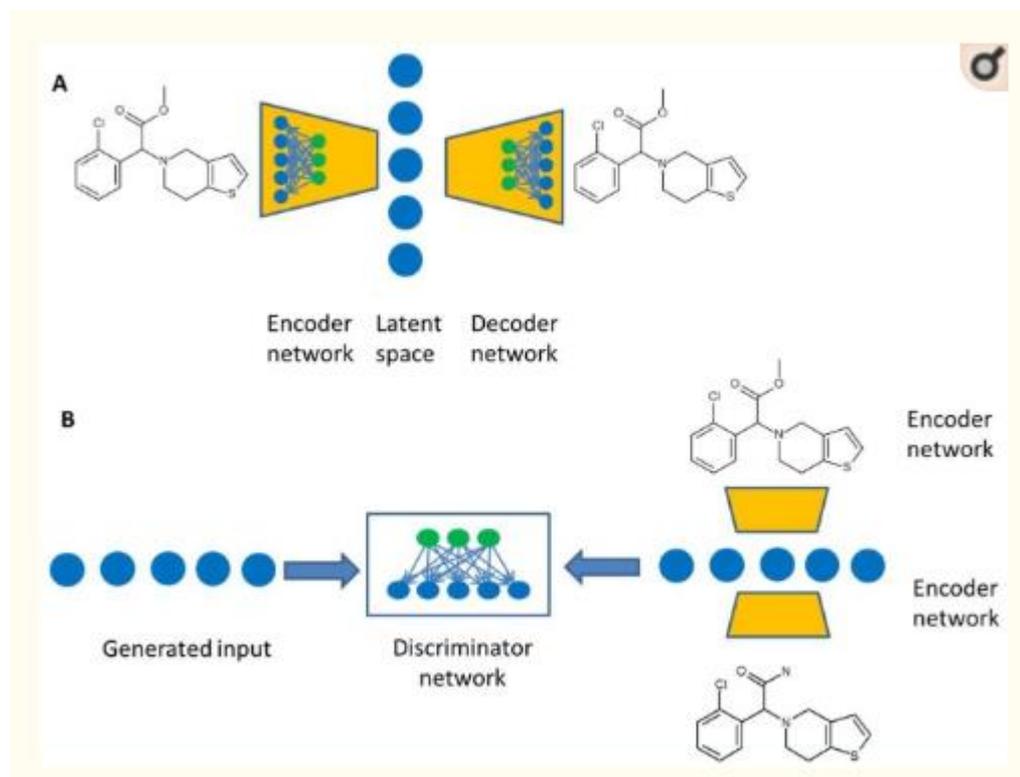


Figura 4. Métodos de aplicación de las DNN. (4)

5.1.3.2 Redes Neuronales Recurrentes

El origen de uso de las RNN era el procesamiento del lenguaje natural, pero actualmente se utilizan en numerosos campos. Las RNN se están comenzando a usar también en el diseño de novo, aprovechando su capacidad para procesar lenguaje. Las cadenas de SMILES son secuencias de letras que codifican para una estructura química, por lo tanto se utilizan para entrenar a las RNN para generar nuevas estructuras químicas. Una vez la RNN está entrenada en la gramática SMILES, se le muestran estructuras químicas con la actividad particular para la que interesa obtener nuevas estructuras. Recientemente se ha realizado un estudio con estas RNN, siguiendo este método de entrenamiento. La RNN en cuestión, obtuvo 5 moléculas con supuesta actividad agonista sobre receptores híbridos expresados constitutivamente compuestos por el dominio de unión al ligando del receptor nuclear humano respectivo y el dominio de unión al ADN del receptor nuclear Gal4 de la levadura. De estas 5 moléculas, 4 de ellas mostraron actividad agonista sobre dichos receptores mientras que solo 1 resultó ser inactivo. (7)

La última aplicación de la inteligencia artificial actualmente, respecto al diseño de fármacos, es la planificación de la síntesis química. Dentro de este campo, se distinguen 3 líneas de desarrollo:

- Predicción del resultado de una reacción con un conjunto dado de eductos.
- Predicción del rendimiento de una reacción química.
- Planificación retrosintética.

Los tres son muy relevantes, pues de su maestría depende la producción a gran escala y la viabilidad del producto. Las RNN también participan activamente en esta etapa,

concretamente en el análisis retrosintético. El entrenamiento que lleva a cabo es similar al del diseño de novo, pero esta vez las cadenas de SMILES codifican reactivos y productos. Las RNN han tenido unos resultados similares a los programas de referencia, en este campo no avanzan tan rápido debido a que no existe tanta información disponible sobre reacciones que no se pueden llevar a cabo.

5.2 Aplicación de la inteligencia artificial en la producción de medicamentos

5.2.1 Pharma 4.0

La industria lleva décadas con un alto nivel de automatización en los procesos de manufacturación, por supuesto el sector farmacéutico siendo uno de los más desarrollados y con mayor inversión del mundo, es de los más automatizados. Pero no todo tipo de automatización pertenece al selecto grupo de la inteligencia artificial. La implementación de estas tecnologías es una fuerte inversión, que lleva la creación de alianzas comerciales con objetivos comunes (8).

El término Pharma 4.0 se adoptó en la feria del 2013 en Hannover, resultado de implementar la industria 4.0 en el sector farmacéutico, por el gobierno alemán con el fin de devolver a esta industria su posición económica histórica. Esta cuarta revolución industrial integra tecnologías disruptivas como (9):

- El internet industrial de las cosas (IIoT): implica la conexión a través de internet entre equipos industriales. Además esos equipos conectados cuentan con sensores para monitorear procesos y el propio estado del equipo.
- BigData: manejo de gran cantidad de datos estructurados en los diferentes procesos productivos, facilitados por los equipos industriales.
- Tecnologías de realidad aumentada, realidad virtual y simulaciones: conjunto de herramientas que permiten visualizar escenarios productivos en tiempo real y escenarios hipotéticos a través de un dispositivo tecnológico.
- Robótica avanzada: equipos robóticos caracterizados por combinar distintas disciplinas como la inteligencia artificial y la ingeniería de control.
- Inteligencia artificial: enfocada a autocontrolar las cadenas de producción y adaptarse a nuevos escenarios.

Todas estas herramientas funcionan de forma conjunta y colaboran entre sí en una red inteligente, que genera una gran cantidad de datos a interpretar para mejorar los procesos de producción. Existen diferentes niveles de desarrollo según la naturaleza de las herramientas implantadas:

- Nivel 1: implica la computerización para simplificar tareas repetitivas. La gran mayoría de laboratorios de la industria farmacéutica cuenta con procesos de producción de este tipo desde hace décadas.
- Nivel 2: implica la interconexión entre equipos y la integración de sistemas.
- Nivel 3: permite la visualización, a través de una ventana digital, del proceso a tiempo real.
- Nivel 4: permite el análisis de datos proporcionado por los diferentes equipos inmersos en el proceso productivo. Mayor nivel de comprensión acerca de los diferentes factores y sus efectos sobre el proceso en cuestión.

- Nivel 5: capacidad de simular escenarios de producción futuros para anticiparse a las necesidades inminentes.
- Nivel 6: capacidad de adaptación gracias a un sistema que se autocontrola y se anticipa a nuevas situaciones (IA). (9)

Este desarrollo escalonado por niveles, parte de un pilar básico, el uso de ERP (enterprise resource planning). Es una herramienta informática que facilita la gestión de recursos y servicios dentro de la empresa, así como los procesos productivos. Está presente en empresas de todos los sectores y tiene un gran nivel de implantación en la industria farmacéutica. A partir de este ERP, se pueden ir incorporando nuevos niveles de automatización, hasta llegar al nivel 6 antes mencionado.

Este tipo de cambios se realizan paulatinamente, debido a que todo proceso o recurso que se incorpore a un proceso que pueda afectar a la calidad del producto farmacéutico, está sujeto al enfoque de riesgos y su consiguiente validación antes de comenzar a utilizarse. Por lo tanto, la implantación Pharma 4.0 es relativamente lenta y costosa. Se trata de una inversión a largo plazo que no toda empresa está dispuesta a asumir, pero cuya rentabilidad está asegurada. El nivel de control alcanzado sobre los procesos productivos en tiempo real, permite una mayor productividad y aprovechamiento de recursos. Un ejemplo de esta mejora es Sisk, una compañía biofarmacéutica que estaba cambiando a unos nuevos patines de purificación, agregó la monitorización de los variadores de frecuencia (VFD) de los patines. La compañía dijo que el uso de dicha monitorización ahorró un día de solución de problemas en solo la primera semana (10). Si tan solo en una semana y evitando solo tareas de mantenimiento sencillas se incrementó el rendimiento en un 20%, a largo plazo puede llegar a suponer un incremento en la eficiencia y eficacia de todos los procesos productivos muy relevante.

5.2.2 Estado de la Industria Pharma 4.0

España se encuentra en la décima posición entre los países europeos en cuanto al nivel de implantación de esta industria 4.0 en todos los sectores. Se estima que un 20% del PIB español es resultado de este tipo de digitalización, mientras que países como Reino Unido y Estados Unidos superan el 30%. En cuanto al sector farmacéutico, es uno de los sectores con mayor implantación de estas tecnologías, con un 60-80% de digitalización en el sector (11).

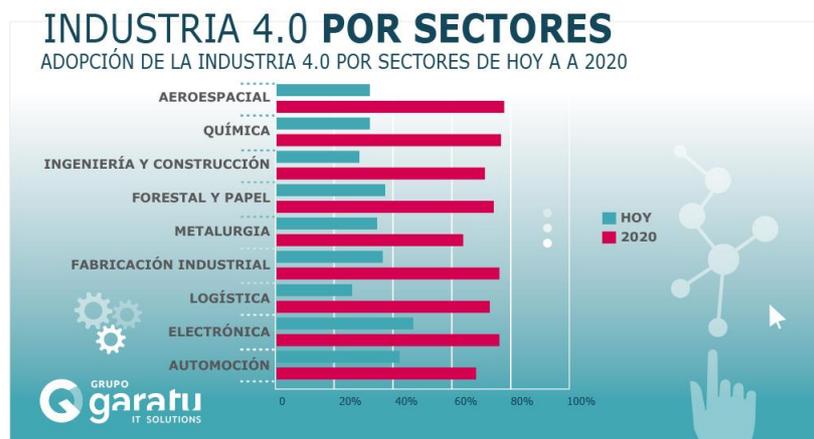


Figura 5. Inversión en industria 4.0 por sectores. (11)

En nuestro país, el sector químico y farmacéutico representa un 12,8% del PIB, aumentando cada año más su facturación gracias a la continua innovación y proceso de digitalización. Ya

en 2016, el 58% de las empresas del sector, habían realizado innovaciones de este tipo (12). Por lo tanto, no solo tiene un alto nivel de implantación de estas tecnologías, si no también comienza a hacerse patente el aumento de productividad y rentabilidad en el sector gracias a esta innovación.

5.3 Logística inteligente del medicamento

5.3.1 Herramientas inteligentes y el cumplimiento del marco regulatorio

El sector logístico cada año cobra más relevancia en nuestras vidas. Gracias a grandes empresas logísticas como Amazon, existe una movilidad superior y más rentable de productos, aumentando su disponibilidad en tiempo y cantidad para el consumidor, la logística farmacéutica no se queda atrás. El sector ha detectado la necesidad de mejorar sus procesos con el objetivo de acabar con el desabastecimiento de medicamentos, integrando la información sustentada por la industria farmacéutica, las oficinas de farmacia y los prescriptores (13). Esta integración de la información, necesita de tecnologías como Big Data e Inteligencia Artificial para manejar una gran cantidad de datos y gestionarla de forma eficaz y eficiente. Se busca una prescripción más eficaz por parte de los médicos, que contarán con información a tiempo real de la disponibilidad de las diferentes terapias pertinentes. Además, esta innovación tiene otras ventajas en nuestro país, acabar con la falsificación de medicamentos a través del nuevo sistema de verificación.

La logística farmacéutica se apoya en las siguientes tecnologías:

- Big Data: para tratar la ingente cantidad de datos generada por todos los eslabones de la cadena de suministros, desde el laboratorio farmacéutico, pasando por el distribuidor hasta la oficina de farmacia y el prescriptor. La gran cantidad de datos generados, se aplica a la predicción de tendencias de consumo, pudiendo evitar roturas de stock o desabastecimiento.
- Robótica avanzada: permite la gestión del almacén de forma autónoma.
- Machine Learning: las redes neuronales, en conjunto con las anteriores herramientas, permite una gestión autónoma de almacenes, mayor control en la cadena de suministro y una gestión más eficiente de la misma (elección de rutas de transporte, organización del almacenaje, predicción de tendencias de consumo) (14).

La labor logística dentro de este sector tiene retos adicionales al resto de entidades logísticas, dado el exigente marco regulatorio que aplica en el sector farmacéutico. Su reto no solo consiste en una gestión eficaz y eficiente, además debe cumplir con las normas de correcta distribución de medicamento:

- Implementación de un sistema de gestión de calidad, que asegure una gestión correcta de los riesgos asociados a la actividad, el correcto registro de los datos generados con una designación de responsabilidades por puestos que intervienen en dicha actividad.
- Equipamiento e instalaciones que garanticen el mantenimiento de la calidad de los productos almacenados, controlando las condiciones idóneas de temperatura y humedad.
- Vehículos especiales diseñados para el mantenimiento de las condiciones antes citadas, durante el transporte del producto.

- FIFO: “First input, first output” es un término que hace referencia a la forma de expedir lotes de producto, los primeros lotes de medicamento en alcanzar la cadena de suministro, deben ser los primeros en expedirse, debido a su caducidad. Esto obliga a una correcta ubicación de los bultos dentro del almacén y a una continua rotación de los mismos.

El control automático de entradas y salidas de stock junto con una gestión de la información actualizada en tiempo real, permiten un desarrollo correcto del picking, modelo de expedición de bultos de productos farmacéuticos muy común en el sector (15).



Figura 6. Almacén logístico de medicamentos. (15)

Dada la gran exigencia regulatoria del sector farmacéutico y la necesaria eficacia de los procesos logísticos sujetos a este, la implementación de tecnologías como el Big Data, las redes neuronales o la robótica avanzada, es cada día más generalizada en el sector.

5.3.2 La logística farmacéutica en España

El modelo de nuestro país, en cuanto a la gestión de la salud, es único en el mundo. Por ello, en el presente apartado se va a analizar la logística farmacéutica actual en España y sus retos para los próximos años.

En España contamos con un exigente marco regulatorio alrededor del medicamento y producto sanitario, debido a su condición como miembro de la Unión Europea y a la propia legislación española. Esta regulación exhaustiva permite garantizar la calidad de los productos competentes y su seguridad y eficacia, en todos los eslabones de la cadena de suministro del medicamento.

La cadena de suministro se caracteriza por tener una gran cantidad de laboratorios fabricantes y oficinas de farmacia, mientras que el sector logístico se trata de un oligopolio. Este oligopolio se compone de empresas como Cofares, Alliance, Hefame y Fedefarma, las 4 más importantes del sector. Todas ellas cuentan con un nivel de implantación de herramientas inteligentes muy alto. Esta logística inteligente generalizada en nuestro país, permite una gestión eficaz en el movimiento y abastecimiento de fármacos y productos sanitarios, aún así siguen existiendo dos principales retos a batir, la falsificación y el desabastecimiento de productos.

Para ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), implementó en 2019 el nuevo sistema de verificación de medicamentos, con ello se pretende evitar la falsificación de fármacos en nuestro país. Además, invitó a los laboratorios, distribuidores y prescriptores, a generar una red inteligente que dote a toda la cadena de suministro de medicamentos de información en tiempo real, para detectar necesidades a tiempo y evitar desabastecimiento. Estos dos objetivos se pretenden alcanzar en los próximos años, permitiendo un aprovechamiento de los recursos más eficaz en el sector salud de nuestro país.

Además, se comienza a vislumbrar, como ocurre en la etapa de producción del medicamento, una corriente comercial de alianza simbiótica. Es el caso de Amazon y Novartis, cuya colaboración va a permitir una mejora en la inspección de las instalaciones, además de una gestión centralizada e inteligente de los datos de inventario y calidad del producto en tiempo real (16). Estas colaboraciones entre las distintas etapas del sector farmacéutico y gigantes empresariales, comienza a ser cada vez más común, debido al crecimiento continuo de los primeros en los últimos años y el poder económico de los segundos. Estas alianzas, son beneficiosas para el rápido crecimiento y desarrollo de nuestro sector a la vez que peligrosas, puesto que las grandes multinacionales tienden a absorber aliados comerciales si la rentabilidad del negocio es patente.

5.4 Optimización de la dispensación del medicamento en oficina de farmacia

5.4.1 Farmacia Comunitaria: un centro sanitario inteligente

La oficina de farmacia está sujeta a los mismos retos que las anteriores etapas pero con una dificultad añadida, la gran competencia que existe en el mercado. En España hay más de 22.000 oficinas de farmacia abiertas, por lo tanto la diferenciación y el desarrollo tecnológico, cobran mayor importancia si cabe, en esta etapa de dispensación del medicamento. Las labores de la oficina de farmacia en nuestro país son muy variadas y de vital importancia. Son los centros de salud más cercanos al paciente, donde no solo “se venden” medicamentos. Se realizan labores complejas de indicación, atención y seguimiento farmacéutico insustituibles por cualquier herramienta inteligente. Pero, estas herramientas inteligentes permiten una gestión más sencilla de estas operaciones. Además de tratarse de un centro sanitario, es un negocio que debe rentabilizar su actividad económica en un mercado de gran competencia.

Las herramientas inteligentes más útiles para estos negocios son:

- Robótica avanzada: sistemas robóticos automatizados para aumentar la velocidad de dispensación de medicamentos (17).



Figura 7. Robótica aplicada a la Farmacia Comunitaria. (17)

- Big Data: detecta tendencias de consumo, acomoda las necesidades de stock e incluso tiene la capacidad de gestionar el historial farmacéutico de un paciente incluido en los servicios profesionales. Facilita la gestión de la Farmacia Comunitaria y genera una cantidad de datos sobre la salud pública muy interesantes (18).

Estas herramientas permiten al farmacéutico titular y a su equipo, gestionar de forma sencilla la parte de negocio caracterizada por pedidos, stock, organización del espacio dentro de la oficina de farmacia y dedicarle más tiempo a los servicios esenciales propios de su roll como centro dedicado a la salud del paciente.

5.4.2 La realidad de la Farmacia Comunitaria

La implantación de la Inteligencia Artificial en estos centros de salud es muy beneficiosa, puesto que es un lugar donde los pacientes vuelcan datos sobre la salud a diario. Los farmacéuticos tienen contacto directo con los pacientes y como resultado, se genera una cantidad de datos de grandes proporciones sobre efectos adversos de medicamentos, salud pública, incidencia y prevalencia de enfermedades, necesidades de terapia, etc...

El problema radica en el bajo poder económico de estos centros de salud. No dejan de ser negocios familiares con muy pocas ayudas estatales e inversión pública. Esto se traduce en una baja capacidad de inversión interna para su desarrollo y promoción tecnológica. Tras una exhaustiva búsqueda, no existen datos sobre el porcentaje de farmacias con inteligencia artificial implantada, lo cuál indica la baja presencia de este tipo de herramientas tecnológicas en las oficinas de farmacia en nuestro país. En los próximos años y en línea con la trayectoria marcada por la AEMPS (13), quizá el estado empiece a invertir en el desarrollo de una farmacia 4.0 en beneficio de la salud pública de nuestro país. Con esta mejora tecnológica, acompañada del desarrollo tecnológico del resto de la cadena de suministro del medicamento, se podría alcanzar un salto de calidad en la atención al paciente en nuestro país, mejorando el alto nivel ya alcanzado actualmente.

5.5 Farmacovigilancia inteligente

5.5.1 Un objetivo común

La última etapa del ciclo de vida del medicamento no es su dispensación, es la farmacovigilancia tras su uso terapéutico por el paciente. La farmacovigilancia es un nexo común que compete a todas las profesiones relacionadas con el sector salud, y por su puesto especialmente a los farmacéuticos, los profesionales sanitarios especializados en el

medicamento. Desde los pacientes, pasando por los sanitarios, hasta los ingenieros químicos y farmacéuticos que diseñan los fármacos, todos participan en la farmacovigilancia.

Desde el diseño de fármacos inteligente que prioriza el beneficio/riesgo, para evitar la aparición de efectos adversos, pasando por las plantas de producción con sus sistemas de gestión de calidad, hasta la cadena de suministro que mantiene las condiciones ambientales conforme a las normas de correcta distribución para que la oficina de farmacia dispense medicamentos de calidad, seguros y eficaces. Todas las etapas del ciclo de vida del medicamento tienen un enfoque común, mantener un balance beneficio/riesgo para cumplir con las máximas de calidad, seguridad y eficacia del medicamento. La farmacovigilancia permite una retroalimentación hacia todos estos eslabones de la cadena, para mejorar su actividad y evitar problemas en la salud pública derivados del uso de medicamentos.

La farmacovigilancia y la gestión de efectos adversos representa un alto coste en nuestra sociedad (19), ya que genera una gran cantidad de datos a tratar e interpretar en tiempo real. Tecnologías inteligentes como el Big Data y las redes neuronales, permiten manejar esta gran cantidad de datos sobre identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, e interpretarlos en tiempo real. Modelos como el de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) de RWE (Real World Evidence) en la toma de decisiones reguladoras, ya son una realidad (20). Todo esto sumado a la cantidad de datos generados por el resto de la cadena de suministro del medicamento, si contaran con las herramientas tecnológicas pertinentes, generaría una red inteligente de gestión de reacciones adversas medicamentosas (RAM) en tiempo real, fácilmente mitigables. Permitiendo reducir su golpe sobre el paciente y la sociedad en su conjunto.

6. CONCLUSIONES

6.1 Capacidad actual de la Inteligencia Artificial

La capacidad de la inteligencia actual proporciona ventajas en todos los sectores implicados en el medicamento. Las diferentes herramientas tecnológicas que recoge este concepto se encuentran a pleno rendimiento en el caso del Big Data, el internet de las cosas, la robótica avanzada... Otras se encuentran todavía en desarrollo, como es el caso de las redes neuronales.

Sin embargo, aquellas que se encuentran en desarrollo, son las más prometedoras y las herramientas que necesitan más tiempo e inversión. Además, se trata de una tecnología que por sus características debe emplearse también durante su desarrollo, puesto que necesita la retroalimentación para su aprendizaje.

Todas las herramientas citadas en esta revisión bibliográfica ya están implicadas en algún proceso relacionado con el medicamento, ya son una realidad. Generan nuevos fármacos diseñados para una síntesis química sencilla, minimizando las RAMs; producen medicamentos en procesos más eficaces y eficientes; gestionan el movimiento de estos medicamentos y su farmacovigilancia.

6.2 Nivel de implantación actual

La capacidad tecnológica está ligada a la capacidad económica. Por lo tanto, los sectores con mayor poder económico se encuentran en un proceso más avanzado en la implantación de la

inteligencia artificial. Conociendo la capacidad económica de cada sector implicado en cada etapa de vida del medicamento, no sorprende su nivel de implantación actual:

El sector industria implicado en el diseño y desarrollo es el que cuenta con mayor nivel de implantación de la inteligencia artificial. Es un sector caracterizado por su alto poder económico, no solo dentro del sector farmacéutico, sino en todo el mundo. Cuentan con prometedores proyectos de redes neuronales artificiales, que ya están implicadas en numerosos procesos relacionados con el diseño, desarrollo y optimización de nuevos fármacos.

El sector industria encargado de la producción de medicamentos a gran escala se encuentra en un escalón por debajo del anterior. Mientras que cuenta con un 60-80% de plantas con tecnología 4.0, solo las compañías más potentes cuentan con redes neuronales artificiales para gestionar sus plantas de producción.

La logística del medicamento cuenta con un alto nivel de implantación de estas tecnologías. Un nivel comparable al del primer caso, pero aplicado a labores logísticas obviamente.

Las farmacias comunitarias en España se encuentran a la cola del desarrollo tecnológico. Son el sector más débil económicamente hablando y el más crucial en la vida del medicamento. Genera una gran cantidad de información derivada de la interacción farmacéutico-paciente y medicamento-paciente. Debe recibir ayuda en forma de inversión tecnológica para facilitar a estos profesionales su trabajo y recoger toda esa información generada, puesto que es de interés de la salud pública.

La farmacovigilancia a nivel europeo está a un paso de estar en el máximo nivel tecnológico. Con proyectos como el RWE, está demostrando su interés por utilizar el mayor nivel tecnológico disponible para una vigilancia exhaustiva y más eficaz.

6.3 Objetivos futuros

Elucubrar sobre el futuro de todos los subsectores farmacéuticos es muy atrevido, pero es cierto que existen tendencias generalizadas que marcan el camino de lo que podría ocurrir. En los últimos años se ha estabilizado la inversión en estas tecnologías inteligentes, cuanto más se invierte y más se extiende este mercado, más se abaratan sus costes y más accesible es para todos.

Los objetivos a corto plazo para el sector industria, tanto en la innovación como en la producción a gran escala de medicamentos, es obtener el máximo nivel tecnológico disponible. Parece una meta común en toda la industria, debido a las numerosas alianzas de laboratorios farmacéuticos con gigantes económicos, algunos ejemplos son: Sanofi y Google, Novartis y Microsoft y a nivel nacional, Almirall e Iktos. (8)

La aplicación de redes neuronales al diseño de fármacos arroja datos esperanzadores, todavía en su primera etapa de aprendizaje. De seguir con esta tendencia, en los próximos años saldrán al mercado una gran cantidad de fármacos diseñados por herramientas inteligentes en su totalidad, reduciendo costes económicos y tiempo de desarrollo. Así como las tecnologías 4.0 favorecen una producción a gran escala más eficiente y eficaz. Las alianzas comerciales, permiten financiar el desarrollo de estas tecnologías y a su vez, los datos

generados por la industria ayudan a desarrollar las herramientas tecnológicas de estas multinacionales.

Mientras que en el resto de sectores que pertenecen a la cadena de suministro del medicamento, el objetivo a corto y medio plazo es generar una red que garantice el abastecimiento y evite la falsificación de fármacos. Actualmente, la logística farmacéutica cuenta con un desarrollo tecnológico inteligente que permite un gran movimiento y abastecimiento de productos farmacéuticos a nivel nacional. A la espera de alcanzar en el resto de la cadena el mismo nivel tecnológico, se evitarán completamente los desabastecimientos y la falsificación de medicamentos. Para, ello debe entrar una fuerte inversión en las oficinas de farmacia, enfocada a crear farmacias 4.0. De tal forma, tendrán acceso a tecnologías inteligentes que recojan la gran cantidad de datos que generan, para beneficio de la salud pública y la investigación.

La farmacovigilancia a nivel europeo comienza a entrar en la dinámica de desarrollo inteligente. Implantadas las tecnologías inteligentes del Big Data y las redes neuronales, lo que permite un análisis y gestión de los datos en tiempo real, se reduce el impacto de los efectos adversos medicamentosos en nuestra sociedad. En los próximos años, contando con el desarrollo de todas las partes del sector farmacéutico, se podrán evitar casi totalmente dichos efectos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. García A. INTELIGENCIA ARTIFICIAL. Fundamentos, práctica y aplicaciones. RC Libros; 2012. 296 p.
2. ETSI de Telecomunicación: Pasado, Presente y Futuro de la IA by Dot CSV [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.etsit.upm.es/otros-elementos/agenda-institucional/evento.html?tx_cal_controller%5Bview%5D=event&tx_cal_controller%5Btype%5D=tx_cal_phpicalendar&tx_cal_controller%5Buid%5D=1979&tx_cal_controller%5Byear%5D=2020&tx_cal_controller%5Bmonth%5D=01&tx_cal_controller%5Bday%5D=30&cHash=d955443f258d92061dabe00379ff3926
3. Press E. Cada año la industria farmacéutica invierte en innovación más de 132.000 millones de euros [Internet]. 2019 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/farmacia/noticia-cada-ano-industria-farmaceutica-invierte-innovacion-mas-132000-millones-euros-20190215110112.html>
4. Hessler G, Baringhaus K-H. Artificial Intelligence in Drug Design. Mol J Synth Chem Nat Prod Chem [Internet]. 2 de octubre de 2018 [citado 9 de junio de 2020];23(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222615/>
5. de 2012 PES | 25 de febrero. ¿Por qué la mayoría de tratamientos “prometedores” se quedan en nada? [Internet]. La Doctora Shora. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://blogs.elpais.com/la-doctora-shora/2012/02/por-que-la-mayoria-de-tratamientos-prometedores-se-quedan-en-nada.html>

6. Redes Neuronales artificiales: Qué son y cómo se entrenan [Internet]. Xeridia. 2019 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.xeridia.com/blog/redes-neuronales-artificiales-que-son-y-como-se-entrenan-parte-i>
7. Merk D, Friedrich L, Grisoni F, Schneider G. De Novo Design of Bioactive Small Molecules by Artificial Intelligence. Mol Inform [Internet]. enero de 2018 [citado 9 de junio de 2020];37(1-2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838524/>
8. Fresno D. El futuro de la industria farmacéutica pasa por China, la Inteligencia Artificial y la medicina personalizada [Internet]. Vozpópuli. 2020 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.vozpopuli.com/sanidad/farmaceutica-China-Inteligencia-Artificial-personalizada_0_1315968703.html
9. Tébar A, de Julio. KICKOFF SIG ISPE 4.0 WORKING GROUP ISPE SPAIN. (3):17.
10. Markarian J. Pharma Equipment Gets Smart [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.pharmtech.com/pharma-equipment-gets-smart?pageID=2>
11. ¿Que nos aporta la Industria 4.0? Ventajas de la 4ª Revolución Industrial [Internet]. Grupo Garatu. 2018 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://grupogaratu.com/que-es-y-que-aporta-la-industria-4-0/>
12. Industria Química 4.0: Las habilidades humanas cobran mayor valor gracias a la tecnología inteligente [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: Por Marioli Carrasquel. Responsable de Comunicación. Hutz & Posner.
13. El sector de la logística farmacéutica debe apoyarse en las nuevas tecnologías [Internet]. Cadena de Suministro. 2019 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cadenadesuministro.es/noticias/el-sector-de-la-logistica-farmaceutica-debe-apoyarse-en-las-nuevas-tecnologias/>
14. Mecalux. Aplicaciones de la inteligencia artificial en logística [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.mecalux.es/blog/inteligencia-artificial-aplicaciones>
15. Mecalux. Logística farmacéutica: radiografía y desafíos del sector [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.mecalux.es/blog/logistica-farmaceutica>
16. Amazon apuesta por la Inteligencia Artificial para mejorar la logística farmacéutica [Internet]. Cadena de Suministro. 2019 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cadenadesuministro.es/noticias/amazon-apuesta-por-la-inteligencia-artificial-para-mejorar-la-logistica-farmaceutica/>
17. catalogo-FarmaBox-BAJA.pdf [Internet]. [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.tecnyfarma.com/wp-content/uploads/2017/10/catalogo-FarmaBox-BAJA.pdf>
18. Farmaceutico C de tu. ▷ Cómo aplicar la inteligencia artificial a la oficina de farmacia [Internet]. Consejos de tu Farmacéutico. 2017 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.consejosdetufarmaceutico.com/articulo/como-aplicar-la-inteligencia-artificial-a-la-oficina-de-farmacia/>

19. Dentzer S. Creating the future of artificial intelligence in health-system pharmacy. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 02 de 2019;76(24):1995-6.
20. Big Data e Inteligencia Artificial aplicadas a la Farmacovigilancia [Internet]. Alten Spain. 2019 [citado 9 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.alten.es/farmacovigilancia/>