LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE MALFORMACIONES CRANEOFACIALES. REVISIÓN.

Valentina Gómez Fonseca

Victoria Helena Palacios Yucci

Paula Camila Romero Lagos

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

BOGOTÁ DC.- DICIEMBRE 2020

HOJA DE IDENTIFICACIÓN

Universidad	El Bosque
Facultad	Odontología
Programa	Odontología
Título:	La inteligencia artificial en el diagnóstico de malformaciones craneofaciales. Revisión.
Grupo de investigación	Unidad de Epidemiología Clínica Oral (UNIECLO)
Línea de investigación:	Odontología digital
Tipo de investigación:	Pregrado /Grupo
Estudiantes:	Valentina Gómez Fonseca Victoria Helena Palacios Yucci Paula Camila Romero Lagos
Director:	Martha C. Tamayo Muñoz
Codirector/ asesor metodológico:	Martha C. Tamayo Muñoz

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD

TIANA CIAN LEAL	Presidente del Claustro
CAMILO ALBERTO ESCOBAR JIMÉNEZ	Presidente Consejo Directivo
MARIA CLARA RANGEL GALVIS	Rector(a)
RITA CECILIA PLATA DE SILVA	Vicerrector(a) Académico
FRANCISCO JOSÉ FALLA CARRASCO	Vicerrector Administrativo
MIGUEL OTERO CADENA	Vicerrectoría de Investigaciones.
CRISTINA MATIZ MEJIA	Secretaria General
JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS	División Postgrados
MARIA ROSA BUENAHORA TOVAR	Decana Facultad de Odontología
MARTHA LILIANA GOMEZ RANGEL	Secretaria Académica
DIANA MARIA ESCOBAR JIMENEZ	Director Área Bioclinica
ALEJANDRO PERDOMO RUBIO	Director Área Comunitaria
FRANCISCO PEREIRA MANRIQUE	Coordinador Área Psicosocial
INGRID ISABEL MORA DIAZ	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

GUÍA DE CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

	Págs.
1. INTRODUCCIÓN	**1**
2. ANTECEDENTES	**2**
3. OBJETIVOS	**26**
4. METODOLOGÍA	**27**
A. Tipo de estudio	**27**
B. Metodología para el desarrollo de la revisión	**27**
1. Pregunta(s) orientadoras	**27**
2. Estructura de la revisión	**27**
3. Búsqueda de información	**27**
a. Selección de palabras claves por temática	**27**
b. Estructuración de estrategia de búsqueda por temática	**28**
c. Resultados de aplicación de estrategia de búsqueda por temática en bases de datos (Pubmed -Embase)	**28**
d. Preselección de artículos por temática	**29**
e. Selección de artículos por temática	**31**
4. Proceso de extracción de información de artículos por temática	**32**
5. CONSIDERACIONES EN PROPIEDAD INTELECTUAL	**34**
6. RESULTADOS	**37**
A. Resumen del proceso de búsqueda de información por temática	**37**
B. Resumen del proceso de extracción de datos por temática	**44**
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	**61**

RESUMEN

La Inteligencia Artificial en el diagnóstico de malformaciones craneofaciales. Revisión

Antecedentes: Las malformaciones craneofaciales son alteraciones embriológicas que afectan las estructuras de cara y cráneo, actualmente son diagnosticadas mediante métodos clínicos, imagenológicos, y mapeos genéticos; este tipo de pruebas pueden ser muy costosas, de difícil acceso y no ser tan certeras. En la actualidad se están desarrollando softwares basados en inteligencia artificial que permiten agilizar el proceso de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estas malformaciones además estas herramientas podrían ser más económicas y fáciles de operar. **Objetivo:** A partir de la evidencia científica, establecer el estado de desarrollo de softwares con inteligencia artificial (IA) para el diagnóstico de malformaciones craneofaciales. **Metodología:** Para esta revisión se realizó una búsqueda sistemática de artículos científicos en las bases de datos PubMed y Google Scholar, se seleccionaron artículos en inglés, que dieran respuesta a los objetivos planteados en esta revisión, se realizó una búsqueda por cada una de las tres temáticas: 1) Inteligencia Artificial- generalidades. 2) IA en medicina. 3) IA para diagnóstico de malformaciones craneofaciales. **Resultados:** Se seleccionaron 83 artículos en total; 14 para la temática 1, 41 para la temática 2 y 28 para la temática 3. Posteriormente se realizó la extracción de datos utilizando fichas bibliográficas con criterios de extracción específicos para cada temática, usando una sola ficha por artículo y a partir de esta información se estructuró la revisión final siguiendo los parámetros de redacción científica establecidos en las directrices de Asociación Europea de Editores Científicos (EASE). **Conclusiones:** La IA es un campo en desarrollo que muestra resultados prometedores para agilizar, facilitar y economizar, el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, en los diferentes campos de la medicina. En la actualidad se han desarrollado diversas herramientas de este tipo, para apoyar el diagnóstico de múltiples malformaciones craneofaciales y síndromes asociados. Sin embargo, aún falta avanzar más en este terreno, solucionando las fallas de los softwares y alimentando las bases de datos.

Palabras claves: Anomalías faciales, reconocimiento facial, inteligencia artificial, software y diagnóstico.

ABSTRACT

Artificial Intelligence for Diagnosis of Cranial Malformations. Review

Background: Cranial malformations are embryological alterations which affect facial and cranial structures. These are currently diagnosed with clinical, imaging and genetic mapping methods; however, these can be expensive, difficult to access and not so precise. Currently there is development of software based on artificial intelligence which allow for a more agile diagnosis, prognostic and treatment process, and eventually could be more economical and easy to use. **Objective:** to establish the state of development of AI software for diagnosis of cranio-facial malformations based on scientific evidence. **Methodology:** A systematic search of scientific articles was carried out in PubMed and Google Scholar. Articles in English, which complied with the set objectives, were selected according to the three topics: 1) artificial intelligence – general, 2) AI in medicine and 3) AI for diagnosis of cranial malformations. **Results:** 83 articles were selected, as follows: 14 for topic 1, 41 for topic 2 and 28 for topic 3. Data was obtained using bibliographic cards with specific criteria for each topic, with one card per topic and from these, the final revision was structured following the parameters of the European Association of Scientific Editors (EASE). **Conclusions:** AI is still in development but it promises results for making more agile, easy and economical the diagnosis, prognostic and treatment in different fields of medicine. Currently there are several tools of this type for multiple cranio-facial malformations and associated syndromes. Nonetheless, there is still ground to cover in this field, fixing software bugs and expanding databases.

Key words: facial anomalies, facial recognition, artificial intelligence, software and diagnosis.

1. INTRODUCCIÓN

Las malformaciones craneofaciales son alteraciones que se pueden presentar durante el desarrollo del embrión, por lo general causan variaciones funcionales y estéticas de las estructuras de cara y cráneo, al igual que en los tejidos blandos. (Al-Tarawneh *et al*., 2016; Sorolla, 2010). Existen diferentes tipos de malformaciones con sus respectivas clasificaciones tales como: Fisuras de cráneo y cara (Tessier, 1976) , Encefaloceles (Delgado et at., 2010; Muñoz et at.,2012; Montoya et al., 2013), Disostosis (Sorolla, 2010) y Craneosinostosis (Delashaw et al., 1986; Thompson & Hayward, 1999).

Las clasificación de las fisuras de cráneo y cara fueron organizadas de acuerdo a su localización alrededor de la orbita, parpados, maxilar y labios. (Tessier, 1976). La clasificación de los encefaloceles se han ordenado dependiendo de la localización donde se encuentra la protrusión craneal. (Muñoz *et at.*,2012). Las disostosis se clasifica en 6 categorías: la microsomía hemifacial (MHF), el síndrome de Goldenhar, síndrome de Treacher Collins, síndrome de Nager, síndrome de Binder y el síndrome de Parry Romberg. (Sorolla, 2010). La craneosinostosis tiene diferentes clasificaciones descritas por distintos autores, la primera propuso una clasificación en en la cual se dividen en primarias y secundarias, estas a su vez se subdividen según las suturas afectadas y su naturaleza sindromática (Thompson & Hayward, 1999). la segunda clasificación dividió la craneosinostosis según la morfología craneal y las suturas afectadas. (Delashaw *et al*., 1986), otra clasificación donde se dividieron como no sindrómica y sindrómicas. (David & Powsillo, 1982).

Estas malformaciones se han diagnosticado de diferentes maneras, una de las aproximaciones del diagnóstico son desde la parte clínica donde se debe tener en cuenta la evaluación de los signos clínicos propios de cada una de las malformaciones, esto es muy importante durante el diagnóstico de estas, debido a que ayuda a realizar diagnósticos presuntivos que serán diferenciados con el apoyo de otras pruebas como la imagenológica y la genética. La identificación de las anomalías menores por parte del clínico es un importante punto de partida para el diagnóstico de malformaciones no diagnosticadas o de síndromes a las que pueden verse afectadas. Es importante el desarrollo de formatos y protocolos clínicos

que sean de fácil aplicación, para de esta manera afianzar la diferenciación entre lo que se encuentra en la norma y lo que no. (Téllez et at., 2014)

También se ha utilizado para el diagnóstico las pruebas genéticas como lo son: FISH (hibridación *in situ* por fluorescencia) (Lavaut et at.,2016), Microarreglos cromosómicos (Vallin et at.,2007), MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) (Estrada et at.,2012), Amniocentesis genética (Parra et at., 2014), PCR amplificado(Henke et at.,1997). Otras aproximaciones para el diagnóstico son las pruebas imagenológicas como: Las cefalometrías (Olmos et at.,2009), el ultrasonido craneal (Ustáriz et al.,2013), la ecografía (Alizadeh et al.,2013) y la tomografía computarizada (Calzado et at.,2010).

Actualmente, se pueden encontrar nuevas pruebas diagnósticas que se basan algunas en programas de software y otras a partir de la inteligencia artificial. Esta inteligencia artificial se entiende como una rama de la informática capaz de analizar datos médicos complejos. Su potencial para explotar un conjunto de datos el cual se puede utilizar en el diagnóstico, el tratamiento y la predicción de resultados en muchos escenarios clínicos. (Ramesh et al., 2004). Teoría, métodos y modelos de inteligencia artificial (IA) están cambiando el panorama de la atención médica en entornos clínicos y comunitarios y han mostrado resultados prometedores en múltiples aplicaciones en el ámbito de salud. (Shaban-Nejad et al., 2018)

De estas herramientas diagnósticas para inteligencia artificial se han propuesto algunas como los son: Face2Gene, el cual es un grupo de aplicaciones que ayudan a los clínicos en la evaluación de los dimorfismos craneofaciales y su diagnóstico. (Vorravanpreecha et al., 2018). De igual manera esta aplicación compara las formas faciales de un paciente con su base de datos para una posible asociación del síndrome genético. Se ha demostrado que este software es mejor para proveer un diagnóstico que los propios clínicos, pero sin embargo aún hace falta desarrollarlo más porque factores como la edad, el sexo y el origen étnico genera alteración en los parámetros analíticos de la aplicación. (Gurovich et al., 2018)

Debido a que estas son nuevas tecnologías aún no hay un documento que las analice y describa en conjunto, por esta razón se realizará esta revisión temática.

2. ANTECEDENTES

Resumen de búsqueda de información

Se definieron las siguientes **variables:**

- **Software**: El software consiste en las instrucciones detalladas que controlan el funcionamiento del sistema computacional. (Amaya, 2010)
- **Diagnóstico:** La palabra diagnóstico significa literalmente discernir o reconocer una afección diferenciandola de cualquier otra. Es el arte de distinguir o identificar una enfermedad. (Grossman, 1988)
- **Malformaciones craneofaciales**: Son las anomalías en forma y configuración de las estructuras anatómicas del territorio de cabeza, cara y cuello, Suelen estar presentes en el momento de nacimiento o algunas se manifiestan durante la primera infancia. (Romance, 2014)
- **Mapeo Genético:** Un mapa genético es un tipo de mapa cromosómico que muestra la ubicación relativa de los genes y otras características importantes. (Hule, 2016)

Se consultaron las siguientes bases de datos:

- Pubmed
- Google Scholar

Se utilizaron las siguientes palabras clave: Software, Diagnóstico, Malformaciones Craneofaciales y Mapeo Genético

Se buscaron los siguientes tipos de estudios: Estudios de ensayos clínicos y revisiones en donde las revisiones fueron tomadas a parte.

Se utilizaron las siguientes estrategias de búsquedas:

Estrategia de búsqueda en PubMed

#1: Software OR Computer Software OR Software Tools OR Software, Computer Applications OR Software Engineering

#2: Diagnostic test OR Diagnostic Techniques and Procedures OR Diagnosis OR Diagnostic Screening Programs OR screening tests

#3: Craniofacial malformations OR Craniofacial anomalies OR Craniofacial Abnormalities OR Craniofacial Deformities OR Craneofacial Congenital Abnormality OR Congenital craniofacial malformations

#4: Artificial Intelligence OR Computational Intelligence OR AI AND Dentistry AND Facial recognition AND bioethics

#5 #1 AND #2

#6 #3 AND #4

#7 #6 AND #3 (Búsqueda final para artículos sobre diagnóstico con pruebas genéticas)

Se realizó con fecha de restricción de los últimos 10 años. Se buscaron solo estudios en humanos.

Estrategia de búsqueda de Google Scholar:

Se realizaron búsquedas en Google Scholar con términos como craniofacial malformations, diagnostic software for craniofacial malformations, diagnostic tests, y se realizó con fecha de restricción de los últimos 10 años. Se buscaron solo estudios en humanos.

Para la búsqueda de pruebas genéticas se utilizaron términos como craniofacial genetic diagnosis, genetic diagnosis y genetic tests for craniofacial malformations. La búsqueda se limitó a los últimos 10 años. Solo se tomaron los artículos de estudios en humanos.

Se realizaron búsquedas manuales a partir de algunos artículos de revisión: Saal, [2016], Sanchez-Lara, [2015]. Rey [2019], Xin [2013]

Se **encontraron** 45, 5, 320, 346 artículos respectivamente en las siguientes bases de datos; Cochrane Oral Health Group's Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE via OVID y EMBASE via OVID; de los cuales fueron seleccionados por ***título*** 235, luego por ***abstract*** 156 y de estos se seleccionaron 76 por ***relevancia.***

Se **excluyeron,** editoriales, abstracts que no hubieran sido seguidos por una publicación posterior, cartas o comentarios.

Marco de referencia

Las malformaciones craneofaciales son alteraciones durante el desarrollo del embrión, por lo general causan alteraciones funcionales y estéticas de las estructuras de cara y cráneo, al igual que de los tejidos blandos circundantes. Se presentan como síndromes los cuales generan trastornos morfológicos, funcionales y psíquicos, en algunas de ellas pueden tener graves secuelas, un tratamiento correcto mejora la calidad de vida de quienes las padecen. Son de las patologías más prevalentes en los pacientes pediátricos, muchas de ellas tienen consecuencias en la vida y pueden generar déficit mental. (Al-Tarawneh *et al*., 2016; Sorolla, 2010)

El conocimiento de la biología de las malformaciones craneofaciales ha representado un reto para los investigadores, inicialmente se explicaban como efectos secundarios en los tejidos de algún síndrome sin tener en cuenta su complejidad molecular y celular. Se han generado diversas **clasificaciones de las malformaciones craneofaciales**, entre ellas se encuentran que las malformaciones han sido estudiadas de manera aislada, por tal razón actualmente existen muchas clasificaciones, las cuales serán expuestas a continuación. (Vila, 2013).

En el año 1981, se desarrolló una **clasificación general** que abarcara todas las malformaciones craneofaciales y no como anteriormente que fueron clasificadas por separado.

Las malformaciones craneofaciales eran clasificadas según 2 variables, la patogenia y las condiciones anatómicas, pero esto generaba confusiones porque la nomenclatura no era lo suficientemente clara, por esta razón fue necesario diseñar un nuevo sistema que lograra abarcar las características clínicas y científicas. Para poder suplir esta necesidad la Asociación Americana de fisuras labiopalatinas y malformaciones craneofaciales, más específicamente el Comité de nomenclatura y clasificación de anomalías craneofaciales creó una clasificación general , que se dividen en : I.- Fisuras Faciales, Encefaloceles y Disostosis. II.- Atrofia e Hipoplasia. III.- Neoplasias. IV.- Craneosinostosis. V.- Inclasificables. (Whitaker *et al*., 1981)

Además de esta clasificación general se encuentran otras clasificaciones más particulares, como los son las clasificaciones de las fisuras de cara y cráneo, las de disostosis, craneosinostosis y de la encefalocele.

Las fisuras de cráneo y cara han sido las malformaciones craneofaciales más estudiadas, gracias a su alta frecuencia en la población. A lo largo de la historia se han propuesto diferentes clasificaciones. Algunas ya han sido desestimadas o modificadas, actualmente la más aceptada es la Tessier [1976].

Existen otras **clasificaciones de fisuras de cráneo y cara** que actualmente ya no son tan usadas, entre estas se encuentran: la propuesta por **Davis & Ritchie [1922]** que es una clasificación simple de las fisuras de labio y paladar, esta está dada según la hendidura del proceso alveolar. También está la propuesta por la **Asociación Americana del Paladar Hendido [1962]**, que realiza la clasificación de las fisuras craneales y faciales dividiéndolas en 4 categorías según las estructuras anatómicas que están comprometidas. **BooChai [1969]** describió las fisuras oro-oculares y las dividió en 2 tipos. (Davis, 1922; Asociación Americana del Paladar Hendido, 1962; Vila, 2012)

Tessier, [1976] describió de forma completa las deformidades en los tejidos blandos y óseos, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, radiográficos y quirúrgicos. Tomó como punto referencia anatómico la órbita puesto que este es un sitio en común entre lo que es el cráneo y la cara, estas fisuras craneofaciales se distribuyen alrededor de la orbita, parpados, maxilares y labios. (Tessier, 1976)

Otra de las malformaciones clasificadas de diferentes maneras son las **disostosis** que se caracterizan por ser alteraciones que afectan tanto la cara como el cráneo, son causadas por el cierre temprano de las suturas del cráneo y la cara. Estas malformaciones suelen causar alteraciones en el crecimiento de las órbitas y del maxilar superior. Se encuentran **clasificadas** según su grado de severidad en graves a mínimas. (Molina-Montalva, 2005)

La **disostosis** es un trastorno que altera el desarrollo de la osificación de los cartílagos fetales, se clasifica en 6 categorías: la microsomía hemifacial (MHF), el síndrome de Goldenhar, síndrome de Treacher Collins, síndrome de Nager, síndrome de Binder y el síndrome de Parry Romberg. (Sorolla, 2010)

Las **craneosinostosis** son definidas como el cierre, la osificación y la esclerosis de una o más suturas que genera compresión cerebral, hipertensión intracraneal y deterioro de la vista y coeficiente intelectual. La craneosinostosis ha sido clasificada de diferentes maneras.

Una clasificación simple de las craneosinostosis fue realizada por **Thompson y Hayward, [1999]**, en la cual se dividen en primarias y secundarias, estas a su vez se subdividen según las suturas afectadas y su naturaleza sindromática. Delashaw et al **[1986]** propuso una clasificación en la que dividió la craneosinostosis según la morfología craneal y las suturas afectadas (Delashaw *et al*., 1986; Thompson & Hayward, 1999)

David y Powsillo, [1982] propuso la clasificación de la craneosinostosis como no sindrómicas o simples y sindrómicas o complejas. En el grupo de las no sindrómicas o simples se encuentran: la escafocefalia, la trigonocefalia, la plagiocefalia, la oxcicefalia y la braquicefalia. En el grupo de sindrómicas o complejas se encuentran los síndromes de Crouzon, Apert, Carpenter, Chotzen, Pfeiffer, Anomalía Kleeblattschade, entre otros. (David & Powsillo, 1982)

El **encefalocele se ha clasificado** dependiendo de la localización donde se encuentra la protrusión, esta se puede encontrar en diferentes zonas del cráneo las cuales son: Región frontal, región parietal, lóbulo temporal y región occipital. (Delgado *et at*., 2010; Muñoz *et at*.,2012; Montoya *et a*l., 2013)

El lóbulo temporal se clasifica según Wilkins y Radtke [1993] en: Encefaloceles temporales en lateral, anteroinferior y posteroinferior; Encefaloceles etmoidales en esfenorbital y anteromedial. (Delgado *et at*., 2010; Muñoz *et at*.,2012; Montoya *et a*l., 2013)

Las malformaciones craneofaciales son **diagnosticadas mediante diversos criterios**, estos pueden ser clínicos, genéticos o imagenológicos. A continuación se hará énfasis en los criterios para el diagnóstico de las malformaciones más comúnmente investigadas.

La clasificación más usada en la actualidad de las **fisuras de cara y cráneo,** es la de Tessier, [1976], quien enumeró las fisuras de 0 a 14 según su aspecto **clínico y radiográfico** (Tabla 1). **Genéticamente,** las fisuras de cara y cráneo se encuentran asociadas a una alteración del tubo neural, no se encuentra en la literatura asociación con alteraciones genéticas. (Tessier, 1976)

Tabla 1. Clasificación de fisuras de cráneo y cara de Tessier [1976]	
Fisura	**Clasificaciones**
Fisura #0	Fisura mediana provocada por la falta en cierre del neuroporo anterior
Fisura #1	Fisura paramediana la cual atraviesa el hueso frontal, el maxilar y el labio.
Fisura #2	Parecida a la fisura # 1, pero su ubicación es más lateral.
Fisura #3	Fisura oculo-nasal, atraviesa la porción lagrimal del párpado inferior, ausencia del proceso frontal del maxilar y de la pared medial del seno maxilar esta fisura llega hasta el alveolo y el labio en forma de labio leporino.
Fisura #4	Fisura oculo-facial I, atraviesa verticalmente la porción lagrimal del párpado inferior, zona infraorbitaria a través del seno maxilar y mejilla, llegando hasta el alveolo y el labio
Fisura #5	Fisura oculo-facial II, pasa por el tercio medio del párpado inferior, forma un surco en la mejilla y se acerca hacia la comisura labial, en los tejido duros atraviesa el borde infraorbitario, hasta el nervio infraorbitario y el seno maxilar, procede a través del alveolo detrás del diente canino.
Fisura #6	Fisura maxilocigomática con coloboma del párpado inferior entre los tercios medio y lateral.
Fisura #7	Pertenece en común al síndrome Treacher Collins y a la microsomía hemifacial, ausencia del arco cigomático y deformidades concomitantes de la rama mandibular, el cóndilo y coronoides.
Fisura #8	Fisura frontocigomática, asociado al síndrome Treacher Collins para tejidos duro y en tejidos blandos el Síndrome de Goldenhar.
Fisura #9	Fisura orbitaria lateral superior con la fisura en el tercio lateral del párpado superior, igual que en el número 5.
Fisura #10	Fisura orbitaria central superior con la fisura que se produce en el tercio medio de la cresta supraorbital, afecta el techo de la órbita y al hueso frontal, hay un coloboma en el párpado superior.
Fisura #11	Fisura orbitaria medial superior con coloboma del tercio medio del párpado superior, es contraparte de la fisura número 3
Fisura #12	La fisura llega a través del hueso etmoidal que se extiende a través del hueso frontal que se aplana, el seno frontal está agrandado. En tejido blandos hay un coloboma
Fisura #13	Se ubica entre el hueso nasal y el proceso frontal del maxilar, puede ser bilateral y puede ser una causa de telorbitismo gigante.
Fisura #14	Es el extremo craneal de la fisura no. 0, es la disrafía craneofacial mediana.

La **disostosis,** es un trastorno que altera el cierre de las suturas del cráneo y la cara, ha sido clasificada de diferentes maneras. Entre las disostosis más comunes se encuentran : La microsomía hemifacial, el síndrome de Goldenhar, síndrome de Treacher Collins, síndrome de Nager, síndrome de Binder y Síndrome Parry Romberg. (Tabla 2)

La **microsomía hemifacial es** una categoría de la disostosis, se caracteriza por ser un síndrome del 1 y 2 arco, consiste en la falta de desarrollo de la mitad de la cara, lo que afecta las regiones auditiva, oral y mandibular. Según la clasificación de Tessier es una fisura 7. El diagnóstico debe ser realizado por genetistas especialistas en malformaciones craneofaciales porque este síndrome no está muy bien definido. (Tessier, 1976; Horgan *et al*., 1995; Choong *et al.*, 2003; Kitai *et al.*, 2005)

El **síndrome de Goldenhar**, también es una disostosis caracterizada por ser un complejo de anomalías craneofaciales y vertebrales. En el año 1952 fue descrita como una combinación de tumores dérmicos epibulbares, apéndices preauriculares y malformación de las orejas. (Martinelli *et al.*, 2010)

El **síndrome de Treacher Collins** es también conocido como disostosis mandibulofacial, consiste en una anomalía simétrica y bilateral. En la que se puede observar una alteración de la región orbitaria, cigomática y del pabellón auricular. Aún es desconocida su etiología. (Cannistra, 1998)

El **síndrome de Nager** es una disostosis poco frecuente, caracterizada por fisuras palpebrales, alteración en el desarrollo de la hemiarcada mandibular, del oído, paladar y vellosidades. Se clasifica como una disostosis acrofacial. (Santana, 2016)

El **síndrome de Binder** es una patología caracterizada por hipoplasia nasal-maxilar, en la que se observa ángulo naso-frontal plano, senos frontales hipoplásicos, ausencia de la espina nasal anterior, columnela corta y ángulo nasolabial agudo. El diagnóstico de este síndrome debe ser clínico y radiográfico. (Binder, 1962)

El Síndrome Parry Romberg es una atrofia hemifacial, progresiva que suele empezar en la adolescencia. Se puede evidenciar en la zona paramedial de la cara con atrofia del tejido subcutáneo graso. En los casos reportados de este síndrome se ha observado una deficiencia en las células T, por lo que se piensa que esta enfermedad es autoinmune. (Kacinski, 2010; Maletic, 2010)

Tabla 2. Criterios diagnósticos de las disostosis más comunes. Tabla elaborada por Gómez –Fonseca et al., 2020				
Malformación	**Clínicos**	**Genéticos**	**Imagenológicos**	**Autores**
Microsomia Hemifacial	Asimetría mandibular por hipoplasia, ausencia de estructuras mandibulares o de la ATM, distopia orbitaria, dermoides epibulbares, alteración en el ojo, microtia, anotia, alteraciones del oído medio, alteraciones de los pares craneales V, VII y XII, agenesia dental, microdoncia, maloclusiones, alteraciones del desarrollo dental, macrostomía, hipoplasia de los tercios faciales y de los músculos masticatorios, inclinación del plano oclusal, insuficiencia velofaríngea y algunas alteraciones sistémicas.	Se sabe que tiene un componente autosómico dominante asociado al cromosoma 14, un componente autosómico recesivo y una alteración de los cromosomas 5, 18 y 22.	Se observa la asimetría mandibular y la pérdida condilar en una radiografía panorámica y en tomografías computarizadas. En estos exámenes se puede apreciar claramente la asimetría facial.	Tessier, 1976; Horgan et al., 1995; Choong et al., 2003; Kitai et al., 2005
Síndrome de Goldenhar	Se observa que está asociado con un síndrome facioauriculoventricular, microtia y disostosis otomandibular, estos hallazgos pueden encontrarse en solitarios o asociados. Se observa alteración de las vértebras, afectación cardiovascular, genitourinaria y respiratoria, hipoplasia de los huesos cigomático, mandíbula y maxilar, hipoplasia de los músculos faciales, alteraciones de la lengua, labio, paladar hendido y alteraciones del sistema nervioso central.	Es una enfermedad autosómica dominante, relacionada con una deficiencia en la formación del mesodermo o por una deficiente interacción entre la cresta neural y el mesodermo.	En tomografías y resonancias magnéticas se pueden confundir con grasa orbital. Pero se pueden identificar las alteraciones de los huesos faciales.	Martinelli et al., 2010
Síndrome de Treacher Collins	Hendidura palpebral antimongoliana y colobomas del párpado inferior, hipoplasia malar, malformación del pabellón auricular, macrostomía, anomalías de la inserción de la línea pilosa y ausencia de pestañas en el tercio medio del párpado inferior, mordida abierta anterior.	Se caracteriza por ser autosómica dominante con baja prevalencia. Se observa una mutación en el cromosoma 5 con locus 5q31.33q33.3.	Se observa la hipoplasia del hueso malar y la mandíbula, hipertrofia de las paredes del seno maxilar.	Cannistra, 1998
Síndrome de Nager	Se caracteriza por fisuras palpebrales inclinadas hacia inferior, ausencia o falta de desarrollo de la hemiarcada mandibular, malformaciones del oído medio y externo, hendidura del paladar blando o duro, ausencia de pestañas y el cuero cabelludo se extiende hacia la mejilla. Y falta de desarrollo de las	Se ha reportado que es de herencia heterogénea de transmisión autosómica dominante y se ve afectado el locus del gen 9p22.1-q32.	Este criterio diagnóstico no es muy usado, debido a que afecta principalmente tejido blando.	Santana, 2016

Tabla 2. Criterios diagnósticos de las disostosis más comunes. Tabla elaborada por Gómez –Fonseca et al., 2020				
Malformación	**Clínicos**	**Genéticos**	**Imagenológicos**	**Autores**
	extremidades superiores.			
Síndrome de Binder	Binder describió a los pacientes con hipoplasia naso-maxilar, labio superior convexo, nariz vertical, ángulo naso-frontal plano, ausencia de la espina nasal anterior, atrofia de la mucosa nasal y senos frontales hipoplásicos.	Algunos autores lo han descrito como una forma alélica de la condrodisplasia punctata. Es generada por fetos expuestos a fenitoína, deficiencia de la vitamina K o por itiasis biliar.	En la radiografía de perfil se puede observar la desarmonía entre los maxilares y la deformidad de la pirámide nasal, se puede detectar mediante ecografías bi o tridimensionales.	Binder, 1962
Síndrome Parry Romberg	Cambios estructurales faciales, que van acompañados de manifestaciones neurológicas, oculares, cutáneas y alteraciones dentales.	No se se reporta alteración específica de un gen, debido a que es un trastorno progresivo	Se observa asimetría transversal y vertical facial, el diagnóstico radiográfico se realiza con panorámicas y de perfil.	Kacinski, 2010; Maletic, 2010

Otra malformación craneofacial común es el **encefalocele** que es una enfermedad rara del desarrollo, está caracterizada por ser causada por defectos en el cierre de tubo neural. **Clínicamente**, se observa como herniación o protrusión de parte del encéfalo y las meninges. Su prevalencia está entre 1 cada 2000 o 6000 nacidos vivos. Aún se desconocen su mecanismo de acción, pero se sabe que **genéticamente** está relacionada con mutaciones genéticas o alteraciones cromosómicas. El contenido típico de la herniación es líquido cefalorraquídeo y tejido neural, por lo general se conecta al cerebro por un pedículo, en algunos casos está recubierta de piel y cabello. La manifestación clínica depende de la zona del cerebro herniada, las más frecuentes son: alteraciones visuales, microcefalia, retraso mental y crisis convulsivas. **Radiográficamente**, consiste en una masa de tejido asociada a un defecto óseo. (Suwanwela *et al.*, 1972; Jackson *et al.*, 1983; Simpson *et at.*, 1984; Boonvisut *et at.*, 1998)

Se puede dividir el encefalocele dependiendo de la localización donde se encuentra la protrusión, esta se puede encontrar en diferentes zonas del cráneo las cuales son: *Región*

frontal, involucra la nariz, órbitas o frente, *Región parietal*, compromete los huesos: etmoides, el temporal y parietal, existe una clasificación de *lóbulo temporal* propuesta por Wilkins y Radtke [1993] que dividen: **Encefaloceles temporales** en lateral, anteroinferior y posteroinferior; **Encefaloceles etmoidales** en esfenorbital y anteromedial. *Región occipital,* es la localización más frecuente y el contenido típico es líquido cefalorraquídeo , la cubierta del saco puede variar desde una capa meníngea hasta una capa de piel bien formada. (Delgado *et al*, 2010; Muñoz *et at,*2012; Montoya *et al*, 2013)

La **craneosinostosis** se caracteriza por el cierre prematuro de una o más suturas, lo que trae por consecuencia un crecimiento y desarrollo anormal del cráneo. La etiología se asocia a factores genéticos. Se puede clasificar en sindrómica y no sindrómica, de otra forma puede ser clasificada dependiendo del número de suturas afectadas que pueden ser: simples donde se afectan una sutura (plagiocefalia, anterior o posterior, escafocefalia) o complejas donde se afectan más de dos suturas (trigonocefalia y braquicefalia). (López, 1985)

Las craneosinostosis sindrómicas, se caracterizan por presentar diversos síntomas y signos que serán explicados a continuación. (Tabla 3)

La **enfermedad de Crouzon** es también conocida como sinostosis craneofacial, se caracteriza por 4 rasgos principales: exorbitismo, retromaxilismo, inframaxilismo y retrogenia paradójica. (Posnick, 1996)

El **síndrome de Apert** es llamado acrocefalosindactilia. Se presenta con braquicefalia asociada a sindactilia de los pies y las manos, atresia de coanas, megalocórnea, estrabismo, hipoplasia orbitaria y otras malformaciones. **Radiográficamente** se observa depresión del tercio medio facial, malposiciones dentales, asimetría de los maxilares, alteraciones en dedos de pies y manos.(Posnick 1996)

El **Síndrome Pfeiffer,** es una forma común de acrocefalosindactilia que se caracteriza por grados variables de craneosinostosis bicoronal, malformaciones de manos y pies y diversas manifestaciones clínicas. Para su diagnóstico se debe hacer una **ecografía** de manera meticulosa para detectar la malformación en forma de trébol a nivel de la base del cráneo, pero a pesar de esto el síndrome es muy variable y es complicado su diagnóstico mediante imágenes diagnósticas. (Posnick 1996)

El **Síndrome Carpenter** es una acrocefalopolisindactilia tipo II **,** Carpenter lo describió por primera vez en 1901 y luego fue reconocido como síndrome autosómico recesivo. Es poco frecuente y se caracteriza por el cierre prematuro de las suturas craneales, malformaciones craneofaciales, defectos cardíacos y retardo en el crecimiento. (Posnick 1996)

El **Síndrome Saethre-Chotzen,** se caracteriza por un cierre prematuro de las suturas del cráneo y cara impidiendo el correcto desarrollo de sus estructuras. Este síndrome puede tener también representación en extremidades y en algunos casos en el desarrollo cognitivo. (Posnick 1996)

La **Anomalía Kleeblattschadel,** se presenta de forma trilobular del cráneo secundario a la craneosinostosis. La Anomalía Kleeblattschadel o malformación craneal de hoja de trébol no es específica, puede ser observada como una anomalía aislada o en conjunto con otras anomalías resultando en varios síndromes. La severidad varía y varias suturas pueden estar involucradas incluyendo, la coronal y lambdoidea, con abultamiento del cerebro a través de una sutura sagital abierta o a través de suturas escamosas abiertas. (Posnick 1996)

Tabla 3. Criterios diagnósticos de las craneosinostosis sindrómicas.
Tabla elaborada por Gómez –Fonseca et al., 2020

Síndrome	Clínica	Genética	Autores
Enfermedad de Crouzon	Braquicefalia, nariz en gancho, hipoplasia maxilar, labio superior corto e inferior saliente, hipertelorismo, exoftalmos y estrabismo divergente. La mandíbula tiene un crecimiento normal, pero puede deformarse secundariamente con un ángulo de borde inferior obtuso y una barbilla verticalmente larga.	Autosómico dominante, y se destaca por su expresión variable.	Posnick, 1996
Síndrome de Apert	Presenta deformaciones severas de la bóveda craneana, sindactilismo, retraso mental y ceguera	Es heredado de forma autosómica dominante o debido a mutaciones	Posnick 1996
Síndrome Pfeiffer	Presenta craneosinostosis, pulgares anchos, dedos grandes, y, ocasionalmente,	Patrón autonómico dominante hereditario, causado por una mutación en el gen del Receptor 1 ó 2 del Factor de	Posnick 1996

Tabla 3. Criterios diagnósticos de las craneosinostosis sindrómicas. Tabla elaborada por Gómez –Fonseca et al., 2020			
Síndrome	**Clínica**	**Genética**	**Autores**
	sindactilia parcial de partes blandas de la mano. La sinostosis de la sutura coronal bilateral con deficiencia de cara media, exorbitismo y exoftalmia son hallazgos frecuentes	Crecimiento del Fibroblasto.	
Síndrome Carpenter	Craneosinostosis a menudo asociada con polisindactilia preaxial de los pies, dedos cortos con clinodactilia y sindactilia de partes blandas variables, a veces polidactilia postaxial y otras anomalías como defectos cardiacos congénitos, estatura corta, obesidad y deficiencia mental.	Síndrome autosómico recesivo	Posnick 1996
Síndrome Saethre-Chotzen	Craneosinostosis, línea de crecimiento del cabello es baja, asimetría facial, y ptosis de los párpados, braquidactilia, sindactilia cutánea parcial y otras deformidades esqueléticas	Ocurre por la mutación del gen TWIST 1, situado en el brazo corto del cromosoma 7 (7p21.2)	Posnick 1996
Anomalía Kleeblattschadel	El cráneo posee una forma de trébol de tres hojas, puede venir acopañada de artrogriposis en los dedos, anquilosis de codo y rodillas, subluxación de cadera, espina bífida, o puede presentarse como un síndrome aislado.	No es específica, puede ser observada como una anomalía aislada o en conjunto con otras anomalías resultando en varios síndromes.	Posnick 1996

El **diagnóstico** precoz de las malformaciones craneofaciales permite la disminución de la morbilidad y discapacidad que puede generar estas afecciones. El desarrollo craneofacial está mediado por una serie de eventos ordenados mediados por proteínas y genes morfogénicos que regulan las principales vías de señalización para las interacciones mesenquimales y epiteliales. Cuando uno o varios de estos genes se ven alterados, se producen mutaciones a nivel dental y esquelético. (Téllez & Restrepo, 2012; Galluccio et al., 2012)

Para el diagnóstico de las malformaciones craneofaciales se necesita hacer un estudio integral del paciente, en el que se utilicen medios clínicos, genéticos, imagenológicos y ahora también digitales.

La evaluación de los **signos clínicos** de las malformaciones es muy importante durante el diagnóstico de las mismas. Para conseguir este fin se han diseñado protocolos, a continuación, se hablarán de algunos de ellos.

El paciente con malformaciones craneofaciales por lo general es diagnosticado en primera instancia por el gineco-obstetra o el ecógrafo, a partir de los controles prenatales. En su mayoría los pacientes son evaluados en la adolescencia y edad adulta, por lo general el motivo de consulta suele estar asociado con inconformidad con el aspecto facial, alteraciones en la oclusión o dificultades respiratorias. (Bravo et al., 2013)

Como protocolo en las malformaciones craneofaciales se debe realizar cefalometrías de cara y cráneo. También el diagnóstico clínico necesita apoyarse en exámenes complementarios como RNM o TAC. (Bravo et al., 2013)

En el diagnóstico de las malformaciones craneofaciales se han utilizado diferentes **métodos de diagnósticos imagenológicos**, como por ejemplo: Las cefalometrías, el ultrasonido craneal, el ultrasonido craneal, la ecografía y la tomografía computarizada. Que serán explicadas una a una a continuación.

La **cefalometría** es empleada en ortodoncia y en la cirugía maxilofacial, donde se evidencia las relaciones horizontales y verticales de los componentes funcionales de la cara. Se debe realizar a partir de la colocación de puntos anatómicos significativos y la medición de estas para luego ser comparadas con la normalidad. (Olmos et at.,2009)

Para el diagnóstico se utiliza como método imagenológico, a partir de radiografías de perfil. Las cefalometrías permiten el diagnóstico de malformaciones faciales, cráneo-maxilo-mandibulares y alteraciones dentarias asociadas a la posición de los maxilares. Gracias a la cefalometría se puede evaluar no solo los tejidos duros, sino por el contrario también permite realizar un estudio de los tejidos blandos.(Nunes et al., 2015)

El **ultrasonido craneal o ecografía craneal**, es una herramienta usada hoy en dia para el seguimiento y diagnóstico de procesos vasculares y anomalías en el recién nacido. Se

conforman de un ecógrafo el cual contiene un procesador que envía impulsos eléctricos convirtiendo esto en ondas mecánicas, con el fin de que las ondas del ultrasonido pasen el organismo, se utiliza un interfaz que es un gel donde se propagan, son atenuadas y rebotan según las estructuras que atraviesan. (Ustáriz et al.,2013)

Es un tipo de imagen alternativa que ofrece excelentes imágenes de estructuras superficiales con el potencial de confirmar o excluir la fusión de suturas craneales, al tiempo que evita la exposición a la radiación ionizante en bebés. (Alizadeh et al.,2013)

La **ecografía** es un método no invasivo, de bajo costo y segura, es una alternativa aceptable. La precisión diagnóstica de la ecografía no está establecida, incluso se puede utilizar para el diagnóstico prenatal de la craneosinostosis. En los casos en que las fontanelas están abiertas, la ecografía también puede revelar información confiable sobre las estructuras cerebrales. (Alizadeh et al.,2013)

La tomografía computarizada (TC), es un estudio de rayos X que proporcionan imágenes axiales, con la que se obtienen imágenes tridimensionales de cualquier zona anatómica. El principio de este método es medir la transmisión de los rayos X a través del paciente en un gran número de proyecciones, este se obtiene mediante la acción combinada del tubo de rayos X rotando alrededor del paciente. (Calzado et at.,2010)

La tomografía computarizada, permite obtener óptimas imágenes de alta definición de las estructuras óseas y esto proporciona así una guía invaluable como herramienta de diagnóstico para reconocer el tipo de malformación y en la planificación para la corrección quirúrgica. (Branson et al., 2011)

En la actualidad gracias a los avances en biología molecular y **genética médica**, se conoce el papel fundamental de múltiples moléculas en la morfogénesis craneofacial. Las malformaciones craneofaciales tienen un importante factor genético para su desarrollo, por tal razón las pruebas genéticas han sido conocidas como el Gold Standard para el diagnóstico de las mismas.

Tabla 4. Pruebas genéticas Tabla elaborada por Gómez –Fonseca et al., 2020		
Pruebas genéticas	**Definición**	**Autores**
FISH (hibridación *in situ* por fluorescencia)	Esta técnica presenta alta sensibilidad y especificidad, posibilitando así el análisis de células, tanto en metafase como en interfase. Además, permite el análisis de un gran número de células de forma rápida y la identificación de cambios estructurales.	(Lavaut et at.,2016)
Microarreglos cromosómicos	Consiste en múltiples fragmentos de ADN complementario adheridos a un soporte físico concreto y agrupado de manera ordenada según su función. Sirve para determinar la expresión genética completa de un tejido en un momento determinado.	(Vallin et at.,2007)
MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification)	Es una prueba apropiada en el diagnóstico prenatal, basado en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), de cuantificación relativa del número de copias normales y anormales de ácido desoxirribonucleico (ADN) de hasta 40 secuencias genómicas diferentes.	(Estrada et at.,2012)
Amniocentesis genética	Se realiza a partir de las 16 semanas de gestación y con el líquido amniótico se pueden realizar estudios cromosómicos, bioquímicos, moleculares o microbiológicos.	(Parra et at., 2014)
PCR amplificado	Es la amplificación selectiva de ADN o ARN utilizando la reacción en cadena de la polimerasa. Permite la generación de muchos millones de copias de ADN utilizando ciclos de calentamiento y enfriamiento	(Henke et at.,1997)

Es fundamental el uso del **mapeo genético** para el diagnóstico de las malformaciones y de enfermedades, este consiste en proporcionar un enfoque para identificar genes y procesos biológicos subyacentes a cualquier rasgo influenciado por la herencia. El mapa se basa en el concepto de ligamiento, el cual significa que cuanto más cerca estén dos genes en el cromosoma, mayor será la probabilidad de que se heredan juntos. (Altshuler et at.,2008)

El desarrollo de la citogenética molecular a través de la hibridación *in situ* por fluorescencia **(FISH)** como medio diagnóstico, se convirtió en un avance importante puesto que esta técnica presenta alta sensibilidad y especificidad, posibilitando así el análisis de células, tanto en metafase como en interfase. Además, permite el análisis de un gran número de células de forma rápida y la identificación de cambios estructurales. (Lavaut et at.,2016)

Los **microarreglos cromosómicos,** consiste en múltiples fragmentos de ADN complementario adheridos a un soporte físico concreto y agrupados de manera ordenada según su función. Sirve para determinar la expresión genética completa de un tejido en un momento determinado. (Vallin et at.,2007)

El **MLPA** (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) es una prueba apropiada en el diagnóstico prenatal, basado en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), de cuantificación relativa del número de copias normales y anormales de ácido desoxirribonucleico (ADN) de hasta 40 secuencias genómicas diferentes. Su uso se ha difundido tanto en la investigación como en el diagnóstico clínico. (Estrada et at.,2012)

La **amniocentesis genética** es un procedimiento diagnóstico prenatal invasivo. Consiste en la introducción de una aguja espinal a través de la pared abdominal, la pared uterina y la cavidad amniótica bajo guía ecográfica continua, de forma que se pueda aspirar una muestra del líquido amniótico y que contiene células de origen fetal, se realiza a partir de las 16 semanas de gestación y con el líquido amniótico se pueden realizar estudios cromosómicos, bioquímicos, moleculares o microbiológicos. (Parra et at., 2014)

Tabla 5. Métodos diagnósticos genéticos para malformaciones craneofaciales
Tabla elaborada por Gómez –Fonseca et al., 2020

Malformación craneofacial	Alteración genética	Método diagnóstico	Autores
Fisuras de cara y cráneo	Los genes más reportados son: ● 1q32 del gen (IRF6) ● 2p13 (TGFA) ● 4p16 (MSX1) ● 6p23-25 ● 14q24 (TGFB3) ● 17q21 (RARA) ● 19q13 (BCL3, TGFB1) ● MTHFR ● TBX22 ● NAT1 ● NOS3, 22q11.2	• FISH, permite detectar las deleciones de algunos genes. • Microarreglos cromosómicos. • MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification)	McDonald e et al., 1999
Microsomia hemifacial (Disostosis)	• Componente genético autosómico dominante asociado al cromosoma 14. • Un componente autosómico recesivo y alteraciones cromosómicas, principalmente en los cromosomas 5	• Estudio de ligamiento, para detección del gen goosecoide. • Análisis molecular de los genes TCOF1, SALL1, CHD7, y EYA1.	Su et al., 2007 Kosaki et al., 2007

Tabla 5. Métodos diagnósticos genéticos para malformaciones craneofaciales Tabla elaborada por Gómez –Fonseca et al., 2020			
Malformación craneofacial	**Alteración genética**	**Método diagnóstico**	**Autores**
	• (deleción de 5p), 18 (trisomía) y 22 (deleción de 22q11.2		
Síndrome de Treacher Collins (Disostosis)	• Trastorno autosòmico dominante. • Mutación del gen TCOF1, donde se codifica la proteína treacle	• PCR amplificado	Edwards, et al., 1999
Síndrome de Nager (Disostosis)	• Transmisión autosómica dominante y se ve afectado el locus del gen 9p22.1-q32.	• Amplificacion completa del PCR , de los exones del gen SF3B4.	IVAMI
Encefalocele	• Herencia autosòmica dominante • Tambièn puede ser autosòmico recesivo.	• Alfa fetoproteìna, se realiza durante las semanas 15-20 de gestaciòn. Se estudian los genes S75,1. E 97,7.	Wang et al., 2009
Craneosinostosis	• Asociadas a los genes que codifican la expresiòn del gen FGFR.	• Amniocentesis genética, se utiliza principalmente en la etapa prenatal.	Padilla et al., 2015
Síndrome de Crouzon	• Gen FGFR2 en el cromosoma 10q26	• Pruebas de genética molecular de los genes FGFR1, FGFR2 y FGFR3	Díaz et al.,2016
Síndrome de Apert	• Autosómico dominante • Gen F6FR2 • Gen P253R • Gen S252W	• Estudio genético a partir de ADN de tejido fetal del exón 7 del gen FGFR2	Pi et al., 2013

Tabla 5. Métodos diagnósticos genéticos para malformaciones craneofaciales Tabla elaborada por Gómez –Fonseca et al., 2020			
Malformación craneofacial	**Alteración genética**	**Método diagnóstico**	**Autores**
Síndrome de Pfeiffer	• FGFR 1 (cromosoma 8p11.2-p11) • FGFR 2 (cromosoma 10q26)	• Pruebas genéticas de biología molecular, donde será identificada la mutación en uno de los genes causales, FGFR1 o FGFR2.	Quezada et al., 2017
Síndrome de Saethre-Chotzen	• Gen TWIST1	• Pruebas realizadas en IVAMI	Santana et al., 2017
Síndrome de Down	• Trisomía del cromosoma 21	• Cariotipo (FISH, MLPA o Hibridación genómica comparativa)	Fandiño et at., 2016

Actualmente se han estado desarrollando **softwares** para conseguir un diagnóstico facial y óseo más preciso, económico y rápido de las malformaciones craneofaciales, unas nos. Estos funcionan gracias al desarrollo de la Inteligencia Artificial, de la cual se hablará más adelante.

Para los **medios diagnósticos digitales faciales** se encuentran: Face2Gene, ultrasonido 3D y Platypus. Estas tienen como función el reconocimiento facial.

El **Face2Gene**, es un grupo de aplicaciones que ayudan a los clínicos en la evaluación de los dismorfismos craneofaciales y su diagnóstico, compara las formas faciales de un paciente con su base de datos para una posible asociación del síndrome genético. Este sistema ha mejorado al agregar más fotos de las mismas enfermedades entre diferentes etnias a la base de datos. Face2Gene actualmente puede comparar una foto bidimensional (2D) con aproximadamente 300 modelos diferentes de fenotipos sindrómicos. (Vorravanpreecha et al., 2018)

De igual manera, el Face2Gene compara la forma facial del paciente, con la base de datos para conseguir las posibilidades de síndromes. Esta herramienta es un recurso suplementario para el clínico, cuando hay sospecha de alteraciones genéticas. Se ha demostrado que este software es mejor para proveer un diagnóstico que los clínicos, pero sin embargo aún hace

falta desarrollarlo más porque factores como la edad, el sexo y el origen étnico genera alteración en los parámetros analíticos de la aplicación. (Gurovich et al., 2018)

La aplicación Face2Gene comenzó solo con imágenes de población caucásica, pero ha comenzado a ser alimentada con información de otras etnias, como es el caso de la asiática. Actualmente cuenta con el diagnóstico de 300 modelos fenotípicos de síndromes, el análisis comienza con fotografías 2D del rostro del paciente, este se realiza con diferentes longitudes, ángulos y ratios. La imagen es recortada en la región facial y a partir de vectores que buscan coincidencia con la base de datos de la aplicación. (Gurovich et al., 2018)

En un estudio de Vorravanpreecha [2018] sobre la aplicación de Face2Gene en población de Tailandia con síndrome de Down, se encontró que tiene una sensibilidad del 100%. La principal desventaja de esta aplicación es la incapacidad de diagnosticar a un paciente como "normal", por tal razón solo se puede utilizar en malformaciones craneofaciales sindrómicas. (Vorravanpreecha, 2018)

El **ultrasonido 3D** es un método diagnóstico utilizado durante el embarazo, este ha demostrado ser más efectivo que el ultrasonido convencional, debido a que tiene mayor sensibilidad y permite obtener una imagen más real de la cara. Además junto a otros exámenes imagenológicos se puede llegar a realizar una reconstrucción 3D a partir de sistemas especializados y de esta manera determinar el comportamiento de la malformación y realizar un planeamiento prequirúrgico más eficaz. (Palafox et al., 2011)

Platypus (Program Listing AbnormaliTY on Prenatal UltraSound) es un software que fue diseñado para facilitar el diagnóstico físico de anormalidades fetales, fue diseñado por una empresa de Ottawa, Canadá. Para alimentar su base de datos se han tomado imágenes de ultrasonidos alrededor del mundo, y ya han sido descritas más de 400 alteraciones, para este fin se han unido 44 centros médicos en todo el mundo. Para su uso el especialista solo debe introducir la imagen sospechosa al sistema junto con la descripción y Platypus le arrojará una serie de diagnósticos posibles, posteriormente podrá hacer click sobre cada uno y se desplegará una ventana que tendrá información como: diagnósticos diferenciales, características sonográficas, imágenes fijas y en tiempo real, síndromes asociados y referencias en la literatura. (Spurgeon, 1996)

Para **las imágenes diagnósticas óseas** se encuentran: **VoXim** es un software de diagnóstico a partir de imágenes 3D, este fue diseñado por la empresa VS-Solutions AG de Alemania. Este software sirve para el procesamiento de los datos de las tomografías computarizadas y permite tomar medidas 3D. Con este software se han tomado medidas como la densidad y el volumen de los huesos constituyentes de cara y cráneo. Se ha demostrado que los software de análisis de datos 3D son muy útiles en el diagnóstico diferencial de las malformaciones craneofaciales, además de ser una excelente herramienta para la planeación quirúrgica. Este software también ha demostrado ser eficaz para el diagnóstico ortodóntico, en casos de desórdenes en la erupción de los permanentes. Otra de las ventajas que tiene es que le permite al especialista tomar una decisión de tratamiento menos invasiva. (Ioana et al., 2009)

Para los **medios diagnósticos digitales faciales y óseos** se encuentran: 3dMD y 3DMA . Están encargados de la reconstrucción de las estructuras de la cara y cráneo.

El sistema **3dMD**, se basa en la combinación de estereofotogrametría y luz estructurada, está conectada a una computadora personal de escritorio donde el conjunto de datos capturados se guarda. Este sistema se basa en la antropometría, que consiste en la medición de las estructuras del cuerpo, en el caso de cara y cráneo estas medidas son muy variables y por tal razón se diseñó un sistema que genera imágenes en 3D. Esta plataforma provee una buena representación digital de la realidad clínica del paciente. (Heinz-Theo et al., 2010)

Los errores de diagnóstico cometidos con el sistema 3dMD son estadísticamente insignificantes. Aún es necesario un mayor desarrollo de las cámaras para reducir los errores en las áreas de la hendidura y la nariz, aunque también se podría solucionar utilizando más cámaras capaces de tomar las imágenes desde diferentes ángulos. También es necesario que la interfaz de este software sea modificada para que su uso sea más sencillo y su rendimiento sea mayor. (Heinz-Theo et al., 2010)

El software **3DMA** es una metodología tridimensional que, a partir del diagnóstico de las malformaciones craneofaciales, permite la planeación del tratamiento quirúrgico. Este trabaja a partir de tomografías computarizadas, lo que le permite ser más precisa. Este programa tiene entre sus ventajas el volver más económicos los tratamientos quirúrgicos de las malformaciones craneofaciales. Con este software se realiza una reconstrucción de las

estructuras de rostro y cráneo, puede ser usado en pacientes de todas las edades. (Pelo et al., 2006)

Todos los Software anteriormente mencionados tienen en común el uso de la tecnología de Inteligencia artificial. La inteligencia artificial es una rama de la informática capaz de analizar datos médicos complejos. Su potencial para explotar una relación significativa en un conjunto de datos se puede utilizar en el diagnóstico, el tratamiento y la predicción de resultados en muchos escenarios clínicos. (Ramesh et al., 2004)

Con las innovaciones de ingeniería en dispositivos médicos, han surgido demandas de estrategias más integrales y coherentes para abordar las preguntas más fundamentales en la atención médica y la medicina. Teoría, métodos y modelos de inteligencia artificial (IA) están cambiando el panorama de la atención médica en entornos clínicos y comunitarios y, ya han mostrado resultados prometedores en múltiples aplicaciones en el cuidado de la salud, incluidos sistemas integrados de información de salud, educación del paciente, geocodificación de datos de salud, redes sociales análisis, vigilancia epidémica y sindrómica, modelado predictivo y soporte de decisiones, salud móvil e imágenes médicas. Health Intelligence utiliza herramientas y métodos, desde inteligencia artificial y ciencia de datos hasta brindar mejores conocimientos, reducir el desperdicio y el tiempo de espera, y aumentar la velocidad, la eficiencia del servicio, el nivel de precisión y la productividad en cuidado de la salud y medicina. (Shaban-Nejad et al., 2018)

La Inteligencia Artificial fue un término acuñado por primera vez por Alan Turing en 1950, en un artículo llamado ¨Computing machinery and intelligence¨, en este argumentaba que si una máquina puede actuar como un humano es inteligente. En este mismo texto propuso el Test de Turing, para poder determinar si una máquina es inteligente o no. Para determinar la inteligencia un ser humano debe comunicarse con una entidad (humano o máquina inteligente) que se encuentre en una habitación contigua a través de una terminal informática, si después de la conversación la persona no es capaz de determinar si habló con un humano o una máquina, se considera inteligencia artificial. (García, 2012)

Las máquinas inteligentes tienen que ser capaces de identificar el lenguaje natural que usan los seres humanos. El habla se considera una inteligencia superior, y una máquina para poder

entenderla necesita el análisis morfológico, sintáctico, semántico y contextual de la información. (García, 2012)

La Inteligencia Artificial es dotada con razonamiento automático, para que de esta manera sea capaz de llegar a conclusiones a partir de algunas premisas. Otra virtud importante en la inteligencia artificial es el aprendizaje automático, porque una máquina debe ser capaz de aprender para adaptarse al medio. Las líneas de investigación actuales están trabajando en el aprendizaje de la máquina a partir de la repetición. (García, 2012)

Para que las máquinas logren almacenar y seleccionar la información más relevante se necesita de la representación de conocimiento, de este modo es capaz de inferir y utilizar la información en un momento determinado, consiguiendo así que actúe de manera autónoma. Los sistemas deben tener visión artificial, lo que les permite el reconocimiento del entorno que los rodea a partir de imágenes. (García, 2012)

Sus usos en la medicina cada día son más avanzados gracias a que permiten un diagnóstico más acertado y eficaz que cualquier otro método diagnóstico, algunos sistemas que hacen uso de la inteligencia artificial para el diagnóstico de anomalías son:

Cliniface, es un centro de análisis facial en 3D que permite la colaboración con médicos, investigadores y científicos informáticos para avanzar en la comprensión de las características faciales y su relación con enfermedades raras y otras afecciones. La plataforma Cliniface es una herramienta de análisis facial en 3D que se puede utilizar para ayudar al diagnóstico clínico, el cribado, el control del tratamiento médico (medicamentos), los ensayos clínicos y la planificación quirúrgica. (Fievez, 2018)

Su aplicación está dirigida principalmente a médicos profesionales que buscan aprovechar las imágenes faciales en 3D para explorar la riqueza de la superficie facial para visualizar, identificar y comunicar señales de relevancia sindrómica o quirúrgica. (Fievez, 2018)

Gestalt, es una de las tecnologías de fenotipos de próxima generación utilizadas en la aplicación Face2Gene para resaltar fenotipos de miles de enfermedades y millones de variaciones genéticas. Esta tecnología mejora significativamente el proceso de

reconocimiento de síndromes genéticos al permitir el reconocimiento robusto de cientos de síndromes. Está comprobado que ayuda en el entorno clínico al ofrecer ideas significativas para un gran número de síndromes, basados en el análisis profundo de las imágenes faciales del paciente. También hay hallazgos iniciales de que la tecnología puede ser utilizada para complementar la secuenciación de próxima generación (NGS) pruebas moleculares basadas en inferir variantes genéticas causales de secuenciación de datos. (Gurovich, 2019)

DeepGestalt está capacitado actualmente con más de 26,000 casos de pacientes de una base de datos de fenotipo-genotipo en rápido crecimiento, que consta de decenas de miles de casos clínicos validados, seleccionados a través de una plataforma dirigida por la comunidad. DeepGestalt actualmente logra un 91% de precisión de top 10 en la identificación de más de 215 síndromes genéticos diferentes y ha superado a los expertos clínicos en tres experimentos separados. . (Gurovich, 2019)

3. OBJETIVOS.

Objetivo general

A partir de la evidencia establecer el estado de desarrollo de softwares con inteligencia artificial [IA] para el diagnóstico de malformaciones craneofaciales.

Objetivos específicos

A partir de la evidencia científica:

- Definir qué es inteligencia artificial, describir su funcionamiento y los tipos de inteligencia artificial que existen.
- Identificar y describir cómo ha sido el uso y aplicación de la IA como herramienta diagnóstica en las áreas de la salud.
- Identificar y describir los diferentes softwares o desarrollos en IA usados para el diagnóstico en malformaciones craneofaciales, sus parámetros diagnósticos, en cuales malformaciones craneofaciales han sido validados, sus alcances y limitaciones.

7. METODOLOGÍA:

1. **Tipo de estudio:** Revisión temática.
2. **Metodología para el desarrollo de la revisión**

Pregunta orientadora: Se establece la pregunta cual se orienta la revisión y es la que revisión pretende responder:

¿Cuál es el estado de desarrollo de los softwares con inteligencia artificial para el diagnóstico de malformaciones craneofaciales?

Estructura de la revisión

Teniendo en cuenta la pregunta, se establece la estructura la revisión de acuerdo a las temáticas que se van a desarrollar

- Introducción/objetivo
- Metodología de búsqueda de Información
- Temáticas:
  1. Inteligencia artificial que es, como funciona y tipos de IA existentes
  2. IA como herramienta diagnóstica en las áreas de la salud.
  3. Softwares o desarrollos en IA usados para el diagnóstico en malformaciones craneofaciales, sus parámetros diagnósticos, en cuales malformaciones craneofaciales han sido validados, sus alcances y limitaciones.
- Conclusiones

Búsqueda de información:

a. Selección de palabras claves por temática

Se establecen las variables para cada temática a ser tratada en la revisión a partir de las de las cuales se establecen las palabras claves para poder elaborar estrategias de búsqueda de cada una de las temáticas propuestas: definición de los términos MeSH, DeCS y Sinónimos o términos relacionado para lo cual se diligencia la Tabla 6.

Tabla 6.- SELECCIÓN DE PALABRAS CLAVES POR TEMÁTICA DE REVISIÓN		
Temática	**Inteligencia artificial que es, como funciona y tipos de IA existentes**	
VARIABLE	**PALABRA CLAVES**	
	Palabra clave	Software

Software	Términos [MeSH] inglés	Computer Software
	Términos [DeSC] inglés	Software
	Sinónimos / Términos relacionados	Software Tools Software, Computer Applications Software Engineering
Artificial Intelligence	Palabra clave	Artificial Intelligence
	Términos [MeSH] inglés	Intelligence, Artificial
	Términos [DeSC] inglés	Artificial Intelligence
	Sinónimos / Términos relacionados	Computational Intelligence Machine Intelligence AI Computer Reasoning System, Computer Vision Acquisition, Knowledge (Computer) Knowledge Representation (Computer)

b. Estructuración de estrategia de búsqueda por temática

A partir de la tabla 2 se seleccionan las palabras claves más pertinentes para estructurar los algoritmos de las estrategias de búsqueda por temática y se diligencia en la tabla 7

Tabla 7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	
Temática	**Inteligencia artificial que es, como funciona y tipos de IA existentes**
#1	Software **OR** Computer Software **OR** Software Tools **OR** Software, Computer Applications **OR** Software Engineering
#2	Artificial Intelligence **OR** Intelligence, Artificial **OR** Artificial Intelligence **OR** Computational Intelligence **OR** Machine Intelligence **OR** AI **OR** Computer Reasoning **OR** System, Computer Vision **OR** Acquisition, Knowledge (Computer) **OR** Knowledge Representation (Computer)
#3	**#1 AND #2** (Software OR Computer Software OR Software Tools OR Software, Computer Applications OR Software Engineering) **AND (**Artificial Intelligence OR Intelligence, Artificial OR Artificial Intelligence OR Computational Intelligence OR Machine Intelligence OR AI OR Computer Reasoning OR System, Computer Vision OR Acquisition, Knowledge (Computer) OR Knowledge Representation (Computer))

c. Resultados de aplicación de estrategia de búsqueda por temática en bases de datos (Pubmed -Embase)

Se aplica la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos y se registran los resultados en la tabla 8 en la que hay un ejemplo

Tabla 8. Resultados aplicación de Estrategia de búsqueda por Temática GOOGLE SCHOLAR Sort by: best match Fecha:			
Temática	**Inteligencia artificial que es, como funciona y tipos de IA existentes**		
Búsqueda	**Algoritmos**	**Cantidad de artículos encontrados**	**Cantidad seleccionada por Título/ abstract**

#1	Software **OR** Computer Software **OR** Software Tools **OR** Software, Computer Applications **OR** Software Engineering	4.220.000	
#2	Artificial Intelligence **OR** Intelligence, Artificial **OR** Artificial Intelligence **OR** Computational Intelligence **OR** Machine Intelligence **OR** AI **OR** Computer Reasoning **OR** System, Computer Vision **OR** Acquisition, Knowledge (Computer) **OR** Knowledge Representation (Computer)	676.000	
#3	**#1 AND #2** (Software OR Computer Software OR Software Tools OR Software, Computer Applications OR Software Engineering) **AND (**Artificial Intelligence OR Intelligence, Artificial OR Artificial Intelligence OR Computational Intelligence OR Machine Intelligence OR AI OR Computer Reasoning OR System, Computer Vision OR Acquisition, Knowledge (Computer) OR Knowledge Representation (Computer))	140	70

d. Preselección de artículos por temática

Los artículos encontrados y preseleccionados por título o abstract se registran en la siguiente tabla. ***(Tabla 9)***

Tabla 9. Preselección de artículos por temática	
TEMÁTICA	**Inteligencia artificial que es, como funciona y tipos de IA existentes**
BASE DE DATOS	**GOOGLE SCHOOLAR**
ALGORITMO FINAL	((Software OR Computer Software OR Software Tools OR Software, Computer Applications OR Software Engineering) **AND (**Artificial Intelligence OR Intelligence, Artificial OR Artificial Intelligence OR Computational Intelligence OR Machine Intelligence OR AI OR Computer Reasoning OR System, Computer Vision OR Acquisition, Knowledge (Computer) OR Knowledge Representation (Computer)))
Artículos preseleccionados Referencia -estilo Vancouver y abstract	
Perkusich M, Chaves e Silva L, Costa A, Ramos F, Saraiva R, Freire A, Dilorenzo E, Dantas E, Santos D, Gorgônio K, Almeida H, Perkusich A. Intelligent software engineering in the context of agile software development: A systematic literature review. Inf Softw Technol. 2020;119: 106241. *CONTEXT*: Intelligent Software Engineering (ISE) refers to the application of intelligent techniques to software engineering. We define an "intelligent technique" as a technique that explores data (from digital artifacts or domain experts) for knowledge discovery, reasoning, learning, planning, natural language processing, perception or supporting decision-making. *OBJECTIVE*: The purpose of this study is to synthesize and analyze the state of the art of the field of applying intelligent techniques to Agile Software Development (ASD). Furthermore, we assess its maturity and identify adoption risks. *METHOD*: Using a systematic literature review, we identified 104 primary studies, resulting in 93 unique studies. *RESULTS*: We identified that there is a positive trend in the number of studies applying intelligent techniques to ASD. Also, we determined that reasoning under uncertainty (mainly, Bayesian network), search-based solutions, and machine learning are the most popular intelligent techniques in the context of ASD. In terms of purposes, the most popular ones are effort estimation, requirements prioritization, resource allocation, requirements selection, and requirements management. Furthermore, we discovered that the primary goal of applying intelligent techniques is to support decision making. As a consequence, the adoption risks in terms of the safety of the current solutions are low. Finally, we highlight the trend of using explainable intelligent techniques.	

CONCLUSION: Overall, although the topic area is up-and-coming, for many areas of application, it is still in its infancy. So, this means that there is a need for more empirical studies, and there are a plethora of new opportunities for researchers.

Jain P. Interaction between software engineering and artificial intelligence- a review. Int J Eng Comput Sci. 2011; 3(12):3774-9.

Abstract-Software engineering and artificial intelligence is the two field of the computer science. During the last decades, the disciplines of Artificial Intelligence and Software Engineering have developed separately without the much exchange of research outcomes. However, both fields of computer science have different characteristics, benefits and limitations. This statement opens many possibilities and ideas for research. One idea is that the researcher applies the available methods, tools and techniques of Artificial Intelligence to Software Engineering and Software Engineering to Artificial Intelligence in a manner that good things, feature, characteristic and advantages of the both fields is taken up, and the limitations will reduces. During applicability, an intersection area is found between AI and SE, which forms the relation between AI and SE. The work in this paper discusses the factor that come while communicating between AI and SE such as Communication, objective, Problem and reasons for adopting. This work explores the framework of interaction on which both fields are communicate with each other. This framework has four major classes of interaction such as software support environment, AI tools and techniques in conventional software, Use of conventional software technology and Methodological considerations. This paper introduces the relation between AI and SE, and various techniques evolved while merging.

Rech J, Althoff K. Artificial Intelligence and Software Engineering: Status and Future Trends.IJISTA. 2004; 3: 5-11

Abstract:
The disciplines of Artificial Intelligence and Software Engineering have many commonalities. Both deal with modeling real world objects from the real world like business processes, expert knowledge, or process models. This article gives a short overview about these disciplines and describes some current research topics against the background of common points of contact.

Li B, Hou B, Yu W, Lu X, Yang C. Applications of artificial intelligence in intelligent manufacturing: a review. Frontiers Inf Technol Electronic Eng. 2017;18: 86–96

Based on research into the applications of artificial intelligence (AI) technology in the manufacturing industry in recent years, we analyze the rapid development of core technologies in the new era of 'Internet plus AI', which is triggering a great change in the models, means, and ecosystems of the manufacturing industry, as well as in the development of AI. We then propose new models, means, and forms of intelligent manufacturing, intelligent manufacturing system architecture, and intelligent manufacturing technology system, based on the integration of AI technology with information communications, manufacturing, and related product technology. Moreover, from the perspectives of intelligent manufacturing application technology, industry, and application demonstration, the current development in intelligent manufacturing is discussed. Finally, suggestions for the application of AI in intelligent manufacturing in China are presented.

Haenlein M, Kaplan A. A brief history of artificial intelligence: on the past, present, and future of artificial intelligence. Calif Manage Rev. 2019;61(4):5-14.

SUMMARY:
This introduction to this special issue discusses artificial intelligence (AI), commonly defined as "a system's ability to interpret external data correctly, to learn from such data, and to use those learnings to achieve specific goals and tasks through flexible adaptation." It summarizes seven articles published in this special issue that present a wide variety of perspectives on AI, authored by several of the world's leading experts and specialists in AI. It concludes by offering a comprehensive outlook on the future of AI, drawing on micro-, meso-, and macro-perspectives.
Keywords: artificial intelligence, big data, regulation, strategy, machine-based learning

Feldt R, Gomes de Oliveira N, Torkar R. Ways of applying artificial intelligence in software engineering. RAISE network. 2018:35-41

Abstract: As Artificial Intelligence (AI) techniques become more powerful and easier to use they are increasingly deployed as key components of modern software systems. While this enables new functionality and often allows better adaptation to user needs it also creates additional problems for software engineers and exposes companies to new risks. Some work has been done to better understand the interaction between Software Engineering and AI but we lack methods to classify ways of applying AI in software systems and to analyse and understand the risks this poses. Only by doing so can we devise tools and solutions to help mitigate them. This paper presents the AI in SE Application Levels (AI-SEAL) taxonomy that categorises applications according to their point of application, the type of AI technology used and

the automation level allowed. We show the usefulness of this taxonomy by classifying 15 papers from previous editions of the RAISE workshop. Results show that the taxonomy allows classification of distinct AI applications and provides insights concerning the risks associated with them. We argue that this will be important for companies in deciding how to apply AI in their software applications and to create strategies for its use.

e. Selección final de artículos por temática

Los artículos preseleccionados se obtuvieron en texto completo y se les aplicaron los siguientes criterios de selección:

- Se seleccionarán todos los artículos publicados sin restricción en tiempo, idioma y período de publicación.
- Se seleccionarán estudios clínicos e in vitro.
- Se aplicaron las estrategias de búsqueda en la base de datos de PubMed y Google Scholar.

A partir de los artículos preseleccionados, la dirección del trabajo seleccionó mediante la estrategia del semáforo los artículos más relevantes y pertinentes para el desarrollo de este punto temático (**verde:** aprobado- debe buscarse en texto completo; **amarillo**: podría servir descargarlo y sobre articulo completo se define; **rojo:** descartarlo y no descargarlo) – en la tabla 5 se registraron los resaltados en verde y amarillo. (Tabla 10)

TABLA 10. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS POR TEMÁTICA.	
TEMÁTICA	**Inteligencia artificial que es, como funciona y tipos de IA existentes**
1. Barenkamp M, Rebstadt J, Thomas O. Applications of AI in classical software engineering. Al Perspectives. 2020; 2(1): 1-15 2. Buchanan BG. A (Very) Brief History of Artificial Intelligence. AAAI. 2005; 26(4):53-60 3. Feldt R, Gomes de Oliveira N, Torkar R. Ways of applying artificial intelligence in software engineering. RAISE network. 2018:35-41Ford L. Artificial intelligence and software engineering: a tutorial introduction to their relationship. Artif Intell Rev.2004; 1 (4) :255–273. 4. Haenlein M, Kaplan A. A brief history of artificial intelligence: on the past, present, and future of artificial intelligence. Calif Manage Rev. 2019;61(4):5-14. 5. Jain P. Interaction between software engineering and artificial intelligence- a review. Int J Eng Comput Sci. 2011; 3(12):3774-9. 6. Kaplan A, Haenlein M. Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence. Business Horizons.2018; 62(1): 15-25. 7. Kaplan A, Haenlein M. Rulers of the world, unite! The challenges and opportunities of artificial intelligence. Business Horizons.2020; 63(1), 37-50.	

8. Li B, Hou B, Yu W, Lu X, Yang C. Applications of artificial intelligence in intelligent manufacturing: a review. Frontiers Inf Technol Electronic Eng. 2017;18: 86–96
9. Partridge D. Artificial intelligence and software engineering: a survey of possibilities. Inf and Soft Techn. 1988; 30 (3): 146–152.
10. Perkusich M, Chaves e Silva L, Costa A, Ramos F, Saraiva R, Freire A, Dilorenzo E, Dantas E, Santos D, Gorgônio K, Almeida H, Perkusich A. Intelligent software engineering in the context of agile software development: A systematic literature review. Inf Softw Technol. 2020;119: 106241.
11. Rech J, Althoff K. Artificial Intelligence and Software Engineering: Status and Future Trends. IJISTA. 2004; 3: 5-11
12. Wachsmuth S, Wrede S, Hanheide M. Coordinating interactive vision behaviors for cognitive assistance. Comput Vis Image Und. 2007; 8(1-2)135-49.
13. Xie T. Intelligent software engineering: Synergy between ai and software 695 engineering, in: X. Feng, M. M¨uller-Olm, Z. Yang (Eds.), Dependable Software Engineering. Theories, Tools, and Applications, Springer International Publishing, Cham, 2018: 3–7 .

4. Proceso de extracción de información de artículos por temática

A cada artículo se le extrajeron los datos y la información pertinente fue consignada en fichas bibliográficas específicas para cada temática. Esto con el fin de sustraer de manera organizada la información y facilitar la redacción del artículo final- evitando el plagio.

Información a extraer temática 1

HISTORIA: En esta ficha bibliográfica se consignará la siguiente información: Referencia del artículo, país/origen, objetivo del estudio, tipo de estudio, periodo comprendido, campos de desarrollo tratados en el artículo, descripción del proceso de desarrollo de cada uno de los campos y las conclusiones.

Aplicaciones generales: En esta ficha bibliográfica se consignará la siguiente información: Referencia del artículo, origen/país, objetivo de estudio, tipo de inteligencia artificial (descripción de desarrollo), marca comercial, campo de aplicación, avances/alcances, ventajas, limitaciones, conclusiones.

Información a extraer temática 2

La información que se consignó en esta temáticafue: Referencia del artículo, origen/país, objetivo de estudio, tipo de inteligencia artificial (descripción de desarrollo), marca comercial (nombre del software), campo de aplicación en salud,

patología, Aplicación clínica (terapéutica, pronóstico o diagnóstica), avances /alcances, ventajas, limitaciones, estudio de consideraciones bioéticas y conclusiones.

Información a extraer temática 3

La información que se consignó en esta temática fue: Referencia del artículo, origen/país, objetivo de estudio, tipo de inteligencia artificial (descripción de desarrollo), marca comercial (nombre del software), campo de aplicación en salud, patología, Aplicación clínica (terapéutica, pronóstico o diagnóstica), avances /alcances, ventajas, limitaciones, estudio de consideraciones bioéticas y conclusiones.

5. CONSIDERACIONES EN PROPIEDAD INTELECTUAL

"Las denominadas redes digitales, fruto de la combinación de la informática y las telecomunicaciones, no sólo son una novedosa herramienta para la transmisión de datos e información, sino que marcaron el inicio de una nueva sociedad, la denominada sociedad de la información, lo que está causando alteraciones en las relaciones económicas, políticas, sociales y culturales, y está incidiendo definitivamente en el desarrollo de las naciones: "estas superautopistas de la información -o más exactamente, redes de inteligencia distribuida- permitirán compartir la información, conectar y comunicar a la comunidad global…la Infraestructura Global de la Información es el prerrequisito esencial para el desarrollo sostenido". (Torres, 2001)

"La tecnología digital que permite la transmisión de información a costos más bajos y de manera más veloz, comparados con los medios tradicionales, hace posible la comunicación interactiva entre millones de usuarios conectados a la red. En razón a que gran parte de la información que circula a través de las redes digitales, está constituida por obras protegidas por el derecho de autor, la comunidad internacional ha volcado su atención sobre las adecuaciones que debe emprender el derecho de autor, de manera que sea el sistema apto para responder a los desafíos que las tecnologías de la comunicación y la información le han planteado, con el fin de garantizar la libre circulación de bienes culturales, su divulgación y acceso, y a la vez, asegurar a los autores y demás titulares de derechos una protección adecuada a sus obras y a las inversiones en su producción". (Torres, 2001)

"Se hace imperativa una respuesta legislativa, acorde con el marco internacional que al efecto ha establecido el Tratado de la Organización Mundial de la Propiedad intelectual "OMPI" de 1996 sobre Derecho de Autor –TODA- para la adecuada protección de las obras en el entorno digital". (Torres, 2001)

Implicaciones para el derecho de autor de nuevas creaciones y de nuevos derechos

"Todos estos avances de la tecnología digital tienen sus implicaciones para el derecho de autor, que aún no se acaban de conocer con certeza, en razón a la dinámica misma de la tecnología. El libro es quizás uno de los sectores más afectados por las nuevas tecnologías y que ha traído mayores repercusiones para el derecho de autor, en razón a que otros sectores

ya habían experimentado y solucionado los problemas derivados de su divulgación a través de soportes intangibles, mientras que el libro todavía no lo ha hecho". (Torres, 2001)

"Existen los sistemas anti-copia, que justamente impiden copiar una obra; los sistemas de acceso, para garantizar la seguridad y adecuado acceso a la información y a los contenidos protegidos, como la criptografía, la firma digital, el sobre electrónico; los sistemas de marcado y tatuaje, en los que se inscribe cierta información en un código digital, como la marca de agua". (Torres, 2001)

"En relación con este tema, la normativa internacional a través de los Tratados Internet ha establecido la obligación para los Estados miembros de proporcionar protección jurídica adecuada y recursos jurídicos efectivos contra la acción de eludir las medidas tecnológicas efectivas que sean utilizadas por los autores en relación con el ejercicio de sus derechos en virtud del presente Tratado o del Convenio de Berna y que, respecto de sus obras, restrinjan actos que no estén autorizados por los autores concernidos o permitidos por la Ley". (Torres, 2001)

"En este propósito de garantizar una efectiva protección de las obras en el entorno digital, la gestión colectiva de derechos de autor adecuada a este mundo digital podrá, mediante la aplicación de dispositivos de identificación y rastreo de obras, controlar su uso de las obras a través de las transmisiones digitales". (Torres, 2001)

"El derecho de autor, como derecho de propiedad sui generis, tiene una función social que se ha expresado a través de los casos en que se restringe su ejercicio exclusivo, en aras de alcanzar propósitos de orden educativo, cultural y de información". (Torres, 2001)

"Los casos de libre utilización pretenden crear un equilibrio entre el derecho de autor y el derecho a la cultura, a la educación, a la información, los cuales deben enmarcarse dentro de parámetros internacionales, conocidos como usos honrados, en razón a que su uso masivo a nivel universal causaría graves perjuicios a la producción y comercialización de bienes intelectuales. Estos casos de libre utilización deben ser expresamente establecidos en la ley y son de interpretación restrictiva". (Torres, 2001)

"Esto significa que la libre utilización de obras en el entorno digital con fines de enseñanza y las establecidas para las bibliotecas deberán revisarse para establecer si deben ser ampliadas

en el entorno digital o no, para adecuarse a los parámetros internacionales señalados por el TODA en su artículo 10, según los cuales debe tratarse de casos especiales, que no atenten contra la normal explotación de la obra y no causen un perjuicio injustificado a los intereses del autor. En qué casos la digitalización, el almacenamiento o la transmisión digital de fondos bibliográficos, o de material educativo, está permitida y en qué casos no lo está". (Torres, 2001)

"Desde las técnicas analógicas ya se anotaba que no se justificaba más como caso de restricción al derecho exclusivo del autor. Evidentemente las técnicas digitales agravan la situación puesto que, como lo afirma André Lucas se aumenta la oferta y mejora la calidad, hasta tal punto que es de temer que, gracias a la difusión de las técnicas digitales, al autor no le quede ya nada que explotar, agregamos: si no se controla su explotación a través de los mismos medios tecnológicos que pueden permitir un seguimiento riguroso de la explotación de obras. Mantener la copia privada como libre reproducción no tiene justificación alguna en el ámbito digital, donde tendría un impacto mucho más negativo para la economía, en razón a que su difusión sería muy superior. (Torres, 2001)

6. RESULTADOS

A. Resumen de proceso de búsqueda de información

Se realizó una estrategia de búsqueda de información para cada una de las tres temáticas:

1. **Inteligencia artificial: ¿Qué es?, ¿Cómo funciona? y tipos de IA existentes,** se realizó una búsqueda de artículos bajo los criterios especificados en la tabla 11. Se utilizaron los siguientes términos MeSH Computer Software, Artificial Intelligence los cuales se integraron a la siguiente estrategia de búsqueda: (Software OR Computer Software OR Software Tools OR Software, Computer Applications OR Software Engineering) AND (Artificial Intelligence OR Intelligence, Artificial OR Artificial Intelligence OR Computational Intelligence OR Machine Intelligence OR AI OR Computer Reasoning OR System, Computer Vision OR Acquisition, Knowledge (Computer) OR Knowledge Representation (Computer)). Se obtuvieron 140 resultados de los cuales se eligieron 14 artículos de esta temática debido a su relevancia para el desarrollo de la revisión.

2. **IA como herramienta diagnóstica en las áreas de la salud.**se realizó una búsqueda de artículos bajo los criterios especificados en la tabla 12. Se utilizaron los siguientes términos MeSH Artificial Intelligence, Diagnostic, Medicine los cuales se integraron a la siguiente estrategia de búsqueda:((Medicine OR health OR Medical Specialty OR biomedical knowledge-based systems OR healthcare OR medical devices OR medical software applications) OR (Diagnoses OR Examinations and Diagnoses OR Diagnostic test OR Diagnostic Tests, Routine OR diagnostic)) AND (Artificial Intelligence OR Intelligence, Artificial OR Artificial Intelligence OR Computational Intelligence OR Machine Intelligence OR AI OR Computer Reasoning OR System, Computer Vision OR Acquisition, Knowledge (Computer) OR Knowledge Representation (Computer)). Se obtuvieron 94.269 resultados de los cuales se eligieron 41 artículos de esta temática debido a su relevancia para el desarrollo de la revisión.

3. **Condiciones para la regeneración dental utilizando las células troncales,** se realizó una búsqueda de artículos bajo los criterios especificados en la tabla 13. Se utilizaron los siguientes términos MeSH Craniofacial Abnormalities, Intelligence, Artificial facial recognition, los cuales se integraron a la siguiente estrategia de búsqueda: (genetic disease

OR Congenital dysmorphic syndromes OR Down syndrome OR dysmorphology OR facial dysmorphism OR Craniofacial dysmorphism recognition OR Craniofacial Abnormalities) **AND** (Face2Gene OR Computer-aided Facial Analysis OR Computer-Aided Facial Phenotyping OR DeepGestalt OR Face2Gene CLINIC OR deep learning OR machine learning OR facial images OR facial recognition OR automatic diagnosis OR image processing OR automated facial recognition) Se obtuvieron 20,184 resultados de los cuales se eligieron 28 artículos de esta temática debido a su relevancia para el desarrollo de la revisión.

Estrategias de búsqueda

Tabla 11. Estrategia de búsqueda TEMÁTICA 1

Estrategia de búsqueda	Especificaciones
Base de datos	Google Scholar
Palabras MeSH	Computer Software, Artificial Intelligence
Estrategia final algoritmo	(Software OR Computer Software OR Software Tools OR Software, Computer Applications OR Software Engineering) **AND (**Artificial Intelligence OR Intelligence, Artificial OR Artificial Intelligence OR Computational Intelligence OR Machine Intelligence OR AI OR Computer Reasoning OR System, Computer Vision OR Acquisition, Knowledge (Computer) OR Knowledge Representation (Computer))
Tipos de estudios	Revisiones narrativas y sistemáticas
Idioma	Sólo artículos en inglés
Periodo de publicación	Todos los artículos publicados hasta 2020

Tabla 12. Estrategia de búsqueda TEMÁTICA 2

Estrategia de búsqueda	Especificaciones
Base de datos	Pubmed
Palabras MeSH	Artificial Intelligence, Diagnostic, Medicine
Estrategia final algoritmo	((Medicine OR health OR Medical Specialty OR biomedical knowledge-based systems OR healthcare OR medical devices OR medical software applications) OR (Diagnoses OR Examinations and Diagnoses OR Diagnostic test OR Diagnostic Tests, Routine OR diagnostic)) **AND** (Artificial Intelligence OR Intelligence, Artificial OR Artificial Intelligence OR Computational Intelligence OR Machine Intelligence OR AI OR Computer Reasoning OR System, Computer Vision OR Acquisition, Knowledge (Computer) OR Knowledge Representation (Computer))

Tipos de estudios	estudios experimentales y revisiones sistemáticas
Idioma	Solo articulos en ingles
Periodo de publicación	Todos los artículos publicados hasta 2020

Tabla 13. Estrategia de búsqueda TEMÁTICA 3

Estrategia de búsqueda	Especificaciones
Base de datos	Pubmed
Palabras MeSH	Craniofacial Abnormalities, Intelligence, Artificial facial recognition
Estrategia final algoritmo	(genetic disease OR Congenital dysmorphic syndromes OR Down syndrome OR dysmorphology OR facial dysmorphism OR Craniofacial dysmorphism recognition OR Craniofacial Abnormalities) **AND** (Face2Gene OR Computer-aided Facial Analysis OR Computer-Aided Facial Phenotyping OR DeepGestalt OR Face2Gene CLINIC OR deep learning OR machine learning OR facial images OR facial recognition OR automatic diagnosis OR image processing OR automated facial recognition)
Tipos de estudios	Estudios experimentales y revisiones sistemáticas
Idioma	Solo artículos en Inglés
Periodo de publicación	Todos los artículos publicados hasta 2020

Artículos seleccionados por temáticas

Temática 1: Inteligencia artificial qué es, cómo funciona y tipos de IA existentes

1. Barenkamp M, Rebstadt J, Thomas O. Applications of AI in classical software engineering. Al Perspectives. 2020; 2(1): 1-15
2. Buchanan BG. A (Very) Brief History of Artificial Intelligence. AAAI. 2005; 26(4):53-60
3. Feldt R, Gomes de Oliveira N, Torkar R. Ways of applying artificial intelligence in software engineering .RAISE. 2018:35-41.
4. Ford L. Artificial intelligence and software engineering: a tutorial introduction to their relationship. Artif Intell Rev.2004; 1 (4) :255–273.
5. Haenlein M, Kaplan A. A brief history of artificial intelligence: on the past, present, and future of artificial intelligence. Calif Manage Rev. 2019;61(4):5-14.
6. Jain P. Interaction between software engineering and artificial intelligence- a review. Int J Eng Comput Sci. 2011; 3(12):3774-9.
7. Kaplan A, Haenlein M. Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence. Business Horizons.2018; 62(1): 15-25.
8. Kaplan A, Haenlein M. Rulers of the world, unite! The challenges and opportunities of artificial intelligence. Business Horizons.2020; 63(1), 37-50.

9. Li B, Hou B, Yu W, Lu X, Yang C. Applications of artificial intelligence in intelligent manufacturing: a review. Frontiers Inf Technol Electronic Eng. 2017;18: 86–96
10. Partridge D. Artificial intelligence and software engineering: a survey of possibilities. Inf and Soft Techn. 1988; 30 (3): 146–152.
11. Perkusich M, Chaves e Silva L, Costa A, Ramos F, Saraiva R, Freire A, Dilorenzo E, Dantas E, Santos D, Gorgônio K, Almeida H, Perkusich A. Intelligent software engineering in the context of agile software development: A systematic literature review. Inf Softw Technol. 2020;119: 106241.
12. Rech J, Althoff K. Artificial Intelligence and Software Engineering: Status and Future Trends. IJISTA. 2004; 3: 5-11
13. Wachsmuth S, Wrede S, Hanheide M. Coordinating interactive vision behaviors for cognitive assistance. Comput Vis Image Und. 2007; 8(1-2)135-49.
14. Xie T. Intelligent software engineering: Synergy between ai and software 695 engineering. In: Feng X, M. Müller-Olm M, Yang Z (Eds.), Dependable Software Engineering. Theories, Tools, and Applications- 4th International Symposium, SETTA 2018, Beijing, China, September 4-6, 2018, Proceedings. 1a Ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2018. pp. 3–7.

Temática 2: IA como herramienta diagnóstica en las áreas de la salud.

1. Ahuja AS. The impact of artificial intelligence in medicine on the future role of the physician. PeerJ. 2019
2. Allen, B. The Role of the FDA in ensuring the safety and efficacy of artificial intelligence software and devices. J Am Coll Radiol. 2019;16(2):208-210.
3. Amato F, López A, Lopez A, Peña-Méndez E, Vanhara P, Hampl A, Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. J Appl Biomed. 2013; 11: 47–58.
4. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):703-15.
5. Bi WL, Hosny A, Schabath MB, Giger ML, Birkbak NJ, Mehrtash A, Allison T, Arnaout O, Abbosh C, Dunn IF, Mak RH, Tamimi RM, Tempany CM., Swanton C, Hoffmann U, Schwartz LH, Gillies RJ, Huang RY, Aerts H. Artificial intelligence in cancer imaging: Clinical challenges and applications. CA Cancer J Clin. 2019; 69(2): 127–57.
6. Bini SA. Artificial Intelligence, Machine Learning, Deep Learning, and Cognitive Computing: What Do These Terms Mean and How Will They Impact Health Care? J Arthroplasty. 2018;33(8):2358-2361.
7. Calderon F, Nelson MD, McComb JG. Automatically measuring brain ventricular volume within PACS using artificial intelligence. PLoS One. 2018; 13(3):e0193152
8. Chang HY, Jung CK, Woo JI, Lee S, Cho J, Kim SW, Kwak TY. Artificial Intelligence in Pathology. J Pathol Transl Med. 2019;53(1):1-12.
9. Dias R, Torkamani A. Artificial intelligence in clinical and genomic diagnostics. Genome Med. 2019;11(1):70.
10. Elkin L, Schlegel R, Anderson M, Komm J, Ficheur G, Bisson L. Artificial intelligence: bayesian versus heuristic method for diagnostic decision support. Applied clinical informatics. 2018.9(2), 432–439.
11. Fazal MI, Patel ME, Tye J, Gupta Y. The past, present and future role of artificial intelligence in imaging. Eur J Radiol. 2018;105:246-50

12. Gao J, Liu L, Gao P, Zheng Y, Hou W, Wang J. Intelligent Occlusion Stabilization Splint with Stress-Sensor System for Bruxism Diagnosis and Treatment. Sensors (Basel). 2019;20(1):89
13. Gueguim Kana EB, Zebaze Kana MG, Donfack Kana AF, Azanfack Kenfack RH. A web-based Diagnostic Tool for COVID-19 Using Machine Learning on Chest Radiographs (CXR). medRxiv. 2020.
14. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. Metabolism. 2017;69S36-S40.
15. Hassanien AB, Salam A, Darwish A. Artificial Intelligence Approach to Predict the COVID-19 Patient's Recovery. EasyChair. 2020; Preprint: 3223
16. Hermann NV, Darvann TA, Sundberg K, Kreiborg S, Jørgensen C. Mandibular dimensions and growth in 11- to 26-week-old Danish fetuses studied by 3D ultrasound. Prenat Diagn. 2010 ;30(5):408-12.
17. Hu R, Ruan G, Xiang S, Huang M, Liang Q, Li J. Automated Diagnosis of COVID-19 Using Deep Learning and Data Augmentation on Chest CT. medRxiv. 2020; Preprint: 20078998
18. Imran A, Posokhova I, Qureshi HN, Masood U, Riaz MS, Ali K, John CN, Hussain MI, Nabeel M. AI4COVID-19: AI enabled preliminary diagnosis for COVID-19 from cough samples via an app. Inform Med Unlocked. 2020; 20:100378.
19. Kalmady SV, Greiner R, Agrawal R, Shivakumar V, Narayanaswamy JC, Brown MRG, Greenshaw AJ, Dursun SM, Venkatasubramanian G. Towards artificial intelligence in mental health by improving schizophrenia prediction with multiple brain parcellation ensemble-learning. NPJ Schizophr. 2019;5(1):2.
20. Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, Valentim CCS, Liang H, Baxter SL, McKeown A, Yang G, Wu X, Yan F, Dong J, Prasadha MK, Pei J, Ting MYL, Zhu J, Li C, Hewett S, Dong J, Ziyar I, Shi A, Zhang R, Zheng L, Hou R, Shi W, Fu X, Duan Y, Huu VAN, Wen C, Zhang ED, Zhang CL, Li O, Wang X, Singer MA, Sun X, Xu J, Tafreshi A, Lewis MA, Xia H, Zhang K. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. Cell. 2018. 22;172(5):1122-1131.e9.
21. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine, J Am Coll Cardiol. 2017; 30:69(21)
22. Kulikowski CA. Beginnings of artificial intelligence in medicine (aim): computational artifice assisting scientific inquiry and clinical art – with reflections on present AIM challenges. Yearb Med Inform. 2019; 28(1): 249–256.
23. Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, Bai J, Lu Y, Fang Z, Song Q, Cao K, Liu D, Wang G, Xu Q, Fang X, Zhang S, Xia J, Xia J.Using Artificial intelligence to Detect COVID-19 and Community-acquired pneumonia Based on Pulmonary CT: Evaluation of the Diagnostic Accuracy. Radiology. 2020; 296(2)
24. Li WT, Ma J, Shende N, Castaneda G, Chakladar J, Tsai JC, Apostol L, Honda CO, Xu J, Wong LM, Zhang T, . Lee A, Gnanasekar A, Honda TK, Kuo SZ, Yu MA, Chang EY, Rajasekaran MR, Ongkeko WM. Using machine learning of clinical data to diagnose covid-19. BMC Med Inform Decis Mak. 2020;20(247)
25. Mei X, Lee HC, Diao K, Huang M, Lin B, Liu C, Xie Z, Ma Y, Robson PM, Chung M, Bernheim A, Mani V, Calcagno C, Li K, Li S, Shan H, Lv J, Zhao T, Xia J, Long Q, Steinberger S, Jacobi A, Deyer T, Luksza M, Liu F, Little BP, Fayad ZA, Yang Y. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of covid-19 patients.Nature Medicine. 2020; 26(8).
26. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? Am J Med. 2018;131(2):129-33.
27. Minas MY, Triantafillou G. Future of the Artificial Intelligence in Daily Health Applications. EJSBS. 2018; 29(3):3182-89

28. Obeid JS, Davis M, Turner M, Meystre SM, Heider PM, O'Bryan EC y otros. An artificial intelligence approach to COVID-19 infection risk assessment in virtual visits: A case report. Journal of the American Medical Informatics Association. 2020; 27(8).
29. Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. Eur Radiol Exp. 2018; 2(1):35.
30. Segato A, Marzullo A , Calimeri F, De Momi E. Artificial intelligence for brain diseases: A systematic review. APL Bioengineering. 2020; 4(4): 041503.
31. Shen J, Zhang C, Jiang B, Chen J, Song J, Liu Z, He Z, Wong Y, Fang H, Ming K. Artificial Intelligence Versus Clinicians in Disease Diagnosis: Systematic Review. JMIR medical informatics.2019;7(3): e10010
32. Senders JT, Arnaout O, Karhade AV, Dasenbrock HH, Gormley WB, Broekman ML, Smith TR. Natural and Artificial Intelligence in Neurosurgery: A Systematic Review. Neurosurgery. 2018;83(2):181-192.
33. Setlak G, Dąbrowsk M, Szajnar W, Piróg-Mazur M, Kożak T. Artificial Intelligence Approach To Diabetes Diagnostics. IJ ITK. 2009; 3(13): 209-14
34. Silverstein E, Snyder M. Implementation of facial recognition with Microsoft Kinect v2 sensor for patient verification. Med Phys. 2017;44(6):2391-99
35. Shortliffe EH, Sepúlveda MJ. Clinical Decision Support in the Era of Artificial Intelligence. Jama. 2018;320(21):2199–2200.
36. Szolovits P, Patil RS, Schwartz WB. Artificial Intelligence in Medical Diagnosis. Ann Intern Med. 1988;108(1):80-7.
37. Tandon D, Rajawat J. Present and future of artificial intelligence in dentistry. J Oral Biol Craniofac Res. 2020;10(4):391-6.
38. Tang A, Tam R, Cadrin-Chênevert A, Gest W, Chong J, Barffet J, Chepelev L, Cairns R, Mitchell AR, Cicero MD, Gaudreau Poudrette M, Jaremko JL, Reinhold C, Gallix B, Gray B, Geis R. Canadian Association of Radiologists White Paper on Artificial Intelligence in Radiology. Can Assoc Radiol J. 2018;69(2):120-35
39. Tran B, Latkin A, Sharafeldin N, Nguyen K, Vu T, Tam W, Cheung M, Nguyen H, Ho C, Ho R. Characterizing Artificial Intelligence Applications in Cancer Research: A Latent Dirichlet Allocation Analysis. JMIR med inform. 2019, 7(4): 14-401
40. Vaishya R, Javaid M, Khan IH, Haleem A. Artificial Intelligence (AI) applications for COVID-19 pandemic. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):337-9
41. Yaeger-Kurt A, Martini M, Yaniv G, Oermann EK, Costa AB. United States regulatory approval of medical devices and software applications enhanced by artificial intelligence. HPT. 2019;8(2):192-7

Temática 3: softwares o desarrollos en IA usados para el diagnóstico en malformaciones craneofaciales

1. Recognition of the Cornelia de Lange syndrome phenotype with facial dysmorphology novel analysis. Clin Genet. 2016;89(5):557-63.
2. Baynam G, Walters M, Claes P, Kung S, LeSouef P, Dawkins H, Gillett D, Goldblatt J. The facial evolution: looking backward and moving forward. Hum Mutat. 2013 Jan;34(1):14-22.
3. Bhalodia R, Dvoracek LA, Ayyash AM, Kavan L, Whitaker R, Goldstein JA. Quantifying the Severity of Metopic Craniosynostosis: A Pilot Study Application of Machine Learning in Craniofacial Surgery. J Craniofac Surg. 2020;31(3):697-701.

4. Chen S, Pan ZX, Zhu HJ, Wang Q, Yang JJ, Lei Y, Li JQ, Pan H. Development of a computer-aided tool for the pattern recognition of facial features in diagnosing Turner syndrome: comparison of diagnostic accuracy with clinical workers. Sci Rep. 2018;8(1):9317.
5. Dimitriou D, Leonard HC, Karmiloff-Smith A, Johnson MH, Thomas MS. Atypical development of configural face recognition in children with autism, Down syndrome and Williams syndrome. J Intellect Disabil Res. 2015 May;59(5):422-38
6. Dudding-Byth T, Baxter A, Holliday EG, Hackett A, O'Donnell S, White SM, Attia J, Brunner H, de Vries B, Koolen D, Kleefstra T, Ratwatte S, Riveros C, Brain S, Lovell BC. Computer face-matching technology using two-dimensional photographs accurately matches the facial gestalt of unrelated individuals with the same syndromic form of intellectual disability. BMC Biotechnol. 2017;17(1):90.
7. Elmas M, Gogus B. Success of Face Analysis Technology in Rare Genetic Diseases Diagnosed by Whole-Exome Sequencing: A Single-Center Experience. Mol Syndromol. 2020;11(1):4-14.
8. Goodwin MD, Otake LR, Persing JA, Shin JH. A preliminary report of the virtual craniofacial center: development of Internet-/Intranet-based care coordination of pediatric craniofacial patients. Ann Plast Surg. 2001;46(5):511-5
9. Hadj-Rabia S, Schneider H, Navarro E, Klein O, Kirby N, Huttner K, Wolf L, Orin M, Wohlfart S, Bodemer C, Grange DK. Automatic recognition of the XLHED phenotype from facial images. Am J Med Genet A. 2017;173(9):2408-2414
10. Hammond P, Hutton TJ, Allanson JE, Buxton B, Campbell LE, Clayton-Smith J, Donnai D, Karmiloff-Smith A, Metcalfe K, Murphy KC, Patton M, Pober B, Prescott K, Scambler P, Shaw A, Smith AC, Stevens AF, Temple IK, Hennekam R, Tassabehji M. Discriminating power of localized three-dimensional facial morphology. Am J Hum Genet. 2005;77(6):999-1010.
11. Jayaratne YSN, Elsharkawi I, Macklin EA, Voelz L, Weintraub G, Rosen D, Skotko BG. The facial morphology in Down syndrome: A 3D comparison of patients with and without obstructive sleep apnea. Am J Med Genet A. 2017;173(11):3013-3021.
12. Jiang TX, Huang TZ, Zhao XL, Ma TH. Patch-Based Principal Component Analysis for Face Recognition. Comput Intell Neurosci. 2017;2017:5317850
13. Kau CH, Richmond S, Incrapera A, English J, Xia JJ. Three-dimensional surface acquisition systems for the study of facial morphology and their application to maxillofacial surgery. Int J Med Robot. 2007;3(2):97-110.
14. Kosilek RP, Frohner R, Würtz RP, Berr CM, Schopohl J, Reincke M, Schneider HJ. Diagnostic use of facial image analysis software in endocrine and genetic disorders: review, current results and future perspectives. Eur J Endocrinol. 2015;173(4):M39-44
15. Latorre-Pellicer A, Ascaso Á, Trujillano L, Gil-Salvador M, Arnedo M, Lucia-Campos C, Antoñanzas-Pérez R, Marcos-Alcalde I, Parenti I, Bueno-Lozano G, Musio A, Puisac B, Kaiser FJ, Ramos FJ, Gómez-Puertas P, Pié J. Evaluating Face2Gene as a Tool to Identify Cornelia de Lange Syndrome by Facial Phenotypes. Int J Mol Sci. 2020;21(3):1042
16. Liehr T, Acquarola N, Pyle K, St-Pierre S, Rinholm M, Bar O, Wilhelm K, Schreyer I. Next generation phenotyping in Emanuel and Pallister-Killian syndrome using computer-aided facial dysmorphology analysis of 2D photos. Clin Genet. 2018 Feb;93(2):378-381.
17. Lumaka A, Cosemans N, Lulebo Mampasi A, Mubungu G, Mvuama N, Lubala T , Mbuyi-Musanzayi S, Breckpot J, Holvoet M, de Ravel T, Van Buggenhout G, Peeters H , Donnai D, Mutesa L, Verloes A, Lukusa Tshilobo P, Devriendt K. Facial dysmorphism is influenced by ethnic background of the patient and of the evaluator. Clin Genet. 2017;92(2):166-71

18. Mishima H, Suzuki H, Doi M, Miyazaki M, Watanabe S, Matsumoto T, Morifuji K, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T, Kosaki K. Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan. J Hum Genet. 2019;64(8):789-794
19. Mishima K, Yamada T, Fujiwara K, Sugahara T. Development and clinical usage of a motion analysis system for the face: preliminary report. Cleft Palate Craniofac J. 2004;41(5):559-64.
20. Narayanan DL, Ranganath P, Aggarwal S, Dalal A, Phadke SR, Mandal K. Computer-aided Facial Analysis in Diagnosing Dysmorphic Syndromes in Indian Children. Indian Pediatr. 2019; 56(12):1017-19
21. Pantel JT, Hajjir N, Danyel M, Elsner J, Abad-Perez AT, Hansen P, Mundlos S, Spielmann M, Horn D, Ott CE, Mensah MA. Efficiency of Computer-Aided Facial Phenotyping (DeepGestalt) in Individuals With and Without a Genetic Syndrome: Diagnostic Accuracy Study. J Med Internet Res. 2020; 22;22(10):e19263.
22. Qin B, Quan Q, Wu J, Liang L, Li D. Diagnostic performance of artificial intelligence to detect genetic diseases with facial phenotypes: A protocol for systematic review and meta analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(27):e20989.
23. Spurgeon D. Canadian firm's software helps physicians diagnose fetal abnormalities. CMAJ. 1996 1;154(11):1733-4.
24. Vorravanpreecha N, Lertboonnum T, Rodjanadit R, Sriplienchan P, Rojnueangnit K. Studying Down syndrome recognition probabilities in Thai children with de-identified computer-aided facial analysis. Am J Med Genet A. 2018;176(9):1935-40
25. Wu J, Liang S, Shapiro L, Tse R. Measuring Symmetry in Children With Cleft Lip. Part 2: Quantification of Nasolabial Symmetry Before and After Cleft Lip Repair. Cleft Palate Craniofac J. 2016;53(6):705-713.
26. Yamada T, Mori Y, Minami K, Mishima K, Sugahara T, Sakuda M. Computer aided three-dimensional analysis of nostril forms: application in normal and operated cleft lip patients. J Craniomaxillofac Surg. 1999;27(6):345-53.
27. Zarate YA, Bosanko KA, Gripp KW. Using facial analysis technology in a typical genetic clinic: experience from 30 individuals from a single institution. J Hum Genet. 2019;64(12):1243-45
28. Zhao Q, Okada K, Rosenbaum K, Zand DJ, Sze R, Summar M, Linguraru MG. Hierarchical constrained local model using ICA and its application to Down syndrome detection. Med Image Comput Comput Assist Interv. 2013;16(Pt 2):222-9.

B. Resultados de proceso de extracción de información

A partir de los artículos seleccionados para cada temática se extrajeron en las fichas bibliográficas los datos más relevantes a partir de los cuales se escribió el siguiente reporte:

Temática 1: Inteligencia Artificial: ¿Qué es?, ¿Cómo funciona? y tipos de IA existentes.

En esta temática se le extrajeron datos usando fichas bibliográficas a 14 artículos, 2 de estos manejaron la temática de historia y los restantes 12 artículos manejaron la temática de aplicaciones.

Los estudios a los cuales se les extrajeron los datos se desarrollaron en: Estados Unidos de América (5 artículos), Alemania (3 artículos), Inglaterra (1 artículo), China (1 artículo), India (1 artículo), Suecia (1 artículo), Brasil (1 artículo) y 1 artículo sin especificar su país de origen.

Los **campos de desarrollo** que han implementado la inteligencia artificial durante la historia son : La filosofía, ciencia ficción, ingeniería mecatrónica e informática, humanidades, psicología y medicina. (Buchanan *et al*., 2005; Haenlein *et al.,* 2019)

Entre las **ventajas** encontradas en la extracción de datos se encuentran:

En 5 artículos se habla sobre la ingeniería de software, entre las ventajas reportadas sobre esto está: Su aplicación para la solución de grandes campos a partir de la factorización, proporcionando datos estáticos, confiables y pequeños espacios de soluciones. Además el avance de esta tecnología ha vuelto este campo de la IA en uno capaz de reducir la dificultad y costo de programación. También se reporta que la Ingeniería de Software se ocupa en temas de productividad, mantenimiento y confiabilidad del software, mejorando así su funcionamiento. El uso de este tipo de ingeniería es muy valioso para proporcionar a la IA el suficiente detalle, permitiendo mejorar funciones a partir de priorizar la síntesis antes que el análisis. Una de las mayores ventajas que provee la ingeniería de softwares es la de permitir la compresión de los aspectos más importantes y su impacto en la aplicación de la IA. La aplicación de la ingeniería de software va a permitir una asistencia automática en la gestión de la complejidad e incluso puede llegar a evitarla. (Partridge, 1988; Ford, 2004; Rech & Althoff, 2004; Jain, 2011; Feldt *et al.,* 2018)

En 4 artículos se habla sobre el **aprendizaje automático**, que consiste en el análisis de datos dirigidos a identificar patrones que le permiten a la máquina llegar a conclusiones y toma de decisiones. Entre las ventajas reportadas en la literatura se encuentran: El apoyo que aportan en la gestión de proyectos en la etapa de asignación de tareas y recursos humanos, también apoya el desarrollo de una narrativa computacional concluyente. También es una herramienta útil para abreviar procesos de prueba y ahorra mano de obra. Además las funciones de aprendizaje profundo permiten rastrear y verificar la funcionalidad de los sistemas. También se reporta que el aprendizaje profundo permite que los softwares adquieran conocimientos adicionales de las interacciones del usuario con el sistema. El aprendizaje profundo provee una capacidad de aprendizaje continuo, permitiendo que las

herramientas de IA sean cada vez más capaces e inteligentes. (Partridge, 1988; Feldt *et al.,* 2018; Xie *et al.,* 2018; Barenkamp *et al.,* 2020)

En 2 artículos se hace referencia a las **redes neuronales artificiales,** esta IA consiste en la recopilación, organización y clasificación de datos en conjuntos nuevos para que el sistema de encontrar parámetros o soluciones correctas. Entre las ventajas se encuentra: Una gran utilidad para la evaluación de la seguridad del software, además apoya la conformación de la semántica del método de IA. El uso de redes bayesiana sobre redes neuronales, permite que sea más fácil interpretar y comprender el conocimiento codificado. (Barenkamp *et al.,* 2020; Perkusich *et al.,* 2020)

El **Análisis de la Big Data,** es mencionado en 1 de los artículos, este método posee entre sus ventajas la recuperación de grandes bases de datos de diversas fuentes, para evaluarlas mediante consultas particulares y rutinarias de evaluación estadística. (Barenkamp *et al.,* 2020)

En 1 de los artículos se habla sobre las 3 etapas evolutivas de la IA, las cuales son: la IA estrecha (ANI), la IA general (AGI) y la superinteligencia artificial (ASI). La AGI posee como ventaja la capacidad de realizar diversas actividades. La ASI permite la solución de problemas matemáticos complejos o incluso puede escribir bestsellers. Además en este artículo se expone otra calificación de IA (La IA analítica, la IA inspirada en humanos y la IA humanizada), estos 3 tipos de inteligencia poseen algunas capacidades cognitivas del ser humano, la IA inspirada en humanos y la humanizada poseen también inteligencia emocional y la IA humanizada además posee inteligencia social. (Kaplan & Haenlein, 2018)

En 2 artículos se habla sobre la unión entre la inteligencia artificial y el internet, en el cual se resalta que esta unión provee ventajas como facilitar la producción y brindar mejores servicios al usuario, también la fabricación de sistemas máquina-hombre permiten la digitalización y la virtualización. Otra ventaja es la ecología de fabricación inteligente, la cual facilita la formación e innovación masiva. También se reporta que esta interacción conducirá a una nueva generación de software. (Partridge, 1988; Li *et al.,* 2017; Kaplan & Haenlein, 2018)

Otro tipo de IA mencionado es la **realidad virtual**, entre las ventajas se reporta que es un sistema capaz de recibir entradas y solicitudes del usuario, además permite adquirir conocimientos adicionales como resultado de la interacción de usuario con el sistema, permite superar deficiencia del seguimiento visual de puntos y además posee un componente importante para el reconocimiento de acciones. (Wachsmuth *et al.,* 2007)

En 1 artículo se habla en general de todos los tipos de IA, se describe que entre sus ventajas está: la creación de nuevos empleos gracias al desarrollo y mantenimiento de los softwares, también se reporta se su utilidad en el acompañamiento de personas solitarias, además es una herramienta útil en el diagnóstico, pronóstico y terapéutica de diversas enfermedades. También se reporta que puede permitir un comportamiento más ecoamigable, permitiendo además el desarrollo de redes flexibles de energía renovable. (Kaplan & Haenlein, 2020)

Dentro de las **limitaciones** se pueden evidenciar en algunos de los artículos que se necesita más información que hable del tema sobre la IA (Feldt *et al.,* 2018). Una de las limitaciones también nombradas es la falta de comunicación que tiene el experto para transmitir su experiencia y su conocimiento al público sobre este tema (Ford *et al.,* 2004). De igual forma, se debe tener en cuenta que ningún tipo de IA ha podido desarrollar la capacidad de la creatividad, que es la que lleva al ser humano a investigar y desarrollar nuevas tecnologías (Kaplan *et al.,* 2018; Jain *et al.,* 2011; Barenkamp *et al.,* 2020). En dos de los artículos expresaron limitaciones en diferentes campos tales como: La economía, donde esta podría empeorar por la implementación de estas nuevas tecnologías llevando así al desempleo en la población; la parte social se vería afectada puesto que aumentaría el aislamiento entre las personas y por último el medio ambiente, que puede contribuir a fenómenos como el calentamiento global (Kaplan *et al.,* 2020; Xie *et al.,* 2018). Se necesitan más estudios que exploren los factores que afectan la adopción de las herramientas por parte de los profesionales, lo que ayudaría a los investigadores a determinar la técnica más adecuada para abordar un problema (Perkusich *et al.,* 2020). En general, la formulación de requisitos adecuados para el software de inteligencia sigue siendo un desafío para la comunidad investigadora. (Xie *et al.,* 2018)

Dentro de los **avances** de la Inteligencia Artificial se pueden destacar que se menciona en diversos artículos, la capacidad que tiene la IA en acelerar los procesos de desarrollo, lograr reducciones de costos de desarrollo y ganancias de eficiencia. (Barenkamp *et al.,* 2020)

La IA también resulta interesante para los investigadores de la ingeniería de softwares porque puede proporcionar la tecnología inicial y las primeras aplicaciones, así como un entorno de prueba para ideas y desarrollos futuros. Además resulta bastante útil para los investigadores y profesionales ya que los ayuda a comunicarse, comprender y discutir los pros y los contras de aplicar enfoque de inteligencia artificial al desarrollar y en la ejecución de sistemas de software. (Rech & Althoff, 2004)

También se reporta que la IA permite el análisis estructurado de grandes grupos de datos para descubrir patrones y nuevos clusters de información. (Barenkamp *et al.,* 2020)

Varios artículos concuerdan en que los sistemas de IA se diseñan buscando replicar ciertas capacidades humanas como la inteligencia cognitiva, la inteligencia emocional, la inteligencia social y la creatividad. (Kaplan & Haenlein, 2018 ; Kaplan & Haenlein, 2020)

También es necesario mencionar que el entorno de información para el desarrollo de la IA ha cambiado profundamente, lo que ha llevado esta tecnología a una nueva fase: IA 2.0. Ésta Incluye el surgimiento de la capacidad de percepción intuitiva impulsada por datos para el aprendizaje profundo intensivo, la inteligencia de enjambre basada en internet, la inteligencia híbrida (humano-máquina) y el surgimiento del razonamiento entre medios. (Li *et al.*, 2017)

Se pueden destacar que uno de los usos más comunes de la IA analítica es la administración de las carteras de clientes. Para la IA basada en humanos, es útil en la identificación facial de la inconformidad de los clientes. y por último para la IA humanizada, se busca el desarrollo de agentes virtuales capaces de atender las quejas de los clientes y abordar las preocupaciones de los clientes no satisfechos. (Kaplan & Haenlein, 2018)

Temática 2: IA como herramienta diagnóstica en las áreas de la salud

En esta temática se le extrajeron datos usando fichas bibliográficas a 41 artículos. Los estudios a los cuales se les extrajeron los datos se desarrollaron en: Estados Unidos (20 artículos), China (5 artículos), India (3 artículos), Inglaterra (2 artículos), Italia (2 artículos), Canadá (2 artículos), Republica Checa (1 artículo), Corea del Sur (1 artículo), Nigeria y Sudáfrica (1 artículo), Egipto (1 artículo), Dinamarca (1 artículo), Polonia (1 artículo) y Vietnam (1 artículo).

Se encontraron 26 artículos orientados al diagnóstico, 2 con enfoque terapéutico, 1 con enfoque pronóstico, 10 artículos tienen enfoques mixtos, es decir, 4 artículos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento, 4 de diagnóstico y terapéutica, 2 de diagnóstico y pronóstico. 2 artículos no reportaron su enfoque clínico.

Se estudió el uso de la IA en cáncer (2 artículos) , cáncer de mama (5 artículos) , cáncer de pulmón (1 artículo), cáncer de próstata (3 artículos) , cáncer colorrectal (1 artículo), cáncer de colon (1 artículo), cáncer de orofaringe (1 artículo), cáncer de cerebro (1 artículo), leucemia (1 artículo), covid-19 (9 artículos), malformaciones mandibulares (1 artículo), bruxismo (1 artículo), esquizofrenia (1 artículo). edema macular diabético (2 artículos), degeneración macular (1 artículo), neumonía pediátrica (1 artículo), diabetes (2 artículos), epilepsia (1 artículo), tumores cerebrales (2 artículos), enfermedad de Parkinson y Alzheimer (2 artículos), lesiones cerebrales (1 artículo), anomalías cardiovasculares (1 artículo), enfermedad de la retina (1 artículo), cáncer de piel (1 artículo), nódulos pulmonares (1 artículo), daño renal crónico (1 artículo), lesiones de esclerosis múltiple (1 artículo), enfermedad pancreática (1 artículo), enfermedad ginecológica (1 artículo), tuberculosis(1 artículo), defectos de válvulas cardíacas (1 artículo), hidrocefalia (1 artículo), faringitis crónica (1 artículo), enfermedad de arteria coronaria(1 artículo) y lesión de rodilla (1 artículo).

Los tipos de IA mencionados en los artículos fueron:

Aprendizaje automático (18 artículos), fue utilizado para las patologías de: tuberculosis, retinopatía diabética, edema diabetico-macular, cáncer en general (Watson Health de IBM), daño renal crónico, cáncer próstata, cáncer orofaríngeo, cáncer de mama y tumores cerebrales (MammaPrint & IntelliSite (philips). Covid-19 (XGBoost), esquizofrenia (EMPaSchiz), hidrocefalia (PACS), lesiones de rodilla, cardiología, bruxismo (Sistema de Biofeedback), medicina (IDx-DR; OsteoDetect; Accipio Ix; DreaMed Advisor Pro; AliveCor; Zebra Medical Vision ; ProFound AI ; Viz LVO), medicina (CDSS)

Aprendizaje profundo (13 artículos), fue utilizado para las siguientes patologías: Covid-19 (ShuffleNet V2; AI4COVID-19; COVNet), degeneración macular vs. edema macular diabético/ neumonía pediátrica, cardiología, tuberculosis, retinopatía diabética, edema diabetico-macular; cáncer en general (Watson Health de IBM), cáncer de mama, cáncer de pulmón,

cáncer de próstata, cáncer de orofaringe, tumores cerebrales (MammaPrint, IntelliSite (philips), CANARY, CADx).

Redes neuronales artificiales (7 artículos), este tipo de IA se empleó en las siguientes patologías: Covid-19 (MUSC), campo médico en general, diabetes, tuberculosis, leucemia, cáncer colorrectal , lesiones de esclerosis múltiple, cáncer de colon, enfermedad pancreática, enfermedades ginecológicas, defectos de válvulas cardiacas.

Aprendizaje estadístico (1 artículo) este tipo de IA se empleó en el cáncer de mama, pulmón, próstata, cerebral. **Computación cognitiva** (2 artículos) este tipo de IA se empleó en el cáncer en general (Watson Health de IBM), **Reconocimiento automático de voz** (1 artículo) este tipo de IA se empleó en las siguientes patologías: Faringitis crónica, enfermedad de Alzheimer o Parkinson, enfermedad de arteria coronarias, determinar células cancerosas, arrítmicas. **Aprendizaje supervisado** (2 artículos) este tipo de IA se empleó en el cáncer de mama y pulmón (CAD), además de en la neurología por sofwares como (CNN, RNN, DNN). **Aprendizaje no supervisado** (1 artículo) este tipo de IA se empleó en el cáncer de mama y pulmón (CAD). **Aprendizaje de transferencia** (1 artículo), este tipo de IA se empleó en el diagnóstico del Covid-19 (ResNET50). **Soporte de máquina de vectores** (1 artículo), este tipo de IA fue utilizado en un artículo para el diagnóstico de COVID-19. **Regresión lineal** (1 artículo), este tipo de IA fue mencionado en un artículo sobre el diagnóstico de Covid-19. **Reconocimiento facial,** se menciona un software llamado Kinect V2 SDK que se utiliza en la radiología (2 artículos)**,** este tipo de IA fue usada en el diagnóstico de malformaciones mandibulares (GE Voluson 730 Expert 3D y GE 4DView). **Autoconciencia, software**: internist 1, (1 artículo). **Red neuronal convulsional,** utilizado en la medicina (1 artículo). **El sistema experto, sistema de aprendizaje, redes neuronales y algoritmos,** utilizado para el diagnóstico de Diabetes mediante el software PC Shell 4.2 (1 artículo).

Entre las **ventajas** encontradas en la extracción de datos se encuentran:

La inteligencia artificial en la salud en la actualidad sirve de ayuda a los médicos para mejorar la calidad de atención al paciente y así proporcionar a los radiólogos herramientas para mejorar la precisión y la eficiencia del diagnóstico y el tratamiento de múltiples

enfermedades, además de proporcionar una mayor efectividad en rendimiento y eficacia que enfoques convencionales. La incorporación de la inteligencia artificial en la medicina permite la toma de decisiones más precisas y rápidas por lo que también mejora y proporciona instantaneidad en los resultados. (Ahuja, 2018; Miller & Brown, 2018; Mina & Triantafillou, 2018; Senders *et al.,* 2018; Tran *et al.,* 2019; Shen *et al.,* 2019; Li *et al.*, 2020; Mei *et al.,* 2020)

Los enfoques optimizados de biomarcadores basados en IA podrían proporcionar a los oncólogos en esta situación una herramienta precisa y económica para preseleccionar potencialmente a los pacientes para el tratamiento con agentes novedosos de los que realmente se benefician (Bera *et al.,* 2019)

En el campo de la cardiología, la IA ha permitido grandes avances, mejorando la precisión de la medicina. Además, es posible agregar al software los factores de riesgo al diagnóstico y pronóstico. La IA es una buena herramienta de predicción. (Krittanawong *et al.*, 2017)

La IA posee un papel importante en el desarrollo de la medicina y la investigación biomédica, es útil en la formación académica del área de la salud, ayuda al clínico en la práctica clínica. (Kulikowski, 2019)

En cuanto al diagnóstico del covid 19, la IA ayuda a proporcionar una toma de decisiones más rápida y reduce el número total de pasos dados en todo el proceso, haciéndolo más rentable y asequible. (Vaishya *et al.*, 2020)

El software AI4COVID-19 es una buena herramienta para la telemedicina, ayuda a descongestionar los sistemas de salud y evita que el paciente se exponga en un hospital. También ayuda a realizar seguimiento al paciente y cercos epidemiológicos. Su realización es económica y su acceso es muy sencillo. Su base de datos permite a los gobiernos tomar decisiones sobre el Covid-19. (Imran *et al.*, 2020)

En enfermedades neurológicas se encuentran softwares como EMPaSchiz que pueden ser fácilmente replicados y se acomodan a los espacios clínicos, y más cuando el paciente es diagnosticado por primera vez. (Kalmady *et al.,* 2019)

Dentro de los tipos de IA se encuentra el aprendizaje profundo que tiene ventajas tales como: La precisión de los análisis morfológicos automatizados que han mejorado gracias a la tecnología. Permite evaluar las fuerzas oclusales de forma objetiva y dinámica durante un ciclo de articulación en este caso evaluando el bruxismo. Permite ser alimentado y entrenado para ser capaz de reconocer imágenes clínicas, ayuda a agilizar los resultados diagnósticos y es capaz de diagnosticar los casos sanos de los enfermos con buena precisión. Una vez el modelo de aprendizaje profundo es entrenado, el proceso del examen es muy rápido. Además, es capaz de clasificar la severidad. (Chang *et al.,* 2019; Gao *et al.,* 2019; Hu *et al.,* 2020; Li *et al.,* 2020; Mei *et al*., 2020)

Otro tipo de IA encontrado fueron las redes neuronales Artificiales, estas permiten la clasificación, agrupamiento y predicción en muchas disciplinas. Además permiten modelos precisos y fáciles de usar. (Hassanien *et al.,* 2020)

Los soportes de máquinas de vectores, quienes son también mencionados en la literatura, poseen buen rendimiento de generalización, lo que los vuelve en herramientas muy útiles para el procesamiento de imágenes clínicas. (Hassanien *et al.,* 2020)

Algunos software poseen tecnología 3D, lo que les permiten imágenes con mayor calidad. Además, su manejo es sencillo y no requiere de mucho entrenamiento. (Hermann *et al.*, 2010)

Los softwares de IA, son capaces de procesar el lenguaje científico, permitiendo leer publicaciones importantes médicas, que ayuden a actualizarse en el campo médico. (Miller & Brown, 2018)

Dentro de las **limitaciones** más mencionadas en varios artículos se encuentra, que la IA necesita estudios de alta calidad, pero su aplicación conducirá a una mejor calidad en cuanto al diagnóstico, pronóstico y plan de tratamiento de diversas enfermedades. (Pesapane *et al*., 2018;

En casos de predicción de severidad es necesario contar con mucha más información del paciente de la que se tiene para alimentar el software, es decir, para que funcione correctamente se deben agregar más aspectos que en algunos casos no pueden ser interpretados correctamente por los softwares. (Hassanien *et al.,* 2020; Mei *et al.,* 2020)

Los desarrolladores aún necesitarán demostrar la eficacia, la seguridad del paciente y un proceso para la vigilancia posterior a la comercialización de la efectividad continua utilizando datos del mundo real. (Allen *et al,* 2019)

La mala calidad de los datos o los "datos incorrectos" pueden contribuir a más limitaciones como los datos clínicos inexactos que pueden poner a los pacientes en riesgo. Se necesita una gran cantidad de datos, incluidos datos genéticos, datos clínicos e imágenes digitales, para desarrollar una IA que cubra la gama de situaciones clínicas. En el caso de softwares para diagnóstico prenatal, las posiciones del feto pueden llegar a impedir la medición de algunas estructuras. (Hermann *et al.,* 2010; Ahuja, 2018; Chang *et al.,* 2019)

Además que se ha reportado en la literatura que las bases de datos muy pequeñas generan errores en el aprendizaje de los sistemas. (Krittanawong *et al.,* 2017; Hu *et al.,* 2020; Imran *et al.,* 2020; Mei *et al.,* 2020; Obeid *et al.,* 2020)

Para mejorar los resultados de este método de IA basado en aprendizaje automático que se utiliza en el ámbito médico de la neurología, se recomienda incluir en trabajos futuros y otras características como algunas de imágenes prequirúrgicas, formas de tratamiento, estado del paciente antes y después de la cirugía para complementar la información del software y ampliar la base de datos para futuros casos clínicos .Los principales desafíos de la IA son la neurología, la cognición y el lenguaje humano. En enfermedades neurológicas la parcelación del cerebro puede acarrear fallos diagnósticos. (Kalmady *et al.,* 2019; Kulikowski, 2019; Segato *et al.,* 2020; Tandon *et al.,* 2020)

El software en base a aprendizaje automático y supervisado, llamado: PC-Shell 4.2, utilizado para el diagnóstico de Diabetes, puede ser bastante simple y en cierto modo obvio. (Setlak *et al.,* 2009)

El éxito final de la IA está restringido condicionalmente por profesionales médicos que son los verdaderos evaluadores de su desempeño diagnóstico, por lo que no se puede decir que la IA reemplazará por completo el trabajo de los profesionales, ya que siempre va a ser necesario la evaluación profesional para dar un diagnóstico certero y definitivo. Además, en

enfermedades como el Covid-19, que no son totalmente conocidas, puede haber un gran margen de error. (Shen *et al.,* 2019; Imran *et al.*, 2020; Li *et al.,* 2020)

La IA no posee muchas habilidades humanas como la astucia ni la intuición. La IA es capaz de procesar lenguaje científico, siendo capaz de leer publicaciones importantes médicas. Tampoco posee la empatía, por tanto, no puede sustituir el trato humano (Miller & Brown, 2018; Mina & Triantafillou, 2018)

En cuanto a la IA por reconocimiento facial, una de las limitaciones más importantes es la falta de reconocimiento de los puntos de referencia faciales por el uso de anteojos, bufandas, accesorios o objetos que puedan obstruir la imagen del paciente, al igual que imágenes de baja calidad o con poca iluminación, lo que no permite que el sistema los reconozca y se pueda realizar el correcto análisis o diagnóstico. (Silverstein *et al.,* 2017)

Los **aspectos éticos** de la aplicación de IA se evidencio en muy pocos artículos, dos de estos artículos nombran los estándares de privacidad asociados con la legislación HIPAA (Ley de Portabilidad y Responsabilidad de Seguros de Salud) deben ser revisados y reelaborados de manera que se tengan en cuenta los avances de la IA y su impacto en la privacidad de los datos en lo que respecta a la atención médica. Las leyes de HIPPA se romperán si los humanos interactúan con las imágenes a nivel de bits a través de una interfaz gráfica de usuario, principalmente porque en la red, cada unidad de información tiene encabezados que permiten una fácil identificación y asociación con el individuo que se está fotografiando. (Ahuja, 2018; Calderón *et al.,* 2018)

Se desataca la necesidad de desarrollar nuevos enfoques para evaluar la aceptabilidad ética y la legitimidad de la ciencia de datos en el cuidado de la salud, las instituciones deben asegurarse de que los conjuntos de datos masivos que poseen se utilicen correctamente y para hacer eso, también se necesita integrar la ética, las políticas de privacidad de datos y la ciberseguridad en la gestión de grandes conjuntos de datos dentro de una plataforma impulsada por la tecnología. (Tang *et al.,* 2018)

En los softwares para el diagnóstico y pronóstico del Covid-19, se deben tener algunas consideraciones, que también se pueden aplicar en otras enfermedades. Debido a la situación

mundial acarreada por la pandemia el manejo de la información de los pacientes debe ser muy delicado, debido a la discriminación que puede causar tener Covid-19. (Hu *et al.,* 2020; Imran *et al.*, 2020)

Se debe hacer especial énfasis en la importancia del criterio humano por encima de la aplicación de la IA. Para la aplicación de esta tecnología es necesario la implementación de un modelo humanista, que permita que se cumplan los principios del juramento hipocrático. Poniendo en primer lugar el principio de la no maleficencia. (Kulikowski, 2019)

Otro aspecto muy importante a tener en cuenta es la dimensión ética que está implicada en el uso de IA en la salud. Con la rápida aparición y popularización de la IA se deben crear políticas y leyes que regulen su uso en todos los ámbitos y en especial en la salud. Es importante aplicar las políticas de protección de datos para pensar en el uso de los softwares de IA, para esto los principios que deben primar son la transparencia y la responsabilidad del manejo de la información de cada paciente. (Minas & Trianfillou, 2018)

Temática 3: Softwares o desarrollos en IA usados para el diagnóstico en malformaciones craneofaciales

En esta temática se le extrajeron datos usando fichas bibliográficas a 28 artículos en total. Los estudios a los cuales se les extrajeron los datos se desarrollaron en Estados Unidos (8 artículos), China (3 artículos), Alemania (3 artículos), Japón (3 artículos), Australia (2 artículos), Inglaterra (2 artículos), Israel (1 artículo), Turquía (1 artículo), India (1 artículo), España (1 artículo), Bélgica (1 artículo), Canada (1 artículo) y Tailandia (1 artículo).

Se encontraron 23 artículos orientados al diagnóstico, 2 con enfoque pronóstico y diagnóstico, 1 con enfoque diagnóstico y de tratamiento, 2 artículos no reportaron el enfoque clínico.

Se estudió el **uso** de la IA en las siguientes malformaciones craneofaciales y/o síndromes: Síndromes genéticos (2 artículos), síndrome de Cornelia Lange (2 artículos), síndrome de Turner (1 artículo), síndrome de Down (5 artículos), síndrome de Williams (2 artículos), enfermedades genéticas raras (1 artículo), craneosinostosis metópica (1 artículo), displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (1 articulo), autismo (2 artículos), esquizofrenia (1 artículo), síndrome de Smith-Magenis, Síndrome de Noonan, deleción 22q11

(1 artículo), apnea obstructiva del sueño (1 artículo), síndrome de Cushing y Acromegalia (1 artículo), síndrome fetal valpróico y síndrome de Baraitser-Winter (1 artículo), síndrome de Pallister-Killian y síndrome de Emanuel (1 artículo), labio hendido (2 artículos), labio y paladar hendido y parálisis facial (1 artículo), síndromes dismórficos congénitos (2 artículos), enfermedades genéticas con fenotipos faciales (1 artículo) y malformaciones fetales (1 artículo).

Los **tipos** de IA reportados en la literatura fueron:

Aprendizaje profundo (3 artículos), este tipo de IA fue utilizado en el diagnóstico del síndrome de Cornelia de Lange (FDNA, Dismorfología facial automatizada), enfermedades genéticas raras (Face2Gene) y malformaciones fetales (Platypus).

Reconocimiento facial (22 artículos), este tipo de IA fue usado principalmente en el Sindrome Cornelia de Lange (FDNA, Dismorfología facial automatizada y Face2Gene), autismo, síndrome de down y síndrome de Williams (SuperLab Pro 2.0), esquizofrenia, síndrome de Turner, displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (FDNA, Dismorfología facial automatizada), síndromes genéticos (Fenotipado Profundo). Síndrome de Williams, síndrome de Smith-Magenis, Síndrome de Noonan, deleción 22q11 (3dMD y Surfim), Síndrome de Cushing y Acromegalia (FIDA), síndrome de Pallister-Killian y síndrome de Emanuel (Face2Gene), síndrome de Down (Face2Gene y HCLM). Labio y paladar hendido y parálisis facial, enfermedades genéticas con fenotipos faciales, diferentes síndromes dismórficos congénitos (Face2Gene), síndromes genéticos dismórficos (DeepGestalt y Face2Gene Clinic) y labio fisurado (3dMD Cranial System, Ogis Range Finder RFX-IV).

Aprendizaje automático, se utilizó para el Síndrome de Cornelia de Lange (FDNA, Dismorfología facial automatizada) y craneosinostosis metópica (ShapeWorks). **Estereofotografía,** fue empleado para el diagnóstico de apnea de sueño en pacientes con síndrome de Down (3dMDface). La **IA empleada en imagenología,** no reporta en que tipo de patología específicamente se está utilizando.

Las **ventajas** de la IA en el diagnóstico de malformaciones craneofaciales, pueden proporcionar una ayuda a los profesionales de la salud a realizar diagnósticos correctos y

tempranos de síndromes genéticos. Los métodos diagnósticos basados en IA, son más cómodos para el paciente, también más baratos, lo que permite mayor posibilidad de acceso. (Basel-Vanagaite *et al.*,2016; Jayaratne et al., 2017; Liher et al., 2018)

Los softwares de reconocimiento facial tienen la capacidad de discriminación de regiones de interés diagnóstico. Además, son una buena herramienta pensando en la postulación de que algunas características faciales son claves en el diagnóstico diferencial. Para el uso de esta tecnología se postula el uso de "parches", los cuales son una unidad básica más significativa que los pixeles. Algunos softwares reportados que utilizan esta tecnología son: PCA, Face2Gene, FIDA. (Hammond *et al.,* 2005; Jiang *et al*., 2017)

Otra de las ventajas del reconocimiento facial, es que el tiempo de toma de fotografías o videos es corto, permitiendo que los movimientos faciales no se vean forzados o la fatiga por parte del paciente y permite el registro del análisis facial internacional más fácilmente. (Mishima *et al*, 2004)

El análisis o reconocimiento facial en 3D se ha empleado con éxito para dilucidar las vías biológicas, puesto que puede ser de ayuda con el rescate de medicamentos, es decir, la investigación que involucre medicamentos descontinuados o medicamentos candidatos que no están actualmente en desarrollo, y la reutilización de medicamentos. El uso de la tecnología de detección y clasificación de rostros en medicina es un campo prometedor y emergente. Ha mostrado resultados prometedores en estudios realizados. (Baynam *et al.,* 2013; Kosilek *et al*., 2015)

Otro de los tipos de IA más nombrados es el **aprendizaje automático** que tiene una ventaja la cual ayuda a proporcionar predicciones más precisas de la gravedad después de comprender los patrones y las clasificaciones asignadas por evaluadores expertos. Este método puede ayudar a los médicos a cuantificar fácilmente la gravedad y realizar evaluaciones longitudinales sólidas de la enfermedad. (Bhalodia *et al.,* 2020)

Entre los métodos imagenológico apoyados por la IA, se encontró que: La **fotogrametría** es un método económico y de fácil uso, los **láseres** poseen buena resolución, rápida captura, comodidad y foto realismo, los **sistemas apoyados** por **luz estructurada**, ofrecen captura

rápida, fotorrealismo y poco invasiva, los **sistemas de video-imagen,** poseen la capacidad de captura de movimiento múltiple, fotorrealismo y captura de voz y animación, los **sistemas de radiación** posee una resolución aceptable y una buena correlación de los tejidos duros. (Kau *et al.,* 2007)

En cuanto a las **ventajas** que proporcionan específicamente cada software, se pueden mencionar las siguientes:

El software Face2Gene, es de fácil uso, inclusive por profesionales de la salud inexpertos en el uso de inteligencia artificial o softwares. Proporciona un diagnóstico universal, económico y rápido. (Lumaka *et al*., 2017; Mishima *et al*, 2019)

El software Face2Gene es un software capaz de diagnosticar síndromes genéticos. También permite la detección de desórdenes fetales causados por alcohol durante el periodo fetal. Además, Face2Gene es una buena herramienta para el diagnóstico diferencial, siendo capaz de identificar síndromes con características muy similares, ha demostrado tener una muy alta sensibilidad principalmente en síndromes clínicamente muy heterogéneos. (Liher *et al.,* 2018; Lakshmi-Narayanan et al., 2019; Latorre-Pellicer *et al.,* 2020)

El software DeepGestalt es sensible independientemente de la etnia (solo personas blancas 90%; personas de otras etnias solamente, 97%), lo que permite crear una base de datos mucho más amplia en cuanto a imágenes faciales y por lo tanto mejora considerablemente el reconocimiento facial independientemente de la etnia del paciente haciendo su diagnóstico más preciso y certero. (Pantel *et al*, 2020)

El software Platypus cuenta con una base de datos de imágenes y movimientos de ultrasonido amplia de alrededor de 400 anomalías reportadas por expertos alrededor del mundo, lo que hace que sea mucho más fácil comparar imágenes del paciente y diagnosticar más fácilmente. (Spurgeon, 1996)

Las **limitaciones** de la IA en el diagnóstico de malformaciones craneofaciales, se ven reflejadas con los estudios genéticos puesto que a menudo excluyen a poblaciones como la de los australianos indígenas, por esta situaciones no obtienen el beneficio de la innovación biomédica. (Baynam *et al*, 2013)

IA como el **reconocimiento facial** posee varias limitaciones debido a que aún es una tecnología en desarrollo. En los softwares de reconocimiento facial la zona de más difícil discriminación es la cavidad oral, seguido de nariz y ojos. Además, si se presenta una zona mojada o con vello, se altera el escaneo. En el reconocimiento facial, el tamaño de los parches, es una variable indispensable para la exactitud, lo que vuelve este sistema muy sensible a diagnosticar de manera errónea. (Hammond *et al*., 2005; Jiang *et al*., 2017)

Otro tipo de IA que presenta ciertas limitaciones son los **sistemas imagenológicos apoyados por IA**, entre sus principales desventajas se encuentran los errores de la magnificación, trabajo tedioso en el mapeo de las estructuras, altos costos, la exactitud depende del operador, la sensibilidad de la técnica, la variación en la calidad de la imagen. También, los métodos de análisis de imágenes requieres de bases de datos grandes para su entrenamiento, sumado a esto el procesamiento de los datos se debe realizar de manera manual, lo que es una limitante grande (Kau *et al.,* 2007; Kosilek *et al*., 2015)

Uno de los software más mencionados en los artículos revisados en la revisión es Face2Gene, este software es reciente y por tanto, posee limitaciones como: En algunos estudios solo tiene precisión diagnóstica en la mitad de los pacientes, esto puede ser causado por muestras muy pequeñas o limitadas. Otra limitación reportada es que su alta sensibilidad puede llegar a disminuir la precisión del software. Otros estudios han reportado fallos en pacientes con afecciones innatas del metabolismo y síndrome de Down. En el diagnóstico del dimorfismo facial hay un importante componente subjetivo, sumado a esto aún la base de datos no está lo suficientemente alimentada para evitar errores diagnósticos. (Lumaka *et al*., 2017; Lakshmi-Narayanan *et al.,* 2019; Latorre-Pellicer *et al.,* 2020)

Una de las limitaciones mencionadas por parte del software **Face2Gene** es, relacionada con el reconocimiento facial cuando la imagen se encuentra en baja resolución, o cuando la cara del paciente está parcialmente cubierta bien sea por anteojos o tubos (en caso de los pacientes recién nacidos), además de presentar limitaciones en cuanto a la edad de los pacientes, en pacientes más jóvenes se presenta mayor dificultad para un correcto diagnóstico. (Mishima *et al,* 2019; Vorravanpreecha *et al,* 2018)

Además, **Face2Gene**, no cuenta con la opción de clasificar o diagnosticar a un paciente como "normal o sano" por lo que aun cuando el paciente no presente ninguna característica para el Síndrome de Down, el software lo diagnosticara como potencialmente con este síndrome . (Vorravanpreecha *et al,* 2018)

Además, los rasgos faciales que varían de acuerdo a la etnia de los pacientes pueden imponer un análisis erróneo de las características faciales dando como resultados falsos positivos en ciertas enfermedades o por el contrario ser imposibles de analizar por el softwares. (Vorravanpreecha *et al,* 2018)

En cuanto a las **consideraciones bioéticas**, se debe destacar que muy pocos artículos hacen mención a los aspectos éticos de sus estudios, en cuatro artículos se tomó en cuenta el uso del consentimiento informado por parte de los pacientes, en otro artículo hace mención a que el uso cada vez mayor de estos softwares requiere de una revisión extensa sobre las implicaciones éticas de los mismos. (Pantel *et al*, 2020; Mishima *et al,* 2019; Vorravanpreecha *et al*, 2018; Zarate *et al*, 2019; Chen *et al*, 2018; Dudding-Byth *et al*, 2017; Goodwi *et al*, 2001)

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahuja AS. The impact of artificial intelligence in medicine on the future role of the physician. PeerJ. 2019

2. Alizadeh H,Najmi N,Mehdizade M, Najmi. Diagnostic accuracy of ultrasonic examination in suspected craniosynostosis among infants. Indian Pediatr. 2013;50(1):148–150

3. Allen, B. The Role of the FDA in ensuring the safety and efficacy of artificial intelligence software and devices. J Am Coll Radiol. 2019;16(2):208-10.

4. Al-Tarawneh AM, Alrbata RH, Alazmi KF, Hadaddin K.Orthodontic Management of Craniofacial Anomalies, a Summary of the Available Options. Int J Dent Oral Health 2016; 2(3)

5. Altshuler D, Daly M, Lander E. Genetic Mapping in Human Disease. Science. 2008; 322(5903): 881–888

6. Amato F, López A, Lopez A, Peña-Méndez E, Vanhara P, Hampl A, Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. J Appl Biomed. 2013; 11: 47–58.

7. Barenkamp M, Rebstadt J, Thomas O. Applications of AI in classical software engineering. Al Perspectives. 2020; 2(1): 1-15

8. Basel-Vanagaite L, Wolf L, Orin M, Larizza L, Gervasini C, Krantz ID, Deardoff MA. Recognition of the Cornelia de Lange syndrome phenotype with facial dysmorphology novel analysis. Clin Genet. 2016;89(5):557-63.

9. Baynam G, Walters M, Claes P, Kung S, LeSouef P, Dawkins H, Gillett D, Goldblatt J. The facial evolution: looking backward and moving forward. Hum Mutat. 2013;34(1):14-22.

10. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):703-15.

11. Bhalodia R, Dvoracek LA, Ayyash AM, Kavan L, Whitaker R, Goldstein JA. Quantifying the Severity of Metopic Craniosynostosis: A Pilot Study Application of Machine Learning in Craniofacial Surgery. J Craniofac Surg. 2020;31(3):697-701.

12. Bi WL, Hosny A, Schabath MB, Giger ML, Birkbak NJ, Mehrtash A, Allison T, Arnaout O, Abbosh C, Dunn IF, Mak RH, Tamimi RM, Tempany CM., Swanton C, Hoffmann U, Schwartz LH, Gillies RJ, Huang RY, Aerts H. Artificial intelligence in cancer imaging: Clinical challenges and applications. CA Cancer J Clin. 2019; 69(2): 127–57.

13. Bini SA. Artificial Intelligence, Machine Learning, Deep Learning, and Cognitive Computing: What Do These Terms Mean and How Will They Impact Health Care? J Arthroplasty. 2018;33(8):2358-61.

14. Boonvisut S1, Ladpli S, Sujatanond M, Tandhavadhana C, Tisavipat N, Luxsuwong M, Nunta-aree S, Srimaharaja S, Panitphong T, Dulayajinda D, Areewattana S. Morphologic study of 120 skull base defects in frontoethmoidal encephalomeningoceles. Plast Reconstr Surg. 1998;101(7):1784-95.

15. Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, Aubert S, Chapurlat R, Orcel P. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. Eur J Radiol. 2014 ;83(10):1828-42.

16. Branson HM, Shroff MM. Craniosynostosis and 3-dimensional computed tomography.Semin Ultrasound CT MR. 2011;32(6):569–577

17. Bravo R, Fernández MA, Mardones M. Anormalidades craneofaciales y patologías del sueño. Rev. med. clin. condes - 2013; 24(3) 413-421

18. Buchanan BG. A (Very) Brief History of Artificial Intelligence. AAAI. 2005; 26(4):53-60

19. Calderon F, Nelson MD, McComb JG. Automatically measuring brain ventricular volume within PACS using artificial intelligence. PLoS One. 2018; 13(3):e0193152

20. Calzado A, Geleijns J. Computed Tomography. Evolution, technical principles and applications. Rev Fis Med 2010;11(3)

21. Chang HY, Jung CK, Woo JI, Lee S, Cho J, Kim SW, Kwak TY. Artificial Intelligence in Pathology. J Pathol Transl Med. 2019;53(1):1-12.

22. Chen S, Pan ZX, Zhu HJ, Wang Q, Yang JJ, Lei Y, Li JQ, Pan H. Development of a computer-aided tool for the pattern recognition of facial features in diagnosing Turner syndrome: comparison of diagnostic accuracy with clinical workers. Sci Rep. 2018;8(1):9317.

23. Choong YF, Watts P, Little E, Beck L. Goldenhar and cridu- chat syndromes: a contiguous gene deletion syndrome?. J Radiol. 2003;83(10):1828-42.

24. Delashaw JB, Persing JA, Park TS, Jane JA. Surgical approach for the correction of metopic synostosis. Neurosurgery. 1986;19(2):228-34

25. Deshpande SN, Juneja MH. Binder's syndrome (maxillonasal dysplasia) different treatment modalities: Our experience. Indian J Plast Surg. 2012;45(1):62-66.

26. Dias R, Torkamani A. Artificial intelligence in clinical and genomic diagnostics. Genome Med. 2019;11(1):70.

27. Diaz PA, Hernández JA. Crouzon's Syndrome: Review of the literature and case report. Rev. Estomatol. 2016; 24(2):26-32.

28. Dimitriou D, Leonard HC, Karmiloff-Smith A, Johnson MH, Thomas MS. Atypical development of configural face recognition in children with autism, Down syndrome and Williams syndrome. J Intellect Disabil Res. 2015;59(5):422-38

29. Dudding-Byth T, Baxter A, Holliday EG, Hackett A, Donnell S, White SM, Attia J, Brunner H, de Vries B, Koolen D, Kleefstra T, Ratwatte S, Riveros C, Brain S, Lovell BC. Computer face-matching technology using two-dimensional photographs accurately matches the facial gestalt of unrelated individuals with the same syndromic form of intellectual disability. BMC Biotechnol. 2017;17(1):90.

30. Edwards, S. J., Fowlie, A., Cust, M. P., Liu, D. T., Young, I. D., & Dixon, M. J. . Prenatal diagnosis in Treacher Collins syndrome using combined linkage analysis and ultrasound imaging. Journal of Medical Genetics, 1996; 33(7): 603–606.

31. European Association of Science Editors. EASE Guidelines for Authors and Translators of Scientific Articles to be Published in English. Eur Sci Ed. 2018.44(4):e1-e16

32. Elkin L, Schlegel R, Anderson M, Komm J, Ficheur G, Bisson L. Artificial intelligence: bayesian versus heuristic method for diagnostic decision support. Applied clinical informatics. 2018.9(2), 432–39.

33. Elmas M, Gogus B. Success of Face Analysis Technology in Rare Genetic Diseases Diagnosed by Whole-Exome Sequencing: A Single-Center Experience. Mol Syndromol. 2020;11(1):4-14.

34. Estrada H, Fernández L, Rivera C, Grether P. MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) in perinatal rapid diagnosis of major aneuploidies. Perinatol Reprod Hum 2012; 26 (3): 172-17

35. Fazal MI, Patel ME, Tye J, Gupta Y. The past, present and future role of artificial intelligence in imaging. Eur J Radiol. 2018; 105:246-50.

36. Feldt R, Gomes de Oliveira N, Torkar R. Ways of applying artificial intelligence in software engineering. RAISE network. 2018:35-41.

37. Fievez P, Baynam G, Helmholz P, Palmer R, Tsang T, Schofield L, Gration D, Poulton C. Clinicface: Unlocking facial clues. [Internet]. 2018. Disponible en: https://cliniface.org

38. Ford L. Artificial intelligence and software engineering: a tutorial introduction to their relationship. Artif Intell Rev.2004; 1 (4) :255–273.

39. Galluccio G, Castellano M, La Monaca C. Genetic basis of non-syndromic anomalies of human tooth number. Arch Oral Biol. 2012; 57(7): 918-30.

40. Gao J, Liu L, Gao P, Zheng Y, Hou W, Wang J. Intelligent Occlusion Stabilization Splint with Stress-Sensor System for Bruxism Diagnosis and Treatment. Sensors (Basel). 2019;20(1):89

41. García A. Inteligencia artificial: Fundamentos, prácticas y aplicaciones. 1th. España: RC libros; 2012

42. Goodwin MD, Otake LR, Persing JA, Shin JH. A preliminary report of the virtual craniofacial center: development of Internet-/Intranet-based care coordination of pediatric craniofacial patients. Ann Plast Surg. 2001 May;46(5):511-5

43. Gueguim Kana EB, Zebaze Kana MG, Donfack Kana AF, Azanfack Kenfack RH. A web-based Diagnostic Tool for COVID-19 Using Machine Learning on Chest Radiographs (CXR). medRxiv. 2020.

44. Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Fleischer N, Gelbman D, Basel-Salmon L, Gripp KW. . DeepGestalt-Identifying rare genetic syndromes using deep learning. arXiv. 2018.

45. Hadj-Rabia S, Schneider H, Navarro E, Klein O, Kirby N, Huttner K, Wolf L, Orin M, Wohlfart S, Bodemer C, Grange DK. Automatic recognition of the XLHED phenotype from facial images. Am J Med Genet A. 2017;173(9):2408-14

46. Haenlein M, Kaplan A. A brief history of artificial intelligence: on the past, present, and future of artificial intelligence. Calif Manage Rev. 2019;61(4):5-14.

47. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. Metabolism. 2017;69S36-S40.

48. Hammond P, Hutton TJ, Allanson JE, Buxton B, Campbell LE, Clayton-Smith J, Donnai D, Karmiloff-Smith A, Metcalfe K, Murphy KC, Patton M, Pober B, Prescott K, Scambler P, Shaw A, Smith AC, Stevens AF, Temple IK, Hennekam R, Tassabehji M. Discriminating power of localized three-dimensional facial morphology. Am J Hum Genet. 2005;77(6):999-1010.

49. Hassanien AB, Salam A, Darwish A. Artificial Intelligence Approach to Predict the COVID-19 Patient's Recovery. EasyChair. 2020; Preprint: 3223

50. Henke W., Herdel K., Jung k., Schnorr D., Loening S. Betaine Improves the PCR Amplification of GC-Rich DNA Sequence. Nucleic Acids Research.1997

51. Hermann NV, Darvann TA, Sundberg K, Kreiborg S, Jørgensen C. Mandibular dimensions and growth in 11- to 26-week-old Danish fetuses studied by 3D ultrasound. Prenat Diagn. 2010 May;30(5):408-12.

52. Hernández C, Kelly D, Ochoa M, Navarro M, Soto G. Encefalocele espontáneo del lóbulo temporal. Rev Hosp Jua Mex. 2010; 77(1)

53. Hoffman HJ, Mohr G.Lateral canthal advancement of the supraorbital margin. A new corrective technique in the treatment of coronal synostosis. J Neurosurg. 1976;45(4):376-81

54. Holst AL, Hirschfelder U, Holst S. Diagnostic potencial of 3D-data-based reconstruction software: An analysis of the rare disease pattern of cherubism. Cleft Palate Craniofacial J. 2009; 46(2). 215-219

55. Horgan JE, Padwa BL, LaBrie RA, Mulliken JB. Analysis of craniofacial and extracraniofacial anomalies in hemifacial microsomia. Cleft Palate Craniofac J. 1995; 32(5): 405-412.

56. Hu R, Ruan G, Xiang S, Huang M, Liang Q, Li J. Automated Diagnosis of COVID-19 Using Deep Learning and Data Augmentation on Chest CT. medRxiv. 2020; Preprint: 20078998

57. Imran A, Posokhova I, Qureshi HN, Masood U, Riaz MS, Ali K, John CN, Hussain MI, Nabeel M. AI4COVID-19: AI enabled preliminary diagnosis for COVID-19 from cough samples via an app. Inform Med Unlocked. 2020; 20:100378.

58. Jackson IT, Tanner NS, Hide TA.Frontonasal encephalocele--"long nose hypertelorism". Ann Plast Surg. 1983;11(6):490-500.

59. Jain P. Interaction between software engineering and artificial intelligence- a review. Int J Eng Comput Sci. 2011; 3(12):3774-9.

60. Jayaratne YSN, Elsharkawi I, Macklin EA, Voelz L, Weintraub G, Rosen D, Skotko BG. The facial morphology in Down syndrome: A 3D comparison of patients with and without obstructive sleep apnea. Am J Med Genet A. 2017;173(11):3013-21.

61. Jiang TX, Huang TZ, Zhao XL, Ma TH. Patch-Based Principal Component Analysis for Face Recognition. Comput Intell Neurosci. 2017;2017:5317850

62. Kacinski M, Biedron A, Zajac A, Steczkowska M. Diagnostic difficulties of paroxysmal symptoms in a boy with Parry Romberg syndrome. Neurol Neurochir Pol. 2010;44(3):297-303.

63. Kalmady SV, Greiner R, Agrawal R, Shivakumar V, Narayanaswamy JC, Brown MRG, Greenshaw AJ, Dursun SM, Venkatasubramanian G. Towards artificial intelligence in mental health by improving schizophrenia prediction with multiple brain parcellation ensemble-learning. NPJ Schizophr. 2019;5(1):2.

64. Kaplan A, Haenlein M. Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence. Business Horizons.2018; 62(1): 15-25.

65. Kaplan A, Haenlein M. Rulers of the world, unite! The challenges and opportunities of artificial intelligence. Business Horizons.2020; 63(1), 37-50.

66. Kau CH, Richmond S, Incrapera A, English J, Xia JJ. Three-dimensional surface acquisition systems for the study of facial morphology and their application to maxillofacial surgery. Int J Med Robot. 2007;3(2):97-110.

67. Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, Valentim CCS, Liang H, Baxter SL, McKeown A, Yang G, Wu X, Yan F, Dong J, Prasadha MK, Pei J, Ting MYL, Zhu J, Li C, Hewett S, Dong J, Ziyar I, Shi A, Zhang R, Zheng L, Hou R, Shi W, Fu X, Duan Y, Huu VAN, Wen C, Zhang ED, Zhang CL, Li O, Wang X, Singer MA, Sun X, Xu J, Tafreshi A, Lewis MA, Xia H, Zhang K. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. Cell. 2018. 22;172(5):1122-1131.e9.

68. Kitai N, Murakami S, Takashima M, Furukawa S, Kreiborg S, Takada K. Evaluation of temporomandibular joint in patients with hemifacial microsomia. Cleft Palate Craniofac J. 2004; 41(2): 157-162.

69. Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, Kosaki K. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. Am J Med Genet A. 2007;143:1087- 90.

70. Kosilek RP, Frohner R, Würtz RP, Berr CM, Schopohl J, Reincke M, Schneider HJ. Diagnostic use of facial image analysis software in endocrine and genetic disorders: review, current results and future perspectives. Eur J Endocrinol. 2015;173(4):39-44

71. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine, J Am Coll Cardiol. 2017; 30:69(21)

72. Kulikowski CA. Beginnings of artificial intelligence in medicine (aim): computational artifice assisting scientific inquiry and clinical art – with reflections on present AIM challenges. Yearb Med Inform. 2019; 28(1): 249–256.

73. Lane, LC. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure. JAMA. 1892; 18(29)

74. Lannelongue, M. En: De la craniectomie dans la microcephalie. Compte-rendu. Acad Sci 110:1382-1890.

75. Latorre-Pellicer A, Ascaso Á, Trujillano L, Gil-Salvador M, Arnedo M, Lucia-Campos C, Antoñanzas-Pérez R, Marcos-Alcalde I, Parenti I, Bueno-Lozano G, Musio A, Puisac B, Kaiser FJ, Ramos FJ, Gómez-Puertas P, Pié J. Evaluating Face2Gene as a Tool to Identifyn Cornelia de Lange Syndrome by Facial Phenotypes. Int J Mol Sci. 2020;21(3):1042

76. Lavaut K, Hernández N, Ruiz V. Fluorescence in situ hybridization: diagnostic tool for hematological malignancies. Rev. Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter. 2016;32(1):99-109

77. Li B, Hou B, Yu W, Lu X, Yang C. Applications of artificial intelligence in intelligent manufacturing: a review. Frontiers Inf Technol Electronic Eng. 2017;18: 86–96

78. Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, Bai J, Lu Y, Fang Z, Song Q, Cao K, Liu D, Wang G, Xu Q, Fang X, Zhang S, Xia J, Xia J.Using Artificial intelligence to Detect COVID-19 and Community-acquired pneumonia Based on Pulmonary CT: Evaluation of the Diagnostic Accuracy. Radiology. 2020; 296(2)

79. Li WT, Ma J, Shende N, Castaneda G, Chakladar J, Tsai JC, Apostol L, Honda CO, Xu J, Wong LM, Zhang T, . Lee A, Gnanasekar A, Honda TK, Kuo SZ, Yu MA, Chang EY, Rajasekaran MR, Ongkeko WM. Using machine learning of clinical data to diagnose covid-19. BMC Med Inform Decis Mak. 2020;20(247)

80. Liehr T, Acquarola N, Pyle K, St-Pierre S, Rinholm M, Bar O, Wilhelm K, Schreyer I. Next generation phenotyping in Emanuel and Pallister-Killian syndrome using computer-aided facial dysmorphology analysis of 2D photos. Clin Genet. 2018;93(2):378-81.

81. López NM. Enfoque analítico de nuestra labor en craneosinostosis. Rev. Argent. Neurocirugía. 1985; 2:32-35.

82. Losada AF, Villegas BL, Cheyne JR, Lourido CI, Saldarriaga W. Variabilidad de las indicaciones en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down. Rev Chil Obstet Ginecol 2016; 81(1)

83. Lubbers HT, Mendinger L, et al. Precision and accuracy of the 3dMD photogrammetric system in craniomaxillofacial application. J Craniofac iCal Surgery. 2010;21(3). 763-7

84. Lumaka A, Cosemans N, Lulebo Mampasi A, Mubungu G, Mvuama N, Lubala T , Mbuyi-Musanzayi S, Breckpot J, Holvoet M, de Ravel T, Van Buggenhout G, Peeters H , Donnai D, Mutesa L, Verloes A, Lukusa Tshilobo P, Devriendt K. Facial dysmorphism is influenced by ethnic background of the patient and of the evaluator. Clin Genet. 2017 Aug;92(2):166-71.

85. Maletic J, Tsirka V, Ioannides P, Karacostas D, Taskos N. Parry-Romberg Síndrome associated with Localizaed Scleroderma. Case Rep Neurol 2010; 2(2):57-62.

86. Martelli H Jr, Miranda RT, Fernandes CM, Bonan PR, Paranaíba LM, Graner E, Coletta RD. Goldenhar syndrome: clinical features with orofacial emphasis.J Appl Oral Sci. 2010;18(6):646-9.

87. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews® [Internet].University of Washington, 1999.

88. Mei X, Lee HC, Diao K, Huang M, Lin B, Liu C, Xie Z, Ma Y, Robson PM, Chung M, Bernheim A, Mani V, Calcagno C, Li K, Li S, Shan H, Lv J, Zhao T, Xia J, Long Q, Steinberger S, Jacobi A, Deyer T, Luksza M, Liu F, Little BP, Fayad ZA, Yang Y. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of covid-19 patients.Nature Medicine. 2020; 26(8).

89. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? Am J Med. 2018;131(2):129-33.

90. Minas MY, Triantafillou G. Future of the Artificial Intelligence in Daily Health Applications. EJSBS. 2018; 29(3):3182-89

91. Mishima H, Suzuki H, Doi M, Miyazaki M, Watanabe S, Matsumoto T, Morifuji K, Moriuchi H,Yoshiura KI, Kondoh T, Kosaki K. Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan. J Hum Genet. 2019;64(8):789-94

92. Mishima K, Yamada T, Fujiwara K, Sugahara T. Development and clinical usage of a motion analysis system for the face: preliminary report. Cleft Palate Craniofac J. 2004;41(5):559-64.

93. Mittersteiner D, Olate S. Malformaciones craneofaciales en un Hospital regional de alta complejidad. Int. J. Odontostomat. 2013; 7(2):179-184

94. Molina–Montalva F, Ferrer–Caeiro T. Los grandes síndromes craneofaciales. Su tratamiento con distracción ósea. Gac. Méd. Méx. 2005; 141(5)

95. Montoya R, Reyes E, López M, Rodriguez M. Encefalocele fronto-nasal. Presentación de un caso. Medisur. 2013; 11(3)

96. Muñoz D, Hernandez G, Noguera O, Núñez E, Neires L, Villasmil O. Encefalocele occipital y reparación quirúrgica: presentación de un caso clínico. Revista Mexicana de Neurociencia. 2012; 13(6)

97. Narayanan DL, Ranganath P, Aggarwal S, Dalal A, Phadke SR, Mandal K. Computer-aided Facial Analysis in Diagnosing Dysmorphic Syndromes in Indian Children. Indian Pediatr. 2019;56(12):1017-19

98. Nunes HJ, Jardim ECG, Oliveira MM, Masocatto DC, DosSantos CM, Quadros DC, Hassumi JS, Mendonça JCG. Análise cefalométrica: uma nova proposta para diagnóstico de deformidades dento-esqueletais.. Braz. J. Surg. Clin. Res. 12(1):27-37.

99. Obeid JS, Davis M, Turner M, Meystre SM, Heider PM, O'Bryan EC y otros. An artificial intelligence approach to COVID-19 infection risk assessment in virtual visits: A case report. Journal of the American Medical Informatics Association. 2020; 27(8).

100. Olmos J, Olmos V. Historia de la cefalometría. Gaceta dental . 2009.

101. Padilla P, Ferri B, Juárez I, Gómez R, Perales A. Craneosinostosis: diagnóstico intraútero y evolución posnatal. Clin Invest Gin Obst. 2015;42(2):75-78.

102. Palafox D, Ogando-Rivas E, et al. malformaciones craneofaciales. De las bases moleculares al tratamiento quirúrgico. Revista Médica Hospital Genético de México. 2012;75(1). 50-59.

103. Pantel JT, Hajjir N, Danyel M, Elsner J, Abad-Perez AT, Hansen P, Mundlos S, Spielmann M, Horn D, Ott CE, Mensah MA. Efficiency of Computer-Aided Facial Phenotyping

(DeepGestalt) in Individuals With and Without a Genetic Syndrome: Diagnostic Accuracy Study. J Med Internet Res. 2020;22(10):19263.

104. Parra M, Cruz M, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Martínez J, Borrell A. Amniocentesis: guía práctica. Diagn prenat . 2014;25(1):20–27

105. Partridge D. Artificial intelligence and software engineering: a survey of possibilities. Inf and Soft Techn. 1988; 30 (3): 146–152.

106. Pelo S, Tassiello S, et al. A new method for assessment of Craniofacial malformations. J Craniofacial Surgery. 2006;17(6): 1035-1039.

107. Perkusich M, Chaves e Silva L, Costa A, Ramos F, Saraiva R, Freire A, Dilorenzo E, Dantas E, Santos D, Gorgônio K, Almeida H, Perkusich A. Intelligent software engineering in the context of agile software development: A systematic literature review. Inf Softw Technol. 2020;119: 106241.

108. Persing J A, Jane J A. Craniosynostosis, in: Youmans J R. Neurological surgery. 4th ed. Philadelphia: W B Saunders; 1996.

109. Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. Eur Radiol Exp. 2018; 2(1):35.

110. Pi G. , Zúñiga A., Cervera J., Ortiz M. Diagnóstico prenatal de síndrome de Apert por mutación de novo en gen FGFR2. J.anpedi. 2013: 135-202

111. Posnick, J. Craniofacial Dysostosis Syndromes: A stage reconstructive approach. In Turvey. T, Vig. K, Fonseca. R editores del libro. Facial Clefts and Craniosynostosis: Principles and Management. 1era ed, Estados Unidos de América: W. B. Saunders Company; 1996: 630-685

112. Qin B, Quan Q, Wu J, Liang L, Li D. Diagnostic performance of artificial intelligence to detect genetic diseases with facial phenotypes: A protocol for systematic review and meta analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(27):20989.

113. Ramesh, AN. Kambhampati, C. et al. Artificial intelligence in medicine. Ramesh, A., Kambhampati, C., Annals of The Royal College of Surgeons of England. 2004; 86(5): 334–338.

114. Ramirez. R, Koller. O. Malformaciones del cráneo. En Huber. M, Fernández. R, et al. Malformaciones Congénitas: Diagnóstico y manejo neonatal. 1era ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria, S.A; 2005:49-57.

115. Rech J, Althoff K. Artificial Intelligence and Software Engineering: Status and Future Trends. IJISTA. 2004; 3: 5-11

116. Sanchez-Lara, P. A. Clinical and Genomic Approaches for the Diagnosis of Craniofacial Disorders. Craniofacial Development; 2015:543–559.

117. Santana EE. Síndrome de Nager: Presentación de caso. Rev Ciencias Médicas. 2016; 20(4).

118. Segato A, Marzullo A , Calimeri F, De Momi E. Artificial intelligence for brain diseases: A systematic review. APL Bioengineering. 2020; 4(4): 041503.

119. Senders JT, Arnaout O, Karhade AV, Dasenbrock HH, Gormley WB, Broekman ML, Smith TR. Natural and Artificial Intelligence in Neurosurgery: A Systematic Review. Neurosurgery. 2018;83(2):181-192.

120. Setlak G, Dąbrowsk M, Szajnar W, Piróg-Mazur M, Kożak T. Artificial Intelligence Approach To Diabetes Diagnostics. IJ ITK. 2009; 3(13): 209-14

121. Shaban-Nejad A, Michalowski, M .Health intelligence: how artificial intelligence transforms population and personalized health. Npj Digital Medicine. 2018; 1(1).

122. Shen J, Zhang C, Jiang B, Chen J, Song J, Liu Z, He Z, Wong Y, Fang H, Ming K. Artificial Intelligence Versus Clinicians in Disease Diagnosis: Systematic Review. JMIR medical informatics.2019;7(3): e10010

123. Shortliffe EH, Sepúlveda MJ. Clinical Decision Support in the Era of Artificial Intelligence. JAMA. 2018 Dec 4;320(21):2199-2200

124. Silverstein E, Snyder M. Implementation of facial recognition with Microsoft Kinect v2 sensor for patient verification. Med Phys. 2017 Jun;44(6):2391-99

125. Simpson DA, David DJ, White J. Cephaloceles: treatment, outcome, and antenatal diagnosis. Neurosurgery. 1984 ;15(1):14-21.

126. Sorolla P. Anomalías craneofaciales. Ev. med. clin. 2010; 21(1): 5 - 15.

127. Spurgeon D. Canadian firm's software helps physicians fetal abnormalities. CMAJ. 1996;154(11). 1733-4.

128. Su PH, Yu JS, Chen JY, Chen SJ, Li SY, Chen HN. Mutations and new polymorphic changes in the TCOF1 gene of patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and Treacher-Collins syndrome. Clin Dysmorphol. 2007;16:261-7.

129. Suwanwela C, Suwanwela N. A morphological classification of sincipital encephalomeningoceles. J Neurosurg. 1972;36(2):201-11.

130. Szolovits P, Patil RS, Schwartz WB. Artificial Intelligence in Medical Diagnosis. Ann Intern Med. 1988 Jan;108(1):80-7.

131. Tandon D, Rajawat J. Present and future of artificial intelligence in dentistry. J Oral Biol Craniofac Res. 2020;10(4):391-6.

132. Tang A, Tam R, Cadrin-Chênevert A, Gest W, Chong J, Barffet J, Chepelev L, Cairns R, Mitchell AR, Cicero MD, Gaudreau Poudrette M, Jaremko JL, Reinhold C, Gallix B, Gray B, Geis R. Canadian Association of Radiologists White Paper on Artificial Intelligence in Radiology. Can Assoc Radiol J. 2018;69(2):120-35

133. Téllez C, Escobar LM, González MC, Moreno PS, Mora I, Bautista GR, Rojas A. Detección clínica de anomalías craneofaciales mayores y menores en población escolar colombiana. Univ Odontol. 2014; 33(70): 65-77.

134. Téllez C, Restrepo CM. Genética y embriología de la fisura del labio y paladar. In: Prada JR, Cantini JE, editores. Cirugía craneofacial. Bogotá: Impresión Médica; 2012.

135. Tessier P.Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. Send to J Maxillofac Surg. 1976;4(2):69-92.

136. Thompson DNP, Hayward RD. Craniosynostosis pathophysiology, clinical presentation, and investigation. En: Choux M, Di Rocco C, Hockley A, Walker M, eds. Pediatric Neurosurgery. London: Churchill Livingstone; 1999:275-290.

137. Torres M. El libro y los derechos de autor en la Sociedad de la Información. 1ª ed. Madrid Espana: Centro Regional para el Fomento del Libro en América Latina y el Caribe – CERLALC; 2001

138. Tran B, Latkin A, Sharafeldin N, Nguyen K, Vu T, Tam W, Cheung M, Nguyen H, Ho C, Ho R. Characterizing Artificial Intelligence Applications in Cancer Research: A Latent Dirichlet Allocation Analysis. JMIR med inform. 2019, 7(4): 14-401

139. Ustáriz C, Redondo L, Avendaño L, Noguera E. Ultrasonografía craneal neonatal . Med UNAB. 2013; 15(3):167-174

140. Vaishya R, Javaid M, Khan IH, Haleem A. Artificial Intelligence (AI) applications for COVID-19 pandemic. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):337-9

141. Vallin C. Microarreglos de ADN y sus aplicaciones en investigaciones biomédicas. Rev CENIC Ciencias Biológicas.2007; 38(2)

142. Vila D. Clasificación de las alteraciones filogenéticas desde una visión integradora craneomaxilofacial. Rev Cubana Estomatol. 2013; 50(1)

143. Vorravanpreecha N, Lertboonnum T, Rodjanadit R, Sriplienchan P, Rojnueangnit K.Studying Down syndrome recognition probabilities in Thai children with de-identified computer-aided facial analysis.Am J Med Genet A. 2018 Sep;176(9):1935-1940

144. Wachsmuth S, Wrede S, Hanheide M. Coordinating interactive vision behaviors for cognitive assistance. Comput Vis Image Und. 2007; 8(1-2)135-49.

145. Wang ZP, Li H, Hao LZ, Zhao ZT ,The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis. Prenat Diagn. 2009;29(10):960.

146. Whitaker L, Pashayan H, Reichman J. A proposed new classification of craniofacial anomalies. Cleft Palate J. 1981;18(3): 161-76.

147. Wu J, Liang S, Shapiro L, Tse R. Measuring Symmetry in Children With Cleft Lip. Part 2:Quantification of Nasolabial Symmetry Before and After Cleft Lip Repair. Cleft Palate Craniofac J.2016;53(6):705-13.

148. Xie T. Intelligent software engineering: Synergy between ai and software 695 engineering. In: Feng X, M. Müller-Olm M, Yang Z (Eds.), Dependable Software Engineering. Theories, Tools, and Applications- 4th International Symposium, SETTA 2018, Beijing, China, September 4-6, 2018, Proceedings. 1a Ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2018. pp. 3–7.

149. Yaeger-Kurt A, Martini M, Yaniv G, Oermann EK, Costa AB. United States regulatory approval of medical devices and software applications enhanced by artificial intelligence. HPT. 2019;8(2):192-7

150. Yamada T, Mori Y, Minami K, Mishima K, Sugahara T, Sakuda M. Computer aided three-dimensional analysis of nostril forms: application in normal and operated cleft lip patients. J Craniomaxillofac Surg. 1999;27(6):345-53.

151. Zarate YA, Bosanko KA, Gripp KW. Using facial analysis technology in a typical genetic clinic: experience from 30 individuals from a single institution. J Hum Genet. 2019;64(12):1243-45

152. Zhao Q, Okada K, Rosenbaum K, Zand DJ, Sze R, Summar M, Linguraru MG. Hierarchical constrained local model using ICA and its application to Down syndrome detection. Med Image Comput Comput Assist Interv. 2013;16(2):222-9.