



Artículo de revisión

Inteligencia artificial en el diagnóstico histopatológico de microorganismos

Artificial intelligence in the histopathological diagnosis of microorganisms

Andrea González MD^a
María Victoria Caro MD^a
Iván Romero MD^a
Lina María Quintero MD^a
Andres Mosquera-Zamudio MD, PhD^c
José Fernando Polo MD^c
John Sprockel MD, MSc^d
Arley Gómez MD, MSc, PhD^e
Rafael Parra-Medina MD, PhD^f

^a Departamento de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^b Universitat de València, Valencia, España, INCLIVA, Instituto de Investigación Sanitaria.

^c Departamento de Patología, Hospital Infantil Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^d Departamento de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^e Vicerrectoría de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^f Instituto de Investigaciones, Patólogo y Epidemiólogo, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la mayoría de las aplicaciones en patología digital se encuentran relacionadas con la oncológica, aunque se han propuesto algunos modelos recientes que permiten evaluar la utilidad en el diagnóstico histológico de microorganismos. **Material y métodos:** se realizó la siguiente revisión en la que se incluyeron 10 artículos publicados en inglés, que tienen como eje central el diagnóstico histopatológico de microorganismos y diferentes modelos de inteligencia artificial. **Discusión:** los diseñados se han probado para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus*, *Mucorales* y microorganismos relacionados con onicomicosis. **Conclusiones:** se recomienda el uso de la inteligencia artificial en el diagnóstico histopatológico de microorganismos como un campo emergente que refuerza la función del patólogo coordinador de los diferentes modelos, optimizando así su función y mejorando los tiempos de trabajo y los niveles de efectividad.

Palabras clave: *helicobacter pylori*, *mycobacterium tuberculosis*, algoritmos, diagnóstico, tejido, aprendizaje profundo, hongos, inteligencia artificial.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: julio 18 de 2023
Fecha aceptado: abril 1 de 2024

Autor para correspondencia:
Dr. Rafael Parra-Medina
rafa.parram@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1585

Citar este artículo así: González A, Caro MV, Romero I, Quintero LM, Mosquera AD, Polo JF, Sprockel J, Gómez A, Parra-Medina R. Inteligencia artificial en el diagnóstico histopatológico de microorganismos. Repert Med Cir. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1585>

ABSTRACT

Introduction: most of the digital pathology applications are related to oncology, although some recent models have been proposed to evaluate their usefulness in the histopathological diagnosis of microorganisms. **Material and Methods:** this review included 10 articles published in English, centered around the histopathological diagnosis of microorganisms and the different artificial intelligence (AI) models. **Discussion:** the designed AI models have been tested for diagnosing *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus*, *Mucorales* and microorganisms causing onychomycosis. **Conclusions:** the use of artificial intelligence in the histopathological diagnosis of microorganisms is recommended as an emerging field which assists the pathologist coordinating the different models, thus optimizing his function, and improving workflows and effectiveness levels.

Key words: *helicobacter pylori*, *mycobacterium tuberculosis*, algorithms, diagnosis, tissue, deep learning, fungi, artificial intelligence.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La patología es una especialidad médica que estudia las enfermedades desde el punto de vista macro y microscópico utilizando herramientas morfológicas, moleculares, inmunológicas y microbiológicas, para realizar un diagnóstico definitivo.¹ Con el advenimiento de la inteligencia artificial (IA) se busca la creación de algoritmos que potencialmente realicen la interpretación automatizada de muestras citológicas, histológicas y microbiológicas, que sean muy eficaces y conserven la precisión diagnóstica del ojo humano.²

Al realizar una búsqueda bibliográfica acerca de patología e inteligencia artificial, es frecuente encontrar que la mayoría de los artículos científicos están enfocados hacia la patología oncológica y de manera específica a algunos apartados como diagnóstico de cáncer³, evaluación de marcadores de inmunohistoquímica (índice de proliferación celular)⁴, así como el uso reciente en citometría de flujo y diagnóstico de neoplasias hematolinfoides.⁵ En otros ámbitos de la patología también se han diseñado modelos que permiten evaluar el uso de la IA en el diagnóstico de microorganismos, aunque la mayoría de las muestras han sido orina, heces y esputo⁶, y muy pocas en material histológico.

A continuación se presentan los más recientes acerca de los análisis histopatológicos de algunos microorganismos y se realiza una revisión comprensible en español que discute los beneficios y riesgos que implica el uso de la IA en su diagnóstico histológico.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN
PATOLOGÍA

Las aplicaciones de la IA en patología son bastante prometedoras, siendo una opción viable ante la escasez de médicos especialistas en esta área a nivel mundial.⁷ Los

primeros modelos de patología computacional (CPATH) hacen referencia a reglas que buscaban realizar aproximaciones de la imagen de tejidos neoplásicos, basándose en algunas características gráficas como son la textura, orientación y el contraste, que lograrían de forma exitosa identificar dos grandes áreas: el estroma y células tumorales.^{8,9}

Los reportes iniciales del modelo de redes neuronales convulsionales (CNN) datan del año 2011, cuando con Imagen net se buscó caracterizar una gran cantidad de imágenes naturales.¹⁰ Estos éxitos invadieron el ámbito de la patología alrededor de 2013 y permitieron analizar fragmentos de tejidos que presentaban una alta carga celular o "hot spot", como por ejemplo el conteo mitótico.¹¹

Tres años más tarde se inició el proyecto CAMELYON, el cual fue propuesto como un sistema que brindara soluciones en la detección del compromiso secundario por cáncer de mama en un ganglio centinela.¹² Entre las muchas aplicaciones de este proyecto se incluyen la detección de tumores y su clasificación, segmentación de la imagen, detección de mitosis y graduación tumoral.¹³⁻¹⁵ Una de sus mayores utilidades fue la disminución del tiempo en los análisis de actividades rutinarias que tienen que ver con el quehacer del patólogo, como la evaluación de biopsias tanto de tejidos como de ganglios linfáticos para estadificación, lo cual ayuda en los programas de tamización¹⁶ e inclusive se ha encontrado buena correlación interobservador.

ENTRENAMIENTOS DÉBILMENTE
SUPERVISADOS EN PATOLOGÍA
COMPUTACIONAL

En el contexto de la segmentación de imágenes, la supervisión débil puede ocurrir en forma de anotaciones manuales escasas, como es la detección de pequeñas regiones usando el sistema de puntos, en donde los píxeles de la imagen son identificados manualmente, lo cual ha

demostrado que en conjunto con estrategias avanzadas de aprendizaje en el desarrollo de modelos, puede generar sistemas supervisados de alto rendimiento.¹⁷

Otro mecanismo es digitalizar las imágenes en forma de parches, asumiendo que en cada uno de estos hay información morfológica que se relaciona con el resto de la imagen completa, sin embargo este mecanismo no sería efectivo en situaciones como lesiones de pequeño tamaño.¹⁸ En los últimos años se han presentado una gran cantidad de métodos relacionados con la patología computacional, como solución de algunas de las limitaciones presentadas. A su vez se han proyectado futuras utilidades que a simple vista no podrían ser realizadas por el patólogo, como predecir respuesta a tratamientos, evaluar el riesgo de recurrencia, la supervivencia, así como mutaciones genéticas puntuales.^{19,20}

VALIDACIÓN DE ALGORITMOS

Varios modelos utilizan un conjunto de elementos de prueba para evaluar después el rendimiento final; en la mayoría de los casos corresponde a datos de validación y como tal tienen características que son similares a los casos usados en el entrenamiento. Este tipo de prácticas son excelentes indicadores del desempeño, para llegar a una primera aproximación de entender que tan útil es el algoritmo.²¹

Sin embargo, los algoritmos con excelente validación externa no son útiles en su totalidad y no puede entreverse que tenga una utilidad clínica *per se*.²² Debido a lo anterior se requiere evaluar estas técnicas emergentes en estudios controlados aleatorizados, que ojalá permitan evaluar a largo plazo los efectos que influyan en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.²³

En la actualidad es importante destacar que la efectividad *in vitro* de los métodos de patología computacional son difíciles de aplicar en el mundo real. La razón fue expuesta por Campanella y col.²⁴ quienes evidenciaron que los algoritmos se crearon en el contexto de que el patólogo hace solo una tarea, sin embargo, en muchas ocasiones el profesional realiza estudios complementarios de inmunohistoquímica o histoquímica, e incluso realiza interconsulta con otros especialistas, por lo cual aún no se alcanza un 100% de sensibilidad y una baja tasa de falsos positivos.²⁵

Metodología de la búsqueda de información de estudios de inteligencia artificial, patología computacional y diagnóstico histológico de microorganismos

Se revisó una búsqueda en las bases de datos de la literatura biomédica (Ovid, ScienceDirect, Scielo y PUBMED) utilizando los términos “*artificial intelligence in pathology*”, “*helicobacter pylori and artificial intelligence*”, “*mycobacteria diagnosis in tissue*”, “*mycobacteria and artificial intelligence*”, “*deep learning in pathology*”, “*fungus*

diagnosis and artificial intelligence”. Se incorporaron todos los artículos publicados en inglés hasta abril 2023, que abarcaran las infecciones más frecuentes en tejidos humanos que presentaron digitalización de imágenes histológicas con las coloraciones de rutina (hematoxilina-eosina) y de histoquímicas como *periodic acid-Schiff (PAS)*, *giemsa* y *Ziehl Neelsen (ZN)*. Se evaluó la calidad de los artículos seleccionados mediante el *checklist CLAIM*²⁶, el cual es utilizado de manera específica para artículos de IA en imágenes médicas.

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

En total se encontraron 10 artículos en la presente revisión, los cuales cumplieron con la calidad CLAIM, en dos de estos no se encontró referencia sobre el manejo previo al procesamiento de datos, lo cual no invalida la evaluación. Solo se han realizado investigaciones en bacterias, hongos y parásitos; no obstante, de forma intencional y con el propósito de organizar la información se abordaron los hallazgos de acuerdo con el género del microorganismo. En cuanto a las bacterias, se ha estudiado el diagnóstico en *Helicobacter pylori (Hp)* y *Micobacterium tuberculosis (Mt)* entre los hongos los *Aspergillus* y *Mucorales*, así como diferentes estructuras fúngicas en imágenes de tejido con diagnóstico de onicomicosis. No se incluyó el diagnóstico de parásitos puesto que solo hay un artículo publicado en tejido parafinado²⁷, el resto son en heces²⁸ y en extendidos de sangre periférica²⁹, no siendo el objetivo de esta revisión.

DETECCIÓN DE HELICOBACTER PYLORI EN BIOPSIAS GÁSTRICAS

El *Hp* es un bacilo ácido alcohol resistente considerado carcinógeno de clase 1, su diagnóstico oportuno es crucial para el tratamiento erradicador.³⁰ El desarrollo de un sistema de aprendizaje profundo por Klein y col.³¹ permitió la identificación y clasificación de imágenes de biopsias gástricas con la presencia de *Hp*. La validación adicional se realizó mediante la comparación de la detección microscópica con los estudios de IHQ-PCR. Los resultados mostraron una sensibilidad de 100% y una especificidad de 47.1%.

El reporte de Gonçalves³² implementa un preproceso similar para identificar áreas con mayor celularidad, presenta el sistema DeepHP y los experimentos de transferencia de aprendizaje para detectar infecciones por *Hp* en biopsias gástricas. Se evaluaron las arquitecturas VGG16, InceptionV3 y ResNet50³³, concluyendo que los modelos de CNN pueden detectar la presencia del microorganismo y la inflamación en las biopsias gástricas, lo que reduciría la carga laboral de los patólogos.

El estudio de Franklin y col.³⁴ utilizó IA para diagnosticar

gastritis por *Hp* y gastritis autoinmune en 325 muestras histológicas. El algoritmo mostró una concordancia de 87.3% para gastritis por *Hp* y de 84.8% para la autoinmune, con una concordancia de 100%, 86% y 57% para patólogos especializados, generales y residentes. Los resultados sugieren que las CNN pueden diagnosticar con precisión las gastritis por *Hp* y de tipo autoinmune en ambientes controlados de investigación y pueden ser útiles en el entrenamiento de patología gástrica inflamatoria.

Una cuarta investigación realizada en China por Zishao Zhong y col.³⁵ compara dos herramientas de IA para el diagnóstico de la forma cocoide de *Hp*, la cual es más persistente que la forma bacilar. El estudio comparó los algoritmos YoloV5 y Faster-RCNN para la detección de objetos. Se encontró que YoloV5 es superior a Faster-RCNN en la detección de *Hp* en forma cocoide. Luego el sistema fue comparado con los diagnósticos de los patólogos, demostrando que YoloV5 supera a los patólogos junior y tiene un rendimiento similar a los patólogos intermedios y senior.

DETECCIÓN DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS POR INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La tuberculosis es una enfermedad crónica causada por el agente *Mycobacterium tuberculosis (Mt)*, es un bacilo pequeño de menos de una micra de diámetro que genera retos para su diagnóstico, primero se realiza la tinción especial ácido alcohol resistente y luego el patólogo lo identifica en un campo de 40x, conllevando una gran cantidad de tiempo y recursos para establecer el diagnóstico.³⁶

Uno de los primeros artículos sobre la detección del *Mt* fue en 2018, realizado por Xiong y col. en el hospital de Beijing³⁷, quienes adoptaron una CNN denominada *tuberculosis artificial intelligence (Tb-AI)*. En cuanto a los resultados, antes de usar el algoritmo los patólogos habían diagnosticado como positivos 108 de los 201 casos. Para comparar con el algoritmo se realizaron dos pruebas, en la primera se obtuvo el número de positivos y en el segundo análisis se mejoró la tasa de concordancia en alrededor de 14%. En la actualidad para este algoritmo aún se hace necesaria la presencia del patólogo para la confirmación del diagnóstico y en el caso de un reporte negativo se debe evaluar la calidad de la coloración. *Tb-AI* presenta una sensibilidad y moderada especificidad, liberando al patólogo en ocasiones de la tediosa tarea de búsqueda del bacilo en el microscopio, disminuyendo los falsos negativos.

Un segundo modelo diseñado en 2020 en el hospital Cedars-Sinai³⁸, analizó imágenes digitalizadas de tejido con la coloración de ZN. Después se inició la red de aprendizaje activo, para lo cual se utilizó *Inception-V3* que se entrena con parches de 256 x 256 píxeles, obteniendo como resultado una sensibilidad de 98% y una especificidad de 91.65%.

En 2021, Pantanowitz y col.³⁹ utilizaron muestras de dos instituciones separadas, la universidad de Pittsburgh y el Hospital de Wan Fang (Taipei-Taiwan). En cuanto a los resultados se encontró que el algoritmo era capaz de detectar los bacilos en lámina completa aun cuando hubiese fallas en la resolución de la imagen con un área bajo la curva de 0.96; además se observó disminución del tiempo para evaluación de láminas por parte del patólogo y la emisión de un diagnóstico preciso.

En el ámbito latinoamericano se destaca el trabajo de Sua y col.⁴⁰ quienes realizaron detección de *Mt* y *M. leprae* en diez muestras que ya tenían diagnóstico positivo previo por el patólogo. Los resultados destacaron que todas las muestras categorizadas como positivas también lo fueron para el algoritmo. Lo mismo sucedió con muestras utilizadas como control negativo que fueron clasificadas como negativas por el modelo.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA LA DETECCIÓN DE HONGOS CAUSANTES DE MICOSIS SUPERFICIALES Y PROFUNDAS

A pesar de que existen otros métodos confirmatorios, la histopatología continúa como la más rápida a la hora de tomar decisiones ante el paciente con una micosis sistémica. La observación de ciertas características en las hifas son determinantes para diferenciar un *Aspergillus* de un *Mucorales*, por ejemplo.

Es por esto que Tochigi y col.⁴¹ desarrollaron un sistema de inteligencia artificial en el que se determinó el ángulo de las hifas para lograr la caracterización. En cuanto a los resultados, el umbral de la curva se volvía cada vez más una línea recta a medida que aumentaba el número de hifas reconocidas, lo cual se consideró como un método adecuado. Las limitaciones del algoritmo radican en que se pierde la sensibilidad con la detección de estructuras fúngicas organizadas en masas, puesto que no permiten una caracterización definitiva de las hifas.

A pesar de que las investigaciones en cuanto a patología digital y hongos son escasas, también se han realizado algunos estudios relacionados con micosis superficiales como la onicomicosis, cuya prueba más sensible para el diagnóstico es el análisis histológico con la coloración de PAS.⁴² Como la realización de estudios histológicos en forma de tamizaje puede ser tediosa, Jansen y col.⁴³ desarrollaron un sistema de clasificación basado en segmentación U-NET, que tuvo como resultados del modelo un valor predictivo negativo de 99% para el resultado negativo y un valor predictivo positivo de 85% para el resultado positivo. Al comparar el modelo con el consenso de expertos, el valor predictivo positivo fue de 88% y el negativo de 87%. La sensibilidad fue 94% y la especificidad 77%.

CONCLUSIONES

La mayoría de los estudios realizados en patología digital se centran en la oncopatología y sus futuras aplicaciones clínicas no solo servirán para el diagnóstico, sino para el pronóstico y la predicción de respuesta al tratamiento. Existe un área aún por explorar como es el conjunto de técnicas de patología digital aplicadas al diagnóstico histológico de microorganismos, que de acuerdo con la revisión realizada, los resultados son promisorios pero requieren mayor conocimiento global para su estandarización y futuros usos (tabla 1).

Cabe destacar que a lo largo del presente escrito, en ninguno de los modelos se plantea el reemplazo total del patólogo por un sistema automatizado, por el contrario, su presencia es invaluable a la hora de coordinar el funcionamiento y de realizar un control de calidad frente a posibles errores de los algoritmos. El verdadero temor no es la oportunidad que representa la IA de reemplazar al especialista sino por el contrario, desconocer su funcionamiento y sus utilidades.

Tabla 1. Resumen de las diferentes revisiones realizadas

Nombre	Microorganismo	Número de muestras	Metodología	Resultados
Klein y col. (41)	<i>Helicobacter pylori</i>	191 cib HyE y 286 Giemsa.	Comparación de algoritmo, detección microscópica y PCR	Sensibilidad del algoritmo para detección de Hp: 100%. Especificidad del algoritmo para detección de HP: 47.1%.
Gonçalves y col. (42)	<i>Helicobacter pylori</i>	283.921 parches negativos y 111.005 positivos.	Algoritmo DeepHp y aprendizaje por transferencia.	Hay diferencias en la detección de Hp e inflamación.
Franklin y col.(45)	<i>Helicobacter pylori</i>	100 positivos para Hp y 87 positivos para gastritis autoinmune.	Comparación de algoritmo HALO-AI versus patólogos para diagnóstico de gastritis por Hp y GA.	En comparación con el gold standard el algoritmo tuvo una detección del 87.3% HP, 84.8% GA.
Zishao Zhong y col. (46)	<i>Helicobacter pylori de morfología cocoide</i>	34 muestras positivas para Hp.	Comparación de YoloV5 y Faster-RCNN como algoritmos y patólogos de diferentes niveles de experticia.	YoloV5 es superior al Faster-RCNN. El algoritmo es superior en el diagnóstico que los patólogos junior, no inferior a patólogos intermedios, casi igual a patólogos senior.
Xiong y col. (48)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	246 muestras con tinción para BAAR.	Patólogos versus algoritmo TB-AI	Dos análisis con mejoría de la concordancia en un 14% entre algoritmo y patólogos.
Yang y col. (49)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	167 muestras.	Red de aprendizaje activo, modelo Inception V3.	Sensibilidad: 98%, especificidad: 91.65%
Pantanowitz y col.(50)	<i>Mycobacterium tuberculosis.</i>	441 muestras.	Dos modelos de CNN para evaluación de sensibilidad y especificidad	Algoritmo AUC: 0.96 en detección y disminución de tiempo de trabajo de los patólogos.
Sua y col.(51)	<i>Mycobacterium tuberculosis y Mycobacterium leprae</i>	5 casos positivos para M. leprae. 5 casos positivos para M tuberculosis. 10 controles negativos.	Pat scan.	Todas las muestras positivas fueron detectadas por el algoritmo.
Tochigi y col.(54)	<i>Aspergillus y Mucorales</i>	147 de mucormicosis y 67 de aspergilosis.	Algoritmo que determina el ángulo de las hifas.	El algoritmo presenta AUC casi recto.
Jansen y col. (56)	<i>Dermatofitos</i>	664 muestras con dermatofitos.	Segmentación U-NET, patólogos y consenso de patólogos	Modelo tiene un VPN: 99%, VPP: 85%. S: 94% y E: 77%

Abreviaturas: AUC: área bajo la curva, BAAR: bacilo ácido alcohol resistente. E: especificidad, GA: gastritis autoinmune, HP: *Helicobacter pylori*, S: sensibilidad, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo. Fuente: los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declaran conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. College of American Pathologists. What is pathology? [Internet]. 2019 [citado el 25 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cap.org/member-resources/articles/what-is-pathology>.
2. Smith KP, Kirby JE. Image analysis and artificial intelligence in infectious disease diagnostics. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1318–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.012>
3. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):e253–61. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30154-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30154-8)
4. Luchini C, Pantanowitz L, Adsay V, Asa SL, Antonini P, Girolami I, et al. Ki-67 assessment of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Systematic review and meta-analysis of manual vs. digital pathology scoring. *Mod Pathol*. 2022;35(6):712–20. <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-022-01055-1>.
5. Lin E, Fuda F, Luu HS, Cox AM, Fang F, Feng J, et al. Digital pathology and artificial intelligence as the next chapter in diagnostic hematopathology. *Semin Diagn Pathol*. 2023;40(2):88–94. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semmp.2023.02.001>
6. Kuok C-P, Horng M-H, Liao Y-M, Chow N-H, Sun Y-N. An effective and accurate identification system of Mycobacterium tuberculosis using convolution neural networks. *Microsc Res Tech*. 2019;82(6):709–19. <http://dx.doi.org/10.1002/jemt.23217>
7. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*. 1986;323(6088):533–536.
8. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. En: Pereira F, Burges CJ, Bottou L, Weinberger KQ, editores. *Advances in Neural Information Processing Systems* [Internet]. Curran Associates, Inc.; 2012. p.1-9.
9. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436–44. <http://dx.doi.org/10.1038/nature14539>
10. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402–10. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.17216>
11. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115–118. <http://dx.doi.org/10.1038/nature21056>
12. Szegedy C, Vanhoucke V, Ioffe S, Shlens J, Wojna Z. Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision. 2 de diciembre de 2015 [citado 11 de diciembre de 2018]; Disponible en: <https://arxiv.org/abs/1512.00567>
13. van der Laak J, Litjens G, Ciompi F. Deep learning in histopathology: the path to the clinic. *Nat Med*. 2021;27(5):775–84. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01343-4>.
14. Prewitt JM, Mendelsohn ML. The analysis of cell images. *Ann N Y Acad Sci*. 1966;128(3):1035–53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb11715.x>.
15. Kather JN, Weis C-A, Bianconi F, Melchers SM, Schad LR, Gaiser T, et al. Multi-class texture analysis in colorectal cancer histology. *Sci Rep*. 2016;6:27988. <http://dx.doi.org/10.1038/srep27988>.
16. Ciresan DC, Meier U, Masci J, Gambardella LM, Schmidhuber J. Flexible, High Performance Convolutional Neural Networks for Image Classification [Internet]. Idsia.ch. [citado el 25 de abril de 2023]. Disponible en: <https://people.idsia.ch/~juergen/ijcai2011.pdf>
17. Cire an DC, Giusti A, Gambardella LM, Schmidhuber J. Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2013;16(Pt 2):411–8. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-40763-5_51.
18. Litjens G, Bandi P, Ehteshami Bejnordi B, Geessink O, Balkenhol M, Bult P, et al. 1399 H&E-stained sentinel lymph node sections of breast cancer patients: the CAMELYON dataset. *Gigascience*. 2018;7(6):giy065. <http://dx.doi.org/10.1093/gigascience/giy065>.
19. Liu Y, Gadepalli K, Norouzi M, Dahl GE, Kohlberger T, Boyko A, et al. Detecting cancer metastases on gigapixel pathology images. *arXiv [cs.CV]*. 2017 [citado el 25 de abril de 2023]. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/1703.02442>.
20. Pinckaers H, Litjens G. Neural Ordinary Differential Equations for semantic segmentation of individual colon glands [Internet]. *arXiv [eess. IV]*. 2019. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/1910.10470>
21. Veta M, Heng YJ, Stathonikos N, Bejnordi BE, Beca F, Wollmann T, et al. Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: The TUPAC16 challenge. *Med Image Anal*. 2019;54:111–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2019.02.012>
22. Nagpal K, Foote D, Liu Y, Chen P-HC, Wulczyn E, Tan F, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer. *NPJ Digit Med*. 2019;2(1):48. <http://dx.doi.org/10.1038/s41746-019-0112-2>
23. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Mirafior A, Werneck Krauss Silva V, Busam KJ, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med*. 2019;25(8):1301–9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0508-1>
24. Song Z, Zou S, Zhou W, Huang Y, Shao L, Yuan J, et al. Clinically applicable histopathological diagnosis system for gastric cancer detection using deep learning. *Nat Commun*. 2020;11(1):4294. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18147-8>
25. Albarqouni S, Baur C, Achilles F, Belagiannis V, Demirci S, Navab N. AggNet: Deep learning from crowds for mitosis detection in breast cancer histology images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(5):1313–21. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2016.2528120>

26. Koohbanani NA, Jahanifar M, Tajadin NZ, Rajpoot N. NuClick: A deep learning framework for interactive segmentation of microscopy images [Internet]. arXiv [cs.CV]. 2020 [citado el 25 de abril de 2023]. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2005.14511>
27. Ocampo P, Moreira A, Coudray N, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, et al. P1.09-32 classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S562. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.808>.
28. Hou L, Samaras D, Kurc TM, Gao Y, Davis JE, Saltz JH. Patch-based convolutional neural network for whole slide tissue image classification. *Proc IEEE Comput Soc Conf Comput Vis Pattern Recognit*. 2016; 2016:2424–33. <http://dx.doi.org/10.1109/CVPR.2016.266>
29. Qaiser T, Pugh M, Margielewska S, Hollows R, Murray P, Rajpoot N. Digital tumor-collagen proximity signature predicts survival in diffuse large B-cell lymphoma. In: *Digital Pathology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 163–71.
30. Mobadersany P, Yousefi S, Amgad M, Gutman DA, Barnholtz-Sloan JS, Velázquez Vega JE, et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(13):E2970–9. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1717139115>
31. Kleppe A, Skrede O-J, De Raedt S, Liestøl K, Kerr DJ, Danielsen HE. Designing deep learning studies in cancer diagnostics. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(3):199–211. <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-020-00327-9>
32. Nagendran M, Chen Y, Lovejoy CA, Gordon AC, Komorowski M, Harvey H, et al. Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies. *BMJ*. 2020;368:m689. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m689>
33. Collins GS, Moons KGM. Reporting of artificial intelligence prediction models. *Lancet*. 2019;393(10181):1577–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30037-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30037-6)
34. Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Med*. 2019;17(1):195. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-019-1426-2>
35. Mongan J, Moy L, Kahn CE Jr. Checklist for artificial intelligence in medical imaging (CLAIM): A guide for authors and reviewers. *Radiol Artif Intell*. 2020;2(2): e200029. <http://dx.doi.org/10.1148/ryai.2020200029>
36. Franklin MM, Schultz FA, Tafoya MA, Kerwin AA, Broehm CJ, Fischer EG, et al. A deep learning convolutional neural network can differentiate between *Helicobacter pylori* gastritis and autoimmune gastritis with results comparable to gastrointestinal pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(1):117–22. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0520-OA>.
37. Sulyok M, Luijckx J, Strohäker J, Karacsonyi P, Frauenfeld L, Makky A, et al. Implementing deep learning models for the classification of *Echinococcus multilocularis* infection in human liver tissue. *Parasit Vectors*. 2023;16(1):29. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-022-05640-w>.
38. Hu R-S, Hesham AE-L, Zou Q. Machine learning and its applications for protozoal pathogens and protozoal infectious diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:882995. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.882995>.
39. Delgado-Ortet M, Molina A, Alférez S, Rodellar J, Merino A. A deep learning approach for segmentation of red blood cell images and malaria detection. *Entropy (Basel)*. 2020;22(6):657. <http://dx.doi.org/10.3390/e22060657>.
40. Huang CR, Chung PC, Sheu BS, Kuo HJ, Popper M. Helicobacter Pylori-Related Gastric Histology Classification Using Support-Vector-Machine-Based Feature Selection. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2008;12(4):523-31. <http://dx.doi.org/10.1109/TITB.2007.913128>
41. Mohan BP, Khan SR, Kassab LL, Ponnada S, Mohy-Ud-Din N, Chandan S, et al. Convolutional neural networks in the computer-aided diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and non-causal comparison to physician endoscopists: a systematic review with meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(1):20-5. <http://dx.doi.org/10.20524/aog.2020.0542>
42. Shi W, Georgiou P, Akram A, Proute MC, Serhiyenia T, Kerolos ME, et al. Diagnostic Pitfalls of Digital Microscopy Versus Light Microscopy in Gastrointestinal Pathology: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(8):e17116. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.17116>
43. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD005583. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005583.pub3>
44. Klein S, Gildenblat J, Ihle MA, Merkelbach-Bruse S, Noh K-W, Peifer M, et al. Deep learning for sensitive detection of *Helicobacter Pylori* in gastric biopsies. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):417. <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-020-01494-7>
45. Gonçalves WGE, Santos MHPD, Brito LM, Palheta HGA, Lobato FMF, Demachki S, et al. DeepHP: A new gastric mucosa histopathology dataset for *Helicobacter pylori* infection diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14581. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232314581>
46. Gonçalves WGE, Dos Santos MH de P, Lobato FMF, Ribeiro-Dos-Santos Â, de Araújo GS. Deep learning in gastric tissue diseases: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1): e000371. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000371>
47. Franklin MM, Schultz FA, Tafoya MA, Kerwin AA, Broehm CJ, Fischer EG, et al. A deep learning convolutional neural network can differentiate between *Helicobacter pylori* gastritis and autoimmune gastritis with results comparable to gastrointestinal pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(1):117–22. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0520-OA>
48. Zhong Z, Wang X, Li J, Zhang B, Yan L, Xu S, et al. A study on the diagnosis of the *Helicobacter pylori* coccoid form with artificial

- intelligence technology. *Front Microbiol.* 2022;13:1008346. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.1008346>
49. Technical Guidance Group of the Fifth National TB Epidemiological Survey, The Office of the Fifth National TB Epidemiological Survey. The fifth national tuberculosis epidemiological survey in 2010. *Chinese Journal of Antituberculosis* 2012;34:485-508.
50. Xiong Y, Ba X, Hou A, Zhang K, Chen L, Li T. Automatic detection of mycobacterium tuberculosis using artificial intelligence. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1936-1940. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.01.91>
51. Yang M, Nurzynska K, Walts AE, Gertych A. A CNN-based active learning framework to identify mycobacteria in digitized Ziehl-Neelsen stained human tissues. *Comput Med Imaging Graph.* 2020;84(101752):101752. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2020.101752>
52. Pantanowitz L, Wu U, Seigh L, LoPresti E, Yeh F-C, Salgia P, et al. Artificial intelligence-based screening for mycobacteria in whole-slide images of tissue samples. *Am J Clin Pathol.* 2021;156(1):117-28. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqaa215>
53. Sua LE, Bolaños JE, Maya J, Sánchez A, Medina G, Zúñiga-Restrepo V, et al. Detection of mycobacteria in paraffin-embedded Ziehl-Neelsen-stained tissues using digital pathology. *Tuberculosis (Edinb).* 2021;126(102025):102025. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102025>
54. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(2):247-80. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00053-10>
55. Okubo Y, Ishiwatari T, Izumi H, Sato F, Aki K, Sasai D, et al. Pathophysiological implication of reversed CT halo sign in invasive pulmonary mucormycosis: a rare case report. *Diagn Pathol.* 2013;8(1):82. <http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-8-82>
56. Tochigi N, Sadamoto S, Oura S, Kurose Y, Miyazaki Y, Shibuya K. Artificial intelligence in the diagnosis of invasive mold infection: Development of an automated histologic identification system to distinguish between *Aspergillus* and *Mucorales*. *Med Mycol J.* 2022;63(4):91-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3314/mmj.22-00013>
57. Velasquez-Agudelo V, Cardona-Arias JA. Meta-analysis of the utility of culture, biopsy, and direct KOH examination for the diagnosis of onychomycosis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2258-3>
58. Jansen P, Creosteanu A, Matyas V, Dilling A, Pina A, Saggini A, et al. Deep learning assisted diagnosis of onychomycosis on whole-slide images. *J Fungi (Basel).* 2022;8(9):912. <http://dx.doi.org/10.3390/jof8090912>

