ISSN 1669-9106

ARTÍCULO ORIGINAL

MEDICINA (Buenos Aires)

OBTENCIÓN DE NUEVA INFORMACIÓN SOBRE EL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO MEDIANTE MINERÍA DE TEXTO

RICARDO A. DORR[1], CLAUDIA SILBERSTEIN[2], CRISTINA IBARRA[3], ROXANA TORIANO[1]

[1]Universidad de Buenos Aires, CONICET, Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay (IFIBIO Houssay), Laboratorio de Biomembranas, [2]Universidad de Buenos Aires, CONICET, IFIBIO Houssay, Laboratorio de Investigaciones en Fisiología Renal, Facultad de Medicina, [3]Universidad de Buenos Aires, CONICET, IFIBIO Houssay, Laboratorio de Fisiopatogenia, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentina

Resumen El síndrome urémico hemolítico (SUH) está caracterizado por microangiopatía trombótica, anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Puede causar desde secuelas permanentes hasta muerte, principalmente en niños. En este trabajo, utilizando minería de textos (MT), se analizó el texto explícito e implícito de 16 192 artículos científicos originales sobre SUH indexados en la base de datos de Europe PMC. Los objetivos fueron examinar comportamientos, realizar seguimiento de tendencias, hacer predicciones y cruzar datos con otras fuentes de información. Para el análisis se utilizaron –entre otras herramientas informáticas– flujos de trabajo (FT) especialmente desarrollados en la plataforma KNIME. La MT sobre las palabras de los resúmenes de las publicaciones permitió: detectar asociaciones no descritas entre eventos relacionados con SUH; extraer información subyacente; hacer agrupamientos temáticos mediante algoritmos no supervisados; realizar predicciones sobre el curso de las investigaciones asociadas al tema. Tanto el abordaje como los FT desarrollados para realizar Ciencia de Datos sobre SUH pueden aplicarse a otros temas biomédicos y a otras bases de datos científicos, permitiendo analizar aspectos relevantes en el campo de la salud humana para mejorar la investigación, la prevención y el tratamiento de múltiples enfermedades.

Palabras clave: síndrome urémico hemolítico, minería de datos, minería de texto, previsión, procesamiento automático de información

Abstract ***Obtaining new information on hemolytic uremic syndrome by text mining.*** Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by thrombotic microangiopathy, hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. It can cause from permanent sequelae to death, mainly in children. In this work, using text mining (TM), we analyzed the explicit and implicit text of 16 192 original scientific articles on HUS indexed in the Europe PMC database. The objectives were to examine behaviors, track trends, and make predictions and cross-check data with other sources of information. For the analysis we used –among other computational tools– specially developed workflows (WF) in the KNIME platform. The TM on the words of the abstracts of the publications made it possible to: detect undescribed associations between events related to HUS; extract underlying information; make thematic clustering using unsupervised algorithms; make forecasting about the course of research associated with the topic. Both the approach and the WFs developed to perform Data Science on HUS can be applied to other biomedical topics and other scientific databases, making it possible to analyze relevant aspects in the field of human health to improve research, prevention and treatment of multiples diseases.

Key words: hemolytic uremic syndrome, data mining, text mining, forecasting, automatic information processing

Recibido: 28-X-2021 Aceptado: 9-III-2022

Dirección postal: Roxana Toriano, Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay (IFIBIO Houssay), Paraguay 2155 piso 7, 1121 Buenos Aires, Argentina

e-mail: rtoriano@fmed.uba.ar

PUNTOS CLAVE
Conocimiento actual

- La minería de texto aplicada a las publicaciones científicas es una herramienta poderosa para analizar gran número de documentos y comportamientos, rastrear tendencias o hacer predicciones. Hasta 2020 (inclusive) aparecen 16 192 artículos que contienen los términos Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en la base de publicaciones ePMC.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Se analizó el texto de todas las publicaciones mencionadas, obteniéndose resultados estadísticos de medios, autores, países participantes, colaboraciones científicas, evolución y frecuencia de términos significativos para el SUH. Se caracterizó el impacto de los fenómenos emergentes –como la epidemia alemana– en la evolución de las publicaciones científicas.

Si bien existen alternativas para su definición[1], el síndrome urémico hemolítico (SUH) se identifica como un síndrome clínico sistémico caracterizado por microangiopatía trombótica, anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Es la causa más común de insuficiencia renal aguda en bebés y niños pequeños, aunque puede afectar a adolescentes y adultos. Puede causar graves secuelas permanentes y en ocasiones ser mortal. La causa generalizada del SUH es la infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC), cuyo ingreso al organismo sucede por ingestión de alimentos o agua contaminados y por contacto tanto entre personas y animales infectados, como de persona a persona[2-5]. Las infecciones por STEC siguen siendo endémicas en América Latina[6]. La República Argentina tiene la mayor incidencia mundial de SUH en menores de 5 años[7].

Por otro lado, y sin relación con infección por STEC, algunas enfermedades asociadas con mutaciones en genes que codifican factores de complemento y otras causas menos comunes, pueden dar lugar al mismo síndrome, en lo que se describe como "SUH atípico" (aSUH)[8].

SUH fue descrito inicialmente en 1955[9]. Desde ese primer trabajo, un gran número de publicaciones contribuyeron a la comprensión del síndrome, así como a paliar las afecciones de los pacientes.

Uno de los problemas para analizar la incidencia y evolución del SUH es el difícil acceso a registros clínicos, datos epidemiológicos y/o estadísticas, algunos existentes de manera dispersa y/o desactualizados. Además, y si bien el SUH es un cuadro de notificación obligatoria e inmediata, en algunos países –como la Argentina– no siempre se informan los casos. Por el contrario, el acceso a la información de repositorios científicos de consulta libre y permanentemente actualizados es sencillo. Sin embargo, debido al gran número de artículos biomédicos que se publican mundialmente, es cada vez más necesario contar con sistemas automatizados para extraer información de la literatura especializada[10, 11].

La hipótesis de nuestro trabajo sostiene que la minería de texto (MT) en bases de datos científicos sobre SUH es una poderosa herramienta para extraer información no explícita, analizar comportamientos, realizar un seguimiento de tendencias, hacer predicciones y recabar información específica de interés médico.

Para contrastarla, realizamos un análisis detallado aplicando minería de texto en el *corpus* resultante de una búsqueda bibliográfica sobre SUH que rescató todas las publicaciones indexadas en la base de datos de Europe PMC (ePMC, *https://europepmc.org/*) entre 1955 y 2020 inclusive. ePMC es una plataforma científica abierta que proporciona acceso a una colección global de publicaciones en ciencias de la vida, de fuentes confiables. ePMC es desarrollado por el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI), una entidad asociada a PubMed Central, pero que la supera en más de 5 millones de resúmenes. Además, ePMC contiene patentes y otros registros.

Nuestro objetivo consistió en analizar el texto subyacente a nivel de los descriptores utilizados en las búsquedas en ePMC, lo que aportó una visión diferente al de una revisión temática tradicional.

Este trabajo muestra los resultados del análisis con MT de un conjunto de datos contenidos en 16 192 artículos originales, un número difícil de abordar con las revisiones usuales. Identificamos así 89 850 autorías –de las cuales 52 203 son autores únicos–, extrajimos 54 250 lugares de trabajo de los autores y listamos los medios de publicación de los artículos. Analizamos el texto de 13 008 resúmenes, extrayendo las palabras más utilizadas, realizando estadísticas, estudios temporales, pronósticos, correlaciones con brotes de SUH, detección de temas por medio de aprendizaje automático y cruce de información con otras fuentes de datos científicos. En resumen, en este trabajo presentamos e integramos información sobre el SUH, obtenida mediante el abordaje novedoso de la minería de texto.

Materiales y métodos

La sintaxis de la búsqueda en ePMC se construyó en inglés, teniendo en cuenta las tres formas en las que el SUH ha sido nombrado por diferentes autores: "Haemolytic uraemic syndrome", "Hemolytic uremic syndrome" o "Hemolitic uremic syndrome". El *corpus* de trabajo resultante está en inglés, y el análisis se realizó teniendo en cuenta las características de esta lengua.

Las herramientas informáticas utilizadas se detallan a continuación. *KNIME Analytics Platform* 4.1.0 (*https://www.knime.com/*), un software de acceso libre y gratuito, se usó para la construcción de la base de datos y su análisis. La plataforma KNIME permite crear visualmente flujos de trabajo de datos, utilizando nodos en pasos sucesivos, haciendo

posible inspeccionar cada resultado parcial. *VOSviewer* 1.6.13 (*https://www.vosviewer.com/*) se usó para la creación de redes representativas de la relación entre autores. *AntConc* 3.5.7 (por Laurence Anthony, Universidad de Waseda, Japón) se usó para el análisis lingüístico del *corpus* conformado por todos los resúmenes. *Microsoft Excel* se utilizó para estadísticas, pronósticos y trazados específicos.

Con AntConc se detectaron las unidades gramaticales, se contabilizó la suma de todas y se determinó también la frecuencia de uso de cada una de ellas. Se entiende por "unidad gramatical" a todo conjunto de caracteres o secuencia grafológica (por ejemplo, 2 palabras unidas entre sí por un guión) separados de otros por un espacio o por un signo de puntuación. En la minería de texto, esta unidad es denominada *token*. Así, los *tokens* son todas las unidades gramaticales que hay en el texto (repetidas o no). *Formas* o *types*, en cambio, son un subconjunto dentro de los *tokens*: las unidades gramaticales distintas, sin tener en cuenta las repeticiones. AntConc se configuró para incluir letras, números y signos de puntuación en la definición de *token*.

En este trabajo utilizamos una lista de lema (*lemma list*) (*https://lexically.net/downloads/BNC_lemmafile5.txt*), corregida y ampliada para incluir los términos del tema SUH antes de ser utilizada en AntConc. La lista de lema es una lista que incluye una palabra y las variaciones de esa palabra. En KNIME, los términos fueron "lematizados" con la biblioteca PNL de Stanford Core.

Se utilizó además una lista de "palabras vacías" (*stop words*) para el análisis en KNIME y AntConc. La lista de "palabras vacías" es un conjunto de palabras que no tienen significado para el análisis, como preposiciones y determinantes (por ejemplo, los términos *the*, *a*, *in*, *to*, *from* y otros) y que deben excluirse de los resultados antes de procesar un texto de lenguaje natural.

Mediante un flujo de trabajo digital armado en KNIME, se obtuvieron los resultados de la consulta a ePMC y se seleccionaron los campos: *Id* (identidad asignada a una publicación en el repositorio), *source* (fuente), *pmid* (identificador de PubMed de los trabajos indexados), *pmcid* (identificador de artículo con texto completo en PubMed Central), *doi* (identificador de objeto digital), *title* (título), *authorString* (autores de la publicación), *pubYear* (año de publicación), *abstractText* (texto del resumen), *fullTextUrlList* (link al texto digital completo del artículo), *affiliation* (lugar/es donde se realizó el trabajo; contiene en muchos casos los nombres de: institución, laboratorio, ciudad y país) y *medlineAbbreviation* (abreviatura de Medline referida al medio donde fue publicado el artículo). Se analizaron documentos publicados entre 1955 y 2020 inclusive, para extraer los siguientes descriptores: i) número de artículos por año; ii) número de artículos que incluyen resúmenes por año; iii) lista de todos los autores; iv) lista de primeros autores; v) número de artículos publicados por cada autor; vi) número de artículos publicados por cada primer autor; vii) número de artículos por sitio de publicación. Además, se obtuvo una "bolsa de palabras" de los resúmenes y la frecuencia de uso de palabras. También se aplicó a los resúmenes un extractor de temas no supervisado (véase más adelante).

Para el análisis de filiación, debió tenerse en cuenta que los datos de filiación institucional (organización y dirección) no se encuentran estandarizados para los primeros años de búsqueda en la base de datos ePMC y que, en muchos casos, la filiación no figura siquiera en esta base de datos. Por lo cual, en ocasiones este campo no pudo ser minado para obtener el país de filiación.

En cuanto a la "bolsa de palabras", es un conjunto que contiene los términos incluidos en un documento, sin tener en cuenta la gramática ni el orden de las palabras, aunque sí registrando el número de veces que aparecen en el texto. En KNIME, para etiquetar términos, se utilizó el nodo etiquetador *Abner Tagger*, que reconoce entidades con nombre biomédico. Los términos fueron "lematizados" con la biblioteca PNL de Stanford Core. Se eliminaron todos los caracteres de puntuación, se aplicó un filtro con la lista de "palabras vacías" especificada y todos los términos contenidos en los documentos de entrada se convirtieron a letra mayúscula. Los valores resultantes en la "bolsa de palabras" se contaron y se ordenaron.

Debido a que antes de 1970, en la base ePMC, no hay un número representativo de resúmenes sobre SUH, solo se utilizaron los que aparecen a partir de ese año para construir la "bolsa de palabras", con un resultado de 52 277 términos diferentes (*types*) de 1 486 645 *tokens*.

Para la detección de temas, se aplicó la *Implementación simple en paralelo de la asignación latente de Dirichlet* (LDA) al procesamiento del lenguaje natural. El nodo de KNIME utilizado se basa en Newman y col.[12], con un esquema de muestreo LDA disperso y una estructura de datos según Yao y col.[13]. Utilizamos la biblioteca de modelado de temas de *Machine Learning for Language Toolkit* (MALLET). Las opciones elegidas fueron: semillas -1593552080; número de temas 5; número de palabras en un tema: 10; alfa: 0.1; beta: 0.01; iteraciones: 1000.

Las publicaciones comprendidas entre los años 2000 y 2020 inclusive se utilizaron para generar una predicción hasta 2025. Se empleó la versión AAA del algoritmo de suavizado exponencial, incluyendo un intervalo de confianza. El resultado de la previsión se validó comparando los datos previstos de 2000 hasta 2020 con los datos reales existentes.

Resultados

El objetivo de nuestro trabajo fue utilizar la minería de texto para analizar la vasta colección de publicaciones científicas referidas al SUH en el repositorio ePMC, transformando el texto publicado –utilizado para representar el lenguaje y el conocimiento explícito– en datos que generaran información adicional implícita. Las herramientas que facilitan la recuperación y articulación de la información digital son necesarias y útiles porque permiten integrar "fragmentos de conocimiento" en modelos que ayudan a gestionar la complejidad de los datos y, adicionalmente, aportan a la reducción de los costos de prevención y terapia[14] de diferentes enfermedades.

Analizamos 16 192 artículos en relación con su año de publicación, desde el primero aparecido en 1955 hasta los publicados en 2020 inclusive. No se encontraron registros de 1956 a 1960 ni de 1962 a 1963. Cuando fue necesario, la información se organizó en doce grupos de cinco años cada uno (de 1956-1960 a 2016-2020). El porcentaje de publicaciones de SUH conteniendo resúmenes fue incrementándose con los años en ePMC (datos no mostrados). En nuestra búsqueda se detectaron y consideraron un total de 13 008 resúmenes. En nuestro conjunto de datos, el 78% de las publicaciones contiene resumen.

El estudio temporal de las publicaciones sobre SUH se muestra en la Figura 1, donde también se observa una proyección teórica a partir de 2001.

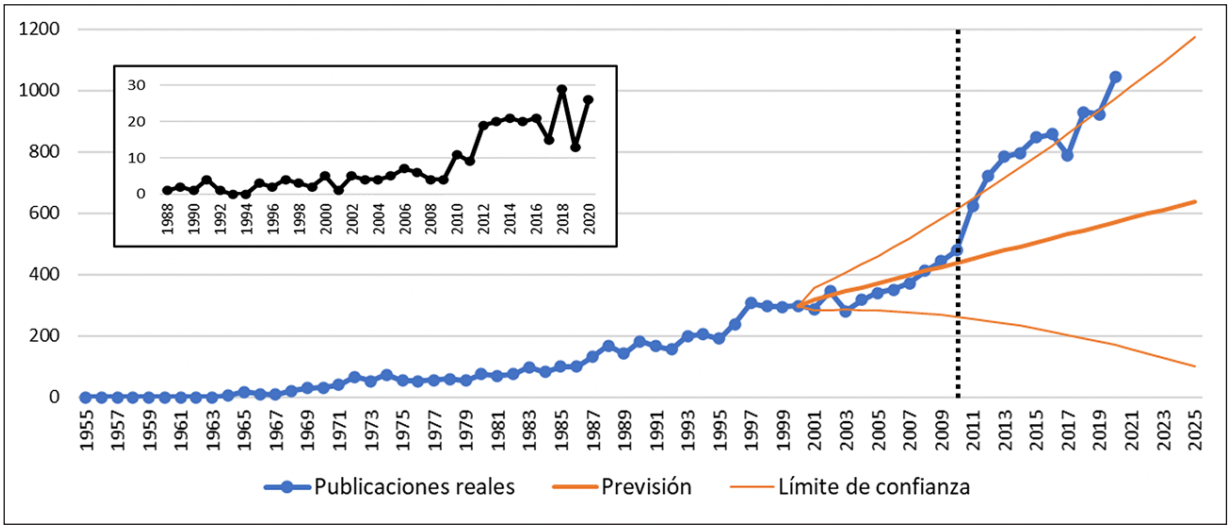
De mayo a julio de 2011, hubo en Alemania un brote significativo de una enfermedad transmitida por alimentos contaminados, caracterizada por diarrea sanguinolenta y con alta frecuencia de derivación a SUH. El brote se asoció inicialmente con infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC) del serotipo O104:H4[15]. Más tarde se demostró que la causa del brote fue una cepa enteroagregativa de *E. coli* (EAEC) que había adquirido los genes productores de toxina Shiga tipo 2 (Stx2), un factor de virulencia ampliamente reconocido como el responsable más importante de SUH[16]. Como puede verse en la Figura 1, las curvas de publicaciones reales (azul) y esperadas (naranja) divergen claramente para los años posteriores a 2010. Probablemente esta divergencia está relacionada con el interés y la necesidad de la comunidad científica de aportar investigaciones para la resolución de una situación de emergencia puntual. En otra escala, pero en la misma dirección, un aumento inesperado de publicaciones científicas sobre coronavirus, el agente causal de la actual pandemia –otro evento singular y con fortísimas implicancias en la salud mundial– ocurre desde principios de 2020.

La Figura 2A muestra las revistas más representativas, con al menos 50 publicaciones sobre el SUH entre 1955 y 2020 inclusive. La revista *Pediatric Nephrology* encabeza el registro, luego *Infection and Immunity*, *Journal of Clinical Microbiology* y *Apllied and Environmental Microbiology*, todas estas con al menos 400 publicaciones sobre el tema.

Respecto de las autorías de las publicaciones, los cambios en las reglas en ePMC para especificar el número de autores en cada artículo desde 1955 hasta 2020 presentaron un obstáculo para un análisis uniforme. Otro inconveniente para el análisis es la variedad de formas para mencionar al mismo autor. Por ejemplo, un mismo autor aparece citado a veces con un único apellido, otras con dos, o con la o las iniciales de sus nombres. Para nuestro análisis, se consideró cada variación como una entidad diferente, y los homónimos no se distinguieron. Esto indudablemente provoca un error en el recuento, aunque no significativo en términos del análisis total. Identificamos así 89 850 autorías –de las cuales 52 203 son autores únicos–. Los resultados se muestran en la Figura 2B. Helge Karch, Veronique Frémeaux-Bacchi, Giuseppe Remuzzi y Phillip I. Tarr son los únicos autores con más de 100 artículos publicados en SUH.

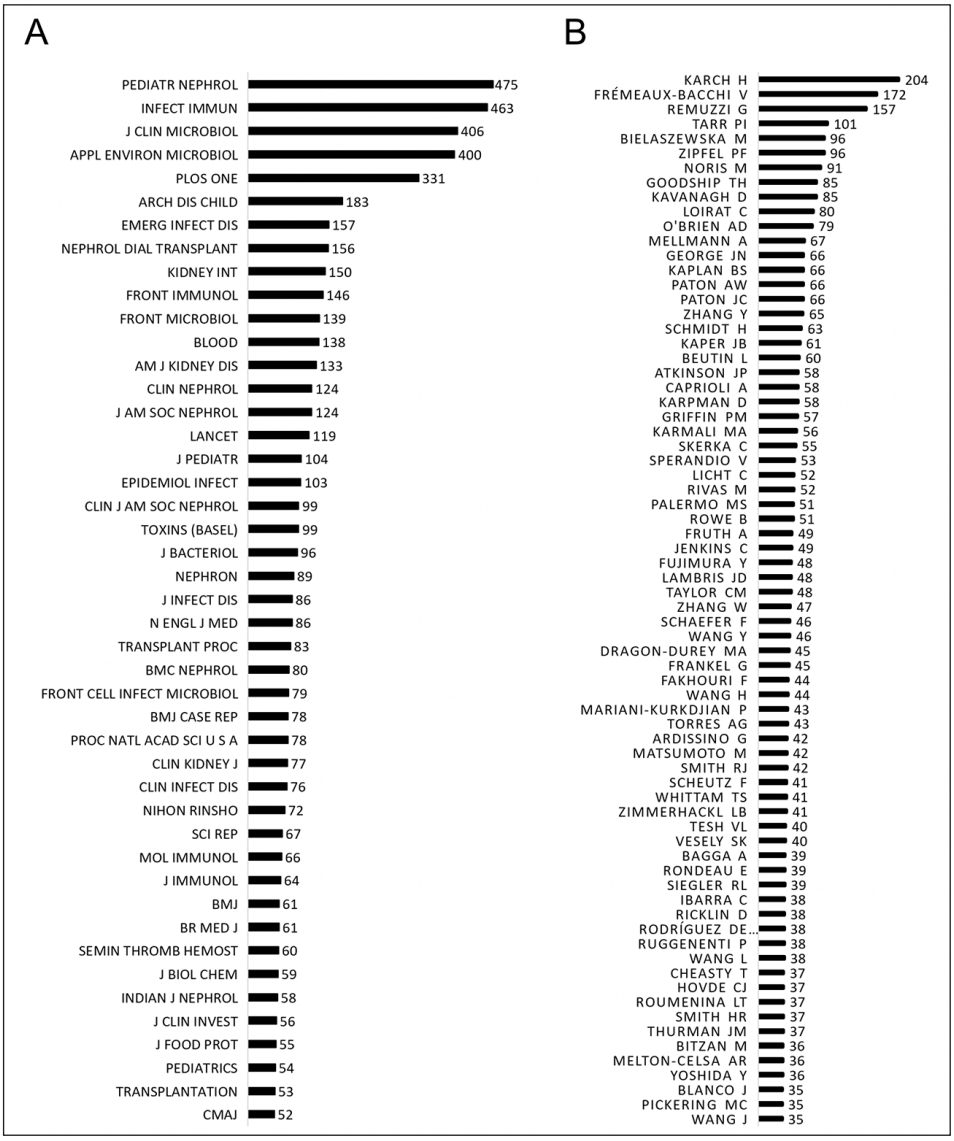
El análisis de autores se completó con las relaciones de colaboración científica entre ellos (Fig. 3). Se usó el software VOSviewer para construir un gráfico de redes de los 62 autores que publicaron 30 o más artículos sobre el tema (comparar con la Fig. 2B). En la visualización de la red, cada color está determinado por el grupo al que pertenecen los autores (que resultaron agrupados en 9 clústeres). El tamaño de letras y círculos es directamente proporcional al peso de los elementos. Las líneas entre los autores representan 264 enlaces: cuanto mayor es el trabajo colaborativo, más cerca aparece un autor de otro en el mapa. Los vínculos más fuertes

Fig. 1.– Aparición temporal de bibliografía sobre SUH y proyección teórica



Se grafica el número real de publicaciones sobre SUH de cada año, indexadas en ePMC, desde la primera en 1955 hasta las publicadas en 2020 inclusive (azul). También se grafica la proyección teórica desde 2001 hasta 2025 (curva gruesa naranja) con los respectivos límites de confianza superior e inferior (curvas finas naranjas). La proyección teórica coincide con los datos reales entre 2001 y 2010, luego hay un cambio abrupto en la pendiente (desde la línea punteada). Este salto coincide con el aumento de SUH asociado al brote causado por infección de E. coli *enteroagregativa (EAEC) en Alemania en 2011, un evento singular que pudo haber influido en la elección de líneas de investigación por parte de la comunidad internacional. Inserto: Publicaciones anuales sobre SUH indexadas en ePMC con al menos un autor con filiación en la Argentina.*

Fig. 2.– Estadística de revistas y de autores



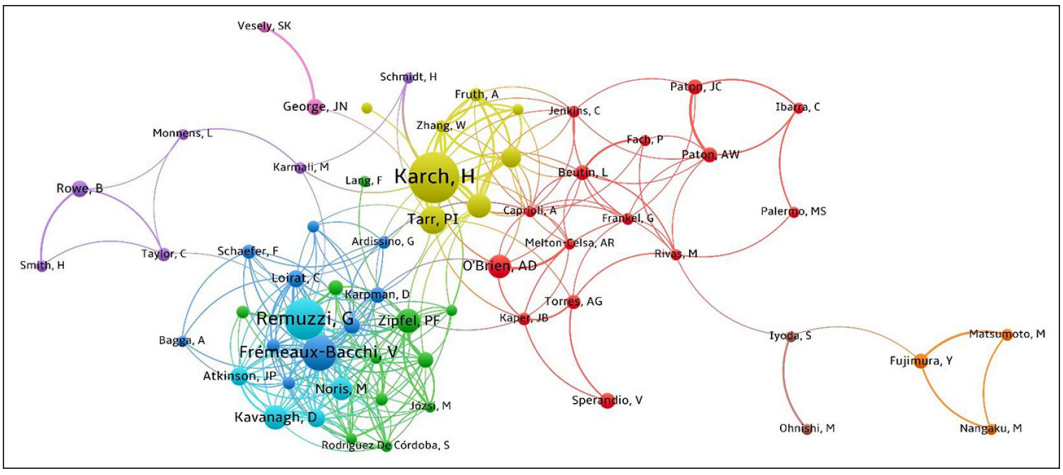
A: De un total de 16 192 publicaciones entre 1955 y 2020 se muestran las revistas más representativas, con 50 o más trabajos publicados sobre el tema. Los números representan valores absolutos de publicaciones. B: La evaluación de todos los autores de 1955 a 2020 incluye 89 950 autorías, siendo 52 203 autores únicos. Para el gráfico se seleccionaron los 62 autores que participaron en 35 o más artículos. Los números representan valores absolutos de publicaciones

entre los elementos de cada clúster están representados por líneas más gruesas.

Aunque el lugar de trabajo de los autores suele incluir diferentes datos, nuestro interés se centró en el país donde se realizaron las investigaciones sobre SUH. Sin embargo, esta información no aparece en todas las publicaciones: a veces solo se detalla la región, la ciudad, o el nombre del laboratorio del autor; a veces ninguno de estos datos. Por lo tanto, la extracción de países se realizó automáticamente, seleccionando directamente el país cuando figuraba en la publicación, o indirectamente (fundamentalmente en el caso de EE.UU.), asociando el Estado mencionado con el país. De un conjunto de datos inicial con 16 192 títulos, se obtuvieron 54 250 filiaciones totales y 11 480 del primer autor.

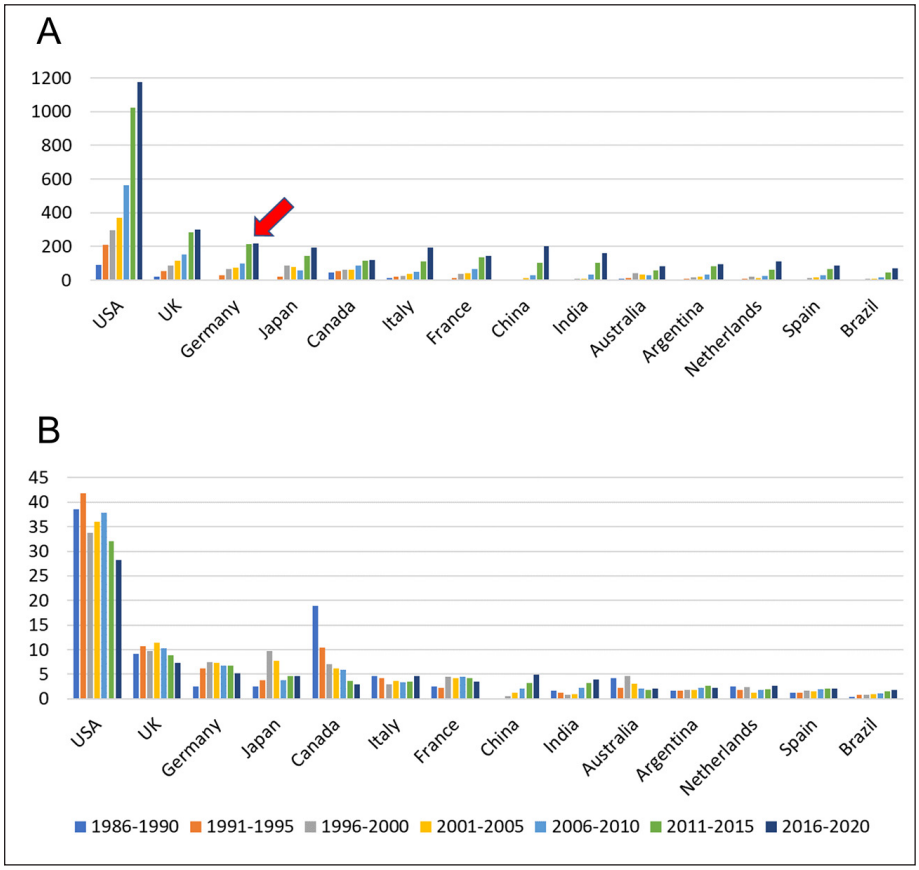
Se reconocieron 139 países participantes. De ellos, solo 14 (EE.UU., Reino Unido, Alemania, Japón, Canadá, Italia, Francia, China, India, Australia, Argentina, los Países Bajos, España y Brasil) contribuyeron con más de 150 publicaciones cada uno. De estos, solo tres (Argentina, Brasil y Australia) están en el hemisferio sur. La participación de estos 14 países se analizó agrupando los datos por períodos de 5 años (Fig. 4A). Como se observa, el número de publicaciones ha ido aumentando a lo largo

Fig. 3.– Mapa de colaboraciones entre autores



Cada color representa un clúster diferente. El tamaño de letra del nombre de cada autor y los círculos que los representan está determinado por el número de publicaciones de cada uno. Una distancia menor entre autores indica una fuerte colaboración. Una línea más gruesa también representa un vínculo mayor

Fig. 4.– Participación de los países en la investigación sobre SUH



En A y B se agruparon las publicaciones por país en lustros a partir de 1986. A: De un total de 139 países con publicaciones sobre SUH, se graficaron los 14 con más de 150 publicaciones. En el eje y *se representa el número de publicaciones de esos países. En el caso de Alemania, se señala (flecha roja) el lustro que incluye el brote de 2011. B: Con los mismos datos se graficó el porcentaje de participación del país en relación con el total de publicaciones con filiaciones informadas en la base de datos. El eje* y *representa esos porcentajes*

de los años, y EE.UU. ocupa la primera posición entre los países con publicaciones sobre SUH, con un 32.5% de participación. Sin embargo, la Figura 4B muestra una disminución de la participación relativa de los EE.UU. (y también de Canadá), cuando se grafica la participación porcentual en relación con el total de publicaciones (con filiaciones explícitas) para cada lustro. Otros países han mantenido una participación porcentual constante a lo largo del tiempo (Italia, Argentina, Países Bajos). Por último, se verificó un aumento de la participación de países como China, India, España y Brasil en estudios sobre SUH.

Ya fue mencionado el acontecimiento singular ocurrido en Alemania en 2011, una muestra dramática de la rapidez con la que un agente infeccioso puede convertirse en una gran amenaza para la salud de un país[17]. Cabe señalar que el aumento de las publicaciones relacionadas con SUH en Alemania a partir del brote (Fig. 4A, flecha roja) puede atribuirse a la contribución de los equipos de investigación para comprender, superar y/o prevenir un fenómeno que afectaba la salud pública del país.

Si bien el objetivo de este trabajo es presentar la utilización de las herramientas de minería de texto sobre el total de la bibliografía internacional sobre SUH indexada en ePMC, el análisis también puede focalizarse en las publicaciones de algún país en particular. Como ejemplo analizamos las publicaciones con autores que hayan especificado su filiación en la Argentina, en la misma base de datos en la que realizamos el análisis general y usando los mismos parámetros de búsqueda para hacer la minería de texto. Como ya se mencionó, no todas las publicaciones informan la filiación de los autores. Con estas consideraciones, esta parte del análisis se circunscribió a las 272 publicaciones en las que se especifica el término "Argentina" en la filiación de alguno de sus autores, dentro del período analizado. La primera publicación que cumple esas características es de 1988, habiendo un salto cuantitativo en el número de publicaciones a partir de 2010 y un pico en 2018 (inserto de Fig. 1 y Fig. 4). Las 272 publicaciones están firmadas por 1 883 autores, de los cuales no todos trabajan en instituciones argentinas, pero sí al menos uno de ellos. El número de autores únicos es de 968. Tres investigadoras argentinas firman 30 o más trabajos: Marta Rivas, Marina Palermo y Cristina Ibarra, quienes aparecen en la lista de autores que más han publicado mundialmente sobre el tema (Fig. 2B), además de formar parte de una red de colaboración entre ellas (Fig. 3). Respecto de las revistas en las que se publicaron estos 272 trabajos, *Pediatric Nephrology* (con 37), *PLoS One* (con 17), *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (con 14) y *Revista Argentina de Microbiología* (con 13) son los medios más frecuentes.

Otro de los elementos que nos interesó estudiar fue la frecuencia del uso de las palabras y la evolución temporal en el uso de ciertos términos significativos en el SUH. Los resúmenes de 1955 a 2020 fueron seleccionados mediante un flujo de trabajo hecho en KNIME. Dado que las reglas del ingreso de datos en ePMC han cambiado a lo largo de los años, en algunos registros los resúmenes aparecen truncados y no completos. Se utilizó AntConc para contar la frecuencia de palabras, aplicando la lista de "palabras vacías" y una lista de lema incluyendo los términos propios del tema SUH. El *corpus* de resúmenes contenía 1 486 645 *tokens* y 52 277 *types*.

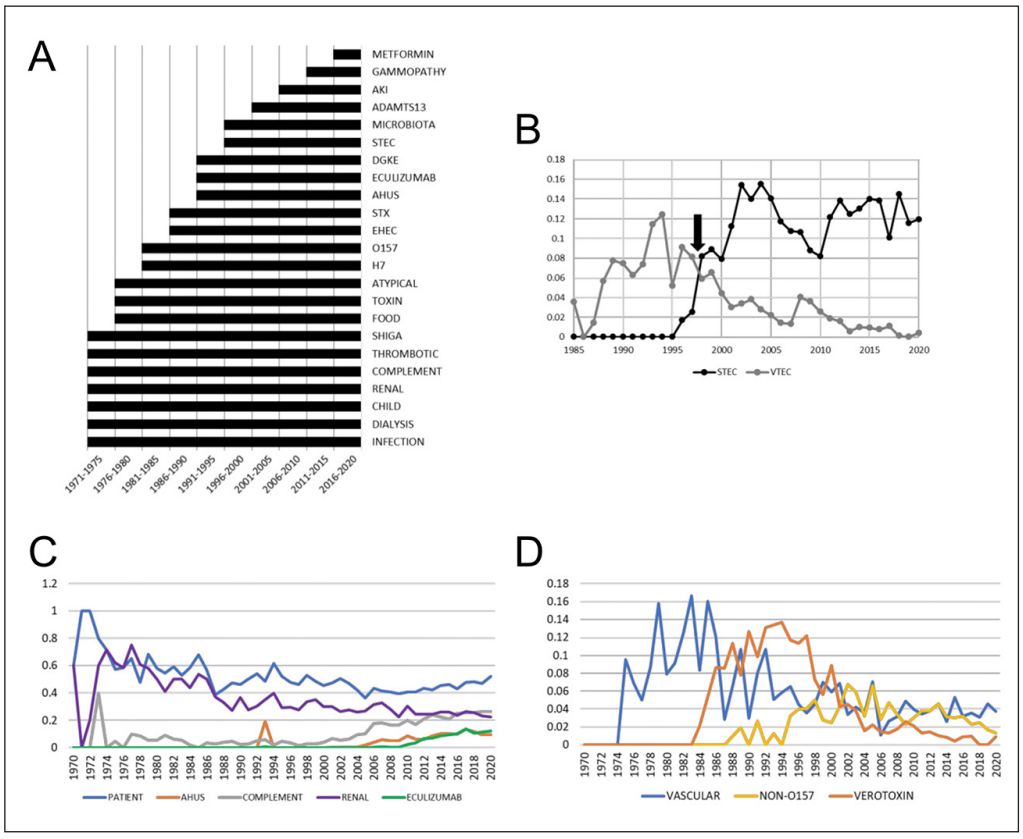
Se seleccionaron algunas palabras específicas que se emplean actualmente en la bibliografía, para detectar su año de aparición (Fig. 5A). A lo largo de los años aparecieron términos relacionados con la utilización de nuevos enfoques para el tratamiento del paciente, de nuevas técnicas experimentales y el uso de nuevos fármacos.

Un meticuloso análisis de los resúmenes muestra que el uso de algunas palabras sufrió cambios temporales abruptos al ser reemplazadas por un término alternativo, por acuerdo de la comunidad científica. Tal es el caso del par de términos *VTEC* (acrónimo de "*verotoxigenic Escherichia coli*"), que refiere a la citotoxicidad de STx sobre células Vero y *STEC* (acrónimo de "*Shiga toxin-producing E.coli*"*;* el segundo reemplazó al primero para nombrar la misma bacteria (Fig. 5B).

Relativizando el número de veces que una palabra aparece en los resúmenes con el número de resúmenes publicados en un período de tiempo, se pueden reconocer tres comportamientos temporales característicos: i) palabras cuyo uso llega a una meseta en el tiempo; ii) palabras cuyo uso tiende a aumentar (Fig. 5C); iii) palabras que cada vez se utilizan menos, a pesar de que han tenido una presencia significativa en años anteriores (Fig. 5D). Los términos como *paciente* y *renal* son utilizados todo el tiempo por los autores; *aSUH*, *complemento* (elemento del sistema inmune innato relacionado con la causa de aSUH) y *eculizumab* (anticuerpo monoclonal humano quimérico contra la proteína C5 del complemento, utilizado para tratar el aSUH), muestran curvas crecientes en el tiempo. Con diferentes puntos de aparición; *vascular, no-O157* (en referencia a cepas que causan enfermedad en humanos y no son O157:H7, la cepa STEC más comúnmente identificada) y *verotoxina* (el primer nombre dado a la toxina Shiga), muestran decrecimiento en las curvas temporales.

Sobre el mismo *corpus* de resúmenes se llevó a cabo una detección no supervisada de temas*,* utilizando la Asignación Latente de Dirichlet (LDA), un modelo estadístico generativo ampliamente aceptado, que puede aplicarse al procesamiento del lenguaje natural para el descubrimiento no supervisado de temas[18,19]. La detección o agrupamiento (*clustering*) automático y no supervisado de temas es una potente herramienta para analizar un *corpus* formado por todos los resúmenes de interés (que pueden contarse en cientos, miles o incluso millones de elementos según cada consulta), porque permite dividir la información discriminando en grupos (temas) elementos

Fig. 5.– Evolución temporal del uso de palabras significativas



A: Se seleccionaron palabras que se utilizan actualmente en los resúmenes para mostrar su aparición a lo largo de los años (desde 1971). B: STEC vs VTEC, ambos términos se refieren a E. coli *productora de toxina Shiga, antes llamada verotoxina, la principal causa de SUH. VTEC (*E. coli*, productora de verotoxinas) termina reemplazado por STEC (*E. coli *productora de toxina Shiga). C: Palabras que mantienen su presencia (paciente y renal) y palabras con tendencia a aumentar en los resúmenes con el tiempo. D: Ejemplo de palabras que aparecieron en los resúmenes en un período, tuvieron un auge y luego disminuyen con tendencia a desaparecer. Los números en el eje y en B, C y D representan la presencia de una palabra en relación con el número de resúmenes de cada año*

que se relacionan fuertemente entre sí (las palabras de un mismo tema). En el contexto de nuestra investigación, el *nodo extractor de temas* de KNIME hace uso del modelo para obtener tablas y nubes de palabras de los resúmenes, identificando temas y sus términos de mayor prevalencia. Esta discriminación temática puede verse tanto en la Tabla 1 como en la Figura 6. La Tabla 1 muestra los cinco temas con sus diez palabras correspondientes. La Figura 6 no solo muestra los distintos temas (uno por cada color), sino que da cuenta del peso de cada palabra dentro de un tema mediante la diferencia de tamaño de las letras. Como puede verse en la Tabla 1 y en la Figura 6, la detección no supervisada discrimina claramente entre los grupos SUH y aSUH y especifica los subgrupos temáticos dentro del grupo SUH (ver epígrafe de la Tabla 1). Destaca el predominio de la palabra *paciente* en algunos de los temas detectados, que se expresa con claridad en el tamaño de esta palabra respecto de las demás. *Paciente* es una de las palabras que, según se vio en el análisis mostrado en la Fig. 5C, sigue siendo muy usada en las publicaciones sobre SUH a lo largo de los años.

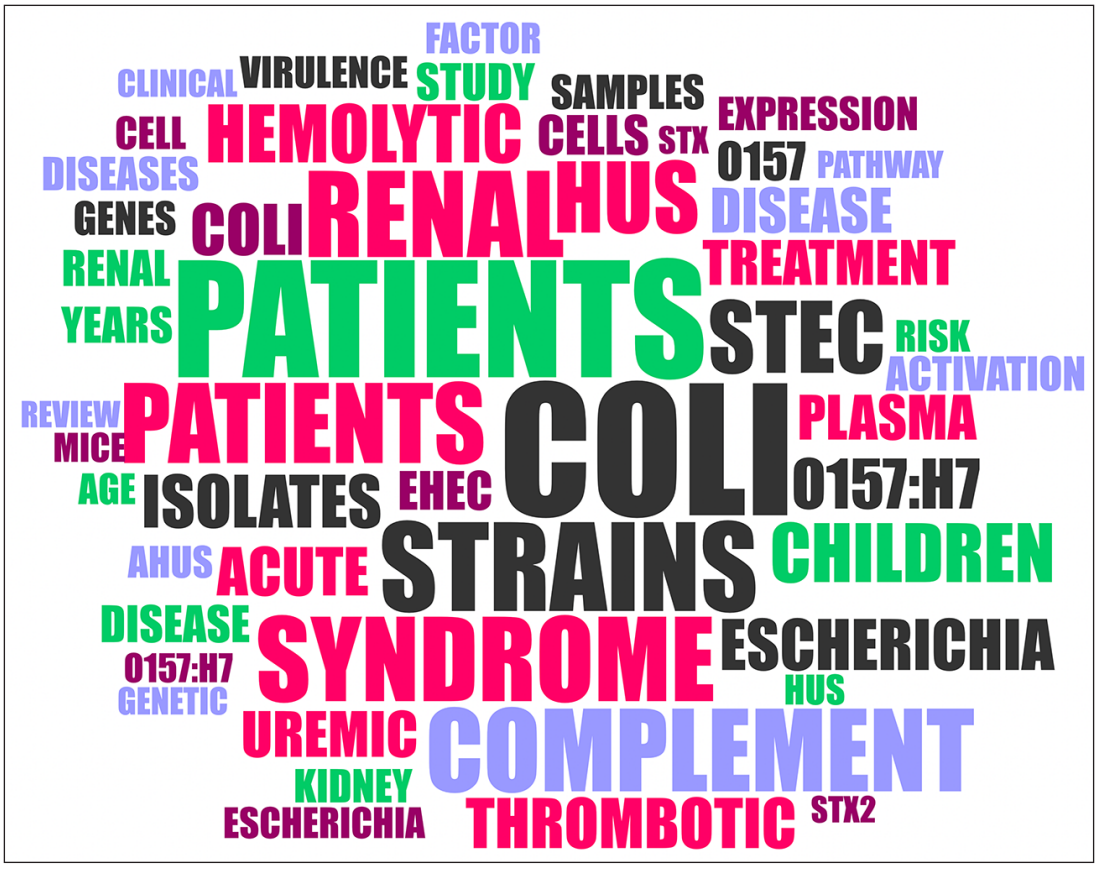
El cruzamiento automatizado de los resúmenes con otras bases de datos permite asimismo obtener información específica de interés médico. Para mostrarlo cruzamos la información de nuestro *corpus* con la lista de antibióticos de la Organización Mundial de la Salud actualizada a 2021[20]. Los 15 antibióticos más mencionados en los resúmenes sobre SUH (de un total de 73 detectados) se muestran en la Figura 7. Este ejemplo muestra la posibilidad de llevar a cabo un análisis cuantitativo de los intereses y elecciones de los autores de las publicaciones respecto de los diferentes tratamientos, y permite seleccionar con rapidez un conjunto de bibliografía determinada entre la gran cantidad de publicaciones existentes.

TABLA 1.– *Agrupamiento de palabras características detectado mediante aprendizaje automático no supervisado: se detallan las diez palabras correspondientes a cada uno de los cinco temas*

Tema	Términos
1	Coli, strains, stec, isolates, escherichia, O157H7, O157, samples, genes, virulence
2	Patients, children, study, disease, years, renal, kidney, risk, age, HUS
3	Renal, syndrome, patients, HUS, hemolytic, thrombotic, acute, uremic, treatment, plasma
4	Complement, disease, activation, diseases, ahus, factor, genetic, pathway, clinical, review
5	Coli, cells, EHEC, expression, cell, escherichia, O157H7, MICE, STX, STX2

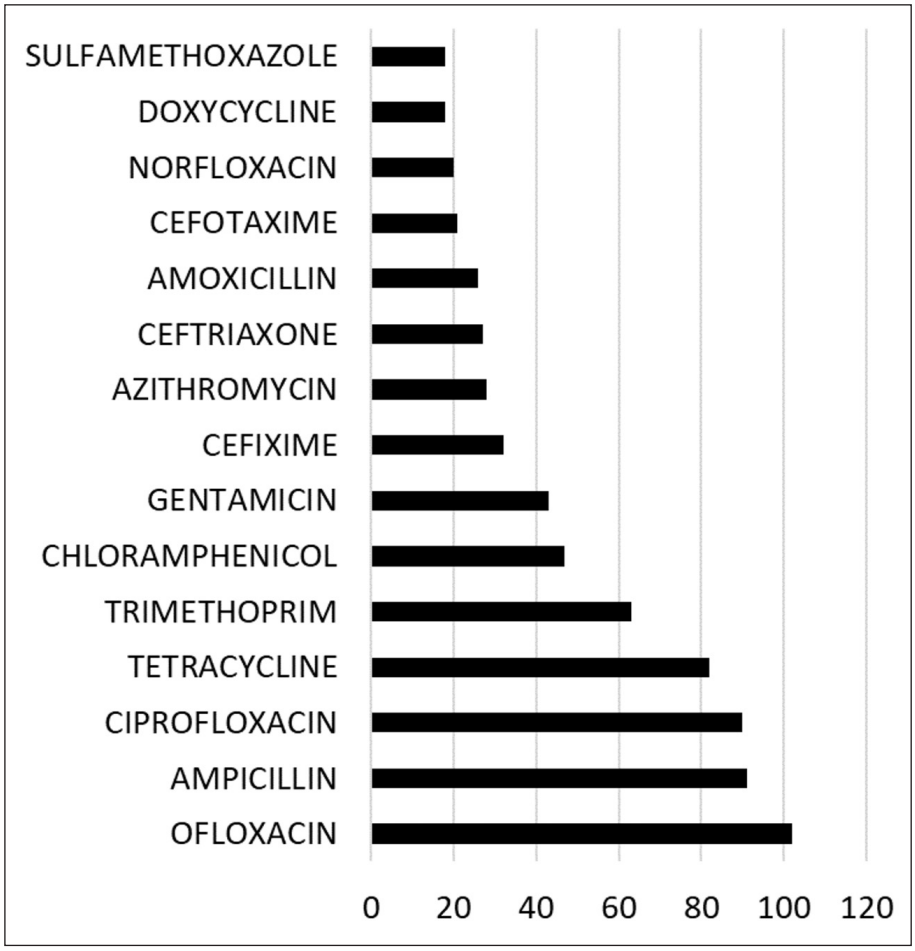
Utilizando LDA para procesar el lenguaje natural de las publicaciones analizadas y un nodo de KNIME, el algoritmo fue capaz de discriminar 5 grupos (temas) con 10 términos cada uno, con consistencia conceptual. La selección de temas no excluye palabras, y el algoritmo puede incluir en distintos temas la misma palabra. La selección no supervisada discriminó entre SUH típico (temas 1, 2, 3 y 5) y el aSUH (tema 4). Dentro de los temas asociados al SUH típico, en algunos prevalece la clínica de los pacientes, en otros la genética del agente etiológico o sus toxinas

Fig. 6.– Nube de palabras: Detección no supervisada de temas en los resúmenes



LDA, un algoritmo latente probabilístico generativo no supervisado, se utilizó para extraer 5 temas centrales de un corpus *de documentos integrado por todos los resúmenes. En la "nube de palabras", las palabras de un mismo tema aparecen del mismo color; el tamaño de la palabra representa el peso de la misma dentro de cada tema, permitiendo la comparación entre temas*

Fig. 7.– Detección de antibióticos en los resúmenes de los trabajos sobre SUH



Los nombres de los antibióticos mencionados en los resúmenes de las publicaciones se obtuvieron por cruzamiento automatizado del texto de los resúmenes con la lista de antibióticos de la Organización Mundial de la Salud. Se muestran los 15 más citados de 73 detectados. En el eje x, el número de resúmenes que menciona cada antibiótico

Discusión

El objetivo principal de este trabajo fue descubrir estructuras y patrones de información no explícitos (a menudo ocultos) en los artículos científicos sobre SUH indexados en ePMC. Aunque en la literatura hay precedentes de minería de textos en temas relacionados con la salud[21, 22], nuestra indagación indica que esta es la primera vez que se presenta un estudio completo con esta herramienta aplicada al SUH.

Los datos analizados incluyeron todas las publicaciones indexadas sobre SUH, sin ningún sesgo preestablecido como factor de impacto, grupo de trabajo, países involucrados, lugar de publicación, u otros, dando objetividad al análisis llevado a cabo.

La minería de texto permitió relacionar datos previamente dispersos y presentarlos de forma compacta y clara, lo que nos llevó a una comprensión más profunda de los descriptores y nos permitió detectar fluctuaciones y tendencias que pueden contribuir a mejorar la forma en que se previene, investiga y trata el síndrome. Esto se aplica tanto a los estudios a largo plazo, como a la toma de decisiones frente a eventos singulares (como el brote de 2011 en Alemania).

En resumen, este trabajo nos permite concluir que i) el número de publicaciones sobre SUH está aumentando, lo que indica que todavía hay muchos problemas por resolver y que aún no se ha llegado a una manera eficaz de erradicarlo, o de mejorar su detección temprana y su cura; ii) la comunidad científica internacional trabaja arduamente tanto en el SUH como en el aSUH, proponiendo nuevos tratamientos y soluciones, de acuerdo con las características y el origen de cada uno; iii) más allá del número de publicaciones de cada autor, sin duda existe

un importante trabajo colaborativo de la comunidad científica, sumándose continuamente nuevos investigadores al estudio de SUH; iv) aunque EE.UU. lidera el número de publicaciones sobre el tema, se han interesado nuevos países y otros han aumentado su participación en el tema; v) la comunidad científica reacciona con prontitud a la aparición de eventos singulares que afectan a la salud de la población; vi) las palabras empleadas por los autores de las publicaciones explican los cambios en los enfoques adoptados, revelan éxitos e ideas abandonadas, y muestran colaboración y globalización del conocimiento, así como la aparición de tendencias temáticas.

En cuanto a la detección no supervisada de temas (Tabla 1 y Fig. 6), su utilidad es vasta. Entre otras cosas puede implementarse para un análisis imparcial de las decisiones que toman los autores, y un estudio de los posibles déficits de esas elecciones.

Respecto de las predicciones estadísticas, entendemos que deben tomarse con cuidado, porque no puede afirmarse la dirección futura de cualquier tema de investigación, especialmente debido a la posibilidad de la aparición de fenómenos emergentes que redireccionen las investigaciones científicas en uno o varios países. Basta el ejemplo de la enfermedad por Sars-CoV-2, COVID-19, declarada pandemia en 2020 y que definió una crisis sanitaria global. Sin embargo, estas predicciones pueden ayudar a la toma de decisiones por parte de equipos científicos e instituciones de salud, aumentando la eficiencia en el uso de los recursos otorgados a los proyectos de investigación.

Aunque en el presente trabajo hicimos minería de texto sobre la base ePMC como fuente de datos, llegamos a la conclusión de que la metodología y las herramientas desarrolladas son fácilmente configurables para otros repositorios de literatura científica. Además, el flujo de trabajo propuesto para SUH puede aplicarse directamente al estudio de diferentes enfermedades o cuestiones científicas.

Si bien se han publicado artículos que aplican la minería de textos no solo a los resúmenes sino a un *corpus* compuesto por el texto completo de las publicaciones[23], y aun considerando que una mayor cantidad de datos en principio podría favorecer la riqueza del análisis, consideramos que la información que los autores incluyen en los resúmenes de sus publicaciones contiene las principales ideas del trabajo, y resultan suficientes para hacer la minería con los objetivos que nos propusimos. Más aún, el cuerpo completo de la publicación suele contener información redundante, que distrae del centro del análisis, además de implicar un alto costo en términos de tiempo computacional, no siempre disponible para todos los equipos de investigación. El flujo de trabajo que presentamos y la metodología que aplicamos permiten un análisis riguroso y fiable mediante computadoras accesibles.

Por último, la propuesta de utilizar la minería de textos en publicaciones científicas debe considerarse una contribución para imaginar formas innovadoras de abordar los datos científicos, en un esfuerzo por mejorar los campos de la prevención, la investigación y el tratamiento de muchas enfermedades y otros aspectos relevantes en el campo de la salud humana mundial.

Agradecimientos: Este trabajo fue financiado por los subsidios “Proyecto de Investigación de Unidades Ejecutoras (P-UE 2017) # 22920170100041CO” del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina y “UBACyT Nº 20020170100733BA” de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. Agradecemos el apoyo de *NVIDIA Corporation* por la donación de la unidad de procesamiento gráfico Titan Xp utilizada en nuestras investigaciones. Agradecemos la revisión crítica del manuscrito del Dr. Juan José Casal.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, et al. Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119: 238-44.
2. Ferens WA, Hovde CJ. Escherichia coli O157:H7: animal reservoir and sources of human infection. *Foodborne Pathog Dis* 2011; 8: 465-87.
3. Tarr PI, Gordon CA, Chandler W. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1073-86.
4. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med* 2017; 281:123-48.
5. Gómez-Duarte OG. Enfermedad diarreica aguda por *Escherichia coli* enteropatógenas en Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 577-86.
6. Torres AG, Amaral MM, Bentancor L, et al. Recent advances in Shiga toxin-producing Escherichia coli research in Latin America. *Microorganisms* 2018; 6:100.
7. Antman J, Geffner L, Pianciola L, Rivas M. Informe Especial: Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en Argentina, 2010-2013. Boletín Integrado de Vigilancia N° 222 - SE 30. 2014. En *https://bancos.salud.gob.ar/recurso/sindrome-uremico-hemolitico*; consultado septiembre 2021.
8. Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1690.
9. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hämolytisch-urämische Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien [Síndrome hemolítico-urémico: necrosis bilateral de la corteza renal en anemia hemolítica aguda adquirida]. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85:905-9.
10. Renganathan V. Text mining in biomedical domain with emphasis on document clustering. *Healthc Inform Res* 2017; 23:141-6.
11. Tshitoyan V, Dagdelen J, Weston L, et al. Unsupervised word embeddings capture latent knowledge from materials science literature. *Nature* 2019; 571(7763): 95-8.
12. Newman D, Asunción A, Smyth P, Welling M. Distributed algorithms for topic models. *J Mach Learn Res* 2009; 10: 1801-28.

13. Yao L, Mimno D, McCallum A. Efficient methods for topic model inference on streaming document collections. En Proceedings of the 15th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining (KDD '09). Association for Computing Machinery, New York, NY, USA, 937-46.
14. Viceconti M, Hunter P. The virtual physiological human: Ten years after. *Annu Rev Biomed Eng* 2016; 18: 103-23.
15. Robert Koch Institute. Report: Final presentation and evaluation of epidemiological findings in the EHEC O104:H4 outbreak, Germany 2011. Berlin 2011. Disponible en: *https://www.rki.de/EN/Content/infections/epidemiology/outbreaks/EHEC_O104/EHEC_final_report.html*; consultado septiembre 2021.
16. Nataro JP. Outbreak of hemolytic-uremic syndrome linked to Shiga toxin-producing enteroaggregative Escherichia coli O104:H4. *Pediatr Res* 2011; 70: 221.
17. Burger R. EHEC O104:h4 in Germany 2011: Large outbreak of bloody diarrhea and haemolytic uraemic syndrome by Shiga toxin-producing E. coli via contaminated food. En: *Improving Food Safety Through a One Health Approach: Workshop Summary*. Institute of Medicine (US). Washington (DC): National Academies Press (US) 2012. En: *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114499/*; consultado septiembre 2021.
18. Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P. Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics* 2000; 155: 945-59.
19. Blei DM, Ng AY, Jordan MI. Latent Dirichlet Allocation. *J Mach Learn Res* 2003; 3: 993-1022.
20. WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/HMP/HPS/EML/2021.04). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).
21. Luque C, Luna JM, Luque M, Ventura S. An advanced review on text mining in medicine. *WIREs Data Mining Knowl Discov* 2019; 9: e1302.
22. Dorr RA, Casal JJ, Toriano R. Minería de texto en publicaciones científicas con autores argentinos. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 214-23.
23. Westergaard D, Stærfeldt HH, Tønsberg C, Jensen LJ, Brunak S. A comprehensive and quantitative comparison of text-mining in 15 million full-text articles versus their corresponding abstracts. *PLoS Comput Biol* 2018; 14: e1005962.