

Título: «*Imaging biomarkers*»: redes de colaboración en la creación y evolución de una nueva categoría científico-médica.

Mesguer, Enrique^a, Amat, Carlos B.^a, Barberá-Tomás, David^a

^aIngenio (Instituto de gestión de la innovación y del conocimiento). Consejo Superior de Investigaciones Científicas – Universidad Politécnica de Valencia, Ciudad Politécnica de la Innovación, Edif. 8E 4º, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, enmecas@doctor.upv.es

Palabras clave: *imaging biomarkers*, redes de colaboración, categorías, tecnologías médicas, categorización estratégica.

Introducción

Existe un interés creciente por el estudio de la colaboración científica, los métodos adecuados para su medición, y su relación con los mecanismos que facilitan el progreso del conocimiento y la transferencia tecnológica (Katz and Martin, 1997; Bozeman et al., 2013). Como rasgos característicos se ha resaltado su realidad plural, compleja y cambiante, así como la necesaria aproximación multidisciplinar para su análisis (González y Gómez, 2014).

Sin embargo, pocos trabajos abordan el fenómeno de la creación colectiva de conocimiento científico vinculándolo con la aparición de nuevas categorías conceptuales que den nombre a los descubrimientos e innovaciones tecnológicas, con sus correspondientes formas de expresión léxica o etiquetado. Los sistemas de clasificación formados por categorías, jerarquías y estándares, atraviesan todas las facetas de nuestra vida social, siendo un ejemplo característico la utilización de sistemas de clasificación para el diagnóstico de enfermedades (Bowker and Star, 2000). Nuestro trabajo se centra en el estudio de nuevas categorías surgidas en el contexto de la investigación biomédica, como medio para entender el origen y evolución de las innovaciones tecnológicas en medicina, y su relación con las redes de colaboración que participan en la producción científica de un campo emergente.

Objetivos y marco teórico

Este trabajo aborda el proceso de creación de una nueva categoría científica surgida a partir de las innovaciones tecnológicas producidas en el campo de la imagen médica computacional: el caso de los “*Imaging Biomarkers*” («IB» en adelante). Un «biomarcador de imagen» es un parámetro objetivo obtenido a partir de imágenes médicas que sirve para representar y cuantificar una propiedad del tejido humano, y es extraído mediante la aplicación de modelos computacionales y algoritmos de inteligencia artificial (Martí-Bonmatí and Alberich-Bayarri, 2017). Pretendemos aportar una mayor comprensión sobre su origen, la evolución de su etiquetado en la literatura científica, y su relación con la participación de disciplinas científicas o el grado de colaboración en la red de centros implicados.

La elección de esta nueva categoría como objeto de estudio responde a un doble interés. Por una parte, se trata de una innovación tecnológica surgida de las aportaciones de varias disciplinas científicas, resultando una revolución conceptual en el campo emergente de la medicina de precisión (Nimmegern et al., 2017). Por otra parte, el etiquetado «IB» y su uso en la literatura científica han evolucionado junto a la utilización de otras categorías afines que guardan estrecha relación en el campo.



Estas diferentes etiquetas han estado pugnando en la búsqueda de legitimación ante instituciones científicas (como revistas académicas) y clínicas (por ejemplo hospitales). En este sentido, los estudios sobre las categorías y los procesos de categorización están adquiriendo vigencia en la teoría institucional de las organizaciones, mostrando que la categorización es una actividad en evolución, y que cubre diferentes etapas en su desarrollo: desde las etapas tempranas -caracterizadas por la inestabilidad y la falta de consenso- hasta la madurez, legitimación y estabilización de la nueva categoría. Señalan la cooperación como otro de sus rasgos definitorios: «categorization is a cooperative venture between category members and their relevant audiences, rooted in cultural understandings and expectations» (Glynn and Navis, 2013, p.1125). También se ha destacado el papel de las acciones estratégicas de los promotores involucrados en la formación de las categorías (Durand and Khaire, 2017).

Metodología

Para el análisis del caso de estudio se ha empleado un enfoque metodológico mixto basado en técnicas de investigación complementarias, permitiendo abordar la comprensión del fenómeno estudiado en su contexto.

El conocimiento de la evolución de las principales categorías y etiquetas utilizadas en este campo se ha realizado principalmente mediante un análisis bibliométrico. Las expresiones seleccionadas para la búsqueda han partido de las definiciones establecidas por el «*Terminology Working Group*» de QIBA (Quantitative Imaging Biomarkers Alliance) (Kessler et al., 2015), y de categorías ya fijadas en el campo científico del procesado y análisis computacional de imagen médica (Duncan and Ayache, 2000). Los términos seleccionados con sus definiciones se muestran en el Anexo. La expresión «*IB*» ha sido seleccionada por tratarse de un término que fusiona dos categorías, encontrándose en una etapa emergente en su proceso de categorización.¹

Se ha realizado una búsqueda de registros que contienen las expresiones seleccionadas en la base de datos Web of Science, en el periodo 1976-2017. Utilizamos datos bibliométricos como fuente secundaria, y la co-autoría de los artículos de investigación como «proxy» de la colaboración científica. El análisis de redes sociales ha sido el principal instrumento analítico de la colaboración, pues es una herramienta apropiada para comprender dicho proceso en investigación biomédica (Bian et al., 2014). Hemos tomado como nodos de la red las instituciones implicadas, identificándolas a través de las filiaciones institucionales de cada trabajo. Empleamos iGraph, un módulo del sistema de análisis cuantitativo R, para el análisis de las redes, y Gephi para su visualización.

Por último se han realizado 16 entrevistas en profundidad con los pioneros en la creación y desarrollo de las categorías relacionadas con «*IB*» y miembros de sus audiencias, siendo grabadas y transcritas literalmente para su posterior análisis².

¹ El primer libro dedicado íntegramente a «*Imaging Biomarkers*» se publicó en el año 2017.

² En este texto se emplean tres entrevistas con pioneros. Se han codificado como E1(Entrevista 1), E2 (Entrevista 2), y E3 (Entrevista 3).



Contexto del caso de estudio: origen de los «IB».

De la información recabada podemos establecer que han sido tres los factores principales que han contribuido a las ideas iniciales y los desarrollos tecnológicos que están en el origen de los «IB»:

- Innovaciones en técnicas de diagnóstico por imagen durante los años 1972-1991.
- Equipos científicos multidisciplinares surgidos en el seno de sociedades científicas (1984-2005).
- Aplicación de las ciencias computacionales e impacto de la revolución digital en la radiología, con el incremento exponencial de la capacidad para archivar, recuperar y procesar datos de imágenes médicas a gran escala (2000-2005).

Según la información proporcionada por los entrevistados, los orígenes del concepto están en relación con la revolución que supuso para la medicina el desarrollo y la aplicación de las distintas modalidades para el diagnóstico por la imagen (RM, TAC, Ecografía, etc.). Estas técnicas están basadas en la imagen digital, lo que supone una ventaja al poder realizar a partir de dicho entorno un análisis computacional de las imágenes. Estas mismas fuentes constatan que la idea surge del intento de aproximar dos disciplinas que en principio eran muy distantes: la radiología tradicional, con una aproximación observacional cualitativa en la que el radiólogo interpreta lo que le pasa a una persona mirando las imágenes, y la farmacología, con «una aproximación muy cuantitativa a los fenómenos que suceden dentro del individuo cuando le administras un fármaco, o cuando le sucede el cambio» (E1). El reto estaba en aproximar esos dos mundos.

Esta idea germinal seguirá su evolución en el seno de una sociedad científica de carácter multidisciplinar creada en Ginebra en 1984: la «*European Nuclear Magnetic Resonance Society*»³. La mitad de su junta directiva eran radiólogos, y la otra mitad eran químicos y físicos. En ese ambiente de colaboración nace la nueva categoría, como resultado de aplicar el término «biomarcador» (ver Anexo), extrapolándolo al mundo de la imagen médica. «Biomarker» es un término heredado de la analítica, la anatomía patológica o la genética, muy vigente en el campo de la farmacogenómica y la medicina de precisión (OECD, 2011), y reconocido por los sistemas de clasificación de la literatura biomédica. Este hallazgo de la estructura conceptual común entre los «biomarcadores» extraídos de muestras biológicas (mundo de la biología) y los datos extraídos de la imagen médica digital (mundo computacional o *in silico*), daba origen a la nueva categoría, estableciendo un puente entre ambos mundos. Estas primeras intuiciones terminarán de consolidarse mediante su discusión en el seno de la «*European Society of Radiology*»:

«cuando yo entro, damos un giro hacia los biomarcadores de imagen, que son los datos cuantitativos extraídos de las imágenes médicas que tienen alguna relación más o menos cercana, o más o menos estrecha, o más o menos fiable, o reproducible, con algo biológico que te interesa medir» (E1).

³ Fuente: página web de la *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology* <https://www.esmrmrb.org/>



Resultados y discusión

En este trabajo se muestran algunos resultados relativos al estudio de la evolución de las principales categorías utilizadas en la investigación en cuantificación de imagen médica, y su relación con las redes de colaboración científica identificadas. Se aportan resultados en tres niveles de análisis: macro (país), meso (instituciones) y micro (investigadores).

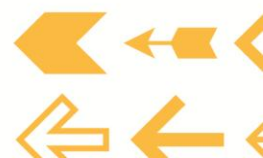
El resultado de la búsqueda de registros ha recogido 7.195 ítems citables (artículos y revisiones), siendo las expresiones que aparecen en mayor número de artículos “quantitative imaging” (2.893) e “imaging biomarkers” (2.457).

Tabla 1.
Publicaciones totales con las expresiones seleccionadas.

Expresiones seleccionadas	Nº artículos	% de artículos respecto del total
"imaging biomark*"	2.457	34,15%
"medical imag* analy*"	1.496	20,79%
"quantitative imagin*"	2.893	40,21%
"quantitative imag* biomarker*"	349	4,85%
TOTAL	7.195	100,00%

Por otra parte la evolución temporal del número de artículos publicados conteniendo cada una de las expresiones sigue patrones diferentes. La expresión “quantitative imaging biomarkers”, pese a ser un término estándar, ha tenido una aparición muy reciente en la literatura científica. El primer artículo que emplea esta expresión se publica en 1998, siendo el 2017 el primer año en el que se han publicado más de 90 artículos conteniéndola. El caso de “medical image analysis” es característico de una categoría establecida, pues desde 1990 ha tenido un crecimiento continuado y lineal en los artículos que la utilizan, abarcando un conjunto amplio de metodologías (ver Anexo).

Las otras dos categorías presentan patrones característicos de fases emergentes. La expresión “quantitative imaging” ha sido la más utilizada hasta 2011, teniendo un crecimiento exponencial a partir del 2006. Finalmente “imaging biomarkers” es la que presenta un patrón más característico en la creación de nuevas categorías: desde su primera aparición en un artículo publicado en 1998, su contribución ha sido muy escasa al conjunto de la producción científica, hasta su emergencia y fuerte crecimiento exponencial a partir del 2006, pasando a ser la expresión más utilizada desde el 2012 hasta la actualidad, con 467 artículos clasificados en esta categoría en 2017.



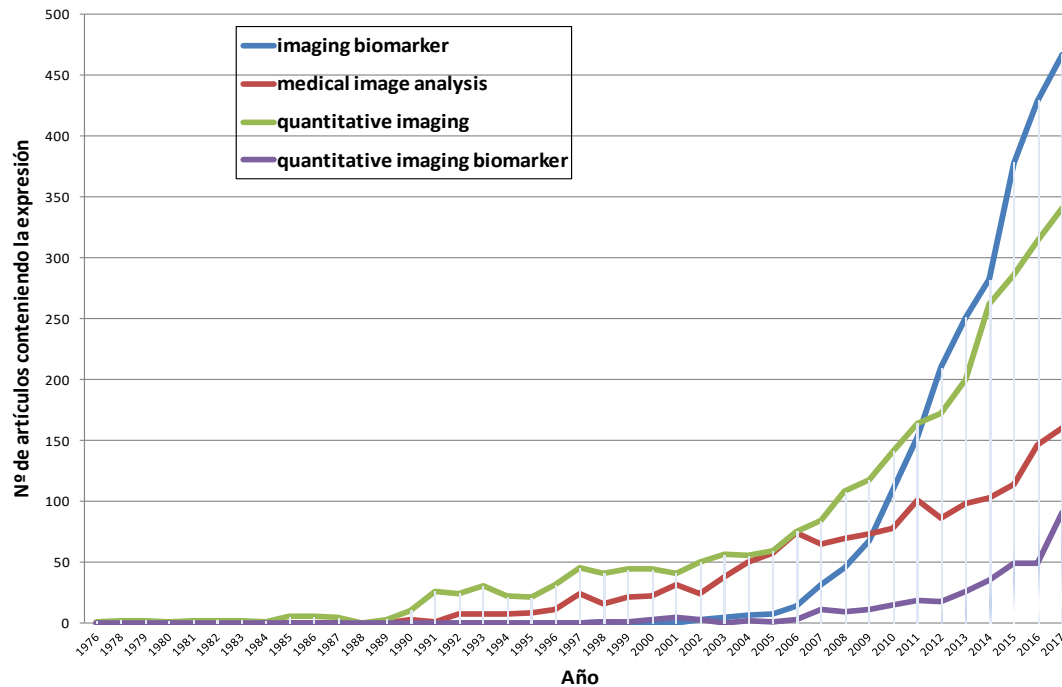


Fig. 1
Evolución del uso de las categorías en la literatura científica.

Una aproximación a las estrategias para la elección de una u otra categoría por los investigadores y emprendedores ha sido abordada en recientes trabajos empíricos (Granqvist and Ritvala, 2016, pp. 212-213). El estudio identifica distintos «drivers» en la elección de la etiqueta preferida en esta fase de emergencia, como el conocimiento causal específico de un dominio (conocimiento experto), los intereses, o los objetivos de los actores. Estos «drivers» actúan como herramienta para una categorización estratégica en campos tecnológicos y científicos. Nuestra investigación cualitativa confirma esta elección estratégica por los pioneros en el caso «IB» al justificar su uso, tanto en publicaciones científicas como en marcas elegidas para transferencia al mercado, gracias a su conocimiento de los estándares terminológicos establecidos por instituciones y organismos reguladores (E3). Así, esta etiqueta será reconocida en el futuro por las audiencias relevantes (como gestores de hospitales con capacidad de decisión sobre la compra de nuevo equipamiento médico relacionado con «IB», o los revisores de las revistas científicas en disciplinas como la radiología o la oncología) e identificada con los estándares establecidos, formando parte de la búsqueda de legitimación de la nueva categoría.





Fig. 2
Grafo del componente principal de la red de colaboración entre centros. Las comunidades se identifican por colores.

Respecto a la colaboración científica los resultados que presentamos están basados en la aplicación del análisis de redes. En el total de trabajos seleccionados hemos identificado 4.314 grandes centros. Cada centro es un nodo de la red, siendo etiquetados según el país, su nombre y el tipo de centro (académico, hospital, centro de investigación, empresa, u otros). Al componente principal de la red le corresponden 3.619 nodos (83%) y 22.861 vértices (98%), representado con sus principales comunidades según el grado de modularidad.

Por otra parte se han tabulado los 25 centros con mayor grado de colaboración (weighted degree), con sus atributos y medidas. Entre ellos es mayoritario el porcentaje de grandes centros académicos y hospitalarios de USA y Australia.

Tabla 2.
**Centros con mayor grado de colaboración en la red. Clase de centro: académico (acad),
hospital (hosp), centro investigación (cin) y empresa (bus).**

LABEL	CENTRO	CLASE	PAIS	OUTPUT	DEGREE	WEIGHTED DEGREE	MODULARITY_CLASS
AU3819	University of Melbourne	acad	Australia	295	190	765	144
US2078	Massachusetts General Hospital	hosp	USA	271	305	640	437
US1198	Harvard University	acad	USA	142	278	559	437
AU847	Edith Cowan University	acad	Australia	81	98	547	144
AU156	Austin Health	hosp	Australia	135	112	540	144
US321	Brigham and Women's Hospital	hosp	USA	159	227	531	437
AU2291	National Ageing Research Institute	cin	Australia	67	103	511	144
US3507	UC San Francisco	acad	USA	187	265	509	449
US4071	University of Washington	acad	USA	330	242	474	437
US3504	UCLA	acad	USA	272	260	459	437
US1783	Johns Hopkins University	acad	USA	247	239	409	437
GB3538	University College London	acad	United Kingdom	182	242	390	410
US3824	University of Michigan	acad	USA	272	226	358	437
US2103	Mayo Clinic	hosp	USA	228	209	350	449
NL4191	VU University Medical Center Amsterdam	hosp	Netherlands	117	212	346	182
AU1284	Hollywood Private Hospital	hosp	Australia	42	70	334	144
US2145	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	cin	USA	224	182	327	437
US610	Columbia University	acad	USA	81	179	319	437
US3922	University of Pittsburgh	acad	USA	162	169	312	437
US3133	Stanford University	acad	USA	160	172	301	437
AU601	Cogstate Ltd	bus	Australia	38	49	296	144
GB3770	Univ. London. Imperial Coll Sci, Technol & Medic	acad	United Kingdom	121	197	295	410
US3916	University of Pennsylvania	acad	USA	202	182	279	437
US4283	Yale University	acad	USA	113	128	260	144
US811	Duke University	acad	USA	77	142	254	437

Los resultados que presentaremos en el congreso mostrarán los parámetros globales de la red para todo el periodo seleccionado, analizando sus principales características como la transitividad o grado de cohesión, la densidad, etc. En posteriores análisis cada centro se desagregará por unidades organizativas (departamentos), y se clasificarán según la expresión utilizada en sus trabajos, obteniendo el resultado de la evolución temporal de las características de la red y su relación con las etiquetas empleadas por cada centro/departamento.



Conclusiones

Este caso de estudio exploratorio contribuye a revelar las relaciones entre las dinámicas del cambio tecnológico, la producción colectiva del conocimiento científico, y los procesos de categorización. Nuestra aproximación pretende mostrar los límites difusos entre categorías, su dinámica evolutiva y creativa, así como el papel de las acciones estratégicas en su formación.

La descripción del caso y los resultados del análisis bibliométrico y de redes muestran, de forma provisional, que la producción de conocimiento científico y la categorización son dos procesos colaborativos que se influyen mutuamente. Son fenómenos evolutivos y complejos, por lo que para su comprensión hay que considerar varios factores interrelacionados: la innovación tecnológica, las acciones estratégicas de los pioneros en la búsqueda de legitimación, y el grado de colaboración entre instituciones y disciplinas. Por último, el caso seleccionado abre una nueva línea de investigación en la que se abordan las interacciones entre el papel agéntico de las organizaciones y los emprendedores con la creación colectiva de conocimiento, mediante el estudio de la emergencia de nuevas categorías generadoras de cambios transformativos en organizaciones e instituciones.



Bibliografía

Bian, J., Xie, M., Topaloglu, U., Hudson, T., Eswaran, H., & Hogan, W. (2014). Social network analysis of biomedical research collaboration networks in a CTSA institution. *Journal of biomedical informatics*, 52, 130-140.

Bowker, G. C., Star, S. L. (2000). *Sorting things out: Classification and its consequences*. Cambridge, MA: MIT Press.

Bozeman, B., Fay, D., Slade, C. P. (2013). Research collaboration in universities and academic entrepreneurship: the-state-of-the-art. *The Journal of Technology Transfer*, 38(1), 1-67.

Duncan, J. S., Ayache, N. (2000). Medical image analysis: Progress over two decades and the challenges ahead. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 22(1), 85-106.

Durand, R., Khaire, M. (2017). Where do market categories come from and how? Distinguishing category creation from category emergence. *Journal of Management*, 43(1), 87-110.

Glynn, M. A., Navis, C. (2013). Categories, identities, and cultural classification: Moving beyond a model of categorical constraint. *Journal of Management Studies*, 50(6), 1124-1137.

González Alcaide, G., Gómez Ferri, J. (2014). La colaboración científica: principales líneas de investigación y retos de futuro. *Revista Española de Documentación Científica*, 37(4), 1-15.

Granqvist, N., Ritvala, T. (2016). Beyond prototypes: Drivers of market categorization in functional foods and nanotechnology. *Journal of Management Studies*, 53(2), 210-237.

Katz, J. S., Martin, B. R. (1997). What is research collaboration? *Research policy*, 26(1), 1-18.

Kessler, L. G., Barnhart, H. X., Buckler, A.J., *et.al.*, (2015). The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions. *Statistical methods in medical research*, 24(1), 9-26.

Martí-Bonmatí, L., Alberich-Bayarri, A. (Eds.) (2017). *Imaging biomarkers: development and clinical integration*. Switzerland: Springer.

Nimmegern, E., Benediktsson, I., Norstedt, I. (2017). Personalized medicine in Europe. *Clinical and translational science*, 10(2), 61-63.

OECD (2011). "Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health" (en línea).

<https://www.oecd.org/health/biotech/49023036.pdf>, acceso 22 de febrero de 2019.



ANEXO

Términos y Definiciones

biomarcador: «una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas biológicas a una intervención terapéutica» (FDA⁴).

medical image analysis: «computer processing and analysis of medical images covers a broad number of potential topic areas, including image acquisition, image formation/reconstruction, image enhancement, image compression and storage, image analysis, and image-based visualization, including the development of the following methodologies: image segmentation, image matching/registration, motion tracking and change detection from image sequences, and the measurement of anatomical and physiological parameters from images» (Duncan and Ayache, 2000).

quantitative imaging: «the extraction of quantifiable features from medical images for the assessment of normal or the severity, degree of change, or status of a disease, injury, or chronic condition relative to normal. Quantitative imaging includes the development, standardization, and optimization of anatomical, functional, and molecular imaging acquisition protocols, data analyses, display methods, and reporting structures» (Kessler et al., 2015).

quantitative imaging biomarker: «is an objective characteristic derived from an in vivo image MEASURED on a ratio or interval scale as indicators of normal biological processes, pathogenic processes or a response to a therapeutic intervention» (Kessler et al., 2015).

⁴ Fuente:

<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/BiomarkerQualificationProgram/ucm535922.htm#what-is>

