

# Inteligencia artificial aplicada a la terapia farmacológica frente a la COVID-19

Juan Carlos Juárez Giménez

Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUMEN

La inteligencia artificial (IA) es un proceso de innovación tecnológica que se ha introducido de forma progresiva en biomedicina. En la actual pandemia su aplicación ha experimentado un incremento destacable, sobre todo como estrategia de búsqueda de opciones terapéuticas válidas frente a la COVID-19. En el presente trabajo, se ha realizado una revisión narrativa de la evidencia sobre la utilización de la IA en el tratamiento de esta infección vírica. Tras una búsqueda en Pubmed y Google Académico desde enero de 2020 a noviembre de este mismo año, se han revisado 20 artículos, de los que 19 hacen referencia a estudios teóricos y revisiones para la búsqueda de tratamientos frente al SARS-CoV-2, y el escenario en el que más ampliamente se ha utilizado la IA es el reposicionamiento farmacológico. También se han encontrado referencias sobre diversas aplicaciones de la IA, como el descubrimiento de nuevas moléculas, estudios de fitoterapia y estudios del sistema inmunitario, entre otras. En cuanto a las aplicaciones clínicas, se ha publicado un estudio en el que, mediante la parametrización de variables analíticas, se ha personalizado el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19. Finalmente, se han comentado las limitaciones de la IA asociadas al retraso en la obtención de beneficios, la complejidad de su manejo, la falta de validez externa e interna, y el coste y las dudas éticas y legales que puede generar cuando se utiliza en clínica. Como conclusión, se considera necesario conocer los principios básicos de la IA con aplicaciones terapéuticas dado el impacto que está teniendo en el intento de encontrar opciones farmacológicas viables en la actual emergencia sanitaria.

**Palabras clave:** COVID-19, baricitinib, inteligencia artificial, reposicionamiento farmacológico, SARS-CoV-2

## ABSTRACT

Artificial intelligence (AI) is a process of technological innovation that has been increasingly introduced into the field of biomedicine. In the current pandemic, there has been a marked increase in its application, especially as a strategy for searching for valid treatment options for COVID-19. This paper provides a narrative review of the evidence on the use of AI in the treatment of this viral infection. A search has been carried out of PubMed and Google Scholar from January to November 2020. 20 articles have been reviewed, of which 19 relate to theoretical studies and reviews in the search for treatments for SARS-Cov2, with pharmacological repositioning being the setting in which AI has been most widely applied. References have also been found in which AI has been used to discover new molecules, phytotherapy studies, and studies relating to the immune system, amongst others. Regarding clinical applications, a study has been published in which parameterisation of analytical variables made it possible to personalise treatment of hospitalised patients suffering from COVID-19. Finally, we have discussed the limitations of AI associated with delays in obtaining benefits, the complexities of managing AI, a lack of external and internal validity, the cost, and the ethical and legal doubts that can arise when AI is applied in a clinical setting. To conclude, we need to have a knowledge of the basic principles of AI applied to therapeutics due to the impact of AI in an effort to find viable pharmacological options in the current health emergency.

**Key words:** COVID-19, baricitinib, artificial intelligence, pharmacological repositioning, SARS-Cov2

### Correspondencia:

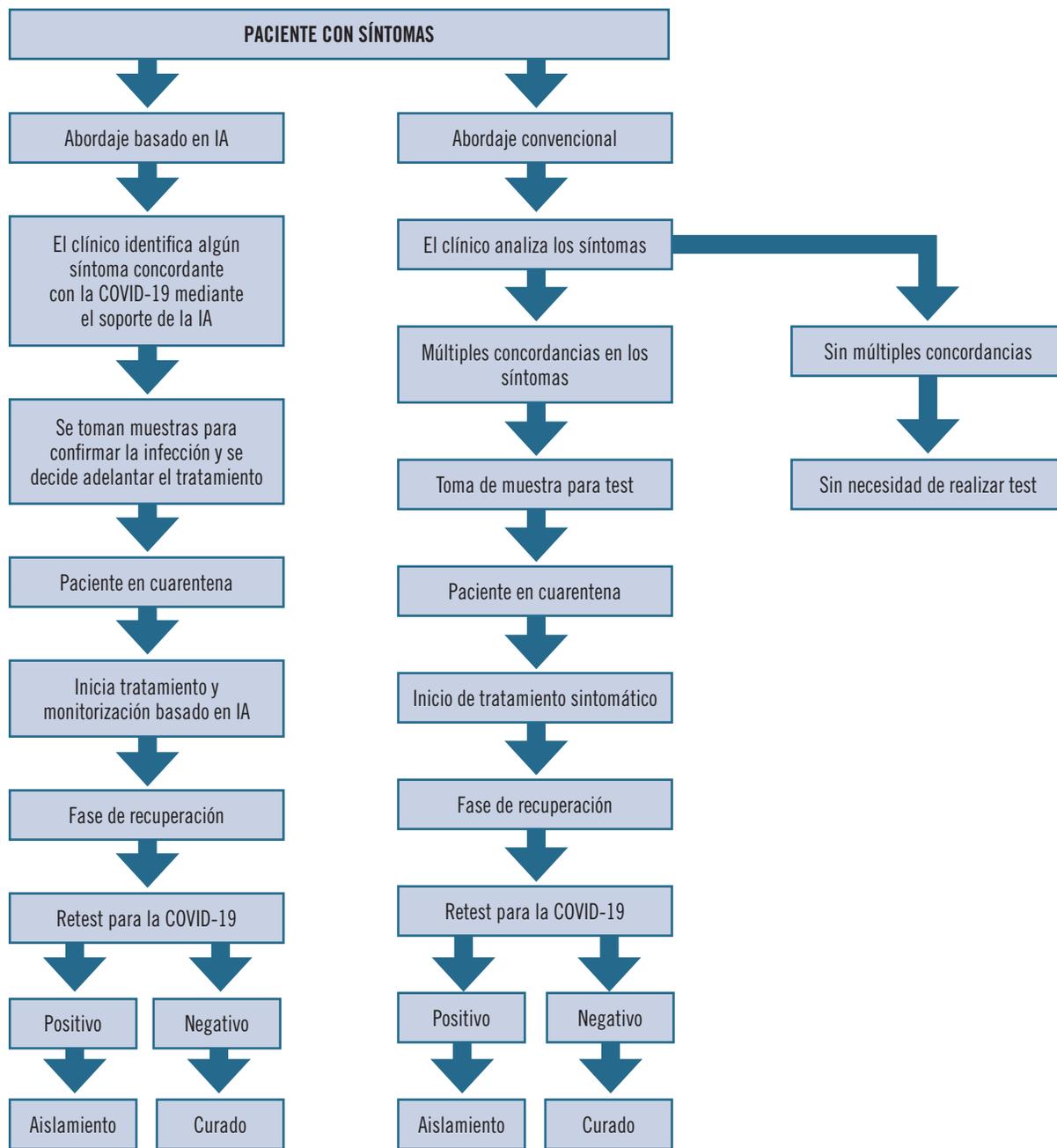
J.C. Juárez Giménez. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Correo electrónico:** [jcjuarez@vhebron.net](mailto:jcjuarez@vhebron.net)

### Introducción

La inteligencia artificial (IA) se define como la capacidad que tiene un ordenador de utilizar un *software* para la toma de decisiones de forma flexible, gracias a la obtención de información del entorno, aumentando así su efi-

ciencia<sup>1</sup>. La IA se está incorporando a diferentes áreas de la biomedicina, sobre todo en la detección y la prevención de enfermedades, y más recientemente en la terapéutica, con resultados positivos<sup>2</sup>. Así, el proceso de la IA consiste en emular la toma de decisiones humana



**Figura 1.** Proceso mediante el cual la inteligencia artificial (IA) puede ayudar al clínico a identificar y tratar a un paciente con síntomas de COVID-19. (Extraída de: Vaishya et al.<sup>5</sup>)



**Figura 2.** Esquema del proceso de cómo la inteligencia artificial actúa en la toma de decisiones clínicas. (Basada en: García-Vidal et al.<sup>6</sup>)

mediante dos procesos fundamentales. El primero hace referencia al aprendizaje de la máquina supervisada (*supervised machine learning*), que pretende desarrollar un algoritmo predictivo mediante regresión, tanto lineal como múltiple, o mediante métodos de clasificación, ya sea por árboles de decisión o por redes neuronales. El otro proceso de la IA es el aprendizaje de la máquina no supervisado (*unsupervised machine learning*), que permite al ordenador analizar grandes cantidades de datos no clasificados y descubrir nuevas patologías o patrones de tratamiento<sup>3</sup>. Así, de forma general, la experiencia de utilización de la IA en el tratamiento farmacológico se ha orientado básicamente a obtener la mejor combinación de fármacos para el tratamiento de una enfermedad concreta, para predecir el receptor o la diana específica en la que debe actuar el medicamento, evaluar las posibles interacciones farmacológicas potenciales y optimizar los protocolos de tratamiento<sup>4</sup>.

La aplicación de la IA en el manejo de la pandemia actual de la COVID-19 constituye uno de los ejemplos más actuales de esta técnica innovadora en biomedicina. Concretamente, en esta patología se han publicado experiencias en aplicaciones clínicas, en el procesamiento de imágenes patológicas generadas por el virus y en estudios farmacológicos y/o epidemiológicos. Hay ejemplos, como el mostrado en la figura 1, de cómo la IA puede ayudar y acortar el tiempo de diagnóstico de un paciente con síntomas de COVID-19<sup>5</sup>. En lo que se refiere a las aplicaciones terapéuticas, la IA ha mostrado la posibilidad tanto de redescubrir como de reposicionar principios activos, proponer nuevas moléculas o establecer patrones analíticos que puedan reflejar las futuras complicaciones clínicas y, por tanto, establecer los tratamientos más eficaces basados en la evidencia más reciente. Así, en la era de la medicina personalizada, los algoritmos computacionales basados en la IA están siendo incorporados cada vez más a la práctica asistencial (figura 2)<sup>6</sup>. Por tanto, se considera necesario conocer en qué consiste este concepto y cuáles

son los resultados obtenidos hasta el momento, sobre todo en sus aplicaciones en la pandemia actual. El objetivo del presente trabajo es revisar la evidencia de la utilización de la IA en la gestión de la COVID-19, sobre todo en aplicaciones terapéuticas, mostrando tanto sus beneficios como las limitaciones potenciales.

### Método

Se ha realizado una primera búsqueda en PubMed y Google Académico utilizando los términos «Artificial intelligence» y «COVID-19» y «SARS-CoV-2». En PubMed se han aplicado los filtros de ensayos clínicos, revisiones y revisiones sistemáticas. De los artículos obtenidos en esta búsqueda inicial, se han seleccionado los que hacían referencia a la utilización de la IA en el tratamiento y la terapia personalizada de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. Se han eliminado los que hacían referencia a la utilización de la IA en el diagnóstico, la epidemiología y las complicaciones de la infección, así como el diseño de vacunas. Para mejorar aún más la revisión, se realizó una última búsqueda utilizando las palabras clave «Personalized therapy» y «COVID-19» con los mismos filtros anteriormente descritos. Finalmente, se realizó una búsqueda en Google Académico utilizando los mismos términos que en PubMed.

### Resultados

De la primera estrategia de búsqueda se han obtenido 66 artículos y, tras aplicar los filtros correspondientes, se han obtenido 15 artículos. De la segunda estrategia se ha obtenido un artículo. Finalmente, a partir de Google Académico se han seleccionado 4 artículos, lo que supone una revisión final de 20 referencias sobre la aplicación de la IA en el tratamiento de la COVID-19.

La evidencia encontrada se ha analizado, resumido y clasificado en dos temas específicos, como son: la evidencia de utilización de la IA en la práctica clínica para el tratamiento de la COVID-19 y la evidencia

teórica de su utilización, incluyendo revisiones sistemáticas, narrativas y propuesta de modelos.

### **Evidencia de la inteligencia artificial con resultados clínicos**

García-Vidal et al.<sup>7</sup> diseñaron un estudio que diagnosticó y clasificó una cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 según patrones analíticos de inflamación, coinfección y estado trombotico. Tras esta clasificación, unos 99 pacientes fueron sometidos a terapia personalizada según su perfil de gravedad. Los resultados permitieron obtener una mejoría del estado clínico del 93,9% de los pacientes, además de conseguir una disminución de la mortalidad temprana. En definitiva, los autores consiguieron obtener patrones analíticos que permitían distinguir las complicaciones clínicas potenciales en esta población de pacientes. Aunque en esta publicación no se especifica directamente la utilización de la IA, ha sido un primer paso. Posteriormente a este trabajo, con el diseño de la base de datos y el algoritmo obtenido, este grupo investigador está diseñando un modelo basado en redes neuronales de aprendizaje profundo, que utilizará la IA en la búsqueda de patrones comunes clínicos y analíticos en una cohorte mucho mayor de pacientes. De esta forma se podrán generar predicciones sobre la evolución de nuevos pacientes y ajustar la terapia frente a la COVID-19 de la forma lo más personalizada posible<sup>8</sup>.

### **Evidencia teórica de la utilización de la inteligencia artificial**

Gran parte de la evidencia encontrada que hace referencia a propuestas de utilidad de la IA en el tratamiento farmacológico de la infección por SARS-CoV-2 es de tipo teórico. Dada la urgencia para obtener un tratamiento, la simulación informática basada en IA utilizando diferentes modelos se ha convertido en una de las mejores opciones para encontrar un fármaco potencialmente eficaz<sup>9</sup>. Así, una revisión literal realizada recientemente propone las siguientes estrategias terapéuticas basadas en este método computacional<sup>10</sup>:

#### ***Reposicionamiento de fármacos***

El reposicionamiento de fármacos se define como una estrategia para identificar nuevas indicaciones para

principios activos ya aprobados o en fase de investigación, que originalmente no habían sido aprobados o investigados para esas nuevas indicaciones en estudio. Así, debido a que la seguridad de estos principios activos ya se ha probado en ensayos clínicos para otras indicaciones, su reutilización permite introducirlos en clínica mucho más rápido y con mucho menor coste que el desarrollo de nuevos fármacos. En este sentido, se ha estimado que el reposicionamiento de un fármaco mediante IA a partir de macrolibrerías podría reducir el tiempo de investigación del fármaco en un 25-30% respecto al desarrollo convencional<sup>11</sup>. Un ejemplo de ello, asociado a la actual pandemia, ha sido remdesivir, utilizado anteriormente en el tratamiento de la infección por el virus del Ébola. La estrategia utilizada partía de considerar que un fármaco empleado en una patología podría utilizarse en otra, mediante una red interaccional del receptor proteico compartido. La metodología clásica para este reposicionamiento era la utilización de métodos de medicina en red. Este proceso consiste en la construcción de gráficos de conocimiento biomédico que contienen relaciones entre diferentes tipos de entidades clínicas, como patologías, fármacos, proteínas y genes. De esta forma se podrían predecir nuevas relaciones entre los principios activos ya aprobados y nuevas patologías, como sería el caso de la COVID-19<sup>12</sup>. Este proceso es complejo por la magnitud de los datos representados (varios millones) en forma de gráficos con nodos, vectores y bordes. Así, es en este escenario concreto donde la IA se está mostrando muy útil, ya que mediante un *software* y tecnologías de aprendizaje profundo o de redes neuronales se pueden manejar los gráficos anteriormente descritos con millones de datos y extraer los principios activos que pueden ser candidatos a su reposicionamiento terapéutico. Éste el caso de la propuesta de baricitinib para el tratamiento de la COVID-19. Concretamente, Richardson et al.<sup>13</sup> publicaron un artículo en el que se proponía este fármaco, utilizando el gráfico de conocimiento de Benevolent AI. Este recurso de IA es un gran depósito de información médica estructurada, que incluye cientos de conexiones extraídas de la evidencia científica mediante el aprendizaje automático. Con este recurso, se identificó a baricitinib –un fármaco utilizado en la artritis reumatoide– co-

mo principio activo, que podría reducir potencialmente la capacidad del SARS-CoV-2 para infectar células pulmonares. El mecanismo propuesto sería la inhibición de la proteína quinasa 1 (AAK1) asociada a la proteína AP2 que media en la endocitosis del virus. Para llegar a baricitinib, se seleccionaron previamente 378 inhibidores de AAK1, de los cuales 47 tenían indicación en clínica y 6 eran altamente específicos de la AAK1. Entre ellos se encontraron sunitinib y erlotinib, que en cultivos celulares disminuían la infección viral de las células mediante la inhibición de AAK1. Sin embargo, los datos computacionales revelaban la necesidad de emplear dosis altas de estos fármacos, con la consecuente toxicidad asociada, por lo que se descartó su utilización. Finalmente se llegó a baricitinib, que en dosis terapéuticas actuaba como inhibidor de la AAK1 y se podría utilizar en pacientes afectados por el virus SARS-CoV-2 con enfermedad respiratoria aguda para reducir tanto la entrada del virus como la inflamación generada. Esta hipótesis basada en IA fue corroborada por Stebbing et al.<sup>14</sup> mediante un estudio *in vitro* en células hepáticas, que confirmó la disminución de las citoquinas inflamatorias implicadas en la COVID-19, lo que se correspondió con los resultados obtenidos en 4 pacientes incluidos en su trabajo y de otros estudios con series de casos de pacientes infectados por el virus y tratados con baricitinib<sup>15,16</sup>. El reposicionamiento de fármacos mediante IA también ha permitido encontrar fármacos antivíricos ya comercializados que actuaran sobre las proteínas del SARS-CoV-2, como es el caso de la identificación del inhibidor de la proteasa atazanavir<sup>17</sup>. Por último, hay que destacar el trabajo de Ton et al.<sup>18</sup>, que utiliza una plataforma con tecnología de aprendizaje profundo basada en la IA para rastrear, en una biblioteca de 1,3 billones de compuestos (*ZINC15 library*), candidatos a interferir y actuar como ligandos de la proteasa Mpro del virus. Se identificaron más de un millar, de forma que se han publicado estos resultados para que la comunidad científica estudie su utilización como fármacos potenciales frente al SARS-CoV-2.

### **Descubrimiento de nuevas moléculas**

De la misma manera que la IA se utiliza para profundizar en las grandes librerías y base de datos de fár-

macos ya comercializados, también se ha utilizado en sistemas de aprendizaje profundo para buscar en librerías de principios activos en fase de experimentación. Avchaciov et al.<sup>19</sup> utilizaron la IA basada en una red neuronal profunda para localizar, en una base de datos de efectos biológicos generados por la expresión de genes (LINCS 1000), los asociados a la replicación del SARS-CoV-2 y las moléculas que podrían interceptar su expresión. Se identificaron fármacos ya utilizados en clínica, en otras indicaciones (reposicionados), y 9 moléculas nuevas que se encontraban en fase I-II de ensayo clínico, en su mayoría en indicaciones oncológicas.

### **Estudio del sistema inmunitario**

En un artículo aún por revisar (*pre-print*)<sup>20</sup> se buscaron secuencias de anticuerpos que pudieran inhibir epítomos del SARS-CoV-2. Se utilizó un algoritmo de aprendizaje automático y se recopiló hasta 1.933 secuencias de virus y anticuerpos, las cuales se sometieron de nuevo a un proceso de IA para predecir la respuesta de neutralización de los anticuerpos. Finalmente, se aislaron 8 posibles anticuerpos con capacidad de neutralizar la replicación del virus.

### **Fitoterapia**

Cabe destacar que, además de la identificación de fármacos convencionales frente a la COVID-19, la IA también se ha utilizado con aplicaciones empleando la fitoterapia china. Zhang et al.<sup>21</sup> realizaron un análisis de acoplamiento molecular para determinar si alguno de los compuestos naturales contenidos en la base de datos de farmacología de sistemas de medicina tradicional china podría interactuar directamente con las proteínas del SARS-CoV-2. Finalmente, seleccionaron 26 plantas con drogas que contienen posibles moléculas antivíricas que podrían utilizarse en ensayos clínicos.

### **Otras estrategias**

Otras estrategias terapéuticas en las que se ha propuesto la IA han sido en el estudio de estructuras moleculares, en el diseño de nuevas moléculas, secuencias del virus y estudios de mecanismos de acción. En todos ellos se utilizan librerías con miles de datos que

se exploran con diferentes algoritmos de aprendizaje automatizados y acaban ofreciendo potenciales principios activos frente al SARS-CoV-2<sup>11</sup>. Se han llegado a realizar incluso los denominados «estudios de procesamiento de textos» con IA. Estos estudios consisten en analizar, mediante aprendizaje automático, los contenidos de las redes sociales, como es el caso de Twitter, buscando información sobre la utilización de medicamentos frente al virus. En el *preprint* de Tekumalla y Banda<sup>22</sup> se llegó a procesar el lenguaje natural de más de 400 millones de tuits para identificar tratamientos potenciales, y los autores consideraron que aportaban un 21% más de información susceptible de utilizarse en investigación clínica.

Finalmente, la IA no está exenta de limitaciones, que han sido destacadas por diferentes autores<sup>23,24</sup>, como son:

- Dificultad en la obtención masiva de datos para el diseño de algoritmos predictivos de calidad, sobre todo considerando la necesidad de que sean multicéntricos y procedentes de diferentes áreas geográficas. Este hecho es, paradójicamente, muy difícil de obtener, sobre todo en los inicios de la pandemia, cuando los datos son escasos y la urgencia del tratamiento es absolutamente necesaria. Además, los datos deben ser homogéneos y, a la vez, incluir diferentes parámetros evaluables para asegurar la efectividad del modelo de IA. Cabe destacar que los datos heterogéneos generan «ruido informacional».
- Retraso en la obtención de beneficios tangibles. A pesar de la utilidad y de la mayor rapidez que puede ofrecer la IA para la selección de moléculas activas frente a los estudios clínicos convencionales, es difícil obtener su disponibilidad con cierta inmediatez, con la consecuente aprobación por parte de las autoridades sanitarias. Hay que considerar que, en un escenario de emergencia sanitaria, estos tratamientos son absolutamente necesarios en el menor tiempo posible.
- Pobre validez interna. Los estudios muestran, en general, una escasa validez interna, sobre todo los que parametrizan variables clínicas o de imagen, cuyos resultados ofrecidos por la IA no se comparan con evaluaciones de otros investigadores de referencia o con otros programas de IA, sin describir claramente los datos utilizados para su evaluación.
- Validación externa deficiente. El hecho de que los estudios que utilizan IA sean unicéntricos, se realicen en una misma región geográfica o en poblaciones con características muy parecidas, hace difícil extrapolar los resultados a otras poblaciones y entornos diferentes. Es necesario aumentar la diversidad de conjuntos de datos de distintas poblaciones y demostrar la reproducibilidad de algoritmos basados en IA en diferentes entornos si se quiere generalizar la utilización de esta tecnología.
- Dificultad de acceso, interpretación y manejo de la tecnología. El proceso de interpretación de datos es complejo. Los mecanismos operativos de los algoritmos a menudo son opacos para el profesional no suficientemente formado y entrenado. Para evitar obstaculizar la adopción de la IA por parte de los profesionales, los sistemas de implementación deben diseñarse de manera que la IA sea fácilmente operativa y que la mayoría de los profesionales de la salud la entiendan claramente.
- Dificultad de acceso a los recursos. La tecnología utilizada en la IA todavía tiene un coste elevado, por lo que no es accesible para países o instituciones con recursos limitados.
- Consideraciones éticas. La utilización de IA puede requerir un acceso a información personal para generar los correspondientes algoritmos de cara a hacer predicciones y realizar evaluaciones. Además, la información de cada paciente se ha colocado en línea en múltiples plataformas y bases de datos. El intercambio de dicha información puede generar una invasión de la privacidad y de los derechos individuales, atentando contra la confidencialidad de datos. Así, aunque puede ser aceptable procesar datos personales para la contención de enfermedades en una pandemia, pueden surgir problemas cuando los datos se utilizan con fines económicos. Es necesario que existan pautas éticas y leyes adecuadas para regular el uso de IA y el denominado *Big data*. En general, los pacientes pueden considerar que las organizaciones de atención médica son fiables, pero es importante recordar que se debe respetar la confidencialidad de los datos obtenidos de la población, con la máxima transparencia en la forma en que las instituciones manejan estos datos.

- **Barreras legales.** Hay que considerar que puede haber responsabilidades legales si se producen efectos adversos cuando los profesionales utilizan la IA para personalizar el tratamiento de los pacientes. Para ello, debemos contar con un marco legal claro que indique cuáles son las responsabilidades de cada parte. En el caso de los pacientes con COVID-19 se genera una mayor incertidumbre, ya que la usabilidad de la IA aún es relativamente desconocida debido a la falta de evidencia suficiente de su efectividad por encima de los métodos tradicionales. Como consecuencia de ello, los profesionales pueden dudar a la hora de utilizar la IA para el tratamiento de los pacientes.

## Conclusiones

En la presente revisión se ha incluido la evidencia que muestra la IA aplicada al tratamiento de la COVID-19. La mayor parte hace referencia a su utilización en el

reposicionamiento de fármacos, aunque empiezan a publicarse datos clínicos de su utilización para establecer el pronóstico clínico y el tratamiento personalizado más adecuado mediante el uso de redes neuronales de aprendizaje profundo. La IA aplicada a la biomedicina es un proceso complejo que se ha ido desarrollando progresivamente en estos últimos años, pero con la actual pandemia ha supuesto una verdadera «explosión» de evidencia potencial y aplicabilidad frente a la infección del SARS-CoV-2. Debe considerarse que todavía se está utilizando de forma incipiente, con algunas limitaciones. En este escenario de emergencia sanitaria se hace imprescindible conocer sus principios básicos para entender el origen y el método utilizado para la selección de las nuevas opciones terapéuticas farmacológicas, donde la IA puede acortar el tiempo de desarrollo de estos medicamentos y su aplicación en clínica. ■

### Breve glosario de inteligencia artificial

- **Algoritmo.** Conjunto ordenado de acciones, operaciones y/o instrucciones sistemáticas que permite hacer cálculos o solucionar procesos complejos.
- **Aprendizaje automático.** En inteligencia artificial es la capacidad que permite al ordenador aprender sin haber sido programado para ello. Puede ser supervisado o no.
- **Aprendizaje automático no supervisado.** A diferencia del supervisado, el algoritmo que utiliza el ordenador no recibe información sobre cómo deben ser los datos de salida. Simplemente se le proporciona como entrada un conjunto de datos no estructurados, en el que el propio ordenador debe identificar los posibles patrones y relaciones existentes entre ellos, para descubrir, por sí solo, una estructura.
- **Aprendizaje automático supervisado.** En este caso, el algoritmo que utiliza el ordenador recibe previamente la información sobre las relaciones existentes entre los datos de entrada y los de salida, además de cómo deben resultar estos datos de salida. Por otro lado, el ordenador tiene que recibir de entrada un conjunto de datos estructurados, donde la información debe haber sido organizada y etiquetada.
- **Aprendizaje profundo (*deep learning*).** Se trata de un aprendizaje automático no supervisado. Utiliza las denominadas redes neuronales, o capas de unidades de procesamiento especializadas en identificar características o patrones determinados en conjuntos de datos no estructurados, sin necesidad de que el ordenador haya tenido un entrenamiento previo con un conjunto de datos estructurados o etiquetados.
- **Procesamiento del lenguaje natural.** Se trata del *software* utilizado para entender la intención y las relaciones de las ideas dentro del lenguaje.
- **Redes neuronales.** Se trata de algoritmos contruidos para emular al cerebro humano, procesando la información a través de redes de ecuaciones matemáticas conectadas. Así, los datos dados a una red neuronal se dividen en partes más pequeñas y se analizan por patrones subyacentes miles o millones de veces dependiendo de la complejidad de la red.
- **Red neuronal profunda.** Consiste en superponer redes neuronales formando capas, de manera que la salida de información de una red alimenta la entrada de otra red neuronal. Normalmente, las capas de una red neuronal profunda analizan los datos en niveles de abstracción cada vez más altos, lo que significa que cada una de las capas filtra datos innecesarios hasta generar la representación más simple y precisa de los datos.

**Adaptado de:** Glosario básico de términos utilizados en IA. Observatorio-ia.com [consultado en diciembre de 2020].  
Disponible en: <https://observatorio-ia.com/glosario-basico-de-terminos-utilizados-en-ia>

## Bibliografía

1. Pool D. Computational intelligence and knowledge. En: Computational intelligence: a logical approach. The University of British Columbia [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cs.ubc.ca/~poole/ci/ch1.pdf>
2. Chen J, See KC. Artificial intelligence for COVID-19: rapid review. *J Med Internet Res*. 2020; 22(10): e21476 [DOI: 10.2196/21476]
3. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015; 132(20): 1.920-1.930 [DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593].
4. Romm EL, Tsigelny IF. Artificial intelligence in drug treatment. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020; 60: 353-369 [DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023746] [Epub 2019 Jul 26] [PMID: 31348869].
5. Vaishya R, Javadi M, Khan IH, Haleem A. Artificial intelligence (AI) applications for COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4): 337-339 [DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.012].
6. García-Vidal C, Sanjuan G, Puerta-Alcalde P, Moreno-García E, Soriano A. Artificial intelligence to support clinical decision-making processes. *EBioMedicine*. 2019; 46: 27-29 [DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.019].
7. García-Vidal C, Moreno-García E, Hernández-Meneses M, Puerta-Alcalde P, Chumbita M, García-Pouton N, et al.; COVID19-Researchers. Personalized therapy approach for hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 10: ciaa964 [DOI: 10.1093/cid/ciaa964] [Epub ahead of print].
8. El Clínic y el BSC utilizarán la inteligencia artificial para predecir la evolución de pacientes de COVID-19. *Clinicbarcelona.org* [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/el-clinic-y-el-bsc-utilizaran-la-inteligencia-artificial-para-predecir-la-evolucion-de-pacientes-de-covid-19>
9. Yassine HM, Shah Z. How could artificial intelligence aid in the fight against coronavirus? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020; 18(6): 493-497 [DOI: 10.1080/14787210.2020.1744275].
10. Tayarani-N MH. Applications of artificial intelligence in battling against COVID-19: a literature review. *Chaos Solitons Fractals*. 2020; 3: 110338 [DOI: 10.1016/j.chaos.2020.110338] [Epub ahead of print].
11. Mohanty S, Al Rashid MH, Mridul M, Mohanty C, Swayamsiddha S. Application of artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(5): 1.027-1.031 [DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.068].
12. Zhou Y, Wang F, Tang J, Nussinov R, Cheng F. Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Lancet Digit Health*. 2020; 2(12): e667-e676 [DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30192-8].
13. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020; 395(10223): e30-e31 [DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4].
14. Stebbing J, Krishnan V, De Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med*. 2020; 12(8): e12697 [DOI: 10.15252/emmm.202012697].
15. Schultz MB, Vera D, Sinclair DA. Can artificial intelligence identify effective COVID-19 therapies? *EMBO Mol Med*. 2020; 12(8): e12817 [DOI: 10.15252/emmm.202012817].
16. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, et al. Use of baricitinib in patients with moderate and severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa879 [DOI: 10.1093/cid/ciaa879].
17. Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020; 18: 784-790 [DOI: 10.1016/j.csbj.2020.03.025].
18. Ton A, Gentile F, Hsing M, Ban F, Cherkasov A. Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds. *Mol Inform*. 2020; 39(8): e2000028 [DOI: 10.1002/minf.202000028].
19. Avchaciov K, Burmistrova O, Fedichev P. AI for the repurposing of approved or investigational drugs against COVID-19 (03 2020) [DOI: 10.13140/RG.2.2.20588.10886]. *Researchgate.net* [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/339998830\\_AI\\_for\\_the\\_repurposing\\_of\\_approved\\_or\\_investigational\\_drugs\\_against\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/339998830_AI_for_the_repurposing_of_approved_or_investigational_drugs_against_COVID-19)
20. Magar R, Yadav P, Barati Farimani A. Potential neutralizing antibodies discovered for novel corona virus using machine learning. *bioRxiv*. 2020 [DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.992156>].
21. Zhang D, Wu K, Zhang X, Deng S, Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *J Integr Med*. 2020; 18(2): 152-158 [DOI: 10.1016/j.joim.2020.02.005].
22. Tekumalla R, Banda JM. Characterization of potential drug treatments for COVID-19 using Twitter (2020, June 3). Disponible en: <https://doi.org/10.37044/osf.io/cu2s9>
23. Naudé W. Artificial intelligence vs COVID-19: limitations, constraints and pitfalls. *AI Soc*. 2020; 28: 1-5 [DOI: 10.1007/s00146-020-00978-0] [Epub ahead of print].
24. Naudé W. Artificial intelligence against COVID-19: an early review. *IZA Discussion Paper N.º 13110*. Disponible en: SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3568314>