

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Inteligencia artificial en enfermedades infecciosas

Waldo H. Belloso<sup>1,2</sup>, Fernando Pasterán<sup>2,3</sup>, Valeria L. Burgos<sup>4,5</sup>, Sofía A. Díaz<sup>1,4</sup>, Vitas Ciabis<sup>1,4</sup>, Marcelo R. Risk<sup>1,4-5</sup>.

## RESUMEN

Estamos asistiendo a una verdadera revolución tecnológica en el campo de la salud. Los procesos basados en la aplicación de la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático (AA) están llegando progresivamente a todas las áreas disciplinares, y su aplicación en el campo de las enfermedades infecciosas es ya vertiginoso, acelerado por la pandemia de COVID-19.

Hoy disponemos de herramientas que no solamente pueden asistir o llevar adelante el proceso de toma de decisiones basadas en guías o algoritmos, sino que también pueden modificar su desempeño a partir de los procesos previamente realizados.

Desde la optimización en la identificación de microorganismos resistentes, la selección de candidatos a participar en ensayos clínicos, la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos antimicrobianos, el desarrollo de nuevas vacunas, la predicción de futuras epidemias y pandemias, y el seguimiento clínico de pacientes con enfermedades infecciosas hasta la asignación de recursos en el curso de manejo de un brote son actividades que hoy ya pueden valerse de la inteligencia artificial para obtener un mejor resultado.

El desarrollo de la IA tiene un potencial de aplicación exponencial y sin dudas será uno de los determinantes principales que moldearán la actividad médica del futuro cercano. Sin embargo, la maduración de esta tecnología, necesaria para su inserción definitiva en las actividades cotidianas del cuidado de la salud, requiere la definición de parámetros de referencia, sistemas de validación y lineamientos regulatorios que todavía no existen o son aún solo incipientes.

**Palabras clave:** inteligencia artificial, enfermedades infecciosas, aprendizaje automático, validación, sistema regulatorio.

<sup>1</sup> Terra Nova, Unidad de Innovación y Vinculación Tecnológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> INVERA, Asociación Civil, Argentina.

<sup>3</sup> Servicio de Antimicrobianos, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán", Argentina.

<sup>4</sup> Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup> Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, CONICET - Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Autor para correspondencia:** Waldo Belloso. Terra Nova, Unidad de Innovación y Vinculación Tecnológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. INVERA, Asociación Civil, Argentina. [waldo.belloso@hospitalitaliano.org.ar](mailto:waldo.belloso@hospitalitaliano.org.ar)

**Recibido:** 15/6/23 **Aceptado:** 28/6/23

Los autores declaran que no recibieron financiamiento ni presentan conflictos de interés.

## Introducción

“El aspecto más triste de la vida actual es que la ciencia gana en conocimiento más rápidamente que lo que la sociedad gana en sabiduría”, Isaac Asimov.

En 1970, William B. Schwartz predijo que hacia el año 2000 la computación tendría un rol completamente nuevo en la medicina, actuando como una poderosa extensión del intelecto del profesional, aumentando y en algunos casos reemplazando actividades cotidianas (1). Esta predicción se basaba en el reconocimiento creciente de sistemas de reglas utilizados para la toma de decisiones y en la posibilidad de reconocimiento de patrones que, comparados con perfiles previamente almacenados, permitieran una caracterización más rápida y eficiente de una situación médica particular. Sin embargo, este destino se encontraba con dos dificultades principales, la disponibilidad limitada de memoria y velocidad de las computadoras y su falta de “conocimiento” fisiopatológico (2).

Estos escollos fueron progresivamente disipándose a partir de fines de los años 90 y principios del nuevo siglo, y hoy el poder computacional permite el almacenamiento y codificación de datos provenientes de fuentes tan diversas como historias clínicas electrónicas, redes sociales, blogs, páginas web, imágenes, videos y biosensores. En la actualidad, las redes neuronales permiten la identificación de relaciones entre datos no estructurados, e incluso los nuevos chatbots procesan lenguaje natural para comprender preguntas y automatizar respuestas, simulando una conversación humana (3).

Esta revolución tecnológica alcanza a prácticamente todas las áreas disciplinares de las ciencias de la salud, y en el campo de las enfermedades infecciosas permite la optimización de procesos tan diversos como la vigilancia y el análisis epidemiológicos, el manejo clínico de pacientes cursando patologías infecciosas y de las personas en riesgo de contagio, la identificación más precoz de microorganismos resistentes y la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos y vacunas (4).

Sin embargo, al igual que lo ocurrido con otros desarrollos innovadores, se dispone primero de la tecnología y sus productos derivados antes de que se definan sus estándares de validación, se conozcan todas sus potencialidades y sus riesgos, y se establezca su marco regulatorio. La inteligencia artificial ha llegado para quedarse;

ya permite mejorar nuestras capacidades asistenciales y de investigación, y su potencial es aún inimaginable. Tenemos todavía un largo camino por delante para la maduración, orientación e integración de esta tecnología en nuestra práctica cotidiana.

## Desarrollo

### Aspectos generales de la inteligencia artificial y su aplicación en ciencias de la salud

En los últimos años, las ciencias biomédicas se han visto beneficiadas por la disponibilidad y accesibilidad incrementadas a un gran flujo de datos digitales, generados por el extenso avance tecnológico. Esto ha posibilitado la generación de conocimiento biológico a gran escala, fundamentalmente debido al continuo desarrollo y refinamiento de herramientas de análisis provenientes de la inteligencia artificial (IA) y la ciencia de datos.

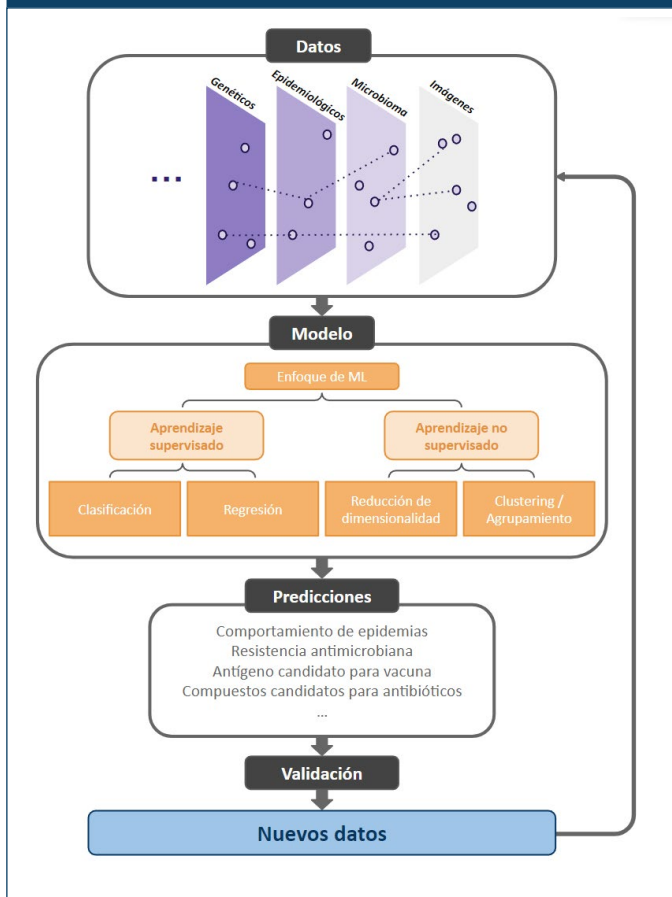
En su definición más básica, la IA es una rama de las ciencias de la computación que busca no solamente entender sino también construir entidades inteligentes (5). En base a esto, la IA estudia y desarrolla métodos enfocados en procesos de pensamiento y razonamiento (recreando las capacidades de la mente humana, tal como la toma de decisiones) además de racionalidad (comportamiento de acuerdo a un desempeño ideal).

La IA estudia y desarrolla algoritmos y técnicas que recrean las capacidades de la mente humana, tales como toma de decisiones a partir de información en forma de datos, aprendiendo de dichos procesos y aplicando luego el aprendizaje sobre nuevos datos.

El aprendizaje automático o *machine learning* (ML) es una disciplina componente de la IA e incluye un conjunto de métodos que apuntan a que un algoritmo aprenda un modelo en base a un determinado número de datos, de tal modo que pueda identificar uno o más patrones contenidos en los mismos. Estos patrones se identifican mediante una serie sucesiva de pasos de avance y retroceso en los que se evalúa el resultado del proceso, se identifican y corrigen errores y se vuelve a repetir hasta que el resultado no puede mejorarse más. Esta instancia se identifica como el “entrenamiento” del modelo (6). Los patrones identificados (aprendidos) pueden ser usados para hacer estimaciones (predicciones) sobre datos nuevos, similares a los datos usados para armar

el modelo. Es decir, ML confiere a una computadora la capacidad de adaptarse a nuevas circunstancias, detectar y extrapolar patrones (5) (Figura 1).

**Figura 1. Modelo general del aprendizaje automático para la interpretación de conjuntos de datos en infectología**



En base a los datos y a los problemas que se intentan resolver, los algoritmos de ML se dividen principalmente en cuatro categorías: supervisado, no supervisado, semisupervisado y por refuerzo.

- **Supervisado.** En el conjunto de datos hay una clase o variable dependiente, la cual se utiliza como etiqueta para entrenar los algoritmos. Luego viene una etapa de validación para calcular el desempeño del algoritmo.
- **No supervisado.** Los algoritmos infieren patrones a partir de datos que no tienen etiquetas o variables dependientes, todos los datos son atributos.
- **Semisupervisado.** Son algoritmos que combinan una primera etapa supervisada y luego otra etapa no

supervisada. Es muy útil para un conjunto de datos donde la mayoría de las instancias no están etiquetadas.

- **Refuerzo.** Los algoritmos se nutren de datos provenientes, por ejemplo, de un entorno y luego aprenden monitoreando los resultados de interacciones. Se utilizan en aplicaciones de robótica, navegación de vehículos autónomos, entre otras.

La aplicación de IA y de ML han definido cambios significativos en áreas tan diversas como planificación urbana y ciudades inteligentes, reconocimiento facial, educación y segmentación de clientes bancarios, solo por nombrar algunas (7-12).

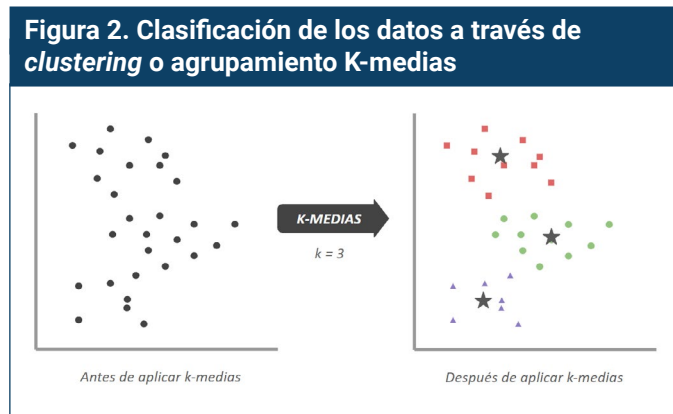
En las disciplinas relacionadas con la salud, el desempeño general y la posibilidad de adopción de métodos de IA en los últimos años se vieron favorecidos por factores tales como la digitalización de historias clínicas, la anotación de datos a gran escala, la disponibilidad de datos en diversos formatos digitales, el refinamiento en los métodos de ML para analizar múltiples variables complejas y su disponibilidad como código abierto, etc. Sin embargo, dado el continuo desarrollo de algoritmos de ML cada vez más eficientes y los múltiples modelos que consecuentemente pueden ser generados, la selección de los métodos que consigan un desempeño confiable representa un desafío en medicina.

Los principios de los algoritmos de ML más comúnmente utilizados en las ciencias de la salud son:

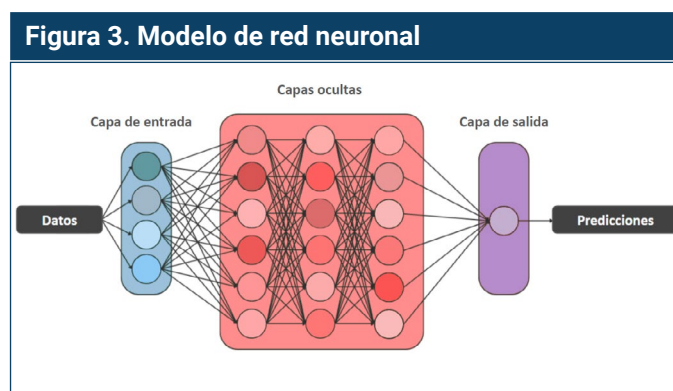
- **Agrupamiento o *clustering*.** Comprende una gran variedad de métodos que tienen como objetivo descubrir un número  $k$  de *clusters* o de grupos afines dentro de un conjunto de datos. La finalidad de esta técnica de ML no supervisado es agrupar objetos o instancias que estén lo más estrechamente relacionados entre sí (es decir, una alta similitud intra-clase) en comparación con los objetos de otros *clusters* (baja similitud entre-clase). Para ello, existen varias métricas que definen el grado de similitud (o disimilitud) entre los objetos individuales.

*K*-medias es un método de partición de los datos donde cada  $k$  grupo está representado por el valor medio de las observaciones (centroide). Se inicia con un conjunto inicial de centroides. En el primer paso, los datos son asignados al centroide más cercano considerando

una medida de distancia o similaridad. El paso siguiente consiste en actualizar los centroides considerando el promedio de todos los datos asignados a cada *cluster*. El algoritmo repite ambos pasos hasta que se consigue la estabilización de los centroides (es decir, no se producen más cambios en los *clusters*), alcanzando así un número definido de iteraciones (Figura 2).



- **Redes neuronales.** Inspirada en la topología de las conexiones neuronales del cerebro humano, una red neuronal artificial (RNA) consiste en una serie de capas de neuronas (nodos) interconectadas entre sí que funcionan como elementos de procesamiento. La arquitectura básica de una RNA incluye una capa de entrada, una o más capas ocultas y una capa de salida. El flujo de datos es inicialmente detectado por los nodos de la capa de entrada, luego el procesamiento continúa en las capas internas ocultas para finalmente expresar un resultado en la capa de salida (Figura 3).



El modelado de sistemas biológicos complejos puede ser optimizado por una arquitectura de RNA de muchas capas a fin de obtener resultados significativos. El procesamiento e integración de la información en este tipo

de estructuras requiere un mayor flujo de datos, mayor tiempo de cómputo y un diseño avanzado en las conexiones internodos a fin de conseguir un desempeño óptimo en la identificación de patrones. Las características mencionadas son la base de *deep learning*, una forma de ML que incluye diferentes modelos tal como la red neuronal convolucional, que es un tipo de RN de propagación hacia adelante (*feed-forward*) donde la conectividad entre los nodos está basada en la topología de la corteza visual.

### IA en la identificación de microorganismos patógenos, el análisis de mecanismos de resistencia y del microbioma

La lectura de la susceptibilidad de las bacterias a partir de discos de difusión es un proceso cuya calidad depende del operador y, con el objeto de disminuir la probabilidad de errores de interpretación, existe una incipiente pero significativa tendencia de utilizar algoritmos basados en IA para este y otros procedimientos de la microbiología de interpretación (13). El desarrollo de estos algoritmos es complejo y su eficacia predictiva está sujeta al mantenimiento de las condiciones de captura de datos del sistema, especialmente las condiciones con las que se analizan imágenes (14). Algunos de estos desarrollos incluyen PhenoMatrix® para la identificación de *Streptococcus* y el sistema APAS Independence® para la identificación de muestras sin desarrollo de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes y de muestras generales de urocultivo (15-17). Aun más, dado que estos tipos de dispositivos no siempre están al alcance de laboratorios con presupuestos limitados, un grupo de desarrolladores patrocinados por Médicos Sin Fronteras creó una aplicación móvil que emplea la cámara del teléfono y algoritmos de aprendizaje automático para definir la susceptibilidad de bacterias de un modo preciso y escalable (18).

Por otro lado, existen ya en la actualidad distintas bases de datos que utilizan las herramientas de la IA para proporcionar modelos algorítmicos relacionados a las bases moleculares de la resistencia bacteriana. Una de ellas es la base CARD (Comprehensive Antibiotic Resistance Database), desarrollada a partir de *software* de fuente abierta en los laboratorios de la Universidad McMaster, en Canadá, la cual provee referencias de calidad curada tanto de secuencias como de polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) organi-

zadas a través del sistema ARO (Antibiotic Resistance Ontology) y que pueden ser consultadas de manera libre. Este tipo de bases permite la predicción del resisto- ma bacteriano a partir de secuencias moleculares.

El microbioma humano es considerado hoy como un determinante principal de la salud, la enfermedad y el crecimiento. Sin embargo, la diversidad y complejidad de sus componentes es tal que la transformación de datos en información científicamente válida y predictiva es un desafío mayor. Es este un contexto adecuado para la implementación de herramientas basadas en el aprendizaje profundo. Esto permitiría profundizar en el conocimiento de las múltiples interacciones (sinérgicas o disbióticas) entre microorganismos y huésped (19).

### IA en el análisis epidemiológico y la toma de decisiones en el manejo clínico de las infecciones

Las infecciones emergentes constituyen un desafío continuo a los sistemas de salud, y la aplicación de desarrollos basados en IA puede permitir la detección precoz de epidemias y pandemias y favorecer la rápida implementación de medidas de control que permitan mitigar sus impactos sanitarios y económicos (20).

La identificación temprana de pequeños brotes puede definir en distintas ocasiones el éxito de la prevención de epidemias o pandemias mediante la aplicación de estrategias de aislamiento, rastreo de contactos y cuarentenas. Los sistemas tradicionales de vigilancia habitualmente presentan una demora que torna dificultosa la implementación de estas estrategias dentro de la ventana de tiempo ideal. En este sentido, la complementariedad de la vigilancia tradicional con IA de código abierto permite la optimización de los tiempos de respuesta.

En contextos de salud pública, en los que la adopción de tecnologías basadas en IA es mucho menor que en áreas clínicas y terapéuticas, los sistemas de código abierto son esenciales para favorecer una rápida disponibilidad y accesibilidad a los instrumentos.

Existen ya algunos ejemplos de este tipo de sistemas que ofrecen acceso abierto a la inteligencia artificial de las epidemias. El sistema ProMED Mail, primariamente cualitativo, viene ofreciendo avisos tempranos de bro-

tes epidémicos desde hace varios años (21). HealthMap utiliza herramientas de procesamiento de lenguaje natural en la búsqueda de señales de brotes de infecciones emergentes en tiempo real utilizando como referencia un diccionario de patógenos conocidos y áreas geográficas. De esta manera difunde alertas tempranas a emergencias y sirvió, por ejemplo, para identificar un “grupo de casos de neumonía de etiología desconocida” unos pocos días después de la identificación del primer caso de COVID-19, y también el brote de viruela símica en 2022 (22, 23). Y el sistema EPIWATCH, desarrollado por la Universidad de Nueva Gales del Sur, en Australia, ofrece un acceso gratuito a información global sobre epidemias de los últimos 30 días, incluyendo herramientas específicas como FLUCAST, un predictor de influenza estacional (24, 25).

Es importante destacar que en el aspecto de la predicción epidemiológica, los sistemas que se basan en IA dependen exquisitamente de la cantidad y calidad de datos clínicos y de diagnóstico, dado que la inexactitud de los registros originales solo haría magnificar el error. Y, por otra parte, deben considerarse los aspectos éticos vinculados al manejo de datos sensibles de las personas involucradas (26).

Una vez detectada la alerta, la IA puede intervenir en la investigación epidemiológica, que es crucial en la identificación de determinantes patogénicos, características de transmisión y distribución de la situación en estudio. El análisis de todas las trayectorias posibles de infección, las vías y las fuentes permite una mejor identificación de contactos cercanos y personas en riesgo. Y a partir de ahí el componente fundamental es la decisión de intervención precoz para interrumpir el brote y evitar mayores daños. Esta interrupción se basa en la asignación de recursos humanos y materiales en función del mapa epidemiológico y del establecimiento e implementación de medidas de control individuales y poblacionales (27-29).

La versión hasta el momento más avanzada de la inteligencia artificial, el modelo llamado GPT-4 de procesamiento de texto natural, ha comenzado a ser evaluado en su desempeño en el proceso de toma de decisiones respecto del manejo de patologías infecciosas tales como la neumonía, con resultados preliminares alentadores (30).

Por otra parte, los procesos basados en la aplicación de IA también pueden colaborar en la identificación de

personas candidatas para participar en desarrollos de nuevos tratamientos o vacunas en base a su genoma y exposoma (31).

## IA en la pandemia de COVID-19

Distintos aspectos epidemiológicos y asistenciales relacionados a la pandemia de SARS-CoV-2 se vieron optimizados, o al menos impactados, por procesos basados en IA. Desde el punto de vista epidemiológico, tanto el monitoreo en tiempo real de la evolución de la pandemia, la identificación predictiva de nuevos epicentros y la logística de la distribución de recursos se basaron en desarrollos de IA en distintos países y localidades. Por otra parte, también se utilizó este tipo de herramientas para facilitar el diagnóstico y seguimiento de casos clínicos de la enfermedad así como la identificación y desarrollo de vacunas y potenciales tratamientos (32).

El desarrollo de la IA aplicada al procesamiento de imágenes contribuyó al proceso de diagnóstico de pacientes con compromiso pulmonar por SARS-CoV-2. Esta discriminación era fundamental para la toma de decisiones y el establecimiento de criterios pronósticos de los pacientes infectados. Durante la pandemia se desarrollaron diferentes métodos basados en aprendizaje profundo (*deep learning*) tales como redes neuronales convolucionales para las tareas de clasificación adecuada de las imágenes. El modelo de red neuronal convolucional (*convolutional neural network*, CNN) es un tipo de red neuronal artificial en el que las neuronas artificiales se disponen en campos receptivos de percepción multicapa similares a los de la corteza visual primaria de un cerebro biológico (V1) (33). Para la clasificación de las características de las imágenes procesadas se utilizan algoritmos de aprendizaje supervisado tales como máquinas de vector de soporte (*support vector machine*, SVM) y diferentes funciones. Durante la pandemia se publicaron varios modelos de procesamientos de imágenes con niveles de exactitud cercanas al 100%, aunque la sensibilidad y especificidad de los sistemas dependen en gran medida de la magnitud y variedad de los conjuntos iniciales de datos disponibles, y hay todavía un largo camino por delante en la implementación exitosa de estos sistemas en la práctica asistencial cotidiana (34-37).

El análisis de datos de la trayectoria clínica de pacientes con infección por SARS-CoV-2 a partir de la infor-

mación contenida en historias clínicas electrónicas permitió avanzar en la precisión de las predicciones en relación a la morbilidad, mortalidad, severidad y pronóstico. Los mejores resultados se obtuvieron mediante la combinación multimodal de datos clínicos con imágenes (38, 39). Existieron tanto iniciativas académicas como otras promovidas por organismos públicos en este sentido (40). A partir de la generación de estas bases de datos —tanto de centros individuales como multicéntricas utilizando plataformas interoperables— se desarrollaron algunos ejemplos de combinación con métodos de IA con el objetivo de mejorar la capacidad predictiva y contribuir de esa manera al *triage* de pacientes y a la toma de decisiones asistenciales (41-43).

Desde bien temprano en el curso de la pandemia se utilizaron herramientas de IA para la modelización de la red de interacciones proteína-proteína entre el virus y el huésped, y para la identificación de potenciales blancos proteicos para la acción de fármacos, tanto aquellos ya existentes en el mercado (reposicionamiento) como nuevas moléculas en desarrollo (44-46). En los análisis de reposicionamiento *in silico* de fármacos, la combinación de métodos de *docking* (predicción de la orientación preferente de una molécula en su interacción con otro ligando) con recursos de IA permite optimizar el tiempo y la cantidad de estructuras químicas que pueden ser evaluadas (47, 48).

Del mismo modo, se utilizaron herramientas basadas en la IA para la identificación de epítopes potenciales de células T para SARS-CoV-2 cercanos al dominio RBD de la espícula o bien en otras estructuras virales (49- 51).

La irrupción de la pandemia con sus urgencias y las demandas de rápida respuesta a los sistemas de salud se nutrió rápidamente de los modelos de predicción basados en IA para definir prioridades y establecer líneas de acción (52).

La mayoría de los modelos de predicción del comportamiento poblacional utilizados durante la epidemia se basaron en mecanismos generales del aprendizaje automático tales como regresión lineal, regresión polinómica, soporte vectorial o red neuronal artificial; y se entrenaron con modelos epidemiológicos tradicionales como la transición de Susceptible a Infectado, de Susceptible a Infectado y nuevamente Susceptible, de Susceptible a Infectado a Recuperado y a Susceptible, de Expuesto

a Infectado a Recuperado y a Susceptible, o bien de Ex-puesto a Infectado a Fallecido, etc. (53).

También en este caso la exactitud de la predicción de los modelos se vio definitivamente influenciada por la cantidad de variables culturales, sociológicas, económicas y políticas que se tuvieron en cuenta (54-56). La comparación entre series temporales de predicción para los 16 países que contenían cerca del 80% del total acumulativo de casos mostró un mejor desempeño de aquellas que tenían en cuenta el comportamiento estacional de la epidemia (57). Otros modelos de predicción del comportamiento pandémico demostraron la capacidad de identificar el pico de casos y el impacto de la variación estacional con aceptable precisión (58-60).

La combinación de los modelos matemáticos clásicos para las enfermedades infecciosas con modelos de aprendizaje profundo se potenció durante la pandemia y seguirá siendo objeto de estudio y perfeccionamiento en el futuro como herramienta de predicción del comportamiento de las epidemias.

El desarrollo de la tecnología 5G y su mayor capacidad de interconexión permitió el rápido avance de las soluciones basadas en telemedicina (61). No solamente se obtuvieron avances en la llegada a residentes de zonas alejadas de los centros hospitalarios pudiendo verificar su estado clínico durante y con posterioridad a la enfermedad aguda sino que también a través del procesamiento de la historia reciente de viajes y la sintomatología inicial mediante IA se pudo aumentar la eficacia del *screening* inicial de casos de sospecha de COVID-19 (62, 63).

La aceleración en el acceso a este tipo de tecnología ocurrida durante la pandemia permitió la planificación y la ejecución de acciones relacionadas con la proyección epidemiológica y con la asistencia clínica basadas en IA, tanto en países desarrollados como así también en aquellos con bajos y medianos niveles de ingresos (64).

Como ejemplo de esto, en nuestro país se evaluó la utilidad de una herramienta de detección de patrones de sonido basada en IA para la aproximación diagnóstica a la enfermedad aguda por SARS-CoV-2 en base a la tos registrada a través de un *chatbot* basado en WhatsApp. En esta prueba piloto se aproximó el diagnóstico de la enfermedad con una exactitud del 88% (65).

## IA en el desarrollo de antimicrobianos

La incorporación de técnicas de aprendizaje automático al proceso del descubrimiento de nuevos agentes anti-bióticos puede aumentar la eficiencia y reducir tanto los recursos necesarios como los costos involucrados (66).

Uno de los ejemplos más interesantes que sustentan esta aseveración es el de la halicina, una nueva molécula con propiedades antibióticas que fue identificada originalmente a través de la aplicación de la IA en el proceso de *screening* inicial de compuestos candidatos.

La aplicación de la quimioinformática en el diseño de nuevos fármacos no es nueva sino que comenzó ya hace varias décadas. Sin embargo, la exactitud predictiva de estos modelos era insuficiente hasta la reciente incorporación de avances en los algoritmos de representación molecular basados en redes neuronales (67, 68). La innovación actualmente disponible en estas redes permite que la representación de distintos compuestos químicos sea aprendida de manera automática mediante el mapeo de moléculas en vectores continuos que son posteriormente utilizados para predecir sus propiedades (69). De esta forma, se disminuye el costo de la identificación de moléculas candidatas porque el proceso de *screening* resulta más eficiente al tiempo que se aumenta la tasa de positividad en la identificación de compuestos estructuralmente novedosos que mantienen la actividad biológica deseada y se disminuye el tiempo y esfuerzo requeridos para la selección de estos compuestos, de varios meses o años a pocas semanas. El proceso más focalizado permite la evaluación de un número de compuestos al menos dos órdenes de magnitud mayor que el *screening* empírico tradicional (70).

A partir de la aplicación de esta tecnología sobre la biblioteca de compuestos del Drug Repurposing Hub, investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. identificaron un compuesto inhibidor de kinasas originalmente considerado como antidiabético, estructuralmente divergente de antibióticos convencionales, que presentaba importante actividad *in vitro* frente a *E. coli*, *C. difficile*, *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas, *A. baumannii* pan resistente e incluso *M. tuberculosis*, al cual denominaron "halicina" en homenaje a Hal 9000, la famosa supercomputadora de la saga de ciencia ficción *Odisea del Espacio* de Arthur C. Clarke (71, 72).

A partir del mismo mecanismo de identificación, bioingenieros del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) pudieron seleccionar otros compuestos que presentan actividad antibacteriana de amplio espectro y tienen un bajo grado de similitud estructural con antibióticos ya existentes. De este modo, parecería abrirse un camino para la identificación de próximos agentes antimicrobianos optimizado por la aplicación de la IA. En el futuro, las moléculas podrán ser identificadas y seleccionadas no solamente en base a su mecanismo de acción y su potencial de generación de toxicidad, sino también por otras condiciones fenotípicas deseadas, un determinado espectro de acción o la predicción de su comportamiento farmacocinético (73, 74).

## IA en el desarrollo de vacunas

El camino hacia el diseño y desarrollo exitoso de nuevas vacunas se basa en la selección apropiada de los modelos para testear el producto candidato y los mecanismos implementados para la reducción de sesgos. Las técnicas de la IA, en conjunto con la biología de sistemas, son ya ampliamente utilizadas en este campo.

Los avances en la biología estructural experimental permiten optimizar el proceso del diseño de vacunas a partir de la identificación de patrones específicos de respuesta frente a antígenos, que contribuyen a predecir aspectos relevantes de la inmunogenicidad (75).

Adicionalmente, la IA puede incorporarse en la aceleración del desarrollo mediante la identificación de nuevos antígenos candidatos, la predicción de epítopes más adecuados para la generación de respuesta inmune (la llamada "vacunología inversa"), la predicción de péptidos que se unen a antígenos del sistema HLA y de epítopes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, el diseño universal de prototipos y el análisis predictivo de la respuesta inmune sistémica (76-79). La integración de datos provenientes de fuentes diversas (textos, imágenes, proteómica/genómica) permite generar perfiles más precisos de antígenos candidatos, descartando aquellos con mayor riesgo de fallas *in silico*, reduciendo así el costo y el riesgo de fracasos en la experimentación preclínica (80). De hecho, desde el punto de vista toxicológico, el análisis de homología de secuencia, basado en herramientas de IA, puede predecir si epítopes específicos tendrían mayor riesgo de provocar reacciones alérgicas o autoinmunes (81).

El diseño "inteligente" de vacunas basadas en la identificación de epítopes específicos es considerado hoy como un ejemplo de medicina personalizada, y representa una esperanza concreta en distintas áreas terapéuticas.

## Conclusiones

### Futuros desafíos

En los últimos años, la aplicación de herramientas basadas en aprendizaje automático y otras modalidades de inteligencia artificial ha crecido de manera exponencial. Ya estamos inmersos en los albores de una era en la que la disponibilidad de algoritmos orientados al proceso de toma de decisiones puede transformar de manera fundamental la manera en que diagnosticamos y tratamos a nuestros pacientes y que abordamos problemas de salud pública. El impacto en nuestra vida cotidiana es innegable, y sus potencialidades parecen no tener límites. Sin embargo, la vertiginosa disponibilidad y la rápida implementación de estos desarrollos antes de completar un ciclo exhaustivo de validaciones han demostrado no solo los riesgos en relación a la gobernanza de los datos sino también los peligros de las fallas de desempeño, la generación imprevista de daños y la profundización de las inequidades (82).

Desde el punto de vista esencialmente técnico, la eficacia y utilidad de los productos basados en *big data* y en IA dependen de la magnitud, variedad y calidad de los datos con que se realice el entrenamiento de los sistemas. Y en medicina, muchas veces los datos no son completos ni su calidad es la mejor.

Por otra parte, la mayoría de estos desarrollos presentan un grado limitado de explicabilidad y de transparencia de procesos, dado que las redes neuronales complejas ejecutan sus acciones bajo un modelo de "caja negra" (*black box*) en el que no se puede controlar ni desagregar la forma en la que el modelo llegó a determinada conclusión luego de su aprendizaje.

Por su propia naturaleza, el comportamiento de los algoritmos va cambiando cuando se aplica a diferentes tipos de datos y en diferentes momentos, introduciendo un sesgo en el aprendizaje, lo cual supone una dificultad incremental a la hora de plantear evaluaciones de desempeño o procesos de validación que puedan conducir a una



regulación sensata y eficiente. La estimación del grado de incerteza de las predicciones realizadas mediante IA es uno de los desafíos más grandes de la implementación de esta tecnología. La utilización de técnicas específicas, como la predicción conformal, puede ser de una ayuda decisiva en este sentido (83).

Una vez más en la historia de las innovaciones en salud, las estrategias de validación y control son posteriores a los desarrollos ya disponibles y, en este sentido, la disciplina de la "algoritmovigilancia" es aún demasiado precaria (84). Sin embargo, aun dentro de este contexto de necesidad insatisfecha, algunas agencias regulatorias como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. están intentando establecer algunas reglas básicas de cumplimiento obligatorio para la autorización de distintos algoritmos basados en IA, asimilando varios de ellos a "dispositivos médicos basados en *software*" (85). El aspecto de los estándares de validación es fundamental dado que los resultados de la aplicación de estos instrumentos impacta en cuestiones relacionadas con la eficacia y la seguridad de los procesos del cuidado de la salud, y por ello requerirá un rigor de evaluación similar al que ya presentan otros tipos de tecnologías médicas (86).

En el ínterin, varios líderes de opinión, tanto del campo de la informática médica como así también de otras disciplinas, han planteado la necesidad de establecer guías y códigos de conducta para la transparencia en el desarrollo de productos para la salud basados en IA, particularmente para aquellos que aplican las versiones tecnológicas más avanzadas de procesamiento de lenguaje natural (87, 88). Hasta el momento existe una virtual ausencia de legislación en el avance de la IA que provea un marco de crecimiento menos anárquico y más orientado hacia la cooperación y a la protección de los datos personales, siendo aspectos imprescindibles para el crecimiento y maduración de los procesos basados en IA en el ámbito de la salud en general, y el de las enfermedades infecciosas en particular (89).

Siguiendo a Kuhn, la ciencia no avanza de manera lineal sino en escalones que se definen por los sucesivos paradigmas aceptados (90). La IA plantea muy claramente un nuevo paradigma, cuya adopción y consolidación dependerá de la mejor comprensión de sus riesgos y del establecimiento de guías de consenso de aplicación que no solamente una élite tecnológica sino la sociedad en su conjunto puedan validar (91).

## Referencias

1. Schwartz WB. Medicine and the computer - the promise and problems of change. *N Engl J Med* 1970; 283:1257-64.
2. Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine 2023. *N Engl J Med* 2023, 388(13):1201-8. doi:10.1056/NEJMra23023038
3. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits , limits and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. *N Engl J Med* 2023(18):1233-9
4. Brownstein JS, Rader B, Astley CM, Tian H. Advances in artificial intelligence for infectious-disease surveillance. *N Engl J Med* 2023; 388(17):1597-607.
5. Russell, S. J., Norvig, P. Artificial intelligence: a modern approach 2010. Prentice and Hall, New Jersey, 3a edición, 2019..
6. Camacho DM, Collins KM, Powers RK, Costello JC, Collins JJ. Next-generation machine learning for biological networks. *Cell* 2018; June 14, 173:1581-92.
7. Omrani, H. Predicting travel mode of individuals by machine learning. *Transportation research procedia* 2015; 10, 840-849.
8. Ullah, Z., Al-Turjman, F., Mostarda, L., & Gagliardi, R. Applications of artificial intelligence and machine learning in smart cities. *Computer Communications* 2020, 154, 313-323.
9. Tripathi, B. K. On the complex domain deep machine learning for face recognition. *Applied Intelligence* 2017, 47(2), 382-396.
10. Raju, K., Chinna Rao, B., Saikumar, K., & Lakshman Praptap, N. An Optimal Hybrid Solution to Local and Global Facial Recognition Through Machine Learning. *A Fusion of Artificial Intelligence and Internet of Things for Emerging Cyber Systems* 2022, 203-226.
11. Cardona, T., Cudney, E. A., Hoerl, R., & Snyder, J. Data mining and machine learning retention models in higher education. *Journal of College Student Retention: Research, Theory & Practice* 2020, 1521025120964920.
12. Tran, H. D., Le, N., & Nguyen, V. H. Customer Churn Prediction in the Banking Sector Using Machine Learning-Based Classification Models. *Interdisciplinary Journal of Information, Knowledge, and Management* 2023; 18, 087-105.
13. DeYoung B, Morales M and Giglio S. Microbiology 2.0—A “behind the scenes” consideration for artificial intelligence applications for interpretive culture plate reading in routine diagnostic laboratories. *Front. Microbiol* 2020; 13:976068. doi: 10.3389/fmicb.2022.976068
14. Ford, B. A., and McElvania, E. Machine learning takes laboratory automation to the next level. *J. Clin. Microbiol* 2020; 58:e00012-20. doi: 10.1128/JCM. 00012-20
15. Van, T. T., Mata, K., and Dien Bard, J. Automated detection of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis by use of colorex strep a CHROMagar and WASPLab artificial intelligence chromogenic detection module software. *J. Clin. Microbiol* 2019; 57:e00811-19. doi: 10.1128/JCM.00811-19
16. Glasson, J., Hill, R., Summerford, M., Olden, D., Papadopoulos, F., Young, S., et al. Multicenter Evaluation of an Image Analysis Device (APAS): comparison between digital image and traditional plate reading using urine cultures. *Ann. Lab. Med* 2017; 37, 499–504. doi: 10.3343/alm.2017.37.6.499
17. Gammel, N., Ross, T. L., Lewis, S., Olson, M., Henciak, S., Harris, R., et al. Comparison of an automated plate assessment system (APAS independence) and artificial intelligence (AI) to manual plate reading of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* CHROMagar surveillance cultures. *J. Clin. Microbiol* 2021; 59:e0097121. doi: 10.1128/JCM.00971-21
18. Pascucci M, Royer G, Adamek J, y col. AI-based mobile application to fight antibiotic resistance. *Nat Commun* 2021;12:1173 <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21187-3>
19. Human Microbiome Project Consortium. The integrative Human Microbiome Project dynamic analysis of microbiome-host omics profile during periods of human health and diseases. *Cell Host Microbe* 2014, 16:276-89.
20. MacIntyre CR, Lim S, Quigley A. Preventing the next pandemic; use of artificial intelligence for epidemic monitoring and alerts. *Cell Reports Med* 2022, 3, 100867, Dec 20.
21. Rolland C, Lazarus C, Giese C, Monate B, Travert AS, Salomon J. Early detection of public health emergencies of international concern through Undiagnosed disease reports in ProMED-Mail. *Emerg Infect Dis* 2020, 26:336-339. <https://doi.org/10.3201/eid2602.191043>
22. Bhatia S, Lassmann B, Cohn E, Desai AN, Carrion M, Kraemer MUG, Herringer ;M, Brownstein J, Madoff L, Cori A, Nouvellet P. Using digital surveillance tools for near-time mapping of the risk of infectious diseases spread. *NPJ Digit Med* 2021, 4,73. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00442-3>
23. Brownstein JS, Freifeld CC, Reis BY, Mandl KD. Sur-

- veillance Sans Frontières: internet-based emerging infectious disease intelligence and the HealthMap project. *PLoS Med* 2008;5(7):e151.
24. Hii A, Chughtai AA, Housen T, Saketa S, Kunasekaran MP, Sulaiman F, Yanti NS, MacIntyre CR. Epidemic intelligence needs stakeholders in the Asia-Pacific region. *Western Pac Surveill Response J* 2018, 9:28-36. <https://doi.org/10.5365/wpsar.2018.9.2.009>.
  25. Moa A, Muscatello D, Chughtai A, Chen X, MacIntyre CR. Flucast: a real-time tool to predict severity of an influenza season, *JMIR Public Health Surveill* 2019, 5, e11780. <https://doi.org/10.2196/11780>
  26. Lee EWJ, Yee AZH. Toward data sense-making in digital health communication research: why theory matters in the age of big data. *Front Commun* 2020, 5, doi:10.3389/fcomm.2020.00011.
  27. Laventhal N, Basak R, Dell ML, et al. The ethics of creating a resource allocation and patient triage during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics* 2020, 146(1):e20201243. doi:10.1542/peds.2020-1243.
  28. Thompson RN. Epidemiological models are important tools for guiding COVID-19 interventions. *BMC Med* 2020, 18(1)152. doi:10.1186/s12916-020-01628-4
  29. Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, y col. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Science* 2021;371(6531):eabd9338. doi:10.1126/science.abd9338.
  30. Chirino A, Wiemken T, Furmanek S, Mattingly W, Chandler T, Cabral G, Cavallazzi R, Carrico R, Ramirez J. High consistency between recommendations by a pulmonary specialist and ChatGPT for the management of a patient with non-resolving pneumonia. *Norton Healthcare Medical Journal*. Publicado online Mayo 17, 2023. doi:10.59541/001c.75456
  31. Harrer S, Shah P, Anthony B y col. Artificial intelligence for clinical trial design. *Trends Pharmacol Sci* 2019, 40(8):577-91. doi:10.1016/j.tips.2019.05.005.
  32. Jain K. Artificial intelligence applications in handling infectious diseases. *Primary Health Care* 2020, 10 (5):351-353.
  33. Cruz, Y.J.; Rivas, M.; Quiza, R.; Villalonga, A.; Haber, R.E.; Beruvides, G. Ensemble of convolutional neural networks based on an evolutionary algorithm applied to an industrial welding process. *Computers in Industry* 2021, 133. doi:10.1016/j.compind.2021.103530.
  34. Wang H, Jia S, Li Z, Duan D, Tao G y Zhao Z. A comprehensive review of artificial intelligence in prevention and treatment of COVID-19 pandemic. *Front Genet* 2022; Vol 13: 845305 doi:10.3389/fgene.2022.845305
  35. Chowdhury MEH, Rahman T, Khandakar A, Mazhar R, Kadir MA, Mahbub ZB y col. Can AI help in screening viral and COVID-19 pneumonia? *IEEE* 2020 132665-132676
  36. Rasheed J, Hameed AA, Djeddi C, Jamil A, Al-Turjman F. A machine-learning based framework for diagnosis of COVID-19 from chest X-ray images. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* 2021; 13, 103-117. doi:10.1007/s12539-020-00403-6.
  37. El Asnaoui K Chawki Y. Using X-ray images and deep learning for automated detection of coronavirus disease. *J Biomol Struct Dyn* 2021; 39, 3615-3526 doi:10.1080/07391102.2020.1767212
  38. Liang W, Yao J, Chen A, Lv Q, Zanin M, Liu J y col. Early triage of critically ill COVID-19 patients using deep learning. *Nat Commun* 2020, 11,3543-3550, doi:10.1038/s41467-020-17280-8
  39. Chen X, Tang Y, Mo Y, Li S, Lin D, Yang Z y col. A diagnostic model for coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on radiological semantic and clinical features: a multi-center study. *Eur Radiol* 2020, 30, 4893-4902, doi:10.1007/s00330-020-06829-2.
  40. Brat GA, Weber GM, Gehlenborg N, Avillach P, Palmer NP, Chivato L y col. International electronic health record-derived COVID-19 clinical course profiles: the 4CE consortium. *Npj Digit Med* 2020, 3,109-118. doi:10.1038/s41746-020-00208-0
  41. Razavian N, Major VJ, Sudarshan M, Burk-Rafel J, Stella P, Randhawa H, y col. A validated real-time prediction model for favorable outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Npj Digit Med* 2020, 3, 130-143, doi:10.1038/s41746-020-00343-x
  42. Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *The Lancet Digital Health* 2020, 2, e516-e525. doi:10.1016/S2589-7500(20)30217-X
  43. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Zang T, Zhao P y col. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clin Infect Dis* 2020, 71, 1393-1399, doi:10.1093/cid/ciaa414
  44. Das JK, Chakraborty S, Roy S. A scheme for inferring viral-host associations based on codon usage patterns identifies the most affected signaling pathways during COVID-19. *J Biomed Inform* 2021, 118, 103801-103814, doi:10.1016/j.jbi.2021.103801
  45. Yaar E, Cola KC, Yologlu S. Artificial intelligence-based prediction of Covid-19 severity on the results of protein profiling. *Comput Methods Programs Biomed* 2021, 202, 105996-106007, doi:10.1016/j.cmpb.2021.105996

46. Wang J. Fast identification of possible drug treatment of coronavirus disease-19 (COVID-19) through computational drug repurposing study. *J Chem Inf Model* 2020, 60, (6), 3277-3296. doi:10.1021/acs.jcim.0c00179
47. Ton AT, 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, e2000028. doi:10.1002/minf.202000028.
48. Cavasotto CN, Di Filippo JI. In silico drug repurposing for COVID-19: targeting SARS-CoV-2 proteins through docking and consensus ranking. *Mol Inform* 2021 Jan;40(1):e2000115. doi: 10.1002/minf.202000115. Epub 2020 Aug 18.
49. Chen, B., Khodadoust, M. S., Olsson, N., Wagar, L. E., Fast, E., Liu, C. L., et al. Predicting HLA class II antigen presentation through integrated deep learning. *Nat. Biotechnol* 2019. 37, 1332–1343. doi: 10.1038/s41587-019-0280-2
50. Jurtz, V., Paul, S., Andreatta, M., Marcatili, P., Peters, B., and Nielsen, M. NetMHCpan-4.0: improved peptide–mhc class i interaction predictions integrating eluted ligand and peptide binding affinity data. *J. Immunol* 2017; 199, 3360–3368. doi: 10.4049/jimmunol.1700893
51. Fast, E., and Chen, B. Potential T-cell and B-cell Epitopes of 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020 [Preprint]. doi: 10.1101/2020.02.19.955484 (texto sin revisión por pares)
52. Foppa LM, Kermack WO, McKendrick AG. “WO Kermack and AG McKendrick: A Seminal contribution to the mathematical theory of epidemics” en “A Historical introduction to mathematical modeling of infectious diseases” 2017, Editor IN Foppa, Cambridge, Massachusetts, US Academic Press, 59-87, doi:10.1016/b978-0-12-802260-3-00004-3.
53. Rahimi I, Chen F, Gandhi AH. A review on COVID-19 forecasting models. *Neural computing and applications. Neural Comput Applic* 2021, doi:10.1007/s00521-020-05626-8.
54. Ivorra B, Fernández MR, Vela-Pérez M Ramos AM. Mathematical modeling of the spread of the Coronavirus diseases 2019 (COVID-19). Taking into account the undetected infections. The case of China. *Commun. Nonlinear Sci Numer Simulation* 2020, 88, 105303-105355. doi:10.1016/j.cnsns.2020.105303
55. de Oliveira IS, Gruetzmacher SB, Teixeira JP. COVID-19 time series prediction. *Proced Comput Sci* 2021, 181, 973-980. doi:10.1016/j.procs.2021.01.254
56. Leslie L, Yeager MB. Balancing health privacy, health information exchange and re-search in the context of COVID-19 pandemic. *J Am Med Inform Assoc* 2020, 27, 963-966. doi:10.1093/jamia/ocaa039
57. Arun Kumar KE, Kalaga DV, Sai Kumar CM, Chilkoor G, Kawaji M, Brenza™. Forecasting the dynamics of cumulative COVID-19 cases (confirmed, recovered and deaths) for top-16 countries using statistical machine learning models: auto-regressive integrated moving average (ARIMA) and seasonal auto-regressive integrated moving average (SARIMA). *Appl Soft Comput* 2021, 103, 107161-107187. doi:10.1016/j.asoc.2021.107161
58. Husnayain A, Fuad A, Su EC-Y. Applications of google search trends for risk communication in infectious disease management: a case study of COVID-19 outbreak in Taiwan. *Int J Infect Dis.* 2020;95:221-223.
59. Alimadadi A, Aryal S, Manandhar I, Munroe PB, Joe B, Cheng X. Artificial Intelligence and Machine Learning to Fight COVID-19. *Physiol Genomics.* 2020;52:200-202.
60. McCall B. COVID-19 and artificial intelligence: protecting health-care workers and curbing the spread. *Lancet Digit Health.* 2020;2:e166-e167.
61. Wosik J, Fudim M, Cameron B, Gellad ZF, Cho A, Phinney D, y col. Telehealth transformation: COVID and the rise of virtual care. *J Am Med Inform Assoc* 2020, 27, 957-962. doi:10.1093/jamia/ocaa067
62. Rao SR, Vázquez JA. Identification of COVID-19 can be quicker through artificial intelligence. Framework using a mobile phone-based survey when cities and towns are under quarantine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020, 41, 826-830. doi:10.1017/ice.2020.61
63. Tucker A. Rapid implementation of a COVID-19 remote patient monitoring program. *J Am Med Inform Assoc* 2020, 27, 1326-1330. doi:10.1093/jamia/ocaa097.
64. Arshadi AK, Webb J, Salem M, Cruz E, Calad-Thompson S, Ghadirian N, Collins J, Díez-Cecilia E, Kelly B, Goodarzi H, Shiun Yuan J. Artificial intelligence for COVID-19 drug discovery and vaccine development. *Front Artif Intell* 2020, 3, 020 <https://doi.org/10.3389/frai.2020.00065>
65. Pizzo DT, Esteban S. IATos: study of an IA-powered pre-screening tool for COVID-19 from cough audio samples. <https://arxiv.org/pdf/2104.13247.pdf> (texto sin revisión por pares)
66. Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, MacNair CR, French S, Carfrae LA, Bloom-Ackermann Z, Tran VM, Chiappino-Pepe A, Badran AH, Andrews IW, Chory EJ, Church GM, Brown

- ED, Jaakola TS, Barzilay R, Collins JJ. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell* 2020, 180, 688-702. doi:org/10.1016/j.cell.2020.01.021
67. Mayr A, Klambauer G, Unterthiner T, Steijaert M, Wegner J, Ceulemans H, Clevert DA, Hochreiter S. Large-scale comparison of machine learning methods for drug target prediction on ChEMBL. *Chem Sci* 2018, 9, 5441-5451
68. Wu Z, Ramsundar B, Feinberg EN, Gomes J, Geniesse C, Pappu AS, Leswing K, Pande V. MoleculeNet: a benchmark for molecular machine learning. *Chem Sci* 2017, 9, 513-530.
69. Yang K, Swanson K, Jin W, Coley C, Eiden P, Gao H, Guzmán-Pérez A, Hopper T, Kelley H, Mathea M, Palmer A, Settels V, Jaakkola T, Jensen K, Barzilay R. Analyzing learned molecular representations for property prediction. *J Chem Inf Model* 2019. 13:10.1021/acs/jcim.9b00237.
70. Brown DG, May-Dracka TL, Gagnon MM, Tommasi R, trends and exceptions of physical properties on antibacterial activity from Gram-positive and Gram-negative pathogens. *J Med Chem* 2014, 57, 10144-10161
71. De SK, Stebbins JL, Chen LH, Riel-Mehan M, Machleidt T, Dahl R, Yuan H, Emdadi A, Barile E, Chen V Murphy R, Pellecchia M. Design, synthesis and structure-activity relationship of substrate competitive, selective and in vivo active triazole and thiadiazole inhibitors of the c-Jun N-terminal kinase. *J Med Chem* 2009, 52, 1943-1952.
72. Jang S, Yu LR, Abdelmegeed MA, Gao Y, Banerjee A, Song BJ. Critical role of c-jun N-terminal protein kinase in promoting mitochondrial dysfunction and acute liver injury. *Redox Biol* 2015, 6, 552-564.
73. Tommasi R, Brown DG, Walkup GK, Manchester JL, Miller AA, ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery *Mat Rev Drug Discov* 2015, 14, 529-542.
74. Stokes JM, Brown ED. Chemical modulators of ribosome biogenesis as biological probes. *Nat Chem Biol* 2015, 11, 924-032.
75. Haks MC, Bottazzi B, Cecchinato V, y col. Molecular signatures of immunity and immunogenicity in infection and vaccination. *Front Immunol* 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.01563
76. Lundegaard C, Lund O, Nielsen M. Prediction of epitopes using neural network based methods. *J Immunol Methods* 2011;374(1-2):26-34.
77. Moxon R, Reche PA, Rappuoli R. Editorial: reverse vaccinology. *Front Immunol* 2019; 10:1-2
78. Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discov Today* 2019;24(3):773-780
79. Pappalardo F, Flower D, Russo G, y col. Computational modeling approaches to vaccinology. *Pharmacol Res (internet)* 2015;92:40-45.
80. Russo G, Reche P, Pennisi M, Pappalardo F. The combination of artificial intelligence and systems biology for intelligent vaccine design. *Exp Opin Drug Discov* 2020; doi:10.1080/17460441.2020.1791076
81. De Groot AS, Bosma A, Chinai N, y col. From genome to vaccine: in silico predictions, ex vivo verification. *Vaccine* 2001;19(3):4385-4395.
82. Christensen DM, Manley J, Resendez J. Medical algorithms are failing communities of color. *Health Affairs blog*. Sep 9, 2021. <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/forefront.20210903.976632/> (Acceso 5 Abr 2023)
83. Olsson, H., Kartasalo, K., Mulliqi, N. et al. Estimating diagnostic uncertainty in artificial intelligence assisted pathology using conformal prediction. *Nat Commun* 13, 7761 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34945-8>
84. Embi PJ. Algorithmovigilance - Advancing methods to analyze and monitor artificial intelligence-driven health care for effectiveness and equity. *JAMA Network Open* 2021; 4(4):e214622. doi:10.1001/jama-network-open.2021.4622
85. US Food and Drug Administration. Artificial intelligence and machine learning in software as a medical device. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device> (Acceso 5 Abr 2023)
86. Beam AL, Drazen JM, Kohane IS, Leong T-Y, Manrai AK, Rubin EJ. Artificial intelligence in medicine. *N Engl J Med* 2023; 388(13):1220-21.
87. Dorr DA, Adams L, Embi P. Harnessing the promise of artificial intelligence responsibly. *JAMA* 2023; doi:10.1001/jama.2023.2771
88. Harari Y, Harris T, Razkin A. You can have the blue pill or the red pill, and we're out of blue pills. *New York Times*, Guest Essay, Marzo 24, 2023.
89. Jiao Z, Ji H, Yan J, Qi X. Application of big data and artificial intelligence in epidemic surveillance and containment. *Intelligent Med* 2023 (3); 36-43.
90. Kuhn TS. The structure of scientific revolutions. Chicago. University of Chicago Press 1970. ISBN 0-226-45803-2
91. Belloso WH. On innovation. *Ther Innov Reg Science* 2020, Feb 5. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00125-3>

## Artificial intelligence in infectious diseases

We are in the midst of a true technological revolution in healthcare. Processes based upon artificial intelligence and machine learning are progressively touching all disciplinary areas, and its implementation in the field of infectious diseases is astonishing, accelerated by the COVID-19 pandemic. Today we have tools that can not only assist or carry on decision-making processes based upon guidelines or algorithms, but also modify its performance from the previously completed tasks.

From optimization of the identification of resistant pathogens, selection of candidates for participating in clinical trials, the search of new antimicrobial therapeutic agents, the development of new vaccines, the prediction of future epidemics and pandemics, the clinical follow up of patients suffering infectious diseases up to the resource allocation in the management of an outbreak, are all current activities that can apply artificial intelligence in order to improve their final outcomes.

This development has an exponential possibility of application, and is undoubtedly one of the main determinants that will shape medical activity in the future.

Notwithstanding the maturation of this technology that is required for its definitive insertion in day-to-day healthcare activities, should be accompanied by definition of reference parameters, validation systems and regulatory guidelines that do not exist yet or are still in its initial stages.

**Palabras clave:** artificial intelligence, infectious diseases, machine learning, validation, regulatory system.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>