



## Metodología de aprendizaje automático cuántico para la predicción de la actividad inhibitoria de fármacos contra el COVID-19

*Quantum machine learning methodology for predicting the  
inhibitory activity of drugs against COVID-19*

**Raúl Isea**

Fundación Instituto de Estudios Avanzados  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6318-3428>  
raul.isea@gmail.com  
Miranda-Venezuela

### Resumen

El presente estudio examinó la posibilidad de aplicar un algoritmo cuántico de aprendizaje automático para predecir la actividad inhibitoria de potenciales fármacos contra el coronavirus SARS-CoV-2. Para lograr ello, se empleó un conjunto de datos experimentales conformado por 1904 de compuestos que habían sido previamente identificados. Luego, se determinaron cuatro descripciones moleculares basándose en la estructura de cada compuesto, que funcionaron como dato de entrada para el algoritmo de aprendizaje cuántico; mientras que la actividad inhibitoria experimental se empleó como etiqueta para clasificar los compuestos como "activos" o "inactivos". Con esta información, se elaboró el algoritmo de entrenamiento cuántico utilizando cuatro *qubits* en el circuito cuántico. El resultado conseguido tuvo una precisión del 95 %, por lo que estos resultados iniciales resaltan la viabilidad de emplear cálculos cuánticos para identificar potenciales moléculas que podrían ser candidatas en la lucha contra el COVID-19.

### Abstract

The study investigated the potential use of a quantum machine learning algorithm to forecast molecules ability to inhibit the SARS-CoV-2 coronavirus. An experimental dataset comprising 1904 previously identified compounds was utilized in order to accomplish this. The structure of each compound was then used to determine four molecular descriptions, which were then used as input data for the quantum learning algorithm. The experimental inhibitory activity was then used as a label to categorize the compounds as either "Active" or "Inactive." Using this knowledge, a four *qubit* quantum training algorithm was created. These preliminary results demonstrate the potential of using quantum computations to find possible molecules that could be candidates in the fight against the coronavirus, as the obtained result had a 95 % accuracy rate.

### Palabras clave:

Coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; actividad antiviral; computación cuántica; aprendizaje automático

### Keywords:

Coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; inhibitory activity; quantum computing; quantum machine learning



## Introducción

La pandemia del COVID-19 reveló las restricciones en los métodos actuales para la creación de posibles fármacos que nos ayuden a luchar contra una enfermedad específica y, por consiguiente, evidenció la necesidad de crear nuevos enfoques innovadores para abordar amenazas futuras a la salud pública.

Es importante tener en cuenta que el desarrollo convencional de nuevos medicamentos, fundamentado en el desarrollo y evaluación experimental con ayuda de amplias bibliotecas de compuestos es complicado, costoso y demanda una inversión significativa de tiempo y recursos (Sertkaya *et al.*, 2024).

De manera que hoy en día, las técnicas de computación han surgido como instrumentos esenciales para agilizar el hallazgo de terapias potenciales. Técnicas establecidas como el cribado virtual (Lavecchia y Giovanni, 2013), el *docking* molecular (Lee *et al.*, 2016), la dinámica molecular (Abdolmaleki *et al.*, 2017), la genómica inversa (Isea *et al.*, 2016) y los modelos cuantitativos de relación estructura-actividad (QSAR) fundamentados en el aprendizaje automático tradicional, los cuales están ganando cada vez más relevancia en la creación de nuevos compuestos (Razia *et al.*, 2023).

De esta forma, la computación cuántica es un paradigma de computación que emplea los principios de la mecánica cuántica. La distinción principal se encuentra en el manejo de la información. En otras palabras, los *bits* clásicos solo pueden asumir los estados 0 o 1; en cambio, los *qubits* (*bits* cuánticos) pueden aparecer en una combinación lineal de ambos estados (superposición) y vincularse de forma compleja e instantánea a través del entrelazamiento cuántico (McCaskey *et al.*, 2018).

Estas características permitirán a las computadoras cuánticas explorar y manejar grandes volúmenes de datos al mismo tiempo y ejecutar operaciones conjuntas en varios *qubits* de forma inimaginable para la computación

tradicional. En algunas clases de problemas, esto podría resultar en una habilidad de cálculo paralela que simplificaría -por ejemplo- la detección de patrones complicados (Das *et al.*, 2023) o la solución de problemas insolubles para los algoritmos tradicionales (Gamble, 2019).

En vista de los avances en el aprendizaje automático, la computación cuántica ha dado lugar al campo del aprendizaje automático cuántico (*Quantum Machine Learning*, QML) (Raubitzek y Mallinger, 2023). El objetivo es desarrollar algoritmos que exploten las propiedades cuánticas para mejorar las tareas de ML, como la clasificación y el agrupamiento de datos (*clustering*).

Estudios recientes han investigado algoritmos cuánticos como las *quantum support vector machines*<sup>1</sup> (QSVM) (Ding *et al.*, 2022), así como *Quantum K-Means* (QKM) (Kavitha y Kaulgud, 2022), han evidenciando su potencial para aumentar la precisión y la eficiencia computacional en conjuntos de datos complejos con alta dimensionalidad en diversos dominios, incluyendo la alimentación, las finanzas (Alzoubi *et al.*, 2023), la salud y la ciberseguridad (Saberikamarposhti *et al.*, 2024).

Las aplicaciones que utilizan QML van desde la identificación de fraudes (Marazqah *et al.*, 2023) y la mejora en la interacción con los usuarios (*chatbots*), hasta la optimización de carteras de inversión y el servicio personalizado (Durant *et al.*, 2024).

Por esa razón, el objetivo de este primer estudio es aplicar una metodología basada en la computación cuántica empleando aprendizaje automático para predecir la actividad anticoronavirus de biomoléculas que nos ayuden a combatir esta enfermedad. Para ello, se utilizaron como datos de entrada cuatro descriptores moleculares derivados de las propiedades estructurales de los compuestos, y la actividad inhibitoria experimental se empleó para su clasificación (detalles en el próximo apartado).

<sup>1</sup>Máquinas de soporte vectorial cuánticas



Asimismo, es importante tener en cuenta que los descriptores moleculares representan numéricamente las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, cuyo estudio facilita la predicción de la actividad biológica (Aires-de-Sousa, 2024). Se considera, en este estudio inicial los detalles moleculares, como el peso molecular (como MolWt), el coeficiente de partición octanol-agua (LogP), la cantidad de aceptadores de puentes de hidrógeno (HBA) y la superficie topográfica polar (TPSA). Aunque existen otros descriptores significativos, dicha investigación de inicio se enfocó en estos cuatro, dejando el camino para que trabajos futuros, los cuales investigarán y clarificarán el conjunto ideal para esta labor.

En la siguiente sección, se explicará la metodología empleada, incluyendo una descripción y explicación del circuito cuántico utilizado en este estudio.

## Materiales y métodos

Este estudio tuvo como objetivo desarrollar y poner en práctica una metodología basada en el aprendizaje cuántico automático para categorizar las moléculas como "activas" o "inactivas" en respuesta al coronavirus.

Se logró mediante el diseño de algoritmos en Python, utilizando tanto las librerías *qiskit-machine-learning* (Raubitzet y Mallinger, 2023) como *rdkit* (Dolciemi *et al.*, 2022) para la generación de circuitos cuánticos como para la administración de datos moleculares, respectivamente.

La información se obtuvo de la investigación llevada a cabo por Isea (2025), que incluye 1904 compuestos que han sido estudiados de manera experimental contra el coronavirus. Estas moléculas fueron escogidas después de un exhaustivo proceso de depuración manual para garantizar la singularidad y representatividad de las estructuras moleculares empleadas en investigaciones experimentales que han sido difundidas en la bibliografía científica. Este procedimiento conllevó la supresión de compuestos duplicados, estructuras dudosas y variaciones con distintos estados de carga, cuyo reconocimiento se corroboró a través del estándar *InChI* (Heller *et al.*, 2013).

La clasificación experimental de las moléculas en "activas" o "inactivas" se basó en sus valores de *IC50* (concentración inhibitoria media), un parámetro estándar para cuantificar la actividad inhibitoria en el descubrimiento de fármacos (Jha *et al.*, 2021). Para esta categorización se aplicaron los siguientes umbrales de *pIC50*  $[1]-\log_{10}(IC_{50})$ , convencionales en el campo (Jha *et al.*, 2021):

- Un compuesto se considera **activo** si  $pIC_{50} > 6$
- Un compuesto se considera **inactivo** si  $pIC_{50} < 5$

La identificación de las moléculas como "activas" o "inactivas" se obtuvo de acuerdo a sus valores de *IC50* (concentración inhibitoria media), un indicador común para medir la actividad inhibitoria en el hallazgo de medicamentos (Jha *et al.*, 2021). Se utilizaron los siguientes límites de *pIC50*, que son habituales en el campo (Jha *et al.*, 2021).

Se descartaron aquellas moléculas con valores de *pIC50* entre 5 y 6 cuya actividad sería considerada como intermedia, para asegurar una diferencia entre las clases antes indicadas.

Luego, se determinaron los descriptores moleculares de cada compuesto empleando la librería *rdkit*. Los descriptores seleccionados en este estudio fueron *LogP* (coeficiente de partición octanol-agua), el Peso Molecular (MolWt), la superficie topográfica polar (TPSA) y la cantidad de aceptadores de enlaces de hidrógeno (HBA). Se debe indicar que esta elección fue a elección del autor, siendo imprescindible llevar a cabo una búsqueda sistemática de todos los tipos en futuras investigaciones.

Basado en estos descriptores moleculares fue posible el entrenamiento del modelo, con la finalidad de predecir si una molécula se encontraba "activa" o "inactiva" frente al coronavirus. Por esa razón, se utilizó un sistema de cuatro cúbits, otorgando un *qubit* a cada descriptor antes indicado (ie., LogP, MolWt, HBD y TPSA).

Para la implementación del código cuántico se representaron los descriptores moleculares como simple vectores, es decir,  $x=(\text{LogP}, \text{MolWt}, \text{HBD}, \text{TPSA})$ , y para los estados cuánticos se realizó mediante un mapa de características cuántico empleando *ZZFeatureMap* (Jhon *et al.*, 2023). Re-

cuérdese que el ZZFeatureMap es fundamental en algoritmos de aprendizaje cuántico basados en núcleos (Jhon *et al.*, 2023). Los datos de entrada clásicos se transforman en estados cuántico dentro del espacio de Hilbert, facilitando el cálculo de la matriz del núcleo cuántico  $K_{ij} = \langle \phi(x_i) \vee \phi(x_j) \rangle \vee_i^2$ , que cuantifica la similitud cuántica entre pares de vectores de entrada (Jhon *et al.*, 2023).

ZZFeatureMap brindó la formación de entrelazamientos facilitando la detección de correlaciones complejas. No obstante, un obstáculo es la potencial presencia de *barren plateaus* durante la optimización en circuitos profundos, y su reacción ante la correcta elección de parámetros y la adecuada selección de parámetros en el circuito (McClean *et al.*, 2018).

El circuito está compuesto por puertas de rotación de acuerdo al estado cuántico preparado por el mapa de características. El *ansatz* se desempeña como un componente interactivo del modelo, con la finalidad de clasificar los estados cuánticos (Thanasilp *et al.*, 2024).

El mayor beneficio de utilizar un *ansatz* radica en su versatilidad y capacidad de adaptación a *hardware* cuántico ruidoso de escala intermedia (Moradi *et al.*, 2022), además de la oportunidad de perfeccionar sus parámetros para una tarea concreta (Chen *et al.*, 2023). No obstante, la optimización de una extensa gama de parámetros puede ser difícil (problema de optimización no convexo), requiriendo una inicialización adecuada y siendo susceptible a mínimos locales (Chen *et al.*, 2023).

Al concluir el circuito cuántico, se emplearon puertas de medición para obtener resultados tradicionales fundamentados en los estados cuánticos.

Dicha implementación es gracias al *backend qasm\_simulator* que forma parte de la librería Qiskit (John *et al.*, 2023), que replica el funcionamiento de un procesador cuántico auténtico, facilitando la simulación de ruido y la realización de mediciones, un elemento esencial para establecer las probabilidades de conseguir distintos resultados al medir los *qubits*.

Adicionalmente, la puesta en marcha del *qasm\_simulator* es esencial para el desarrollo y validación del algoritmo del circuito cuántico, además de para analizar los resultados alcanzados en un entorno controlado, previo a su implementación en *hardware* cuántico real.

Es fundamental enfatizar que el motivo de emplear un núcleo cuántico radica en su capacidad teórica para determinar medidas de similitud entre datos que podrían ser computacionalmente inviables para algoritmos tradicionales, empleando la alta dimensionalidad del espacio de Hilbert (Jerbi *et al.*, 2023).

Solo queda dividir de forma aleatoria los datos en dos subgrupos: un 80 % asignado al entrenamiento del modelo y el 20 % restante para su validación. Se valoró la eficacia predictiva del modelo mediante la establecimiento de calificaciones basadas en porcentaje de aciertos en relación al subconjunto de validación.

## Resultados

El conjunto de datos empleado en este estudio comprendió 1904 compuestos que fueron derivados de investigaciones experimentales cuya evaluación de la actividad inhibitoria (valores de IC50) fue estudiada por Isea (2015). Cada entrada en el conjunto de datos incluyó la fórmula química del compuesto (representada mediante su notación SMILES canónica) y el valor experimental de su concentración inhibitoria media (IC50).

Se determinó el valor de 'pIC50' a partir de los datos de 'IC50', lo que permitió clasificar los compuestos como "activos" o "inactivos", conforme a los criterios definidos en la sección anterior. La categorización final consistió en 943 sustancias categorizadas como "activas" y 961 como "inactivas", manteniendo un equilibrio justo entre ambas categorías.

Inmediatamente después, se establecieron los descriptores moleculares empleando la librería adecuada en Python, fundamentándose en la representación lineal de la fórmula química de cada molécula. La Tabla N° 1 (como

ejemplo) presenta ocho moléculas escogidas de manera aleatoria del conjunto completo de datos.

Las columnas 'formula' e 'IC50' muestran la fórmula estructural y la actividad inhibitoria experimental, respectivamente. Las columnas restantes detallan los valores calculados de los descriptores MolWt, LogP, HBD y TPSA, junto con la clasificación final de la molécula como "activa" o "inactiva" (en el apartado anterior están los detalles de los mismos).

Además, con el fin de apreciar la variedad estructural del conjunto de datos utilizado en el modelo de aprendizaje cuántico, la Figura N° 1 muestra un esquema tridimensional que muestra la disposición de los descriptores molecu-

lares MolWt, LogP y TPSA, distinguiendo entre compuestos "activos" (color azul) e "inactivos" (color naranja).

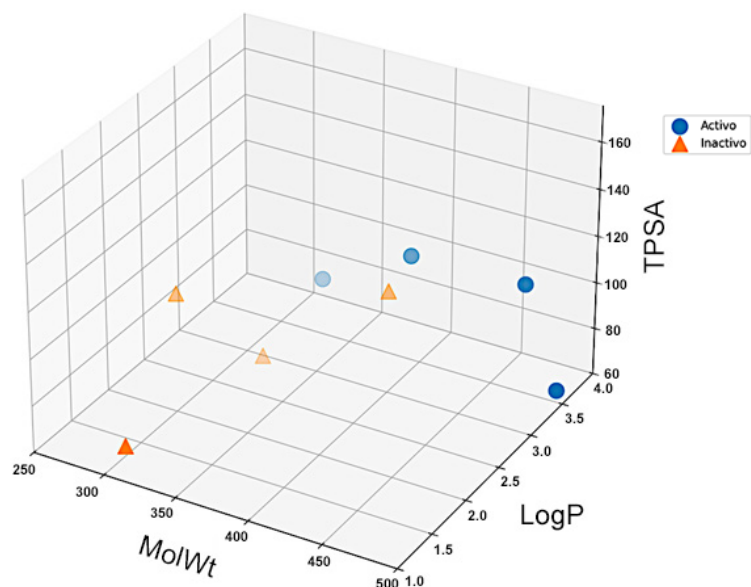
Para el modelo de aprendizaje cuántico fue necesario dividir al azar el conjunto de datos en dos subconjuntos diferentes: un 80 % (es decir, 1523 compuestos) fue asignado al conjunto de entrenamiento, mientras que el 20 % restante (es decir, 381 compuestos) formó parte del conjunto de datos para la validación (se debe tener en cuenta que el conjunto de datos para el entrenamiento se empleó para determinar la matriz del núcleo cuántico, mientras que los de validación se utilizó para valorar el desempeño predictivo del modelo).

**Tabla N° 1.** Una muestra aleatoria formada por 8 compuestos del conjunto de datos empleados en el trabajo

| ID   | Fórmula                                                   | IC50     | pIC50 | MolWt  | LogP | TPSA   | HBD | Actividad |
|------|-----------------------------------------------------------|----------|-------|--------|------|--------|-----|-----------|
| 1240 | <chem>CC(C)(C)NC(=O)C(=O)[C@H](C[C@@H]1CCNC1=...</chem>   | 104.0    | 6.98  | 599.65 | 0.96 | 153.78 | 4   | activo    |
| 957  | <chem>CC(C)C[C@H](NC(=O)OCc1cccc(C(F)(F)F)c1)...</chem>   | 16.0     | 7.80  | 553.56 | 1.56 | 171.13 | 4   | activo    |
| 1150 | <chem>O=c1c2c(O)c(O)c(O)cc2nc(-c2cccc2)n1c1cccc...</chem> | 83.0     | 7.08  | 346.34 | 3.17 | 95.58  | 3   | activo    |
| 1291 | <chem>CC(C)[C@@H](Nc1ncnc2[nH]c(3cnn(CC(N)=O...</chem>    | 242.0    | 6.62  | 448.49 | 2.28 | 145.86 | 3   | activo    |
| 1824 | <chem>CC(C)[C@@H](NC(=O)c1ccccn1)c1ccc2c(c1)OC...</chem>  | 99500.0  | 4.00  | 312.37 | 2.98 | 60.45  | 1   | inactivo  |
| 213  | <chem>O=c1cc(c2ccc(O)cc2)oc2cc(O)cc(O)c12...</chem>       | 280800.0 | 3.55  | 270.24 | 2.56 | 90.9   | 3   | inactivo  |
| 1714 | <chem>O=C(O)C[C@H](NC(=O)c1cncc2[nH]ccc12)...</chem>      | 35815.0  | 4.45  | 388.22 | 3.27 | 95.08  | 3   | inactivo  |
| 774  | <chem>CC1(C)[C@H](C(=O)OCc2cccc2)N2C(=O)C[...</chem>      | 50000.0  | 4.30  | 323.37 | 0.86 | 80.75  | 0   | inactivo  |

**Fuente:** Elaboración propia (2025).

**Figura N° 1.** Distribución tridimensional de los descriptores moleculares de los compuestos seleccionados al azar indicados en la Tabla N° 1, tal que los compuestos “activos” están representados en color azul, y los “inactivos” en naranja

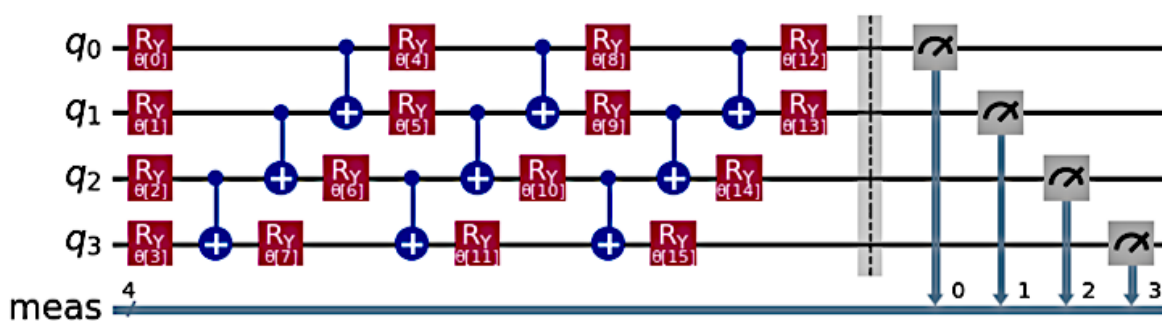


**Fuente:** Elaboración propia (2025).

El circuito cuántico utilizado en este estudio se muestra en la Figura N° 2. En este circuito, los *qubits*  $q_0$ ,  $q_1$ ,  $q_2$  y  $q_3$  representan los datos derivados de las variables clásicas, es decir, el coeficiente de partición octanol-agua (LogP), peso molecular (MolWt), área de superficie polar topológica (TPSA) y número de aceptores de puentes de hidrógeno (HBA), respectivamente. La actividad inhibitoria se introduce como un dato experimental.

**Figura N° 2.** Circuito cuántico empleado para el cálculo de la actividad inhibitoria (ver texto para detalles)

(Gráfico generado con la librería Matplotlib en Python, Hunter 2017)



**Fuente:** Elaboración propia (2025).

Los rectángulos mostrados en la Figura N° 2 representan puertas lógicas cuánticas, que son operaciones unitarias que modifican el estado de uno o más qubits. Las puertas utilizadas en este circuito se describen brevemente a continuación:

- **Puertas Ry ( $R_y(\theta)$ )[2]:** rotaciones del *qubit* alrededor del eje Y de la esfera de Bloch, con un ángulo  $\theta$  (rectángulo de color rojo en la Figura N° 2). El circuito incluye varias de estas puertas aplicadas a *qubits* individuales. Son puertas de un solo *qubit*.

- **Puertas CNOT (Controlled-NOT):** operan sobre dos *qubits*: un *qubit* de control (representado por un punto relleno) y un *qubit* objetivo (representado por un círculo con una cruz). La puerta CNOT invierte el estado del *qubit* objetivo solo si el *qubit* de control está en el estado  $|1\rangle$ . Si el *qubit* de control está en el estado  $|0\rangle$ , el estado del *cúbit* objetivo no se modifica. Son puertas de dos *qubits* y son esenciales para generar entrelazamiento cuántico. El circuito incluye varias puertas CNOT que conectan pares de qubits (en color azul).

- **Medición:** los símbolos con forma de medidor al final de cada línea representan el proceso de medición (en color gris claro). Al medir un *qubit*, su estado cuántico colapsa a uno de los estados base ( $0$  o  $1$ ), y el resultado de la medición es un bit clásico. En este circuito, los cuatro *qubits* se miden, y los resultados se almacenan en registros clásicos (indicados como  $0$ ,  $1$ ,  $2$  y  $3$ ).

Finalmente, se logró un porcentaje de predicción del 95 % tras la implementación (0.95). Además, no se consideró el tiempo de cálculo debido a que se está simulando un circuito cuántico y, en consecuencia, los tiempos necesarios para tal computación son considerablemente más largos que los que emplea una computadora cuántica.

## Conclusión

El trabajo nos muestra que es factible utilizar un algoritmo cuántico supervisado para predecir la actividad inhibitoria frente al coronavirus. De hecho, de los resultados obtenidos tras entrenar el circuito cuántico con cuatro *qubits* (obtenidos a partir de los descriptores moleculares),

revelan una capacidad predictiva positiva, alcanzando una precisión del 95 % en la clasificación de las moléculas como "activas" o "inactivas". Este análisis inicial señala la habilidad de la computación cuántica para el estudio virtual de fármacos y la identificación de posibles alternativas de tratamiento.

Por último, es crucial destacar que en esta primera aproximación es necesario profundizar en la identificación de los descriptores moleculares más pertinentes para la predicción de la actividad inhibitoria frente al coronavirus. La selección óptima de estas variables de entrada podría mejorar aún más la robustez y la generalización del modelo.

## Referencias

Abdolmaleki, A.; Ghasemi JB. y Ghasemi, F. (2017) *Computer Aided Drug Design for Multi-Target Drug Design: SAR /QSAR, Molecular Docking and Pharmacophore Methods*. Curr Drug Targets. 18(5). pp. 556-575. DOI: 10.2174/1389450117666160101120822.

Aires-de-Sousa, J. (2024). GUIDEMOL: A Python graphical user interface for molecular descriptors based on RDKit. Mol Inform. 43(1):e202300190. DOI: 10.1002/minf.202300190.

Alzoubi, YI.; Gill, A. y Mishra, A. (2022). A systematic review of the purposes of Blockchain and fog computing integration: classification and open issues. J Cloud Comput (Heidelberg).11(1). p. 80. DOI: 10.1186/s13677-022-00353-y.

Chen, S.; Cotler, J.; Huang, HY. y Li, J. (2023). The complexity of NISQ. Nat Commun. 14(1):6001. DOI: 10.1038/s41467-023-41217-6.

Das, S.; Zhang, J.; Martina, S. et al., (2023). Quantum pattern recognition on real quantum processing units. Quantum Mach. Intell. 5, 16 (2023). <https://doi.org/10.1007/s42484-022-00093-x>.

Ding, C.; Bao, TY. y Huang, HL. (2022). Quantum-Inspired Support Vector Machine. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst. 33(12). pp. 7210-7222. DOI: 10.1109/TNNLS.2021.3084467.

Dolciemi, D.,; Villasclaras-Fernandez E.,; Kannas, C.; Meniconi, M., Al-Lazikani, B. y Antolin, AA. (2022). canSAR chem-

- istry registration and standardization pipeline. *J Cheminform* 14(1). p. 28. DOI: 10.1186/s13321-022-00606-7.
- Durant, T.; Knight, E.; Nelson, B.; Dudgeon, S.; Lee, S.; Walliman, D.; Young, H.; Ohno-Machado, L. y Schulz, W. (2024). *A primer for quantum computing and its applications to healthcare and biomedical research*. *J Am Med Inform Assoc* 31(8). pp. 1774-1784. DOI: 10.1093/jamia/ocae149.
- Gamble, S. (2019). *Quantum Computing: What It Is, Why We Want It, and How We're Trying to Get It*. In: National Academy of Engineering. *Frontiers of Engineering: Reports on Leading-Edge Engineering from the 2018 Symposium*. Washington (DC): National Academies Press (US). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538701/>.
- Heller, S.; McNaught, A.; Stein, S.; Tchekhovskoi, D. y Pletnev, I. (2013). *InChI - the worldwide chemical structure identifier standard*. *J Cheminform.* 24;5(1). p. 7. DOI: 10.1186/1758-2946-5-7.
- Hunter, J. (2007). *Matplotlib: A 2D Graphics Environment*. *Computing in Science & Engineering*. 9(3). pp. 90-95.
- Isea, R.; Mayo, R. y Restrepo, S. (2016) *Reverse Vaccinology in Plasmodium falciparum 3D7*. *J Immunol Tech Infect Dis* 5:3. DOI:10.4172/2329-9541.1000145.
- Isea, R. (2025). *Algoritmo K-NN para la identificación de posibles fármacos contra la COVID-19*.
- Jerbi, S.; Fiderer, L.; Poulsen, H.; Kübler, J.; Briegel, H. y Dunjko, V. (2023). *Quantum machine learning beyond kernel methods*. *Nat Commun.* 14(1). pp. 517. DOI: 10.1038/s41467-023-36159-y.
- John, M.; Schuhmacher, J.; Barkoutsos, P.; Tavernelli, I. y Tacchino, F. (2023) *Optimizing Quantum Classification Algorithms on Classical Benchmark Datasets*. *Entropy (Basel)*. 25(6). p. 860. DOI: 10.3390/e25060860.
- Kavitha, S. y Kaulgud, N. (2022). *Quantum K-means clustering method for detecting heart disease using quantum circuit approach*. *Soft comput.* No. 31. pp. 1-14. DOI: 10.1007/s00500-022-07200-x.
- Lau, B.; Emani, P.; Chapman, J.; Yao, L.; Lam, T.; Merrill, P.; Warrell, J.; Gerstein, M. y Lam, H. (2023). *Insights from incorporating quantum computing into drug design workflows*. *Bioinformatics.* 39(1):btac789. DOI: 10.1093/bioinformatics/btac789.
- Lavecchia, A. y Di Giovanni, C. (2013). *Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review*. *Curr Med Chem.* 20(23). pp. 2839-60. DOI:10.2174/09298673113209990001.
- Lee, A.; Lee, K. y Kim, D. (2016). *Using reverse docking for target identification and its applications for drug discovery*. *Expert Opin Drug Discov.* 11(7):707-15. doi: 10.1080/17460441.2016.1190706.
- McClean, J.; Boixo, S.; Smelyanskiy, V.; Babbush, R. y Neven, H. (2018). *Barren plateaus in quantum neural network training landscapes*. *Nat Commun.* 9(1):4812. DOI:10.1038/s41467-018-07090-4.
- Marazqah, E.; Zhou, X.; Gururajan, R.; Chan, K.; Genrich, R. y Sankaran, P. (2023). *A systematic review of literature on credit card cyber fraud detection using machine and deep learning*. *PeerJ Comput Sci.* 9:e1278. DOI: 10.7717/peerj-cs.1278.
- McCaskey, A.; Dumitrescu, E.; Chen, M.; Lyakh, D. y Humble, T. (2018). *Validating quantum-classical programming models with tensor network simulations*. *PLoS One.* Dec 10;13(12):e0206704. DOI: 10.1371/journal.pone.0206704.
- Moradi, S.; Brandner, C.; Spielvogel, C.; Krajnc, D.; Hillmich, S.; Wille, R.; Drexler, W. y Papp, L. (2022). *Clinical data classification with noisy intermediate scale quantum computers*. *Sci Rep.* 12(1):1851. DOI: 10.1038/s41598-022-05971-9.
- Raubitzek S, Mallinger K. (2023). *On the Applicability of Quantum Machine Learning*. *Entropy (Basel)*. 25(7):992. doi: 10.3390/e25070992.
- Razia, I.; Kanwal, A.; Riaz, H.; Malik, A.; Ahsan, M.; Khan, M.; Raza, A.; Sabir, S.; Sajid, Z.; Khan, M.; Tahir, R. y Sehgal, S. (2023). *Recent Trends in Computer-aided Drug Design for Anti-cancer Drug Discovery*. *Curr Top Med Chem.* 23(30). pp. 2844-2862. DOI: 10.2174/0115680266258467231107102643.



Saberikamarposhti, M.; Chua, F.; Abdullah, J.; Yadollahi, M.; Moradi, M.; Ahmadpour, S. (2024). *Post-quantum healthcare: A roadmap for cybersecurity resilience in medical data*. Heliyon. 10(10):e31406. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e31406.

Sertkaya, A.; Beleche, T.; Jessup, A. y Sommers, B. (2024). *Costs of Drug Development and Research and Development Intensity in the US, 2000-2018*. JAMA Netw Open. 7(6):e2415445. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15445.

Singh, D.; Mahadik, A.; Surana, S. y Arora, P. (2022). *Proteo-chemometric Method for pIC50 Prediction of Flaviviridae*. Biomed Res Int. 2022:7901791. DOI:10.1155/2022/7901791.

Thanasilp, S.; Wang, S.; Cerezo, M. y Holmes, Z. (2024). *Exponential concentration in quantum kernel methods*. Nat Commun. 15(1). p. 5200. DOI: 10.1038/s41467-024-49287-w.

Woodman, R. y Mangoni, A. (2023). *A comprehensive review of machine learning algorithms and their application in geriatric medicine: present and future*. Aging Clin Exp Res. 35(11). pp. 2363-2397. DOI: 10.1007/s40520-023-02552-2.