



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Reposicionamiento de fármacos como estrategia para la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas



Rocío León Siria



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado de Farmacia

Reposicionamiento de fármacos como estrategia para la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas

(Revisión bibliográfica)

Tutora: Dra Margarita Vega Holm

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Rocío León Siria

Sevilla, Julio 2021

Resumen

El reposicionamiento de fármacos es una estrategia que se basa en la reutilización de fármacos, ya aprobados o estudiados, para unos fines terapéuticos distintos a los iniciales. Este método presenta varias ventajas respecto a las demás estrategias conocidas, como pueden ser: menor tiempo de estudio, menor costo y mayor probabilidad de éxito, debido a que ya han superado los ensayos de seguridad (fase I) en estudios anteriormente realizados. No obstante, también tiene varios inconvenientes como las patentes o la disponibilidad y heterogeneidad de los datos, que pueden dificultar el desarrollo de estas investigaciones.

La reutilización de moléculas se puede realizar mediante enfoques computacionales, enfoques experimentales o enfoques mixtos, que supone una integración de los dos enfoques anteriores.

La necesidad de nuevos compuestos útiles frente a las enfermedades infecciosas nace de una creciente propagación de dichas patologías debido a la globalización, la aparición de resistencias y el número ínfimo de nuevos fármacos antimicrobianos descubiertos en las últimas décadas. Por ello, el reposicionamiento de fármacos es una estrategia alternativa a la búsqueda de nuevos tratamientos frente a este tipo de patologías.

En esta memoria se hace una revisión bibliográfica de los fármacos prometedores frente a enfermedades causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos y frente al virus del Zika y otros flavivirus, clasificándolos según los mecanismos de acción. También se destaca la importancia de esta técnica en la situación de pandemia actual frente al SARS-COV-2 y se muestran algunos fármacos que se encuentra en ensayos clínicos para enfermedades causadas por bacterias y virus.

Palabras clave: Reposicionamiento de fármacos, tratamiento, bacterias ESKAPE, virus del Zika, flavivirus

Índice

1. Introducción	4
1.1. Desarrollo de nuevos fármacos	4
1.2. Estrategias para conseguir cabezas de serie	5
1.3. Reposicionamiento de fármacos	6
1.3.1. Ventajas e inconvenientes	7
1.4. Enfoques en el reposicionamiento	8
1.5. Necesidad de desarrollar nuevos fármacos antiinfecciosos	10
1.5.1. Enfermedades infecciosas causadas por bacterias	11
1.5.2. Enfermedades infecciosas causadas por virus	13
2. Objetivos	15
3. Metodología	15
4. Resultados y discusión	16
4.1. Reposicionamiento de fármacos para enfermedades bacterianas	16
4.2. Reposicionamiento de fármacos para enfermedades víricas	22
4.2.1. Reposicionamiento de fármacos frente al virus del Zika y otros flavivirus	22
4.2.2. SARS-COV-2	26
4.3. Ejemplos de fármacos antiinfecciosos reposicionados en ensayos clínicos y aprobados	27
5. Conclusiones	30
6. Bibliografía	31

1. Introducción

1.1. Desarrollo de nuevos fármacos

El desarrollo de nuevos fármacos potenciales es un procedimiento complejo que requiere una gran inversión económica. También hay una limitación temporal, ya que puede conllevar entre 10 y 15 años de investigación (Parvathaneni et al., 2019)

El proceso consta de una serie de etapas que se pueden agrupar del siguiente modo:

La primera etapa es la del descubrimiento del fármaco. En ella se procede a la identificación de la diana y la búsqueda de las moléculas de partida o cabezas de serie. Posteriormente, le sigue la optimización para aumentar la potencia de la molécula con su diana, así como para mejorar la selectividad y las propiedades farmacocinéticas. Esta etapa suele requerir entre 2-5 años de investigación. (Ritter et al., 2020)

Le sucede la etapa preclínica, en la que se procede al estudio de los candidatos in vitro (fuera del organismo vivo, ya sea en tejidos, órganos o células aisladas) e in vivo (en animales). La duración estimada de esta es de entre 1-5 años. (Belmonte, Abad, 2019)

Después comienza la etapa clínica, donde las moléculas candidatas se evalúan en personas. Dentro de ésta se pueden distinguir tres fases: en la Fase I se realiza el estudio a un número reducido de voluntarios sanos (entre 20-100 personas). Se obtienen datos de seguridad y se evalúa la biodisponibilidad y farmacocinética, para obtener un rango de dosis seguro. En la fase II se prueba a un mayor número de individuos (entre 100-500) en los que se sigue evaluando seguridad, toxicidad y eficacia, y se adecúa la dosis terapéutica. En la fase III, se interviene a un número mayor de personas (entre 1000-5000 individuos) para estudiar la efectividad en indicaciones específicas y evaluar la relación riesgo-beneficio. La etapa clínica puede llegar a durar entre 5-7 años. (Zurita-Cruz et al., 2019) (Sinha, Vohora, 2018)

Posteriormente, comienza la etapa administrativa en la que se procede a la aprobación de la comercialización del fármaco por parte de los organismos competentes. Puede tener una duración de 1 a 2 años. Entonces, el fármaco pasa a comercializarse.

Por último, hay estudios clínicos post-comercialización cuyo objetivo es estudiar nuevas indicaciones, efectividad o reacciones adversas que se puedan llegar a presentar a largo plazo (fármaco-vigilancia).

Como se puede apreciar en la Tabla 1, el desarrollo de nuevos fármacos no solo requiere una gran inversión económica y de tiempo, sino que también se ve cuestionada por la gran probabilidad de fracaso, ya que solo 1 de las 10.000 moléculas iniciales logra cumplir los requisitos necesarios para superar todas las etapas. (Belmonte, Abad, 2019)

Tabla 1: Etapas en el desarrollo de nuevos fármacos. (Adaptado de Ritter et al., 2020)

Descubrimiento del fármaco	Desarrollo preclínico	Desarrollo clínico			Aprobación por las autoridades sanitarias	Fase IV
		Fase I	Fase II	Fase III		
<ul style="list-style-type: none"> · Selección de la diana · Búsqueda de la molécula de partida · Optimización · Evaluación de características farmacológicas 	<ul style="list-style-type: none"> · Farmacocinética · Toxicología a corto plazo · Formulación · Síntesis a gran escala 	<ul style="list-style-type: none"> · Farmacocinética · Tolerabilidad · Efectos secundarios 	<ul style="list-style-type: none"> · Eficacia · Toxicidad 	<ul style="list-style-type: none"> · Ensayos clínicos controlados a gran escala 	<ul style="list-style-type: none"> · Se remiten los datos a las autoridades 	<ul style="list-style-type: none"> · Vigilancia tras la comercialización
2-5 años	1-5 años	5-7 años			1-2 años	5 años
5.000 – 10.000 compuestos	250 compuestos	20 – 100 compuestos			2 compuestos	1 compuesto

1.2. Estrategias para conseguir cabezas de serie

Cabe destacar la importancia que tienen las primeras etapas en las que se va a proceder a la selección y optimización de las moléculas a estudiar.

Hay varias formas de llegar a las moléculas de partida.

Inicialmente, la mayoría de los compuestos cabeza de serie se descubrían de forma accidental u observaciones fortuitas (como fue el caso de la penicilina). (Delgado et al., 2004)

Otro tipo de estrategia consiste en el screening o búsqueda sistémica de fármacos en bibliotecas de compuestos. Actualmente se emplea el HTS (High Throughput Screening), o cribado de alto

rendimiento, que testa un gran número de compuestos, tanto naturales como sintéticos, permitiendo la rápida identificación de hits. No obstante, cabe destacar la reducida tasa de hits encontrados, y que poseen inadecuados perfiles de toxicidad y baja biodisponibilidad. (Wermuth, 2004)

Otra forma de conseguir cabezas de serie es a través de la mejora de fármacos ya existentes.

Los llamados fármacos “me too” son aquellos que, partiendo de compuestos líderes, se han expuesto a modificaciones estructurales con el fin de mejorar las propiedades terapéuticas y/ farmacocinéticas. Por ejemplo, los antihipertensivos derivados de captoprilo, o las nuevas estatinas derivadas de lovastatina.

Otra estrategia es el “chiral switch” o cambio quiral. Tiene lugar en la industria farmacéutica cuando un fármaco que se ha estado comercializando como racémico pasa a hacerlo como un solo enantiómero (eutómero). (S)-Omeprazol es un ejemplo de “chiral switch” en el mercado.

La posibilidad de encontrar nuevas aplicaciones terapéuticas a fármacos ya existentes en el mercado es lo que se conoce como aproximación SOSA (Selective Optimization of Side Activities), que consiste en probar “viejos fármacos” frente a “nuevas dianas”. Consiste en probar un limitado número de fármacos diversos estructural y terapéuticamente (pequeña colección de en torno a 1000 compuestos) y con buen perfil de seguridad y biodisponibilidad, de forma que los hits encontrados posean propiedades drug-like y posteriormente optimizar, por medio de modificaciones estructurales, aquellos que han dado actividad con el fin de aumentar la afinidad para la nueva diana. El objetivo es preparar análogos del compuesto hit para transformar la actividad lateral detectada (side activity) en el principal efecto y reducir drásticamente o abolir la actividad farmacológica inicial. (Wermuth, 2006) (Wermuth, 2004)

También se puede hacer un diseño racional del fármaco. Esto es posible si se tiene suficiente información sobre la enfermedad: procesos bioquímicos, estructura de la diana, etc. (Delgado et al., 2004). Un ejemplo clásico es cimetidina, primer antagonista H₂ que se desarrolló por farmacomodulación de la histamina, el ligando natural del receptor. (Graham, 2013)

1.3. Reposicionamiento de fármacos

De entre todas las estrategias para la obtención de nuevos medicamentos, el reposicionamiento de fármacos es una de las más empleadas en la actualidad. De hecho, en torno al 30% de los

fármacos y vacunas aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) en los últimos años han sido por reposicionamiento. (Park, 2019)

La técnica de reposicionamiento consiste en la reutilización de fármacos que ya están comercializados para unas enfermedades, con otros fines terapéuticos distintos. También se consideran reposicionados los fármacos que fueron comercializados, pero retirados del mercado posteriormente, o aquellos que no superaron la fase clínica. (Jourdan et al., 2020)

Entre los ejemplos más conocidos de moléculas reposicionadas destaca talidomida, comercializada inicialmente como antihemético para embarazadas y que, tras ser retirada, volvió a comercializarse como tratamiento de la lepra y el mieloma múltiple. (Poroikov, Druzhilovskiy, 2019) Otro caso conocido es el del minoxidil. Este compuesto fue aprobado inicialmente para tratar la hipertensión y, un tiempo después, salió al mercado como tratamiento contra la caída del cabello. (Ishida et al., 2016)

El farmacólogo James Whyte Black, ganador del Premio Nobel de Medicina en 1988, ya defendió este método: “La base más fructífera para el descubrimiento de un nuevo medicamento es comenzar con un medicamento antiguo”. (Yella et al., 2018)

1.3.1. Ventajas e inconvenientes

La reutilización de fármacos permite usar moléculas ya estudiadas, aprobadas o retiradas para orientarlas hacia otras indicaciones terapéuticas. Esto tiene una gran ventaja ya que, al utilizar fármacos que han sido estudiados, no es necesaria la realización de los ensayos preclínicos. Tampoco sería necesario volver a realizar la Fase I de los ensayos clínicos. Esto es posible porque en investigaciones anteriores ya se obtuvieron datos de seguridad y farmacocinética. (Cha et al., 2018)

El no tener que realizar las primeras etapas del desarrollo de fármacos hace que el proceso se complete en un tiempo inferior en comparación con los fármacos obtenidos por síntesis de novo. Se puede pasar de los 13-15 años que habría que invertir para obtener un fármaco por métodos convencionales hasta los 6,5 años, de media, necesarios en aquellos reposicionados. (Nosengo, 2016)

También hay que tener en cuenta que la reutilización de moléculas supone un menor riesgo de fallo. Esto se debe a que es menos probable encontrar problemas de seguridad, debido a que los fármacos reposicionados ya pasaron satisfactoriamente los ensayos clínicos en fase I.

Todo esto supone un gran ahorro económico, desde la cantidad de unos 1-2 mil millones de dólares que suele requerir la aprobación de un fármaco por la FDA a unos 300 millones de dólares que suele necesitarse para hacerlo a través del reposicionamiento. (Papapetropoulos, Szabo, 2018)

Esta técnica para obtener nuevos fármacos tiene muchas ventajas, pero también presenta varias limitaciones a la hora de llevarla a cabo. La dosis adecuada de un medicamento puede ser diferente dependiendo de la enfermedad a tratar y el acceso a algunos datos puede ser difícil o incluso imposible. También pueden darse problemas con las patentes. La heterogeneidad de los datos es otro factor adverso que dificulta la combinación de ellos. También sería necesario validar los resultados obtenidos in silico con estudios in vitro o in vivo. (Ko, 2020)

A pesar de las numerosas ventajas, hay muchas trabas regulatorias, legales y financieras que se interponen en el fomento de nuevas inversiones por parte de las empresas farmacéuticas. (Shing et al., 2019) En la Tabla 2 se muestran las ventajas y desventajas del reposicionamiento de fármacos.

Tabla 2: Ventajas y desventajas del reposicionamiento de fármacos. (Ko, 2020)

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ahorro de tiempo ✓ Ahorro económico ✓ Mayor probabilidad de éxito 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Adecuación de la dosis ✗ Patentes ✗ Disponibilidad y heterogeneidad de datos ✗ Validación

1.4. Enfoques en el reposicionamiento

Para la identificación y selección de las moléculas candidatas se pueden utilizar diferentes estrategias de reposicionamiento. Se pueden clasificar según el enfoque en: enfoques computacionales, enfoques experimentales y enfoques mixtos.

A) Enfoques computacionales

Los enfoques computacionales se basan en el análisis sistemático de datos a partir de programas informáticos. Dentro de éste hay varios tipos, dependiendo del tipo de datos a tratar.

El análisis de la estructura química de los compuestos puede ser de gran importancia en los enfoques computacionales. En el caso de tener estructuras similares en varios fármacos (coincidencia de firmas), a menudo puede conllevar a la interacción con las mismas proteínas y dianas en el organismo, por lo que puede ser un enfoque interesante para fármacos semejantes. (Li et al., 2016)

También se puede estudiar el acoplamiento molecular computacional entre los compuestos y las dianas, incluyendo análisis de estabilidad.

La identificación de las variaciones genéticas asociadas a enfermedades (estudio de asociación de genoma) puede ser útil para enfocar la búsqueda de fármacos que actúen como reguladores de expresión y palien las variaciones genéticas de la enfermedad. (Pushpakom et al., 2019)

El análisis clínico retrospectivo supone el estudio de las historias clínicas electrónicas, pudiendo aportar información muy útil como, por ejemplo, la reacción adversa de un fármaco puede sugerir un nuevo enfoque para éste. (Li et al., 2016)

Actualmente se está generando una gran cantidad de información sobre datos genéticos, fenotípicos, metabólicos, etc. Todo esto se puede recopilar en las bases de datos para tenerlo a disposición durante el proceso de investigación.

Algunas de las bases de datos son: DrugBank, DvD o DrugMap central, que extraen datos sobre las propiedades de fármacos, así como sus interacciones con dianas biológicas. PubChem, KEGG o ChEMBL, que recoge datos sobre estructuras químicas. SuperTarget analiza interacciones fármaco-diana, Brenda es un depósito de enzimas y KEGG BRITE es una colección de objetos biológicos y sus interacciones. (Lotfi et al., 2018)

B) Enfoques experimentales

Este tipo de enfoque supone la realización de ensayos experimentales.

Se pueden realizar ensayos de unión para identificar las interacciones de la diana. Esto consiste en el estudio de los sitios de unión para fármacos con técnicas proteómicas como la cromatografía de afinidad y la espectrometría de masas. (Sonaye et al., 2021)

Para enfermedades cuya fisiopatología sea compleja y no se conozca la diana con la que tiene que actuar el fármaco se realiza el cribado fenotípico, en las que se hace un estudio de compuestos en un sistema modelo. (Moffat et al., 2017)

C) Enfoques mixtos

Los enfoques computacionales o “in silico” suponen un proceso de reutilización más económico y rápido que los experimentales, pero también requieren de una gran cantidad de datos sobre las enfermedades, dianas, fenotipos, etc cuyo origen provienen de los estudios experimentales. Incluso, en ocasiones, es necesario realizar pruebas experimentales complementarias a los estudios computacionales. A esto se le conoce como enfoques mixtos. (Vanhaelen et al. 2017)

1.5. Necesidad de desarrollar nuevos fármacos antiinfecciosos

Las enfermedades infecciosas son definidas, según la OMS (Organización mundial de la Salud), como todas aquellas causadas por microorganismos patógenos como las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos y que se transmiten, directa o indirectamente, de unas personas a otras.

En torno al 15% de todas las muertes anuales en el mundo se producen debido a enfermedades infecciosas. (Eckhardt et al., 2020)

Algunos de los factores que influyen en la propagación de dichas patologías son la rápida transmisión debido a la globalización, la falta de medidas higiénicas en países en vía de desarrollo y el declive en el número de nuevos antimicrobianos descubiertos en las últimas décadas. Además, los patógenos están desarrollando resistencia a los antiinfecciosos ya conocidos a gran velocidad. Esto se ve potenciado por el consumo abusivo e inapropiado de dichos medicamentos, tanto en personas como en animales. (Lazovski et al., 2017)

Por ello, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó un “Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos” en 2015, en el que se marcan una serie de objetivos a cumplir por los países miembros en los 5-10 años próximos. Con este plan se pretende promover un uso adecuado de los antimicrobianos a través de la mejora del conocimiento y la investigación de las resistencias, la aplicación de medidas profilácticas de higiene y saneamiento, y la promoción de la inversión económica para desarrollar nuevos medicamentos, medios diagnósticos, vacunas, etc. (OMS, 2016)

La resistencia a antimicrobianos es un problema de salud pública a nivel mundial. Sin embargo, a pesar de la necesidad de nuevos antiinfecciosos, la industria farmacéutica no invierte lo necesario en el desarrollo de nuevas entidades moleculares, ya que no les sale rentable invertir en este tipo de investigaciones. Los antimicrobianos son fármacos utilizados durante un corto periodo de tiempo por lo que las farmacéuticas prefieren invertir en medicamentos para enfermedades crónicas, con los que si tendrán un mayor beneficio. (Quiñones, 2017)

La necesidad inminente de encontrar nuevos fármacos eficaces contra microorganismos patógenos responsables de las enfermedades infecciosas, la rápida aparición de resistencias y la falta de financiación, hace del reposicionamiento de moléculas una interesante estrategia, debido a la reducción del tiempo necesario para el estudio, la mayor probabilidad de éxito y la reducción de costes.

1.5.1. Enfermedades infecciosas causadas por bacterias

Las bacterias son la principal causa de infecciones nosocomiales en el mundo. (Santajit, Indrawattana, 2016) Los organismos más comúnmente responsables de dichas infecciones son patógenos que han desarrollado resistencia a múltiples fármacos (multidrug-resistant, MDR). (Kamurai et al., 2020)

El mal uso de los antibióticos está favoreciendo la selección de mutaciones y, a su vez, el aumento de la velocidad con las que dichas mutaciones se producen. (Camou et al., 2017) Esto supone un aumento de la mortalidad, además de una elevación de la morbilidad y el gasto hospitalario debido a una demora en la estancia y tratamientos más prolongados. (Zabawa et al., 2016) De hecho, se estima que para el año 2050, la cantidad de muertes por infecciones causadas por bacterias resistentes se alce a diez millones, superando las causadas por cáncer. (Da Rosa et al., 2020)

La OMS creó en el año 2017 una lista de 12 patógenos prioritarios para los que se necesitan con urgencia nuevos antibióticos. Esta lista está clasificada en tres grandes grupos, según el nivel de prioridad: (De Oliveira et al., 2020)

- Prioridad 1 (estado crítico): *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*.
- Prioridad 2 (alta): *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonella spp.* y *Neisseria gonorrhoeae*
- Prioridad 3 (media) a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Shigella spp.*

Desde el año 2008 se viene denominando ESKAPE a un conjunto de bacterias, de las cuales algunas de ellas ya aparecen en el listado anterior de la OMS, como es el caso de *E. faecium*, *S. aureus* y *A. baumannii*, responsables de provocar la mayor parte de infecciones nosocomiales. (Santajit, Indrawattana, 2016) (Ma et al., 2019)

En la Figura 1 se exponen las seis bacterias que conforman el grupo ESKAPE.



Figura 1: Bacterias ESKAPE (recuperado de Arroyo, 2019)

El desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos ya conocidos es lo que provoca que dichas infecciones sean potencialmente mortales, sobre todo en personas enfermas e inmunodeprimidas. En Estados Unidos, más del 84% de la mortalidad producida por bacterias multirresistentes se deben a: *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), *S. pneumoniae* y *Enterococcus* resistente a la vancomicina (ERV). (Thangamani et al., 2015)

Ante la necesidad de conseguir nuevos antibióticos eficaces con los que poder combatir las nuevas cepas resistentes que están apareciendo, sobre todo en el ámbito hospitalario, la comunidad científica está utilizando la técnica de reposicionamiento. En este trabajo se ha realizado búsqueda bibliográfica sobre algunos de los fármacos más interesantes en este sentido.

1.5.2. Enfermedades infecciosas causadas por virus

Las enfermedades víricas son aquellas producidas por virus, que son un agente infeccioso que necesita penetrar en las células de otros organismos para poder replicarse.

A lo largo de la historia, las enfermedades víricas han llegado a causar numerosas epidemias, como por ejemplo las epidemias de gripe que se producen cada año, responsables de entre 3-5 millones de casos anuales. (García-Serradilla et al., 2019) También cabe destacar alguna pandemia importante, como la gripe española, de principios del siglo XX, que provocó la muerte de más de 50 millones de personas en todo el mundo. (Martini et al., 2019)

Las enfermedades víricas emergentes y reemergentes son un problema de salud pública. Dentro de los virus capaces de producir infecciones en humanos destacan los de ARN, ya que son los responsables de una gran parte de enfermedades infecciosas emergentes. (Pupo, 2020)

Los virus tienen una alta tasa de mutación, se pueden llegar a transmitir rápidamente debido a la globalización y también contribuyen a dicha transmisión vectores como los insectos o mamíferos (zoonosis). Además, la invasión de hábitats y cambios en el medio ambiente puede provocar un mayor contacto entre el hombre y dichos vectores. Por otro lado, cabe destacar el reducido número de medicamentos eficaces. (García-Yáñez et al., 2018) (Del Barrio Alonso, 2020)

La familia Flaviviridae engloba más de 70 especies de virus de ARN responsable de distintas enfermedades en el ser humano. Algunas de ellas son causadas por virus del género flavivirus como: la enfermedad por el virus del Zika, la enfermedad por el virus del Dengue, la enfermedad por el virus del Nilo Occidental y la encefalitis japonesa. (Sun et al., 2017) Los flavivirus han sido responsables de varias epidemias a lo largo de la historia, por ejemplo, el virus del dengue provocó en 1981 la primera epidemia en Brasil. Desde entonces, ha provocado brotes anuales llegando a los 390 millones de infecciones al año. (Dos Santos et al., 2019)

El virus del Zika (ZIKV) es otro tipo de flavivirus, que se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, responsable de un gran brote en 2015 que desencadenó una epidemia en distintos países de Sudamérica, siendo el más afectado Brasil, con un millón y medio de infecciones. (Barrows et al., 2016) En 2016, la OMS declaró que el ZIKV podría asociarse con microcefalias y otros trastornos neurológicos, como el síndrome de Guillain-Barré, notificando la situación de gran emergencia para la salud pública. (Caylà et al., 2016)

Por otro lado, la encefalitis japonesa fue responsable de una gran epidemia en Japón durante el 1924 en la que se infectaron 6125 personas y 3797 de ellas perdieron la vida. Posteriormente, se han ido produciendo varios brotes en Asia. Hasta 2015, se estima un total de 100 mil infectados y más de 25 mil muertes. (Quan et al., 2020)

El Virus del Nilo Occidental, también ha sido responsable de una gran cantidad de infecciones. Desde 1999, cuando se produjo su aparición en América, se han contabilizado un total de 48 mil casos y 2300 defunciones. En la actualidad, es una de las enfermedades zoonóticas víricas que más preocupa en Estados Unidos. (Hadfield et al., 2019)

Aunque algunos de estos virus cuentan con alguna vacuna en el mercado (YFV, DENV, JEV, KFDV y TBEV), hay muchas dificultades aún para controlar las infecciones por flavivirus debido a la reactividad cruzada entre los sueros inmunes a flavivirus que complican el diagnóstico y la detección de brotes, variación de la respuesta de la vacuna en personas con anticuerpos, la disponibilidad limitada de la vacuna, etc. (Pierson, Diamond, 2020)

Además, aún no se ha desarrollado tratamiento eficaz para ellos, haciendo muy difícil el control en zonas endémicas. (García et al., 2017)

Por lo tanto, los flavivirus son responsables de múltiples epidemias en todo el mundo. La reaparición de nuevos brotes, la facilidad de transmisión y la ausencia de tratamiento eficaz frente a ellos hace muy necesaria la búsqueda de nuevos compuestos eficaces.

2. Objetivos

Esta revisión bibliográfica se ha realizado con los siguientes objetivos:

- 1- Exponer el reposicionamiento de fármacos como estrategia en auge en los últimos años poniendo de manifiesto las ventajas que supone frente a las demás estrategias anteriormente conocidas
- 2- Recaltar la necesidad que tienen algunas enfermedades para encontrar un tratamiento eficaz de forma rápida, exitosa y económica.
- 3- Explicar los diferentes objetivos en los que se centra el reposicionamiento de fármacos frente a bacterias resistentes a múltiples fármacos y frente al virus del Zika y otros flavivirus.
- 4- Mostrar ejemplos de fármacos para cada objetivo.
- 5- Mencionar la importancia de la estrategia de reutilización de compuestos en la situación de pandemia actual frente al SARS-COV-2.
- 6- Hacer mención a algunos de los fármacos reposicionados para enfermedades infecciosas que se encuentran en la actualidad en ensayos clínicos.

3. Metodología

En esta memoria se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la búsqueda de nuevos fármacos a través de la técnica de reposicionamiento enfocada en enfermedades infecciosas, más específicamente en enfermedades causadas por bacterias multirresistentes y enfermedades víricas emergentes y reemergentes.

Para la búsqueda de información se ha utilizado la herramienta de Google llamada Google Académico y las bases de datos PubMed y Science con las siguientes palabras clave: "Development of new drugs ", "Strategy in the search for new drugs", "Drug repurposing ", "Advantages and disadvantages of drug repositioning", "Drug repositioning approaches ", "Treatment for escape bacterias" y "Drug repositioning for emerging viruses".

También se ha utilizado la base de datos Scifinder, más específica en el ámbito de la química, para hacer una búsqueda con las siguientes palabras clave: "Strategies for the development of new drugs" (16), "Marketed repositioned drugs" (92), "Drug repurposing antimicrobial" (4),

“Drug repositioning for infectious diseases” (37), “Drug repositioning against multi-resistant bacteria” (2), “Repositioning new antibiotics” (11), “Niclosamide flavivirus” (10), “Drug repositioning flavivirus” (12), “Drug repurposing Zika” (50), “Celecoxib antimicrobial” (10), “Metformin *P. aeruginosa*” (8), “Ebselen antimicrobial activity” (11), “antimicrobial glatiramer acetate” (3), “gallium nitrate inhibitor bacteria” (11).

Para la elección de artículos científicos, se ha hecho un criterio de exclusión para aquellos publicados con anterioridad al 2015 de forma general, aunque hay casos en los que ha sido necesario usar algún artículo de años anteriores por la importancia en la información que contenía.

A través de la Biblioteca Virtual de la Universidad de Sevilla (BIBUS) se ha hecho uso de los siguientes libros mediante lectura en línea: “An Introduction to Medicinal Chemistry” de Patrick Graham, “Introducción a la química terapéutica” de Antonio Delgado Cirilio y “Rang y Dale. Farmacología” de James M. Ritter.

Por último, para poder dibujar las estructuras químicas de las diferentes moléculas que se muestran a lo largo de la memoria, se ha utilizado el programa informático ChemDraw Professional.

4. Resultados y discusión

4.1. Reposicionamiento de fármacos para enfermedades bacterianas

Las bacterias ESKAPE son un conjunto de microorganismos que han desarrollado resistencia a múltiples fármacos. Por ello, son objetivo de muchas investigaciones en la búsqueda de nuevos antibióticos.

Los fármacos reposicionados con este objetivo se pueden agrupar según su mecanismo de acción (Figura 2). (Vila et al., 2020)

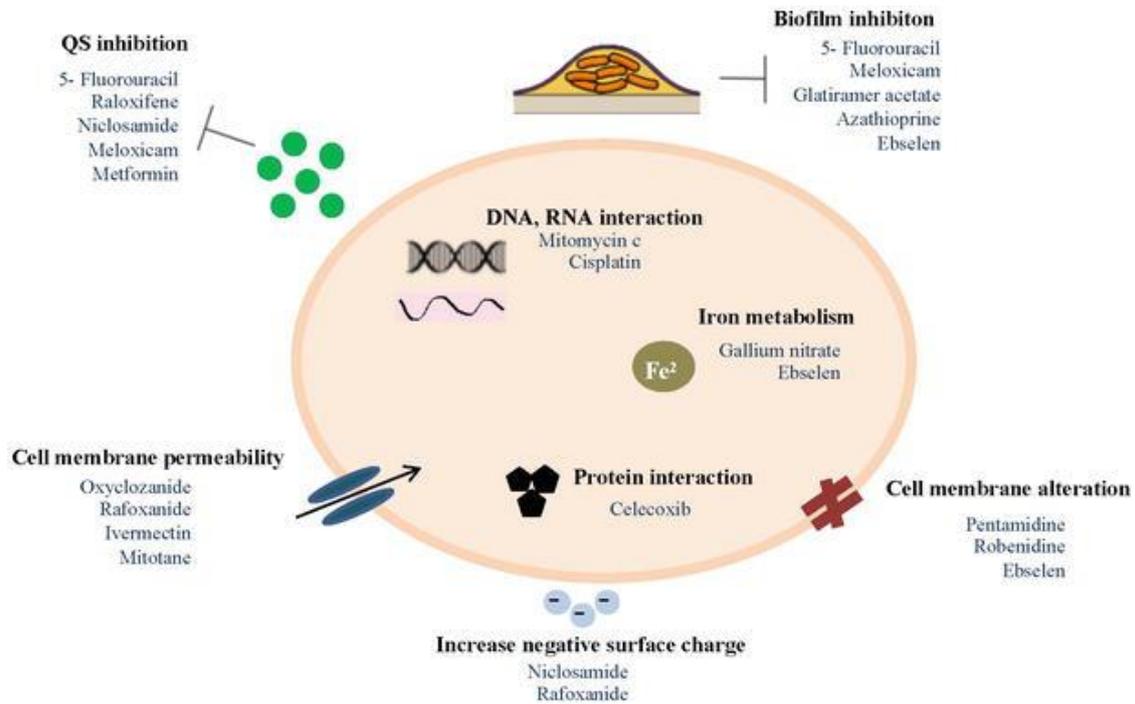


Figura 2: Mecanismos de acción de fármacos repositionados frente a bacterias multirresistentes.

(Recuperado de Vila et al., 2020)

A- Inhibidores de ADN, ARN y proteínas

Celecoxib

Celecoxib, cuya estructura química se observa en la Figura 3, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inhibidor específico de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Hay estudios en los que se ha demostrado que su uso combinado con antibióticos confiere un aumento en la potencia de la actividad antimicrobiana de dicho antibiótico. (Annamanedi, Kalle, 2014)

Se ha demostrado que Celecoxib tiene efecto antibacteriano frente a gram-positivas y gram-negativas, pero es mucho más potente con las primeras. En estudios in vitro se ha observado la inhibición de la síntesis de ARN, ADN y proteínas. También se detecta la inhibición de la síntesis de lípidos a mayores concentraciones. Celecoxib tiene efecto en múltiples dianas, lo que hace muy complejo su mecanismo de acción. (Thangamani et al., 2015)

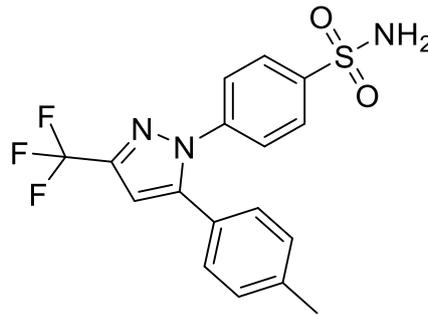


Figura 3: Estructura química del compuesto Celecoxib.

La combinación de Celecoxib con el antibiótico colistina ha demostrado efecto contra *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Salmonella enterica*. (Miró-Canturri et al., 2019) También provoca una inversión de la resistencia de *S. aureus* resistente a metilina (MRSA) aumentando la sensibilidad a antibióticos. (Kalle, Rizvi, 2011)

B- Detección del Quórum

Metformina

La detección de quórum es un mecanismo de comunicación microbiano cuya función es controlar la síntesis de los diferentes factores de virulencia en el patógeno. (Haque et al., 2021)

En un estudio de fármacos aprobados por la FDA para obtener moléculas con actividad para inhibir la detección de quórum, se observó que metformina (Figura 4) actúa sobre el MvfR, un regulador transcripcional que modula la expresión de muchos factores de virulencia. (Abbas et al., 2017) De hecho, se demostró que el uso del antidiabético oral había provocado una disminución en la síntesis de pirocianina, productora de especies reactivas de oxígeno (ROS).

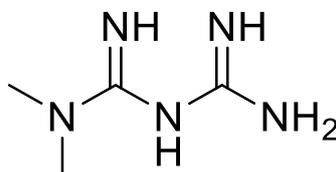


Figura 4: Estructura química de metformina.

También se observó cierta actividad inhibitoria en la formación de biopelícula, por lo que se debería investigar más sobre esa acción.

C- Formación de biopelículas

Ebselen

La vía de señalización cíclica-di-GMP (di-GMPc), regula varios procesos en el patógeno como pueden ser la motilidad, la patogénesis y la formación de biopelículas. (Lieberman et al., 2014) El di-GMPc interviene en la formación de biopelículas debido a que promueve la expresión de genes que codifican componentes de la misma. (Ramírez-Mata et al., 2014)

Se ha demostrado que Ebselen es capaz de impedir la formación de biopelículas debido a que inhiben la di-GMPc. (Lieberman et al., 2014) Este compuesto de organoselenio, cuya estructura química aparece en la Figura 5, está siendo estudiado para trastorno bipolar y accidente cerebrovascular isquémico, por lo que ya hay datos disponibles sobre toxicidad y seguridad en humanos.

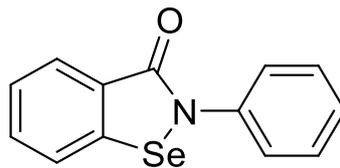


Figura 5: Estructura química del compuesto Ebselen.

Además de la función ya comentada frente a la biopelícula, también actúa frente a los patógenos mediante otros mecanismos. Ebselen ha mostrado un efecto antibacteriano al inhibir TonB, involucrado en la adquisición del hierro de fuentes del huésped. (Miró-Canturri et al., 2019)

Acetato de glatiramer

Acetato de glatiramer es un compuesto inmunomodulador aprobado por la FDA en 1996 como terapia para pacientes con esclerosis múltiple. (Ríos et al., 2020) En la Figura 6 podemos observar los polipéptidos a partir de los cuales se sintetiza este compuesto: L-alanina, L-lisina, L-glutámico y L-tirosina. (Conner et al., 2014)

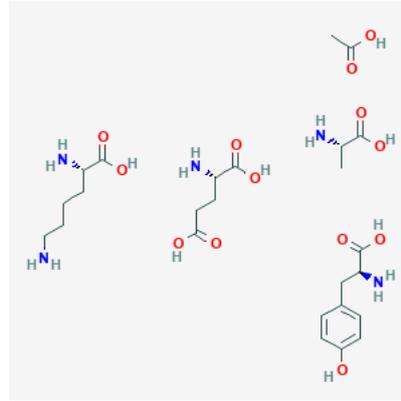


Figura 6: Componentes a partir de los cuales se sintetiza el acetato de glatiramer (AG): alanina, lisina, glutamato y tirosina. (Recuperado de NCBI, 2021)

Debido a las similitudes con catelicidina LL-37 (un péptido antimicrobiano catiónico), y teniendo en cuenta la acción de este en la biopelícula, se ha estudiado la actividad antimicrobiana del AG. (Dosler, Karaaslan, 2014) Dicha actividad está asociada con la capacidad de provocar una deformación en la biopelícula, debido a sus propiedades catiónicas y anfipáticas. (Christiansen et al., 2017)

Se ha estudiado su eficacia frente a bacterias gram-negativas, siendo más eficaz en *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados de la investigación concluyeron con una confirmación de la muerte de cepas de *P. aeruginosa* tratadas con acetato de glatiramer. (Christiansen et al., 2017)

En pacientes con fibrosis quística, la incrustación de las bacterias en la biopelícula provoca en muchos casos la cronificación de la infección. Sin embargo, los estudios realizados utilizando GA han sido prometedores, ya que se observa que la acción antimicrobiana llega también a ese nivel. También, los estudios preliminares en los que se procede a la inhalación del GA nebulizado, han dado buenos datos de seguridad. (Skovdal et al., 2019)

D- Membrana celular

Niclosamida

La niclosamida (Figura 7) es un fármaco antihelmíntico con capacidad para portar protones estudiado con anterioridad por dicha capacidad. Uno de los mecanismos de resistencia a antibióticos de algunas bacterias se basa en el aumento de la carga superficial positiva en la membrana externa. (Ayerbe-Algaba et al., 2018) Esto hace que fármacos como la colistina, con carga positiva, pierdan la afinidad por ellas.

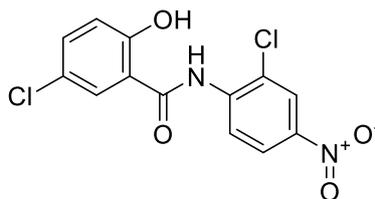


Figura 7: Estructura química de niclosamida.

Niclosamida ha demostrado un aumento de la carga superficial negativa en *A. baumannii* y *K. pneumoniae*, mejorando la acción de colistina. Por ello, la terapia combinada de niclosamida y colistina parece prometedora frente a cepas multirresistentes. (Vila et al., 2020)

E- Metabolismo del hierro

Nitrato de Galio: $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$

Nitrato de galio es un compuesto aprobado en 2003 por la FDA para el tratamiento de la hipercalcemia asociada a malignidad (HM), frecuente en distintos tipos de neoplasias. (Bonchi et al., 2014) Se puede ver la estructura de esta molécula en la Figura 8.

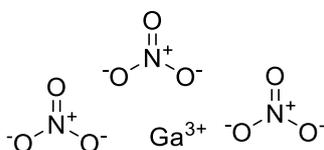


Figura 8: Nitrato de galio.

Hay multitud de estudios que proponen al Galio (III) como posible agente antibacteriano debido a su similitud química con el hierro no hemo (Fe^{3+}). El hierro es imprescindible para el metabolismo celular de la mayoría de microorganismos al intervenir en numerosas funciones como el transporte de electrones, síntesis de ADN, etc. (Zhu et al., 2013)

La similitud química entre ambos compuestos hace posible que el Ga (III) sea capaz de formar complejos con proteínas de transporte como la transferrina, casi tan estables como las que forma el Fe (III). Dicha sustitución entre hierro y galio también puede producir la inhibición de los procesos redox. (Kurtjak et al., 2016) Además, puede producirse dicho desplazamiento en la enzima ribonucleótido reductasa, crucial en la síntesis de desoxirribonucleótidos. Por ello, el tratamiento con galio podría provocar una alteración en el transporte del hierro, el aumento de ROS y en la síntesis de ADN, dando lugar a la muerte celular. Esto es realmente útil en aquellas

células que se multiplican rápidamente, como es el caso de las células cancerosas y de las bacterias. (Bonchi et al., 2014)

De hecho, dicha actividad antimicrobiana se ha comprobado *in vitro* e *in vivo* en modelos murinos, en los que se ha confirmado la inhibición del crecimiento de *P. aeruginosa*. (Quezada et al., 2020) También se han demostrado resultados positivos tras el uso clínico en pacientes con fibrosis quística, siendo eficaz frente a bacterias alojadas en biopelículas y frente a cepas multirresistentes. (Goss et al., 2018)

Además, se ha probado la administración por vía inhalatoria en lugar de por vía intravenosa, como se utilizaba para tratar la hipercalcemia, y se ha observado un aumento de la eficacia y una disminución de los efectos nefrotóxicos. (Mitidieri et al., 2021)

Estos datos hacen del nitrato, y demás derivados del galio, compuestos interesantes para seguir en estudiando.

4.2. Reposicionamiento de fármacos para enfermedades víricas

4.2.1. Reposicionamiento de fármacos frente al virus del Zika y otros flavivirus

Actualmente hay una gran cantidad de estudios basados en la reutilización de fármacos frente a distintos flavivirus, en especial frente al virus del Zika (ZIKV). En dichas investigaciones se estudian fármacos cuya actividad está enfocada en distintos objetivos (Figura 9).

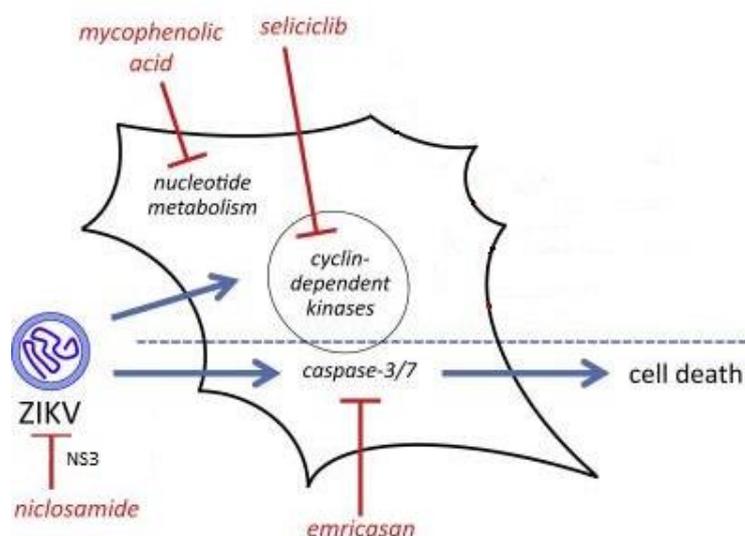


Figura 9: Objetivos de los distintos fármacos en estudio por reposicionamiento frente al ZIKV.

(Modificada de Dallmeier, Neyts, 2016)

A continuación, se exponen algunos ejemplos de fármacos reposicionados según el mecanismo de acción:

A- Inhibidores de la replicación

A.1- Inhibidor de la NS3

En búsqueda de nuevas entidades moleculares útiles frente al ZIKV, se analizaron un total de 2.816 moléculas de la biblioteca de colecciones farmacéuticas de “The NIH Chemical Genomics Center” (Centro de Genómica Química de los Institutos Nacionales de Salud). Este estudio se enfocó en aquellos fármacos capaces de inhibir a la proteína NS3 del flavivirus, con función proteasa, y que forma complejo con el cofactor NS2B fundamental para realizar el proceso de replicación vírica. (Li et al., 2017)

De dicho estudio se concluye que temoporfina (Figura 10) inhibe la replicación del virus a dosis nanomolares. Aun siendo menos potentes, también han dado resultados óptimos niclosamida (Figura 7), con un espectro de acción bastante amplio para otros tipos de flavivirus, y nitazoxanida (estructura en Tabla 6).

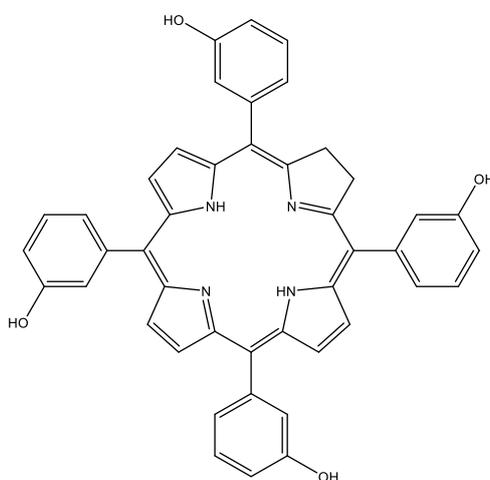


Figura 10: Estructura química de temoporfina.

Las complicaciones en embarazadas infectadas por el virus del Zika suelen producirse en el feto, provocando microcefalias, anomalías oculares, alteración del crecimiento y pudiendo llegar a la muerte fetal. (Cairns et al., 2018) Se ha demostrado que niclosamida (aprobado como antihelmíntico) es un fármaco seguro durante el embarazo y, además, los resultados de varios estudios indican que es capaz de atenuar la infección de ZIKV en estudios in vivo y recuperar, aunque no completamente, la microcefalia provocada por la infección. Por ello, es un fármaco

prometedor para reducir la carga viral en enfermos de Zika, incluidas las mujeres embarazadas, aunque tienen que continuar realizándose estudios. (Xu, et al., 2016)

Además, también se ha descubierto que es eficaz frente a otros flavivirus como son: DENV-2, WNV, JEV e YFV. (Xu et al., 2020)

A.2- Inhibidor de las CDK

En un estudio de una biblioteca de compuestos de unas 6000 moléculas se han identificado 10 entidades moleculares inhibidoras de quinasas dependientes de ciclinas con actividad frente a ZIKV. (Xu et al., 2016) Los estudios *in vitro* concluyeron que el compuesto más potente era seliciclib, también llamado roscovitina, a concentraciones submicromolares. (Mottin et al., 2018) Dicho compuesto, análogo de purina (Figura 11), se encuentra en ensayos clínicos de fase II para tratamiento oncológico, enfermedad de Cushing y artritis reumatoide. (Meijer et al., 2016)

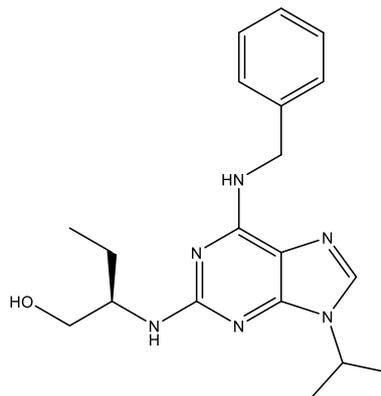


Figura 11: Estructura química de seliciclib

Debido a que no se tiene constancia de que los flavivirus codifiquen ninguna CDK, se cree que las CDK de las células del huésped pueden ser importantes para la replicación del virus. (Mottin et al., 2018)

El tratamiento con seliciclib ha mostrado en estudios *in vitro* una alteración del citoesqueleto del DENV-2 (serotipo 2) y una disminución en la infección. (Roa-Linares, Gallego-Gómez, 2019)

A.3- Inhibidor de la IMPDH

En un estudio en el que se examinó una biblioteca de 774 compuestos aprobados por la FDA, se identificó al ácido micofenólico (AMF) como anti-ZIKV. (Alam et al., 2017)

El ácido micofenólico (AMF) (Figura 12) es un fármaco con actividad antibiótica utilizado desde 1969. (Carvalho et al., 2018) Actualmente, es inmunosupresor de primera línea. (Zhang et al., 2019) El AMF actúa inhibiendo de forma potente, selectiva y no competitiva a la inosinmonofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima necesaria para la biosíntesis de nucleótidos de guanina. (Botta et al., 2018) Esto provoca el agotamiento de las reservas de nucleótidos necesarios para la replicación del virus inhibiendo la propagación de éste.

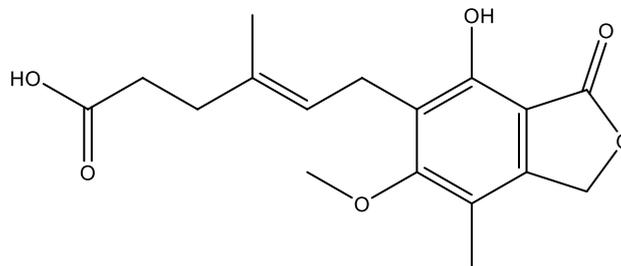


Figura 12: Estructura química del ácido micofenólico.

También se ha demostrado, en estudios in vitro, la inhibición en la fase inicial de los procesos replicativos virales frente al DENV. (Manchala et al., 2019)

El inconveniente de este fármaco es que pertenece a la categoría D de embarazo, por lo que está contraindicado en esa etapa.

B- Inhibidores de la apoptosis

Se analizó una biblioteca de 6000 compuestos aprobados o en estudio por la FDA que pudieran ser activos frente al ZIKV y se encontraron un centenar del que destaca emricasan (Figura 13) por su alto potencial. (Cheng et al., 2016) Este fármaco se encuentra en ensayos clínicos de fase II para la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). (Connolly et al., 2018)

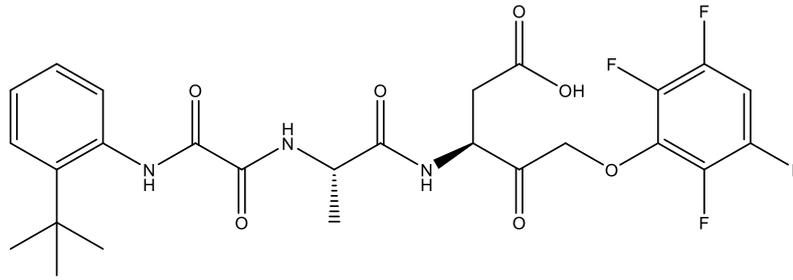


Figura 13: Estructura química de emricasan

Emricasan es un producto natural, inhibidor de la apoptosis por contrarrestar el aumento de la actividad de la caspasa-3, inducida por el ZIKV. No tiene actividad antiviral en sí, ya que no actúa frente al ZIKV, pero si evita el daño producido por él impidiendo la muerte celular. Por ello, la combinación de este fármaco con otros que ataquen directamente al virus, como niclosamida, podría provocar unos resultados muy positivos. (Cheng et al., 2016)

4.2.2. SARS-COV-2

Frente a la pandemia desarrollada de forma acelerada durante el último año y medio, y teniendo en cuenta el alcance de la misma, ya que ha provocado más de 174 millones de contagios y superado los 3,7 millones de fallecidas (datos oficiales de la OMS), surgió una necesidad inminente de búsqueda de fármacos eficaces frente al SARS-COV-2.

El reposicionamiento de fármacos ha sido una de las estrategias más utilizadas, alcanzando el 70% de los ensayos clínicos realizados en España. Algunos de los fármacos reposicionados para este fin son: cloroquina/hidroxicloroquina (antimalárico), lopinavir/ritonavir (VIH), toxilizumab (artritis reumatoide), interferón alfa -2B (Virus de la hepatitis B y C), etc.

Hay que destacar a remdesivir, fármaco diseñado como tratamiento frente al ébola pero que superó los ensayos clínicos. Remdesivir ya demostró hace unos años el potencial frente al SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Grave) y el MERS (Síndrome Respiratorio de Oriente medio). (Krishnan et al., 2021) Ahora ha sido aprobado de forma condicional por la FDA y la EMA para tratar a adultos y niños mayores de 12 años enfermos de COVID-19.

Remdesivir (cuya estructura química se puede apreciar en la Figura 14) es un profármaco que pertenece al grupo de análogos de nucleótidos cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ARN polimerasa vírica. (Singh et al., 2021)

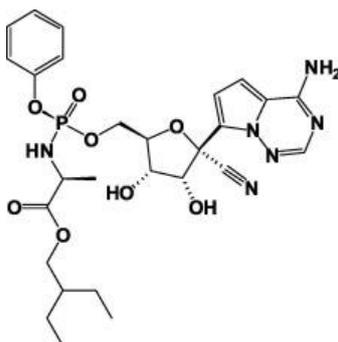


Figura 14: Estructura química de remdesivir. (Recuperado de Krishnan et al., 2021)

4.3. Ejemplos de fármacos antiinfecciosos reposicionados en ensayos clínicos y aprobados

A día de hoy no se ha podido aprobar por reposicionamiento ningún fármaco dirigido a enfermedades infecciosas bacterianas, sin embargo, hay una gran cantidad de candidatos potenciales estudiándose con ese fin. (Farha, Brown, 2017) A continuación, se muestran algunos de los fármacos reposicionados que se encuentran actualmente en ensayos clínicos (Tabla 3).

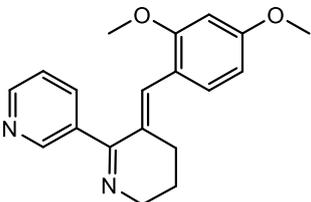
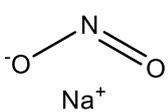
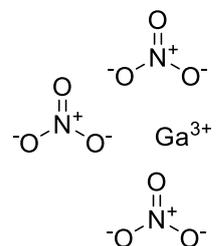
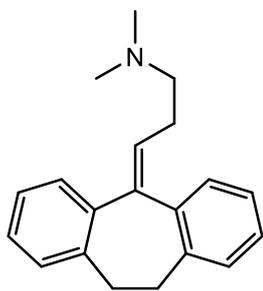
Tabla 3: Fármacos reposicionados que se encuentran en ensayos clínicos frente a bacterias resistentes a múltiples fármacos. (Modificado de Vila et al., 2020)

Fármaco reutilizado	Indicación clínica	Nueva indicación	Bacteria diana	Fase de ensayo clínico
GTS-21	Inflamación	Endotoxemia	E. coli	Intervencionista (ensayo clínico)
Nitrito de sodio	Intoxicación aguda por cianuro	Fibrosis quística (agente antimicrobiano)	P. aeruginosa	Fase I / II
		Fibrosis quística (disruptor de biopelícula)		Fase II
Nitrato de galio	Hipercalcemia asociada a cáncer	Fibrosis quística	P. aeruginosa	Fase II
Amitriptilina	Depresión	Fibrosis quística	P. aeruginosa	Fase II

La reutilización de fármacos no solo se produce dentro del mismo grupo de enfermedades infecciosas, sino que, como se muestra en la tabla anterior, se reutilizan fármacos de una gran diversidad de indicaciones clínicas.

En la Tabla 4 se muestran las estructuras químicas de los compuestos anteriormente mencionados.

Tabla 4: Estructura química de GTS-21, Nitrito de sodio, Nitrato de galio y Amitriptilina.

GTS-21	Nitrito de sodio	Nitrato de galio	Amitriptilina
			

En el ámbito de enfermedades víricas si ha habido más fortuna. En 1987, se aprobó el uso de zidovudina (Figura 15), originalmente utilizado en oncología, como antivírico convirtiéndose en el primer fármaco antirretroviral lanzado al mercado frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). (Yaseen, Akram, 2019)

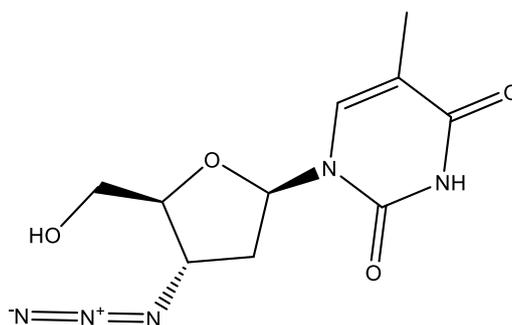


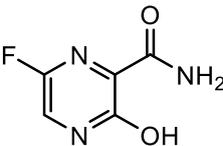
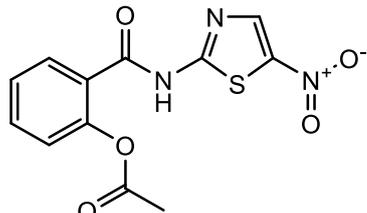
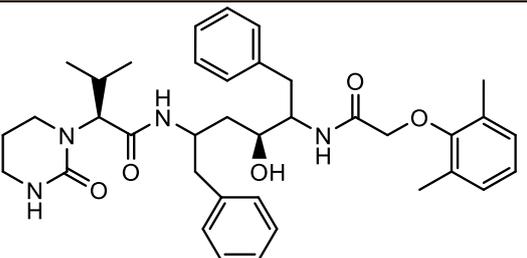
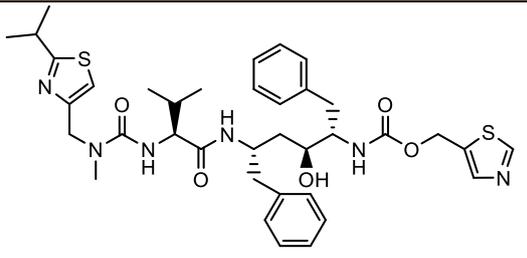
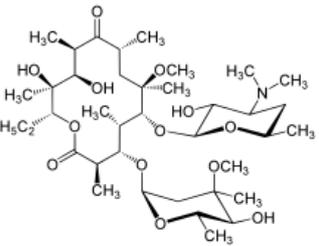
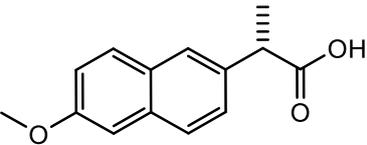
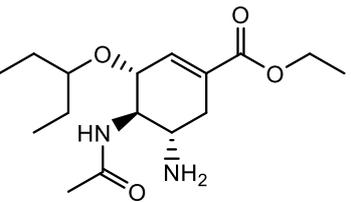
Figura 15: Estructura química del compuesto zidovudina

Además, también existen una gran cantidad de fármacos reposicionados frente a virus en estudio. En la Tabla 5 se exponen algunos de los compuestos que se encuentran en ensayos clínicos para enfermedades infecciosas (estructuras químicas en la Tabla 6).

Tabla 5: Fármacos reposicionados que se encuentran en ensayos clínicos frente a virus. (Modificado de Mercorelli et al., 2018)

Fármaco reutilizado	Indicación clínica	Nueva indicación	Fase de ensayo clínico
Favipiravir	Antiviral	EBOV	Fase II
Nitazoxanida	Antiparasitario	Influenza	Fase III
		Rotavirus	Fase II
		Norovirus	Fase II
Lopinavir/ritonavir + interferón β -1b	Antiviral	MERS-COV	Fase II/III
Claritromicina / Naproxeno + Oseltamivir	Antibacteriano, Antiinflamatorio + Antiviral	Influenza	Fase II / III

Tabla 6: Estructura química de los compuestos reposicionados frente a enfermedades víricas.

Favipiravir		Nitazoxanida	
			
Lopinavir		Ritonavir	
			
Claritromicina	Naproxeno	Oseltamivir	
			

5. Conclusiones

El reposicionamiento de fármacos es una estrategia que se basa en la reutilización de fármacos, ya aprobados o estudiados, para unos fines terapéuticos distintos a los iniciales. Esta técnica se encuentra en auge en los últimos años debido a las grandes ventajas que presenta frente al desarrollo de fármacos convencional. Algunas de esas ventajas son: disminución del tiempo necesario de investigación, mayor probabilidad de éxito y ahorro económico.

La técnica de reposicionamiento es muy útil para enfermedades que necesitan tratamiento de forma urgente, como es el caso de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes. Los fármacos en estudio se centran en distintos objetivos: Inhibidores de ARN, ADN y proteínas (como el celecoxib), la detección del quorum (metformina), formación de biopelícula (ebselen y acetato de glatiramer), membrana celular (niclosamida) y metabolismo del hierro (nitrito de galio).

También se ha investigado fármacos para el virus del Zika y otros flavivirus. Algunos de estos actúan a nivel de la replicación: temoporfin y niclosamida (inhibidores de la NS3 vírica), seliciclib (inhibidor de las CDK) y ácido micofenólico (inhibidor de la IMPDH). También hay otros que inhiben la apoptosis como emricasan.

En la búsqueda urgente de fármacos para hacer frente a la pandemia por SARS-COV-2 el reposicionamiento de fármacos ha sido la técnica más usada en España, alcanzando el 70% de los ensayos clínicos.

Hay una gran cantidad de fármacos en ensayos clínicos, tanto para enfermedades bacterianas como para enfermedades víricas. Se destaca zidovudina como fármaco reposicionado para el tratamiento del VIH.

Cabe destacar la variedad, en cuanto a indicación inicial de los fármacos reposicionados, enfermedades endocrinas, autoinmunes, infecciosas, oncológicas, etc.

En definitiva, el reposicionamiento de fármacos es una técnica más rápida, exitosa y económica para buscar nuevos fármacos que la síntesis de novo. Es muy útil sobre todo en enfermedades desatendidas o en aquellas que requieren tratamiento eficaz urgente.

6. Bibliografía

- Abbas HA, Elsherbini AM, Shaldam MA. Repurposing metformin as a quorum sensing inhibitor in *Pseudomonas aeruginosa*. *Afr Health Sci*. 2017; 17(3):808–19.
- Alam A, Imam N, Farooqui A, Ali S, Malik MZ, Ishrat R. Recent trends in ZikV research: A step away from cure. *Biomed Pharmacother*. 2017; 91:1152–9.
- Annamanedi M, Kalle AM. Celecoxib sensitizes *Staphylococcus aureus* to antibiotics in macrophages by modulating SIRT1. *PLoS One*. 2014; 9(6):e99285.
- Arroyo MJ. The ESKAPE bacteria group and its clinical importance. 2019 [en línea]. [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://cloverbiosoft.com/the-eskape-bacteria-group-and-its-clinical-importance/>
- Ayerbe-Algaba R, Gil-Marqués ML, Jiménez-Mejías ME, Sánchez-Encinales V, Parra-Millán R, Pachón-Ibáñez ME, et al. Synergistic Activity of Niclosamide in Combination With Colistin Against Colistin-Susceptible and Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8:348.
- Barrows NJ, Campos RK, Powell ST, Prasanth KR, Schott-Lerner G, Soto-Acosta R, et al. A Screen of FDA-Approved Drugs for Inhibitors of Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe*. 2016; 20(2):259-70.
- Belmonte C, Abad F. La evolución reciente y perspectiva de la innovación de medicamentos. *Pap. Econ. Esp*. 2019; (160):16-24.
- Bonchi C, Imperi F, Minandri F, Visca P, Frangipani E. Repurposing of gallium-based drugs for antibacterial therapy. *Biofactors*. 2014; 40(3):303-12.
- Botta L, Rivara M, Zuliani V, Radi M. Drug repurposing approaches to fight Dengue virus infection and related diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23:997-1019.
- Cairns DM, Boorgu DSSK, Levin M, Kaplan DL. Niclosamide rescues microcephaly in a humanized in vivo model of Zika infection using human induced neural stem cells. *Biol Open*. 2018; 7(1):bio031807.
- Camou T, Zunino P, Hortal M. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Rev Med Urug*. 2017; 33(4): 104-127
- Carvalho KI, Watanabe CM, Kallas EG. Challenger Treats Zika Virus. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2018; 10(2): 217–28.

- Caylà JA, Domínguez Á, Rodríguez Valín E, de Ory F, Vázquez A, Fortuny C, et al. La infección por virus Zika: una nueva emergencia de salud pública con gran impacto mediático. *Gac Sanit.* 2016; 30(6): 468–71.
- Cha Y, Erez T, Reynolds IJ, Kumar D, Ross J, Koytiger G et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(2): 168-180.
- Cheng F, Murray JL, Rubin DH. Drug repurposing: New treatments for Zika virus infection? *Trends Mol Med.* 2016; 22(11): 919–21.
- Christiansen SH, Murphy RA, Juul-Madsen K, Fredborg M, Hvam ML, Axelgaard E, et al. The immunomodulatory drug glatiramer acetate is also an effective antimicrobial agent that kills Gram-negative bacteria. *Sci Rep.* 2017; 7(1):15653.
- Christiansen SH, Zhang X, Juul-Madsen K, Hvam ML, Vad BS, Behrens MA, et al. The random copolymer glatiramer acetate rapidly kills primary human leukocytes through sialic-acid-dependent cell membrane damage. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017; 1859(3):425–37.
- Conner JB, Bawa R, Nicholas JM, Weinstein V. Copaxone® in the era of biosimilars and nanosimilars. En: R. Bawa, editor. *Handbook of Clinical Nanomedicine: Nanoparticles, Imaging, Therapy and Clinical Applications.* 1ª ed. Singapore: Pan Stanford Publishing; 2014. p 784-826
- Connolly JJ, Ooka K, Lim JK. Future pharmacotherapy for non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Review of phase 2 and 3 trials. *J Clin Transl Hepatol.* 2018; 6(3):264–75.
- Da Rosa TF, Coelho SS, Foletto VS, Bottega A, Serafin MB, Machado CS et al. Alternatives for the treatment of infections caused by ESKAPE pathogens. *J Clin Pharm Ther.* 2020; 45(4):863-873.
- Dallmeier K, Neyts J. Zika and other emerging viruses: Aiming at the right target. *Cell Host Microbe.* 2016; 20(4):420–2.
- De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33:e00181-19.
- Del Barrio Alonso G. Emergencia viral. *Rev Cuba Cienc Biol.* 2020; 8(1):1–6.
- Delgado Cirilo A, Minguillón Llombart C, Joglar Tamargo J. *Introducción a la química terapéutica.* 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2004.
- Dos Santos Franco L, Gushi LT, Luiz WB, Amorim JH. Seeking Flavivirus Cross-Protective Immunity. *Front Immunol.* 2019; 10:2260.

- Dosler S, Karaaslan E. Inhibition and destruction of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by antibiotics and antimicrobial peptides. *Peptides*. 2014; 62:32-7.
- Eckhardt M, Hultquist JF, Kaake RM, Hüttenhain R, Krogan NJ. A systems approach to infectious disease. *Nat Rev Genet*. 2020; 21(6):339-354.
- Farha MA, Brown ED. Drug repurposing for antimicrobial discovery. *Nat Microbiol*. 2019; 4(4):565-577.
- García LL, Padilla L, Castaño JC. Inhibitors compounds of the flavivirus replication process. *Virologia J*. 2017; 14(1):95.
- García-Serradilla M, Risco C, Pacheco B. Drug repurposing for new, efficient, broad spectrum antivirals. *Virus Res*. 2019; 264:22-31.
- García-Yáñez Y, Pérez-Mendoza MT, Pérez-Ramírez M, Castillo-Sánchez JR, García-González R. Enfermedades emergentes y reemergentes de origen viral transmitidas por el género *Aedes*. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2018; 65(1):22-33.
- Goss CH, Kaneko Y, Khuu L, Anderson GD, Ravishankar S, Aitken ML, et al. Gallium disrupts bacterial iron metabolism and has therapeutic effects in mice and humans with lung infections. *Sci Transl Med*. 2018;10(460):eaat7520.
- Graham P. An introduction to Medicinal Chemistry. 5ª Ed. Oxford: Oxford University Press; 2013
- Hadfield J, Brito AF, Swetnam DM, Vogels CBF, Tokarz RE, Andersen KG, et al. Twenty years of West Nile virus spread and evolution in the Americas visualized by Nextstrain. *PLoS Pathog*. 2019; 15(10):e1008042.
- Haque M, Islam S, Sheikh MA, Dhingra S, Uwambaye P, Labricciosa FM, et al. Quorum sensing: a new prospect for the management of antimicrobial-resistant infectious diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19(5):571–86.
- Ishida J, Konishi M, Ebner N, Springer J. Repurposing of approved cardiovascular drugs. *J Transl Med*. 2016; 14(1):269.
- Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *J Pharm Pharmacol*. 2020; 72(9):1145-1151.
- Kalle AM, Rizvi A. Inhibition of bacterial multidrug resistance by celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(1):439–42.

- Kamurai B, Mombeshora M, Mukanganyama S. Repurposing of drugs for antibacterial activities on selected ESKAPE bacteria *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Microbiol.* 2020; 2020:8885338.
- Ko Y. Computational drug repositioning: Current progress and challenges. *Appl. Sci.* 2020; 10(15): 5076
- Krishnan H, Leema M, Gopika GS, Hari Prasad PM, Rajan A, Anil A, et al. SARS CoV-2: Progression and treatment protocols - An overview. *Mater Today.* 2021; 46:3144–7.
- Kurtjak M, Vukomanović M, Krajnc A, Kramer L, Turk B, Suvorov D. Designing Ga(III)-containing hydroxyapatite with antibacterial activity. *RSC Adv.* 2016; 6(114): 112839–52.
- Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41:e88.
- Li J, Zheng S, Chen B, Butte AJ, Swamidass SJ, Lu Z. A survey of current trends in computational drug repositioning. *Brief Bioinform.* 2016; 17(1):2-12.
- Li Z, Brecher M, Deng Y-Q, Zhang J, Sakamuru S, Liu B, et al. Existing drugs as broad-spectrum and potent inhibitors for Zika virus by targeting NS2B-NS3 interaction. *Cell Res.* 2017; 27(8): 1046–1064.
- Lieberman OJ, Orr MW, Wang Y, Lee VT. High-throughput screening using the differential radial capillary action of ligand assay identifies ebselen as an inhibitor of diguanylate cyclases. *ACS Chem Biol.* 2014; 9(1):183–92.
- Lotfi Shahreza M, Ghadiri N, Mousavi SR, Varshosaz J, Green JR. A review of network-based approaches to drug repositioning. *Brief Bioinform.* 2018; 19(5):878–892.
- Ma YX, Wang CY, Li YY, Li J, Wan QQ, Chen JH, Tay FR, Niu LN. Considerations and caveats in combating ESKAPE pathogens against nosocomial infections. *Adv Sci (Weinh).* 2019; 7(1):1901872.
- Manchala NR, Dungdung R, Trivedi P, Unniyampurath U, Pilankatta R. Mycophenolic acid (MPA) modulates host cellular autophagy progression in sub genomic dengue virus-2 replicon cells. *Microb Pathog.* 2019; 137:103762.
- Martini M, Gazzaniga V, Bragazzi NL, Barberis I. The Spanish Influenza Pandemic: a lesson from history 100 years after 1918. *J Prev Med Hyg.* 2019; 60(1): E64-E67.

- Meijer L, Nelson DJ, Riazanski V, Gabdoulkhakova AG, Hery-Arnaud G, Le Berre R, et al. Modulating innate and adaptive immunity by (R)-roscovitine: Potential therapeutic opportunity in cystic fibrosis. *J Innate Immun.* 2016; 8(4): 330–49.
- Mercorelli B, Palù G, Loregian A. Drug repurposing for viral infectious diseases: How far are we? *Trends Microbiol.* 2018;26(10):865–76.
- Miró-Canturri A, Ayerbe-Algaba R, Smani Y. Drug repurposing for the treatment of bacterial and fungal infections. *Front Microbiol.* 2019; 10:41.
- Mitidieri E, Visaggio D, Frangipani E, Turnaturi C, Vanacore D, Provenzano R, et al. Intra-tracheal administration increases gallium availability in lung: implications for antibacterial chemotherapy. *Pharmacol Res.* 2021; 170(105698)
- Moffat JG, Vincent F, Lee JA, Eder J, Prunotto M. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16(8): 531–543.
- Mottin M, Borba JVB, Braga RC, Torres PHM, Martini MC, Proenca-Modena JL, et al. The A–Z of Zika drug discovery. *Drug Discov Today.* 2018 ;23(11): 1833–47.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem Compound Summary for CID 3081884, Glatiramer acetate. 2021 [en línea]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glatiramer-acetate>
- Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature.* 2016; 534(7607): 314-6.
- Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. 2016 [en línea]. [Consultado en Mayor 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255204>
- Papapetropoulos A, Szabo C. Inventing new therapies without reinventing the wheel: the power of drug repurposing. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(2):165-167.
- Park K. A review of computational drug repurposing. *Transl Clin Pharmacol.* 2019; 27(2): 59-63
- Parvathaneni V, Kulkarni NS, Muth A, Gupta V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. *Drug Discov Today.* 2019; 24(10): 2076-2085.
- Pierson TC, Diamond MS. The continued threat of emerging flaviviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5(6): 796-812.
- Poroikov V, Druzhilovskiy D. Drug Repositioning: New Opportunities for Older Drugs. En: Roy K, editor. *In Silico Drug Design.* 1ª ed. London: Academic Press; 2019. p. 3-17

- Pupo Antunez, M. La Ecología viral y su importancia en las enfermedades virales emergentes y re-emergentes. *Rev Cuba Cienc Biol.* 2020; 8(1), 1-13.
- Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18(1):41-58.
- Quan TM, Thao TTN, Duy NM, Nhat TM, Clapham H. Estimates of the global burden of Japanese encephalitis and the impact of vaccination from 2000-2015. *Elife.* 2020; 9: e51027.
- Quezada H, Martínez-Vázquez M, López-Jácome E, González-Pedrajo B, Andrade Á, Fernández-Presas AM et al. Repurposed anti-cancer drugs: the future for anti-infective therapy? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18(7): 609-612.
- Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque “Una salud”. *Rev Cubana Med Trop.* 2017; 69(3):1–17.
- Ramírez-Mata A, Fernández-Domínguez IJ, Nuñez-Reza KJ, Xiqui-Vázquez ML, Baca BE. Redes de señalización en la producción de biopelículas en bacterias: quorum sensing, di-GMPc y óxido nítrico. *Rev Argent Microbiol.* 2014; 46(3):242–55.
- Ríos Martínez MJ, Arteaga A, Henao Pérez J, Vagner B, Castro-Álvarez JF. Medicamentos modificadores en esclerosis múltiple: esquemas terapéuticos actuales. *Rev chil neuropsicol.* 2020; 15(1):32-37
- Ritter JM, Flower RJ, Herderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. *Rang y Dale Farmacología.* 9ª ed. Barcelona: Elsevier Castellano; 2020.
- Roa-Linares VC, Gallego-Gómez JC. La pérdida de función de la quinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5) altera el citoesqueleto y reduce la infección in vitro por el virus del dengue 2. *Acta Biolo Colomb.* 2019; 24(3):474–85.
- Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 2475067.
- Singh A, Gupta V. SARS-CoV-2 therapeutics: how far do we stand from a remedy? *Pharmacol Rep.* 2021; 73(3): 750-768.
- Singh D, Jain S, Adhulia G, Barua S, Sachan AK, Dixit RK. Drug repositioning: Achievements, advancements and barriers. *IP Int J Compr Adv Pharmacol.* 2019; 4(1): 11-16
- Sinha S, Vohora D. Drug Discovery and Development: An Overview. En: Vohora D, Singh G, editor. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research.* 1ª ed. New Delhi: Academic Press; 2018. p 19-32.

- Skovdal SM, Christiansen SH, Johansen KS, Viborg O, Bruun NH, Jensen-Fangel S, et al. Inhaled nebulized glatiramer acetate against Gram-negative bacteria is not associated with adverse pulmonary reactions in healthy, young adult female pigs. *PLoS One*. 2019; 14(10): e0223647.
- Sonaye HV, Sheikh RY, Doifode CA. Drug repurposing: Iron in the fire for older drugs. *Biomed Pharmacother*. 2021; 141(111638)
- Sun H, Chen Q, Lai H. Development of Antibody Therapeutics against Flaviviruses. *Int J Mol Sci*. 2017; 19(1): 54.
- Thangamani S, Younis W, Seleem MN. Repurposing celecoxib as a topical antimicrobial agent. *Front Microbiol*. 2015; 6:750.
- Thangamani S, Younis W, Seleem MN. Repurposing clinical molecule ebselen to combat drug resistant pathogens. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133877.
- Vanhaelen Q, Mamoshina P, Aliper AM, Artemov A, Lezhnina K, Ozerov I et al. Design of efficient computational workflows for in silico drug repurposing. *Drug Discov Today*. 2017; 22(2): 210-222.
- Vila Domínguez A, Jiménez Mejías ME, Smani Y. Drugs Repurposing for Multi-Drug Resistant Bacterial Infections. 2020 [en línea]. [Consultado en junio 2021] Disponible en: DOI: 10.5772/intechopen.93635
- Wermuth CG. Selective optimization of side activities: another way for drug discovery. *J Med Chem*. 2004; 47(6): 1303-14.
- Wermuth CG. Selective optimization of side activities: the SOSA approach. *Drug Discov Today*. 2006; 11(3-4): 160-4.
- Xu J, Shi P-Y, Li H, Zhou J. Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential. *ACS Infect Dis*. 2020; 6(5): 909–15.
- Xu M, Lee EM, Wen Z, Cheng Y, Huang W-K, Qian X, et al. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat Med*. 2016; 22(10): 1101-1107.
- Yaseen S, Akram S. Drug repositioning, an approach for identification of new therapeutics. *Pakistan J. Eng. Appl. Sci*. 2019; 1(2): 192-200.
- Yella JK, Yaddanapudi S, Wang Y, Jegga AG. Changing Trends in Computational Drug Repositioning. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11(2):57.

- Zabawa TP, Pucci MJ, Parr TR Jr, Lister T. Treatment of Gram-negative bacterial infections by potentiation of antibiotics. *Curr Opin Microbiol.* 2016; 33:7-12.
- Zhang W, Du L, Qu Z, Zhang X, Li F, Li Z, et al. Compartmentalized biosynthesis of mycophenolic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116(27): 13305–10.
- Zhu Y, Jin F, Yang S, Li J, Hu D, Liao L. Pre-treatment with EDTA-gallium prevents the formation of biofilms on surfaces. *Exp Ther Med.* 2013 Apr;5(4):1001-1004.
- Zurita-Cruz JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MÁ. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. *Rev Alerg Mex.* 2019; 66(2): 246–53.