



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**ANÁLISIS DE REPOSICIONAMIENTO DE TRES  
FÁRMACOS COMERCIALES: ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO, SILDENAFIL Y METFORMINA**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICA FARMACÉUTICO-BIÓLOGA**

PRESENTA:

**MARÍA DE LOS ANGELES POLANCO CHIRINO**

TUTOR DE TESINA:

**Dr. MARTÍN GONZÁLEZ ANDRADE**



Ciudad Universitaria, CD.MX 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** GÓMEZ MARTÍNEZ ATONATIU EDMUNDO  
**VOCAL:** GONZÁLEZ ANDRADE MARTÍN  
**SECRETARIO:** HERNÁNDEZ LEÓN ALBERTO  
**1er. SUPLENTE:** VÁSQUEZ BOCHM LUZ XOCHIQUETZALLI  
**2° SUPLENTE:** HUERTA GARCÍA CÉSAR SEBASTIÁN

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

TORRE DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

**ASESOR DEL TEMA:**

MARTÍN GONZÁLEZ ANDRADE \_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE:**

MARIA DE LOS ANGELES POLANCO CHIRINO \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de desarrollarme académicamente.

A la Facultad de Química por permitirme adquirir todo el conocimiento que hoy tengo, por ser mi hogar durante muchos años y darme la oportunidad de conocer a personas valiosas en sus aulas y laboratorios

A mi asesor, el Doctor Martín González Andrade, por sus consejos, recomendaciones y despertar mi interés en el tema; por su paciencia y sobre todo por ser gran apoyo en este trabajo.

A mi jurado asesor por sus valiosos comentarios y opiniones.

Al financiamiento aportado para esta investigación, a través del programa UNAM-DGAPA-PAPIIT IA204116

# Contenido

Resumen.....	5
Introducción .....	7
Reposicionamiento de fármacos.....	11
Enfoques para el desarrollo del reposicionamiento de fármacos .....	15
<i>Reposicionamiento basado en el conocimiento</i> .....	16
<i>Reposicionamiento “in silico”</i> .....	17
<i>Enfoques grupales</i> .....	17
<i>Enfoque de propagación</i> .....	18
<i>Bases de datos y recursos</i> .....	18
Ejemplos de fármacos sometidos a reposicionamiento .....	21
Proceso de investigación, desarrollo y aprobación del fármaco.....	25
Desarrollo de nuevos fármacos .....	25
Estrategias para el desarrollo y descubrimiento de fármacos.....	26
Acceso a Nuevas Moléculas Bioactivas.....	34
Colaboración Industria-Academia.....	35
<i>Investigación del fármaco</i> .....	38
<i>Investigación preclínica</i> .....	40
<i>Investigación clínica</i> .....	41
<i>Fases de estudio clínico de un nuevo fármaco</i> .....	43
Enfermedades actuales de importancia mundial .....	48
Objetivo.....	54
Objetivos particulares.....	54
Ejemplos de reposicionamiento de fármacos .....	55
Ácido Acetilsalicílico.....	60
Historia.....	60
Mecanismo de acción.....	61
Farmacocinética .....	63
Usos clínicos .....	63
Dosis empleadas.....	65
Contraindicaciones.....	65
Farmacoeconomía .....	66

Sildenafil .....	68
Historia .....	68
Mecanismo de acción .....	71
Farmacocinética .....	73
Usos clínicos .....	73
Dosis empleadas .....	74
Contraindicaciones .....	74
Farmacoeconomía .....	75
Metformina.....	77
Historia .....	78
Mecanismo de acción .....	82
Farmacocinética .....	84
Usos clínicos .....	84
Dosis empleada .....	86
Contraindicaciones .....	86
Interacciones con otros fármacos .....	87
Farmacoeconomía .....	87
Conclusiones .....	89
Bibliografía .....	90

## Resumen

La Organización Mundial de la Salud reporta entre las principales causas de muerte; enfermedades como cardiopatía isquémica, afección cerebrovascular, infecciones de vías respiratorias, diabetes mellitus, entre otras. Con base en la incidencia en estas patologías, se realizará a manera de ejemplo una investigación con los fármacos ácido acetilsalicílico, sildenafil y metformina, ya que a partir de diversos ensayos se ha encontrado una nueva indicación terapéutica distinta a la que originalmente fue descrita para cada uno de ellos. El ácido acetilsalicílico se ha indicado para reducir el riesgo de infartos y accidentes cerebrovasculares por su acción antiplaquetaria, sildenafil actualmente se indica para el tratamiento de la hipertensión pulmonar y metformina la cual se usa para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, obesidad y en ocasiones como coadyuvante en cáncer y diabetes gestacional.

En este proyecto se realizará una revisión en la literatura científica disponible sobre el reposicionamiento de fármacos, que se caracteriza por el uso de diferentes herramientas para encontrar una nueva aplicación terapéutica a fármacos disponibles en el mercado; teniendo como ventaja la reducción de tiempo y gastos de inversión que se generan durante el proceso de investigación y desarrollo de nuevos fármacos.

Para tener un contexto amplio sobre el reposicionamiento de fármacos, es importante conocer las estrategias utilizadas para el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos. Una molécula considerada como candidata para desarrollarse como fármaco debe poseer propiedades favorables, por ejemplo, actividad biológica, estabilidad y seguridad en su administración. En el pasado, el descubrimiento y desarrollo de un nuevo fármaco podía ser

descubierto azarosamente. Sin embargo, actualmente se hacen las valoraciones a través de modelos diseñados para la simulación de patologías específicas. De la misma manera, se han utilizado varios métodos como la utilización de fuentes naturales, síntesis química y más recientemente la modificación molecular, farmacogenómica, química combinatoria, quimioinformática y el reposicionamiento de fármacos con las que se obtienen más oportunidades gracias a la gran cantidad de información que se dispone actualmente.

## Introducción

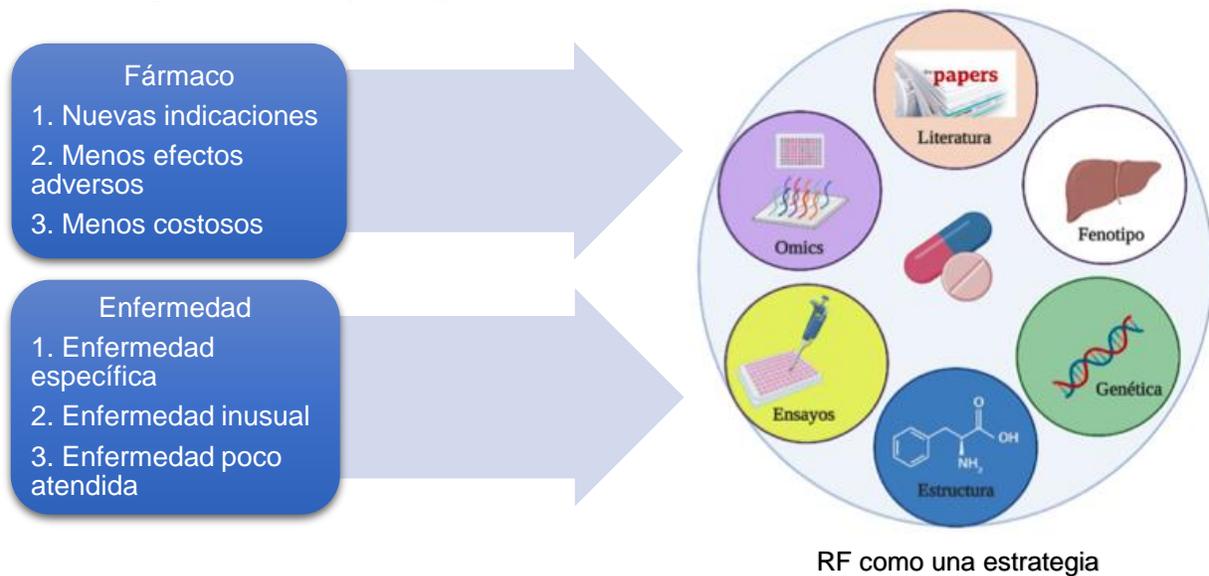
El reposicionamiento de fármacos (RF) es una herramienta para la identificación de nuevas indicaciones terapéuticas para fármacos disponibles. Actualmente, el proceso convencional de descubrimiento de nuevos fármacos requiere un promedio de 14 años y alrededor de 2500 millones de dólares para aprobar y colocar en el mercado un nuevo medicamento [1]. El RF puede reducir el tiempo y el costo de este proceso porque aprovecha los fármacos que ya están en uso clínico para otras indicaciones terapéuticas o fármacos que han superado los ensayos de seguridad de fase I pero no han demostrado eficacia para la patología prevista. Anteriormente, el RF se realizaba mediante observaciones clínicas fortuitas o sin el entendimiento completo de los mecanismos de acción de los procesos patológicos de una enfermedad. Sin embargo, actualmente los avances tecnológicos permiten enfoques más sistemáticos para el RF.

Hoy en día se sabe que la mayoría de los fármacos interactúan con más de un blanco terapéutico. La comprensión de la polifarmacología es un aspecto importante en el desarrollo del RF [2]. Se han desarrollado varios métodos “*in silico*” para aplicar la polifarmacología para el estudio del RF, incluidas las basadas en omics (genómicas, transcriptomas, proteómicas y metabolómicas) y enfoques moleculares basados en el acoplamiento molecular (screening virtuales). Numerosos ensayos “*in vitro*” se han realizado para evaluar sistemáticamente la función biológica de los fármacos. La bioactividad de estos fármacos, combinada con su estructura química, propiedades físicas e indicaciones clínicas, han sido registradas en algunas bases de datos públicas como PubChem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), CheEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>), DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) y DrugCentral (<https://drugcentral.org/>).

Por otro lado, el concepto que fármacos similares (en términos de sus funciones o estructuras) pueden tener indicaciones clínicas similares ha sido ampliamente utilizado en el RF. Si el fármaco A tiene bioactividades similares a las del fármaco B, que ha sido aprobado para tratar la enfermedad X, es plausible que el fármaco A también pueda tratar la enfermedad X. Las respuestas transcripcionales inducidas por fármacos y enfermedades también se pueden utilizar en el RF. Si la forma transcripcional del fármaco C se correlaciona inversamente con la de la enfermedad Y o se correlaciona positivamente con la del fármaco D, que se ha utilizado para tratar la enfermedad Y, es probable que el fármaco C se utilice para tratar la enfermedad Y. Los recursos representativos para este enfoque son el Cmap (Connectivity Map, base de datos creada por el Broad Institute de Boston) [3] y la biblioteca de firmas celulares integradas basadas en redes (LINCS, por sus siglas en inglés)[4]. La similitud de las estructuras de los blancos moleculares (proteínas), especialmente en el sitio de unión del ligando, puede ser información útil en el RF. Si la proteína A, una molécula clave de la enfermedad Z (para la cual no existen terapias), tiene un sitio activo similar a la de la proteína B, que es conocida como blanco terapéutico del fármaco E, se puede predecir que el fármaco E puede usarse para tratar la enfermedad Z. Varias bases de datos son útiles para este enfoque, incluido el Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), sitios de unión a proteínas (<http://probis.cmm.ki.si/>) y el Profiler de interacción proteína-ligando (<https://projects.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip>). La integración de estos enfoques puede ampliar el dominio de aplicabilidad de cada método y proporcionar información novedosa.

La Figura 1 resume de forma global el proceso del RF con un propósito específico y una estrategia sistemática para lograr este fin.



**Figura 1.** El reposicionamiento de fármacos se puede resumir como el proceso de encontrar nuevas indicaciones terapéuticas a los fármacos existentes. En contraste con el descubrimiento de nuevos fármacos, el reposicionamiento de fármacos requiere menos tiempo, una cantidad significativamente menor de gastos financieros y se asocia con una reducción en el riesgo de resultados desfavorables, por ejemplo, falta de eficacia, efectos adversos y poca probabilidad de éxito.

En la figura 2 se destaca que, a diferencia del proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco, el reposicionamiento se lleva a cabo en un periodo de tiempo relativamente corto (aproximadamente 6 años), durante este tiempo el fármaco a reposicionar pasa por estudios clínicos de Fase II y III que tienen como propósito evaluar la seguridad y eficacia para su nueva indicación, así como la obtención de datos que las sustenten.



**Figura 2.** Comparación entre el desarrollo de fármacos y el proceso de reposicionamiento de fármacos. Imagen adaptada del artículo *Can you teach old drugs new tricks?* [1].

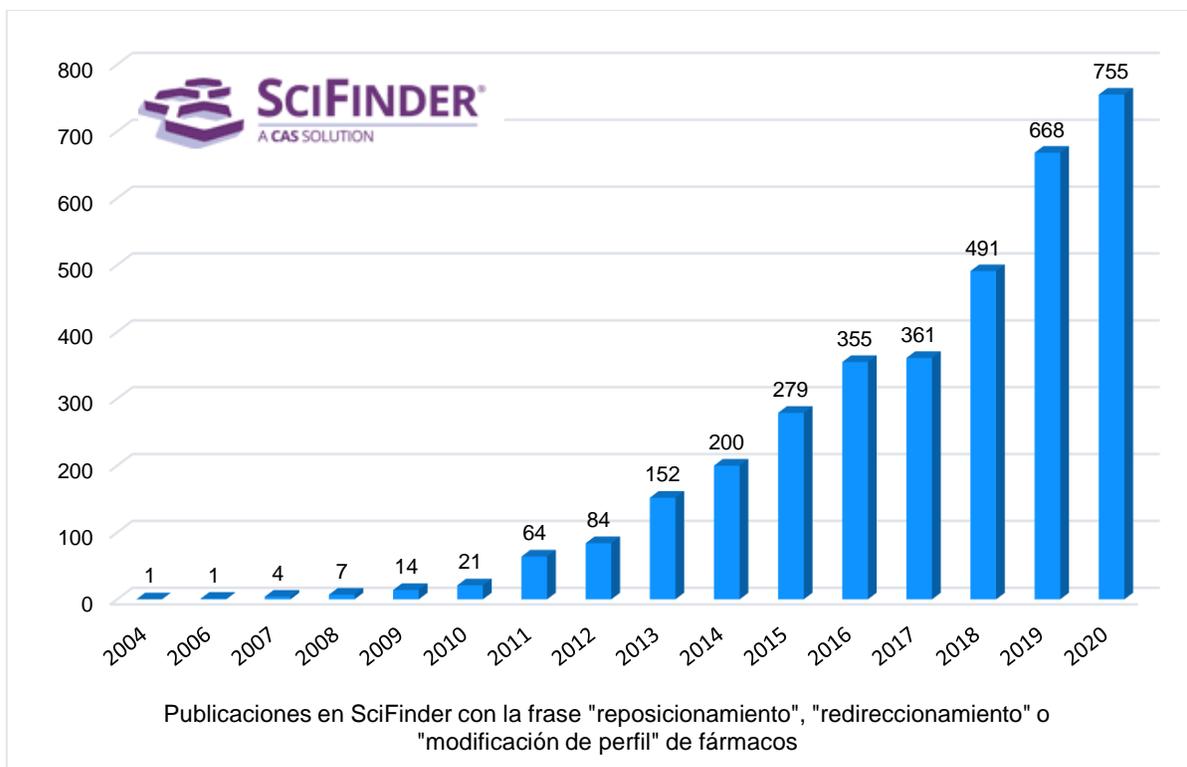
En este trabajo se da a conocer un amplio panorama sobre el reposicionamiento de fármacos, mencionando algunos casos de éxito que han resultado de este. Con base en este conocimiento adquirido, el propósito es que se descubran nuevos métodos o estrategias que permitan a grupos de investigación e industria farmacéutica encontrar nuevos tratamientos para enfermedades en las que aún se desconoce el mismo.

## Reposicionamiento de fármacos

El reposicionamiento de fármacos se define como el proceso de encontrar una nueva indicación para un fármaco aprobado [5]. Si el objetivo de este fármaco es el mismo que el de la indicación original, se le denomina reposicionamiento en el objetivo (On-Target Repositioning), sin embargo, si la vía o el objetivo es diferente a las indicaciones originales se le llama reposicionamiento fuera del objetivo (Off-Target Repositioning)[6].

El término “reposicionamiento de fármacos” se ha utilizado indistintamente con “reutilización de fármacos” o “modificación de perfiles de fármacos”. Todas estas expresiones son relativamente sinónimos para describir el proceso que busca descubrir nuevas aplicaciones para un fármaco existente. En el artículo *The Future of Drug Repositioning: Old Drugs, New Opportunities* [7] se definen de la siguiente manera:

- Reposicionamiento de fármacos: Encontrar nuevos usos fuera del alcance de la indicación médica original para medicamentos existentes o desarrollar nuevas indicaciones para medicamentos o productos biológicos existentes.
- Reutilización de fármacos: identificar, desarrollar y comercializar nuevos usos para medicamentos existentes o abandonados.
- Reperfilado de fármacos: Reducir los riesgos y costos asociados con el desarrollo de fármacos con la ventaja de que el fármaco ya se ha sometido a pruebas preclínicas y clínicas.



**Figura 3.** Publicaciones en SciFinder relacionadas con el reposicionamiento de fármacos.

Para observar cómo ha incrementado el interés por la investigación relacionada con el RF en los últimos años, se analizó en la base de datos SciFinder (<https://scifinder.cas.org/scifinder>). La Figura 3, muestra el número de publicaciones relacionadas con el RF en los últimos 16 años; donde se observa el interés por el uso del RF.

Uno de los ejemplos más antiguos del reposicionamiento de fármacos es el ácido acetilsalicílico (Aspirina). En 1899, Bayer la comercializó como analgésico y se reposicionó por primera vez en la década de 1980, usándola a dosis bajas como fármaco antiagregante plaquetario[8], indicación que actualmente se sigue utilizando en la prevención de eventos cardiovasculares, basándose en el trabajo realizado por John Vane [9].

El efecto analgésico y antiinflamatorio de la Aspirina se derivan por la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), enzima involucrada en la síntesis de prostaglandinas que generan dolor e inhiben la agregación plaquetaria. A dosis bajas (<300 mg/día), Aspirina tiene selectividad parcial por COX-1 y ejerce su efecto de agregación antiplaquetaria, que a dosis más altas se evita mediante la inhibición de COX-2 [10].

Investigaciones recientes indican que Aspirina podría reposicionarse nuevamente, ahora en oncología, ya que se ha demostrado que al administrarse diariamente durante un periodo de 5 años puede prevenir el desarrollo de cáncer, particularmente cáncer colorectal [11]. Se cree que el efecto protector de la Aspirina contra el cáncer es el resultado de la inhibición de COX-2, bloqueando así el efecto antiapoptótico de COX-2 en células malignas y promover su muerte apoptótica [12].

Un artículo de investigación recientemente publicó el reposicionamiento de Aspirina para el tratamiento de cáncer de mama, pulmón y para superar la resistencia adquirida a la terapia dirigida, en donde se utilizaron modelos *in vitro* e *in vivo* para examinar la eficacia anticancerígena y antirresistencia. Como resultado de estos ensayos se observó que la Aspirina inhibió la proliferación y promovió la apoptosis en células cancerosas, así mismo, superó la resistencia adquirida a la terapia dirigida [13].

El ejemplo de reposicionamiento de fármacos más conocido es el sildenafil (Viagra) utilizado para tratar la disfunción eréctil y que fue desarrollado originalmente para el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias por Pfizer en la década de 1980. El efecto secundario de inducir erecciones se encontró por casualidad durante ensayos clínicos de fase I en los

pacientes con hipertensión y angina de pecho [14, 15]. Cuando el sildenafil fracasó en los ensayos clínicos de fase II, se redirigió para el tratamiento de la disfunción eréctil [16].

Años más tarde, Pfizer continuó la investigación con sildenafil estudiando los efectos terapéuticos de la inhibición de la PDE5 (fosfodiesterasa tipo 5) y se propuso aprovechar la vasodilatación que produce para tratar la hipertensión arterial pulmonar, a una quinta parte de la dosis utilizada en la disfunción eréctil, siendo así que en 2005 Pfizer obtuvo la aprobación para un segundo producto de sildenafil (Revatio) [10].

Actualmente, la metformina no se ha reposicionado tal como el sildenafil o el ácido acetilsalicílico, pero desde hace tiempo se han realizado varios estudios epidemiológicos en donde se documenta la relación entre la metformina utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la reducción en la incidencia de cáncer [17].

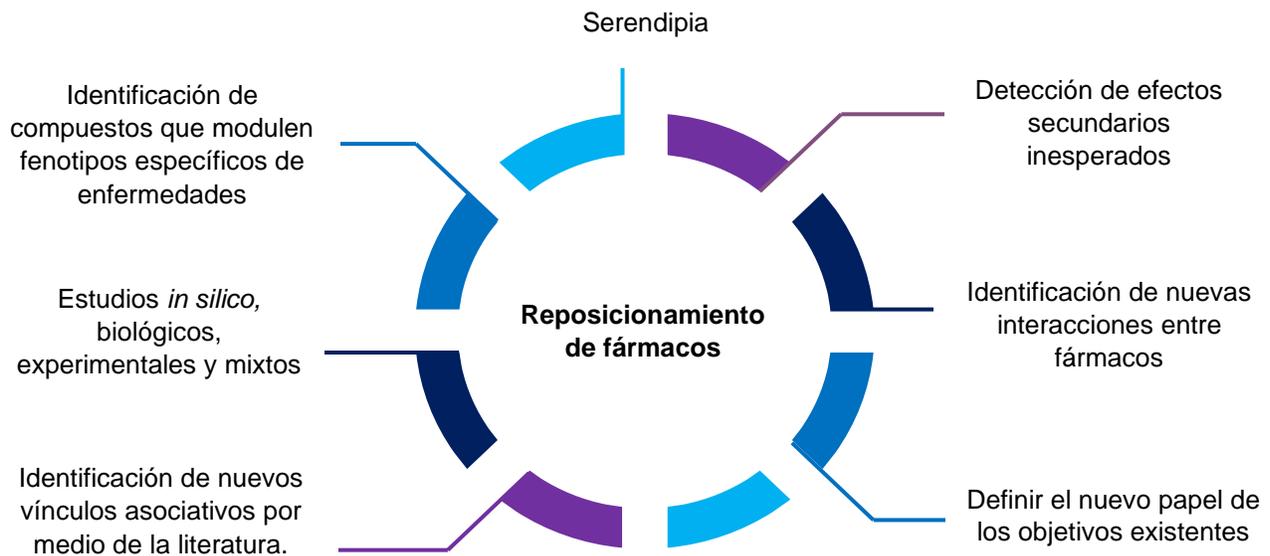
El mecanismo de acción de la metformina en la prevención y tratamiento del cáncer se ha investigado ampliamente y se cree que tiene dos potenciales vías, que contribuyen a su actividad antineoplásica: 1) por vía indirecta relacionada con su actividad reductora de insulina, que puede retrasar la proliferación tumoral en individuos con hiperinsulinemia; y 2) por acción directa en tejidos diana contra el OCT-1 (complejo respiratorio 1) de la cadena de transporte de electrones en células neoplásicas, reduciendo el consumo de energía en la célula. En ambas vías está implicada la activación de la AMPK (proteína cinasa activada por AMP) por la metformina, que inhibe la vía de la mTOR (rapamicina) en los mamíferos, lo que reduce la proliferación celular e induce la apoptosis y la inhibición del ciclo celular [18-20].

Mediante varios ensayos se ha observado que metformina reduce la proliferación de células cancerosas y la posibilidad de neoplasias en diferentes tipos de cáncer, en los que se incluyen el cáncer gástrico, de páncreas, útero, tiroides medular, próstata, colon y mama, así mismo, se ha demostrado que el uso de metformina sola o conjunta con radioterapia redujo el crecimiento tumoral en diferentes tipos de cáncer, por ejemplo, ovario, melanoma, próstata y mama en algunos modelos animales [21, 22].

Analizando los ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>), se observa que se encuentran en desarrollo aproximadamente 370 ensayos, en los que se estudia el efecto de la metformina en distintos tipos de cáncer y la mayoría de ellos se encuentran en fase II o III.

### **Enfoques para el desarrollo del reposicionamiento de fármacos**

La figura 4, muestra una descripción general de los enfoques actuales para el RF. Estos incluyen los basados en el conocimiento clínico y la literatura científica, estudios “*in silico*”, biológicos, experimentales y mixtos. En muchos casos, dos o más de los enfoques se pueden aplicar en combinación, lo que permite la exploración total de información clínica y biomédica disponible.



**Figura 4.** Diferentes enfoques utilizados en el reposicionamiento de fármacos. Figura adaptada del artículo *Drug Repositioning: New Opportunities for Older Drugs* [23].

### ***Reposicionamiento basado en el conocimiento***

El RF puede basarse en el conocimiento de los investigadores y médicos con capacidad y habilidad para interpretar diferentes observaciones de efectos de pacientes con tratamientos farmacológicos, sin embargo, existe la posibilidad de que el RF se dé por serendipia mientras se investiga en algunos casos. Los primeros casos de reposicionamiento fueron principalmente por casualidad. Posteriormente, se manifestaron enfermedades similares que compartían rutas metabólicas alteradas, explorando así posibles tratamientos combinados y reutilizando el fármaco para el tratamiento, en lugar de la enfermedad originalmente dirigida

[24]. Además de la información beneficiosa que se tiene actualmente sobre el RF, una gran cantidad de datos relacionados con los conceptos biológicos están disponibles en publicaciones científicas. Muchos son nuevos y la información puede ser extraída y empleada para identificar las conexiones o relaciones. Esta información puede ser filtrada para el reconocimiento de entidades biológicas, rutas metabólicas asociadas a enfermedades, relaciones estructura-actividad de farmacóforos, con el objetivo de encontrar fármacos reutilizables [25].

### ***Reposicionamiento “in silico”***

En este enfoque, se utilizan varias bases de datos públicas que tiene información proveniente de investigaciones, ensayos clínicos, informes de usos particulares y otros datos publicados. Posteriormente, con la ayuda de herramientas bioinformáticas, así como de inteligencia artificial, se identifican redes de interacción entre fármacos y blancos moleculares[26, 27]. Toda la información de las diferentes bases de datos ayuda en el desarrollo de varios enfoques computacionales que son rentables y tienen menos impedimentos de accesibilidad. Los enfoques “*in silico*” se basan en la fusión y análisis de una gran cantidad de información sobre la relación fármaco-enfermedad. Algunos se basan en el análisis de la expresión génica después del tratamiento farmacológico de líneas celulares relevantes para ciertas patologías [27, 28].

### ***Enfoques grupales***

Los enfoques de grupos pueden descubrir nuevos fármacos o relaciones farmacológicas de enfermedades. Puede descubrir nuevas relaciones fármaco-blanco molecular o fármaco-enfermedad basándose en el concepto de que las entidades biológicas (proteínas, fármacos,

enfermedad, etc.) y la conexión del mismo módulo tienen caracteres idénticos [29]. Por ejemplo, si existe un fármaco X que muestra cierta afinidad por un receptor Y, y a su vez se descubre una relación de una nueva patología asociada a un receptor similar al Y, el fármaco X puede servir para la nueva patología.

### ***Enfoque de propagación***

Este método puede ser útil para descubrir las relaciones enfermedad-genes, enfermedad-enfermedad y blanco molecular-enfermedad. Se basa en el concepto de que la información se transmite desde un nodo fuente a los nodos de la red y a varios nodos de la subred. Hay enfoques locales y globales. Los enfoques locales extraen poca información de la red, por lo que la predicción puede no tener éxito en algunos casos. Los enfoques globales extraen datos de la red completa y están mejor enfocados actualmente [30, 31]. En este tipo de enfoque se puede explorar y propagarse, mientras que el enfoque grupal se limita a un solo eje (fármaco-blanco molecular).

### ***Bases de datos y recursos***

Avances en biotecnología, bioinformática y técnicas ómicas (proteómica, genómica, metabolómica, etc.) dieron como resultado el desarrollo de varias bases de datos en biología, química, medicina y farmacología. Estas se pueden utilizar para el RF, haciendo uso de los enfoques antes mencionados. La Tabla 1, muestra una lista de los diversos recursos disponibles actualmente para este fin.

<b>Tabla 1. Recursos disponibles en la web para los diferentes enfoques del reposicionamiento de fármacos</b>		
<b>Recurso</b>	<b>Enfoque</b>	<b>Sitio web</b>
<b>PubMed</b>	Conocimiento	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>
<b>Drugbank</b>	Base de datos farmacológica	<a href="http://www.drugbank.ca/">http://www.drugbank.ca/</a>
<b>Drug versus Disease (DvD)</b>	Base de datos farmacológica	<a href="https://saezlab.github.io/DrugVsDisease/">https://saezlab.github.io/DrugVsDisease/</a>
<b>Drug Combination Database (DCDB)</b>	Base de datos farmacológica	<a href="http://www.cls.en.zju.edu.cn">http://www.cls.en.zju.edu.cn</a>
<b>Side Effect Resource (SIDER)</b>	Base de datos farmacológica	<a href="http://sideeffects.embl.de">http://sideeffects.embl.de</a>
<b>DailyMed (US FDA)</b>	Base de datos médica	<a href="http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm">http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm</a>
<b>Drugs@FDA Database</b>	Base de datos medica	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/">http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/</a>
<b>FAERS (US FDA)</b>	Base de datos médica	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/">http://www.fda.gov/Drugs/</a>
<b>FDALABEL (US FDA)</b>	Base de datos médica	<a href="https://labels.fda.gov/">https://labels.fda.gov/</a>
<b>ChemBank</b>	Base de datos químicos	<a href="http://chembank.broad.harvard.edu">http://chembank.broad.harvard.edu</a>
<b>ChEMBL</b>	Base de datos químicos	<a href="https://www.ebi.ac.uk/chembl/">https://www.ebi.ac.uk/chembl/</a>
<b>ChemDB</b>	Base de datos químicos	<a href="http://cdb.ics.uci.edu">http://cdb.ics.uci.edu</a>
<b>PubChem</b>	Base de datos químicos	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
<b>BindingDB</b>	Base de datos químicos	<a href="http://www.bindingdb.org/bind/index.jsp">http://www.bindingdb.org/bind/index.jsp</a>
<b>Chemicalize (ChemAxon)</b>	Base de datos químicos	<a href="http://www.chemicalize.org">http://www.chemicalize.org</a>
<b>ChemSpider</b>	Base de datos químicos	<a href="http://www.chemspider.com">http://www.chemspider.com</a>
<b>Protein Data Bank (PDB)</b>	Base de datos de proteínas	<a href="http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do">http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do</a>
<b>Database of Interacting Proteins (DIP)</b>	Base de datos de proteínas	<a href="http://dip.doe-mbi.ucla.edu/dip/Main.cgi">http://dip.doe-mbi.ucla.edu/dip/Main.cgi</a>
<b>Human Protein Reference Database (HPRD)</b>	Base de datos de proteínas	<a href="http://www.hprd.org/">http://www.hprd.org/</a>
<b>IntAct Molecular Interaction Database</b>	Base de datos de proteínas	<a href="http://www.ebi.ac.uk/intact/">http://www.ebi.ac.uk/intact/</a>
<b>OCA</b>	Base de datos de proteínas	<a href="http://oca.weizmann.ac.il/oca-bin/ocamain">http://oca.weizmann.ac.il/oca-bin/ocamain</a>
<b>Sequence Read Archive (SRA)</b>	Base de datos de proteínas	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Traces/sra/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Traces/sra/</a>

<b>Tabla 1. Recursos disponibles en la web para los diferentes enfoques del reposicionamiento de fármacos. (Continuación)</b>		
<b>Oncomine</b>	Base de datos genómicas	<a href="https://www.oncomine.org">https://www.oncomine.org</a>
<b>Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)</b>	Base de datos genómicas	<a href="http://www.omim.org">http://www.omim.org</a>
<b>Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)</b>	Base de datos genómicas	<a href="http://www.pharmgkb.org">http://www.pharmgkb.org</a>
<b>ArrayExpress</b>	Base de datos genómicas	<a href="http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/">http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/</a>
<b>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)</b>	Base de datos genómicas	<a href="http://www.genome.jp/kegg">http://www.genome.jp/kegg</a>
<b>CellMiner</b>	Base de datos genómicas	<a href="http://discover.nci.nih.gov/cellminer/">http://discover.nci.nih.gov/cellminer/</a>
<b>Database for Annotation Visualization and Integrated Discovery (DAVID)</b>	Base de datos genómicas	<a href="http://david.abcc.ncifcrf.gov">http://david.abcc.ncifcrf.gov</a>
<b>Gene Expression Atlas</b>	Base de datos genómicas	<a href="http://www.ebi.ac.uk/gxa">http://www.ebi.ac.uk/gxa</a>
<b>Gene Expression Omnibus (GEO)</b>	Base de datos genómicas	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo</a>
<b>Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)</b>	Base de datos genómicas	<a href="https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp">https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp</a>
<b>GeneCards Databases</b>	Base de datos genómicas	<a href="https://www.genecards.org">https://www.genecards.org</a>
<b>International Cancer Genome Consortium</b>	Base de datos genómicas	<a href="https://daco.icgc.org">https://daco.icgc.org</a>
<b>Molecular Signature Database(MsigDB)</b>	Base de datos genómicas	<a href="http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/index.jsp">http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/index.jsp</a>
<b>Mammalian protein-protein interaction database (MIPS)</b>	Conexiones heterogéneas	<a href="http://mips.helmholtz-muenchen.de/proj/ppi/">http://mips.helmholtz-muenchen.de/proj/ppi/</a>
<b>Search tool for interactions of chemicals (STRING)</b>	Base de datos biológica/proteómica	<a href="http://string-db.org/">http://string-db.org/</a>
<b>Biological General Repository for Interaction Datasets</b>	Base de datos biológica	<a href="http://thebiogrid.org/">http://thebiogrid.org/</a>
<b>Cancer Cell Line Encyclopedia</b>	Base de datos biológica	<a href="http://www.broadinstitute.org/ccle">http://www.broadinstitute.org/ccle</a>
<b>GPCR-Ligand Database</b>	Enfoque biológico	<a href="https://gpcrdb.org">https://gpcrdb.org</a>

<b>Tabla 1. Recursos disponibles en la web para los diferentes enfoques del reposicionamiento de fármacos. (Continuación)</b>		
<b>Orientations of Proteins in Membranes (OPM)</b>	Enfoque biológico	<a href="http://opm.phar.umich.edu">http://opm.phar.umich.edu</a>
<b>Pathway Commons</b>	Enfoque biológico	<a href="http://www.pathwaycommons.org/about/">http://www.pathwaycommons.org/about/</a>
<b>Psychoactive Drug Screening Program Ki (PDSP Ki)</b>	Enfoque biológico	<a href="https://pdsp.unc.edu/pdspweb/">https://pdsp.unc.edu/pdspweb/</a>
<b>Reactome</b>	Enfoque biológico	<a href="http://www.reactome.org">http://www.reactome.org</a>
<b>Human Metabolome Database (HMDB)</b>	Base de datos metabólica	<a href="http://www.hmdb.ca">http://www.hmdb.ca</a>
<b>Clinicaltrial.gov</b>	Enfoque experimental	<a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a>
<b>Library of Integrated Network based Cellular Signatures (LINCS)</b>	Enfoque experimental	<a href="http://www.lincsproject.org">http://www.lincsproject.org</a>
<b>NCGC Database</b>	Enfoque experimental	<a href="https://tripod.nih.gov/npc/">https://tripod.nih.gov/npc/</a>
<b>Princeton University MicroArray database (PUMAdb)</b>	Enfoque experimental	<a href="http://puma.princeton.edu">http://puma.princeton.edu</a>
<b>Stanford Microarray Database</b>	Enfoque experimental	<a href="https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/">https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/</a>
<b>Collaborative Drug Discovery Vault</b>	Enfoque mixto	<a href="https://www.collaborativedrug.com">https://www.collaborativedrug.com</a>
<b>STITCH (Chemical-Protein Interactions)</b>	Enfoque mixto	<a href="http://stitch.embl.de/">http://stitch.embl.de/</a>
<b>SWEETLEAD</b>	Enfoque mixto	<a href="https://simtk.org/home/sweetlead">https://simtk.org/home/sweetlead</a>
<b>The Cancer Genome Atlas (TCGA)</b>	Enfoque mixto	<a href="http://cancergenome.nih.gov">http://cancergenome.nih.gov</a>
<b>The Connectivity Map (CMap)</b>	Enfoque mixto	<a href="http://www.broadinstitute.org/cmap">http://www.broadinstitute.org/cmap</a>
<b>The NCGC Pharmaceutical Collection (NPC)</b>	Enfoque mixto	<a href="http://tripod.nih.gov/npc/">http://tripod.nih.gov/npc/</a>

### **Ejemplos de fármacos sometidos a reposicionamiento**

La Tabla 2, muestra algunos fármacos utilizados en el reposicionamiento, estos incluyen ciertas moléculas activas que inicialmente carecían de eficacia para los padecimientos en los que originalmente estaban señalados y que fueron reutilizados para otras afecciones.

Adicionalmente, se muestran ejemplos de otros fármacos que a partir de las observaciones de sus efectos secundarios conducían a un desarrollo exitoso, por ejemplo, el Sildenafil. Posteriormente se someten a un proceso denominado DRPx (Reutilización de fármacos o Drug Repurposing en inglés), en el cual se requieren herramientas tecnológicas e investigadores expertos en el tema para garantizar la creación exitosa de un “nuevo fármaco” [6].

**Tabla 2. Medicamentos aprobados para nuevas indicaciones después de haber sido sometidos a DRPx. Esta información es adaptada de la Tabla 2 del artículo: *Therapeutic drug repurposing, repositioning and rescue - Part I: Overview.*[6]**

<b>Fármaco</b>	<b>Indicación original</b>	<b>Nueva indicación</b>	<b>Referencia</b>
<b>Ácido retinoico</b>	Acné	Leucemia promielocítica aguda	[32]
<b>Ácido valproico</b>	Antiepiléptico	Leucemia	[33]
<b>Alopurinol</b>	Síndrome de lisis tumoral	Gota	[34]
<b>Amantadina</b>	Influenza	Parkinson	[35]
<b>Anfetamina</b>	Estimulante	Déficit de atención e hiperactividad	[34]
<b>Amitriptilina</b>	Antidepresivo	Dolor neuropático	[36]
<b>Anfotericina</b>	Antifúngico	Leishmaniasis	[37]
<b>Apomorfina</b>	Parkinson	Disfunción eréctil	[33]
<b>Arsénico</b>	Sífilis	Leucemia	[38]
<b>Ácido acetilsalicílico</b>	Inflamación/dolor	Antiplaquetario y cáncer colorectal	[33, 39]
<b>Atomoxetina</b>	Parkinson	Déficit de atención e hiperactividad	[34]
<b>Bimatoprost</b>	Glaucoma	Crecimiento de pestañas	[40]
<b>Bleomicina</b>	Antibiótico	Cáncer	[41]
<b>Bromocriptina</b>	Parkinson	Diabetes mellitus tipo II	[42]
<b>Budesonida</b>	Asma	Colitis	[5]
<b>Bupropión</b>	Antidepresivo	Dejar de fumar/pérdida de peso	[43]
<b>Bupropión</b>	Antidepresivo	Dejar de fumar	[34]
<b>Celecoxib</b>	Artritis reumatoide	Antineoplásico (colon y mama)	[5]
<b>Clorpromazina</b>	Antihistamínico	Tranquilizante	[5]
<b>Colchicina</b>	Gota	Pericarditis	[44]
<b>Colesevelam</b>	Hiperlipidemia	Diabetes mellitus tipo II	[45]
<b>Dapoxetina</b>	Analgésico y antidepresivo	Eyacuación precoz	[34]

<b>Tabla 2. Medicamentos aprobados para nuevas indicaciones después de haber sido sometidos a DRPx. (Continuación)</b>			
<b>Dapsona</b>	Lepra	Malaria	[46]
<b>Disulfiram</b>	Alcoholismo	Melanoma	[47]
<b>Doxepina</b>	Antidepresivo	Dermatitis atópica	[48]
<b>Drospirenona</b>	Anticonceptivo oral	Antihipertensivo	[49]
<b>Duloxetina</b>	Antidepresivo	Incontinencia urinaria	[32]
<b>Eflornitina</b>	Anticancerígeno	Reducción del vello facial	[50]
<b>Estatinas</b>	Infarto al miocardio	Leucemia	[51]
<b>Etanercept</b>	Artritis reumatoide	Antiasmático	[49]
<b>Everolimus</b>	Inmunosupresor	Tumores neuroendocrinos de páncreas	[52]
<b>Fentolamina</b>	Antidepresivo	Agente de reversión de la anestesia dental	[53]
<b>Finasterida</b>	Hiperplasia prostética	Alopecia	[54]
<b>Fludrocortisona</b>	Síndrome de pérdida de sal cerebral	Antihipertensivo	[49]
<b>Fluoxetina</b>	Antidepresivo	Trastorno disfórico premenstrual	[51]
<b>Furosemida</b>	Edema asociado con insuficiencia cardíaca congestiva	Síndrome de Bartter	[49]
<b>Gabapentina</b>	Epilepsia	Dolor neuropático	[55]
<b>Galantamina</b>	Parálisis y anestesia	Alzheimer	[56]
<b>Gemcitabina</b>	Antiviral	Anticancerígeno	[57]
<b>Hidrocloroquina</b>	Antiparasitario	Lupus eritematoso	[32]
<b>Histrelina</b>	Cáncer de próstata	Pubertad precoz	[58]
<b>Infliximab</b>	Enfermedades autoinmunes	Enfermedad de Crohn	[59]
<b>Iproniazida</b>	Tuberculosis	Antidepresivo	[60]
<b>Imidapril</b>	Antihipertensivo	Antineoplásico	[32]
<b>Lidocaína</b>	Analgesia local	Antiarrítmico	[34]
<b>Lomitapida</b>	Lipidemia	Hipercolesterolemia	[61]
<b>Lumigan</b>	Glaucoma	Hipotricosis simple	[34]
<b>Metformina</b>	Diabetes mellitus tipo II	Antineoplásico	[33]
<b>Metotrexato</b>	Leucemia aguda	Linfoma de Hodgkin, Cáncer de mama	[34]
<b>Mifepristona</b>	Interrupción del embarazo	Depresión mayor psicótica, Síndrome de Cushing	[34]
<b>Milnacipran</b>	Antidepresivo	Fibromialgia	[34]
<b>Miltefosina</b>	Cáncer	Leishmaniasis	[62]
<b>Minociclina</b>	Acné	Glioma, Cáncer de ovario	[33]

**Tabla 2. Medicamentos aprobados para nuevas indicaciones después de haber sido sometidos a DRPx. (Continuación)**

<b>Naltrexona</b>	Adicción a opioides/alcohol	Pérdida de peso	[63]
<b>Nelfinavir</b>	SIDA	Antineoplásico	[51]
<b>Nitroxolina</b>	Antibiótico	Cáncer de mama	[33]
<b>Nortriptilina</b>	Antidepresivo	Dolor neuropático	[64]
<b>Noscapina</b>	Antitusivo, analgésico	Antineoplásico	[33]
<b>Paclitaxel</b>	Antineoplásico	Reestenosis	[65]
<b>Paroxetina</b>	Antidepresivo	Sofocos menopáusicos	[66]
<b>Perindopril</b>	Antihipertensivo	Alzheimer	[49]
<b>Pioglitazona</b>	Diabetes mellitus tipo II	Esteatohepatitis no alcohólica	[67]
<b>Pregabalina</b>	Anticonvulsivo, dolor neuropático	Fibromialgia	[68]
<b>Propranolol</b>	Hipertensión	Migraña, angina, temblores	[69]
<b>Raloxifeno</b>	Cáncer de mama y próstata	Osteoporosis	[32]
<b>Rapamicina</b>	Inmunodepresor	Linfoma y leucemia	[70]
<b>Rituximab</b>	Varios tipos de cáncer	Artritis reumatoide	[71]
<b>Ropinirol</b>	Antihipertensivo	Parkinson	[72]
<b>Sibutramina</b>	Antidepresivo	Obesidad	[32]
<b>Sildenafil</b>	Angina de pecho	Disfunción eréctil	[32]
<b>Tadalafil</b>	Enfermedades cardiovasculares	Disfunción eréctil	[32]
<b>Talidomida</b>	Náuseas matutinas	Mieloma múltiple	[73]
<b>Tofisopam</b>	Ansiedad	Síndrome del intestino irritable	[5]
<b>Tretinoína</b>	Acné	Leucemia	[74]
<b>Vesnarinona</b>	Cardioprotector	Linfoma, Leucemia	[33]
<b>Zileuton</b>	Asma	Acné	[75]

## **Proceso de investigación, desarrollo y aprobación del fármaco**

El descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo, que normalmente transcurre entre diez y quince años desde la investigación inicial hasta el lanzamiento de un medicamento. Durante este tiempo se identifican esencialmente tres fases secuenciales [76]. En la primera etapa se seleccionan las moléculas que poseen mejores características, a través de diferentes estrategias, siendo de las más recientes el uso de métodos computacionales. Después de seleccionar las moléculas, se pasa a la fase de estudios preclínicos que es la realización de estudios in vitro y/o in vivo en animales de laboratorio con la finalidad de conocer su perfil farmacocinético, farmacodinámico y toxicológico, [26, 27].

Al término de la fase preclínica se realiza la investigación clínica, en la que el prospecto de nuevo fármaco será analizado en humanos; en las primeras 3 fases (I-III) el prospecto de fármaco será administrado tanto a voluntarios sanos como pacientes y en la última etapa (Fase IV) ya como nueva molécula en comercialización será vigilada por el tiempo que se encuentre disponible en el mercado [77, 78].

## **Desarrollo de nuevos fármacos**

La clave del éxito durante el proceso de I+D (Investigación y desarrollo) de nuevas moléculas es que posean ciertas propiedades favorables, tales como: actividad biológica, solubilidad adecuada, capacidad para atravesar barreras biológicas críticas, razonable estabilidad metabólica y seguridad en su administración [79]. La fase de descubrimiento se caracteriza por ser la etapa más arriesgada y su tiempo de duración es impredecible. Anteriormente, se

llegaba al desarrollo o al descubrimiento de una sustancia activa por medio del azar, a diferencia del pasado, en la actualidad el proceso ha cambiado drásticamente tanto en la técnica como en la organización. Actualmente, se suele comenzar con un “objetivo terapéutico”, posteriormente se hace una revisión de cientos de sustancias para hacer la selección del uso específico que se está buscando.

Para realizar la valoración se diseñan modelos de laboratorio que simulan la patología hacia la que va dirigida. A la par de los ensayos biológicos, se efectúa el diseño de fármacos asistido por computadora comparando métodos de síntesis con los que se puedan preparar productos con mayor facilidad de expresar su actividad biológica. Este proceso es cíclico dado que desde los primeros ensayos aparecen relaciones estructura-actividad que permiten identificar grupos funcionales y las propiedades moleculares que favorecen la actividad de las entidades estudiadas. Si al concluir el proceso de optimización aparece un producto con un perfil general que permite pasar a fases posteriores de desarrollo se considera que se ha obtenido un compuesto “líder” [80]. Para realizar la búsqueda de una molécula prototipo se hacen diferentes aproximaciones a partir de la mejora de fármacos ya existentes, haciendo uso de información disponible.

### **Estrategias para el desarrollo y descubrimiento de fármacos.**

La medicina tradicional ha sido una parte fundamental para la salud de los seres humanos a nivel mundial, esta práctica se desarrolla principalmente en las comunidades rurales donde no se tiene acceso a servicios de salud por parte del estado, y aplican su conocimiento de plantas medicinales[81]. En México el nacimiento de la medicina tradicional mexicana es posterior al mestizaje, catalogado como un mosaico de piezas procedentes de diferentes

culturas, que históricamente determinaron el desarrollo de la cultura nacional [81]. Sin embargo, actualmente ha tenido cambios ya que se tienen que afrontar diversos cuestionamientos tales como la seguridad, eficacia y calidad de los preparados herbolarios.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la medicina tradicional como el conjunto de conocimientos, aptitudes y prácticas basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales.

### **Fuentes de obtención de fármacos**

#### A) Fuentes naturales:

La mayoría de los fármacos más comunes son derivados sintéticos, pero en un principio son aislados de la naturaleza (origen vegetal, animal o mineral). Para estudiar la composición y los efectos farmacológicos que causan dichas sustancias en seres vivos, se trasladan al laboratorio y por medio de diversas investigaciones se identifica y caracteriza la molécula o moléculas responsables de dicha actividad. Al estudio de las fuentes naturales para la obtención de fármacos, principalmente plantas, se le llama farmacognosia. Las especies vegetales son objeto de estudio a nivel farmacológico por ser un campo muy extenso. A través de la farmacognosia se han estudiado plantas medicinales que contienen diversas sustancias.

Mediante el estudio de la composición de las sustancias naturales y sus efectos fisiológicos y farmacológicos en los sistemas vivos, los investigadores pueden identificar las

características físicas y químicas específicas del compuesto que produce la respuesta deseada. Al tener identificado el componente, se lleva al laboratorio para su producción a escala, con la ventaja de que ya no presentará los efectos indeseados que la mayoría de las sustancias presentes en la naturaleza pueden tener.

#### B) Síntesis química:

La síntesis química es otra opción para el desarrollo y selección de nuevas moléculas, a partir de la identificación se inicia la investigación. Durante este proceso se evidencia la actividad farmacológica, lo que posteriormente lleva a la evaluación de su seguridad. El uso de la síntesis química sigue siendo una parte fundamental para lograr éxito en todas las fases del descubrimiento y desarrollo de fármacos. Actualmente se han desarrollado nuevos métodos sintéticos como la biocatálisis y la miniaturización de reacciones, que destacan por el ahorro de tiempo y la mejora en la calidad de los productos de investigación farmacéutica[82].

Con el fin de que la industria farmacéutica continúe desarrollando moléculas innovadoras, se ha fusionado la síntesis química con la biosíntesis y se ha aprovechado de formas distintas, como biocatalizadores para transformaciones novedosas y selectivas, así como conjugados a través de una química bio-ortogonal[82]. La aplicación de los nuevos métodos de síntesis química se ha expandido, por lo tanto, ha crecido su reconocimiento dando un cambio a la práctica en el descubrimiento de fármacos.

### C) Modificación molecular:

Una de las estrategias para la obtención de nuevas moléculas con actividad farmacológica es la modificación molecular. Está basada en tener inicialmente una molécula plenamente identificada (prototipo), de actividad biológica conocida de la que sintetizarán y probarán sus derivados homólogos y análogos. Sus ventajas son [83]:

1. Mayor probabilidad de encontrar propiedades farmacológicas parecidas a las del prototipo en los homólogos y análogos que en compuestos elegidos o sintetizados al azar.
2. Posibilidad de obtener productos farmacológicos superiores.
3. Síntesis análoga a la del prototipo, con ahorro de tiempo y dinero.
4. La reunión de los datos puede ayudar a esclarecer la relación estructura-actividad.
5. Empleo de los mismos métodos de ensayo biológico que para el prototipo.

Una molécula prototipo tiene un origen muy variado y tiene actividad en relación con una determinada diana terapéutica. La búsqueda de prototipos se puede realizar utilizando diferentes aproximaciones [79]:

1. La mejora de fármacos existentes.
2. El aprovechamiento de la información biológica ya existente (efectos secundarios, productos industriales, observaciones en animales).
3. Las aproximaciones racionales.
4. El cribado sistemático (extensivo, indiscriminado o de alto rendimiento).
5. Farmacogenómica.

Actualmente es posible desarrollar fármacos cuya diana terapéutica sea una proteína o una actividad biológica determinada de la célula, esto a consecuencia del progreso en el conocimiento de la biología celular y molecular que permitió conocer más a detalle al genoma humano.

#### D) Química combinatoria

La química combinatoria se caracteriza por la generación de una gran variedad de compuestos estructuralmente diversos, a la que se le denomina biblioteca química, a través del enlace sistemático, repetitivo y covalente de varios “bloques”. Al separarse, los compuestos de la biblioteca química se pueden cribar y al mismo tiempo, buscar interacciones individuales con dianas biológicas de interés, posteriormente los compuestos positivos pueden identificarse, ya sea directamente (en bibliotecas direccionables por posición) o mediante decodificación (utilizando medios genéticos o químicos)[84].

El diseño de fármacos asistido por computadora, como la generación de bibliotecas virtuales, el acoplamiento analógico y el cribado *in silico*, se ha convertido en procedimiento estándar en los programas de descubrimiento de fármacos [84].

#### E) Quimioinformática

El uso de métodos computacionales en el campo de la química es relativamente reciente. Sin embargo, el avance tecnológico de los equipos computacionales le han agregado valor al estudio y comprensión de los sistemas químicos. El uso de esta herramienta va desde la creación y administración de bases de datos hasta la simulación de procesos químicos, físicos y biológicos [85].

En 1988 F. K Brown acuñó el término quimioinformática definiéndola como: “*la combinación de aquellos recursos de la información para transformar datos en información y la información en conocimiento con el propósito de tomar mejores y más rápidas decisiones en el área de la identificación y optimización de compuestos líderes*” [86]. Posteriormente se complementó este término de una manera más amplia en donde se considera a la quimioinformática como la aplicación de métodos informáticos para resolver problemas químicos, esta definición contiene múltiples aspectos como la representación, almacenamiento, recolección y análisis de la información química en un sistema informático [87]. Para la identificación de compuestos activos considerados “líderes” y poder implementar un programa de optimización, existen varias estrategias experimentales y/o computacionales, entre las cuales se encuentran el diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC), relaciones cuantitativas estructura-actividad o *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR), Cribado virtual (*virtual screening*), uso de genómica y proteómica, acoplamiento molecular automatizado (*Docking*), simulaciones de dinámica molecular (SDM), entre los principales.

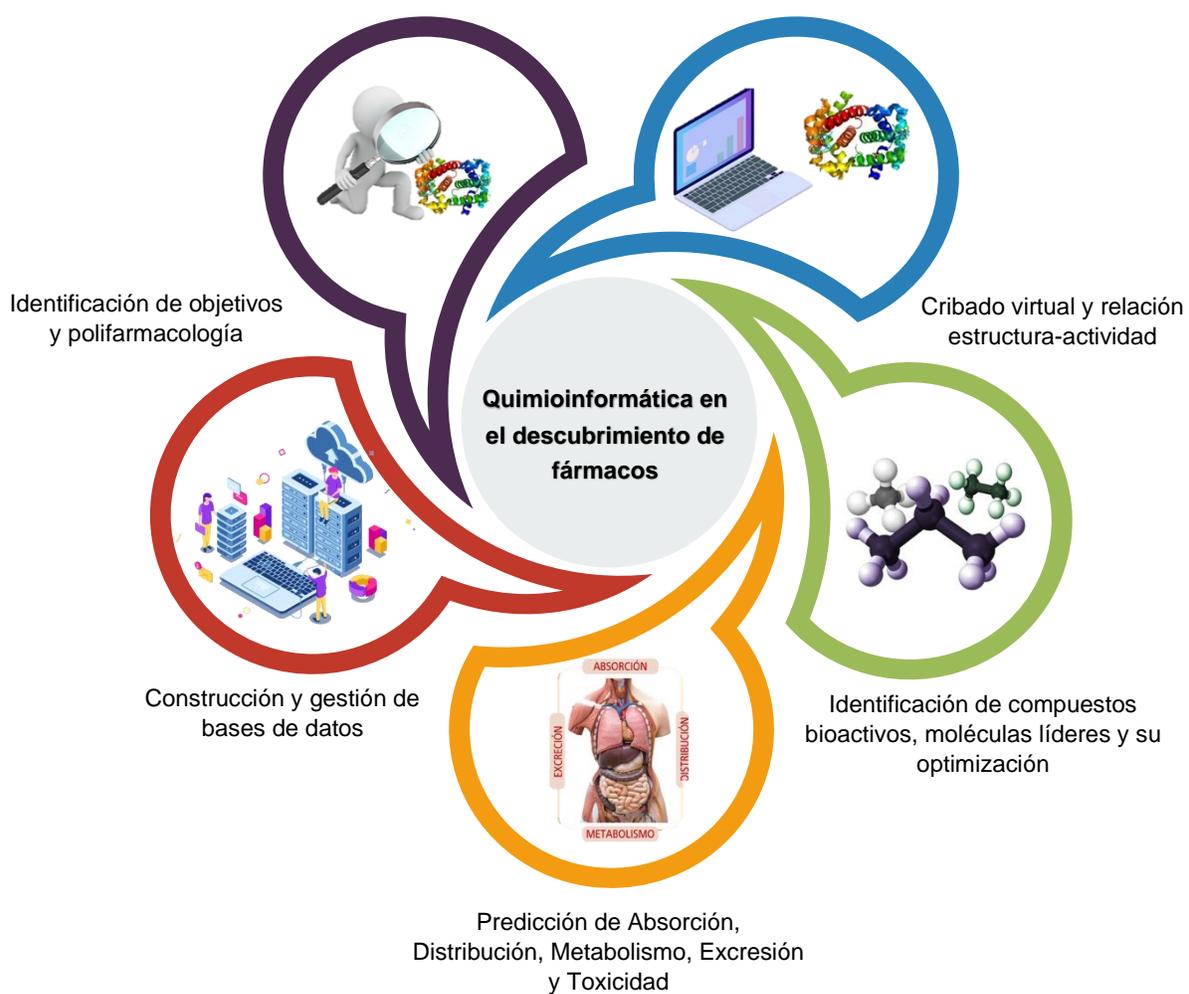
En el diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC) se involucran diversas áreas de investigación, tales como la quimioinformática y el modelado molecular que tienen por objetivo el diseño o identificación de nuevos compuestos, la selección de candidatos y la optimización de compuestos líderes [27], con la finalidad de tener los compuestos con las propiedades deseadas y con menor riesgo. En el método matemático de relaciones cuantitativas estructura-actividad o QSAR, se relaciona la actividad biológica con su estructura, se propone que a partir de una serie de descriptores moleculares se puede predecir el comportamiento de una familia de estructuras, por lo tanto, al realizar cambios en algún

sustituyente en el grupo farmacóforo y/o grupo haptofórico, se pueden modificar propiedades, tales como la solubilidad, la biodisponibilidad o las posibles interacciones.

Actualmente el uso de la genómica y la proteómica es de gran relevancia para el desarrollo de nuevos fármacos, ya que se catalogan como una herramienta para el descubrimiento de nuevos blancos moleculares. Donde moléculas bioactivas puedan ser inhibidores o activadores estas, que conduce a lograr la prevención o el tratamiento de alguna patología relevante. [88]

El acoplamiento molecular automatizado, también llamado *Docking*, es un método computacional utilizado para predecir la interacción de dos moléculas que generan un modelo de unión. En muchas aplicaciones de descubrimiento de fármacos, el acoplamiento se realiza entre una molécula pequeña y una macromolécula, por ejemplo, el acoplamiento de ligandos y proteína. Recientemente, el acoplamiento también se aplica para predecir el modo de unión entre dos macromoléculas (proteína – proteína) [89].

La figura 5, muestra que la quimioinformática se involucra en la mayor parte del proceso para el descubrimiento de nuevos fármacos debido al empleo y análisis de la información obtenida de diversas fuentes y bases de datos que se traduce en conocimiento, que puede ser útil.



**Figura 5.** Importancia de la quimiinformática en el descubrimiento de fármacos. Imagen tomada y adaptada del artículo *Exploring G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) Ligand Space via Cheminformatics Approaches: Impact on Rational Drug Design* [90].

## Acceso a Nuevas Moléculas Bioactivas.

Para tener éxito en el descubrimiento de nuevas moléculas bioactivas, se han desarrollado y validado ensayos de cribado de alta eficiencia (*High Throughput Screening, HTS*) que permiten rastrear quimiotecas de miles o millones de compuestos en un tiempo corto. Algunas de ellas son: PubChem National Library of Medicine (<http://pubchem.ncbi.nih.gov>), Developmental Therapeutic Program (<https://dtp.cancer.gov>), DrugBank (<https://go.drugbank.com/drugs>), Chemical Entities of Biological Interest (<https://www.ebi.ac.uk/chebi/>), Binding Database (<https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp>), PDBbind ([www.pdbbind.org.cn](http://www.pdbbind.org.cn)), Mother of All Databases (<https://www.BindingMOAD.org>), Ligand-Protein Database (<https://www.schrodinger.com/pldb>), ChemMine (<https://chemminetools.ucr.edu>), French National Chemical Library (<https://chimiotheque-nationale.cn.cnr.fr/?lang=en>), ChemIDplus (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>) [91]. Por lo tanto, el cribado de alta eficiencia o detección de alto rendimiento es un proceso clave utilizado en el descubrimiento de fármacos, mediante el cual se pueden identificar los resultados de las quimiotecas de compuestos que pueden convertirse en “líderes”. [92]

Uno de los métodos computacionales más utilizados para el reposicionamiento de fármacos ha sido el cribado virtual (virtual screening), en el cual se logran clasificar las moléculas que tienen mayor probabilidad de ser activas biológicamente. También pueden construirse bases de datos con moléculas con características particulares según convenga a la investigación [93]. En este método se utilizan diferentes pasos de filtrado, que conforme van siendo examinados experimentalmente, el número de compuestos candidatos se reduce.

Estos filtros se aplican de manera secuencial conforme el nivel de complejidad y requerimientos necesarios [94]. Para la búsqueda de nuevos fármacos se eligen moléculas que muestran propiedades farmacológicas por grupos funcionales, estructura, propiedades físicas y químicas (*drug-likeness*), así como farmacocinéticas (Absorción, Distribución, Biotransformación y Excreción) y toxicológicas de interés [91, 94]. Posteriormente se aplican filtros de similitud 2D/3D, utilizados para la selección de estructuras necesarias para la interacción con el blanco molecular en estudio. A continuación, se realiza la búsqueda de un modelo farmacóforo, con el cual se seleccionan compuestos de manera específica según las características estructurales, estéricas y electrónicas deseadas [95]. Por último, se llega a la fase de optimización, momento en el que se aplica el método de acoplamiento molecular (*docking*) anteriormente mencionado, que ayudará en la predicción de los modos de unión que predominan entre un ligando y la macromolécula ya conocida [96].

### **Colaboración Industria-Academia**

En la actualidad para el desarrollo de fármacos se involucran instituciones académicas y de investigación; ya sean públicas o privadas, que participan en las etapas del desarrollo de fármacos con la industria farmacéutica. Con estas asociaciones se logran apoyos a la investigación. La finalidad del vínculo industria-academia es la transferencia de conocimiento y tecnología, estos son importantes para la innovación y por lo tanto poseen relevancia para la economía de un país.

En México, este tipo de vínculo ha sido irregular y limitado debido a la baja generación y disseminación de conocimiento tecnológico. Las principales universidades y

centros públicos de investigación de México se crearon a partir de una perspectiva para impulsar ofertas sin considerar las demandas del sector productivo, creando un desajuste entre la oferta y la demanda de conocimiento en la industria [97].

En los países desarrollados el vínculo industria-academia se considera una herramienta estratégica en el desarrollo de actividades de I+D (Investigación y Desarrollo), en lo que para los países en desarrollo tiene un enfoque hacia la mejora de procesos y productos presentes en proyectos a corto plazo. El éxito obtenido de este vínculo varía entre países, incluso dentro de un mismo país debido principalmente a la capacidad científica y las estrategias de los centros educativos [98].

Una de las principales áreas de interés en las unidades de investigación académica ha sido el reposicionamiento de fármacos ya que con frecuencia se descubren nuevos modos de acción para medicamentos ya aprobados [99]. En los últimos años se ha dado la transición de proyectos de descubrimiento de medicamentos de las principales empresas farmacéuticas a las unidades académicas [100]. Esta transición se ve facilitada gracias a la creciente innovación en las compañías farmacéuticas y derivado de la recesión económica mundial una migración masiva de mano de obra farmacéutica calificada hacia las unidades de investigación, principalmente académicas.

Hace algunos años en Estados Unidos se promovieron dos iniciativas importantes: 1) El Premio de Ciencia Clínica y Traslacional, el cual ayuda a la creación de un ambiente académico integrado para la investigación clínica y la ciencia traslacional, creando recursos para los grupos de investigación. Este programa está estructurado para fomentar la colaboración entre investigadores de diferentes campos científicos [101]; y 2) El programa

de bibliotecas moleculares, que es un conjunto de programas que facilitan el uso de moléculas pequeñas para definir la función de genes, células y organismos en salud y enfermedad. Esta iniciativa posee tres componentes que son la red de centros de selección de bibliotecas moleculares, e iniciativas de quimioinformática que incluyen una base de datos pública (PubChem) e iniciativas de diversidad química, desarrollo de ensayos, entre otros. Todas estas herramientas se encuentran a disposición pública [102].

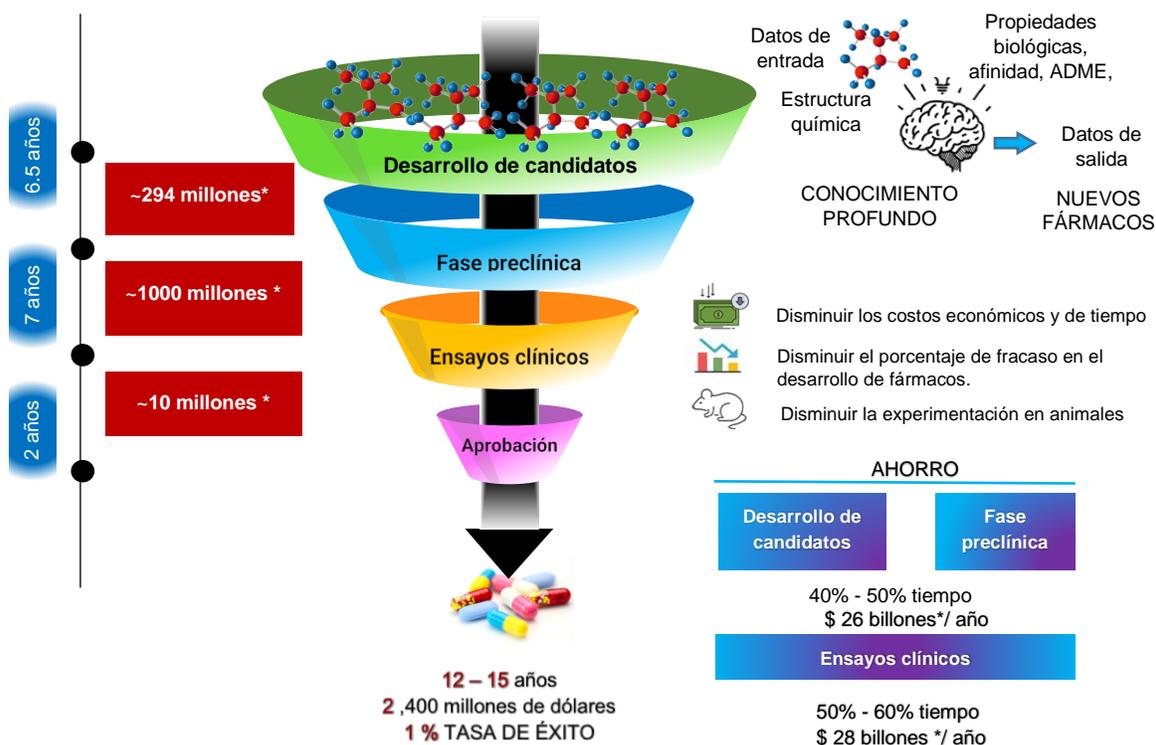
En la búsqueda de nuevos proyectos ha surgido un interés creciente en la reutilización de fármacos. Desde el punto de vista científico, el objetivo de investigación es descubrir nuevas terapias para las necesidades clínicas que aún no se satisfacen, un proceso que parece ser más factible mediante la reutilización de fármacos [5] a comparación del descubrimiento de un nuevo fármaco. Para la reutilización pareciera que los estudios clínicos requeridos son menores, pero se deben realizar ensayos con respecto a la eficacia (por la nueva indicación terapéutica) y también a la seguridad (en el caso de cambio de dosis).

Después de que se han realizado varios proyectos de reutilización de fármacos, se han evidenciado las fortalezas y debilidades de realizar investigaciones de este tipo en un entorno académico. En la investigación académica los estudios suelen dirigirse más a la comprensión de la enfermedad y al buen uso del fármaco, a partir de este conocimiento generado se amplían las posibilidades para su desarrollo. El éxito en el reposicionamiento de fármacos no solo implica la unión de diversas disciplinas básicas y clínicas, también se deben tener en consideración los aspectos legales, económicos y regulatorios [99].

### *Investigación del fármaco*

La investigación clínica es una parte importante en el desarrollo de nuevos fármacos. Para que un nuevo fármaco se evalúe en humanos se realiza la investigación preclínica con la finalidad de comprobar que su consumo será seguro [78]. En Estados Unidos la FDA (Food and Drug Administration) durante varias décadas, ha sido la encargada de la aprobación de fármacos, teniendo como enfoque principal la seguridad y eficacia de estos. Cuando un compuesto satisface las pruebas realizadas durante la investigación preclínica, la agencia regulatoria, ya sea la FDA en Estados Unidos, la EMEA (European Medicines Agency) en la Comunidad Europea; la MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) en Japón o COFEPRIS (Comisión Federal Para la Protección contra Riesgos Sanitarios) en México, llevan a cabo una revisión exhaustiva del expediente que contiene descrita a detalle toda la información y resultados de los estudios, este documento es clave para obtener la aprobación para realizar ensayos clínicos con el nuevo fármaco [103]. De ser aprobado por la agencia regulatoria, le asignan una aplicación, que la FDA denomina IND (Investigational New Drug Application), la cual autoriza que el fármaco pase a ensayos de fase I, II y III en los cuales demostrará que es seguro y eficaz para la afección para el cual fue diseñado, por lo tanto, se podrá enviar una solicitud de nuevo fármaco, denominada NDA (New Drug Application), así mismo, la FDA se encargará de revisar y determinar si puede comercializarse. Aún cuando ya haya sido comercializado, se puede continuar con el monitoreo del comportamiento del fármaco sobre la población que lo consume, lo cual se denomina estudios de fase IV (Farmacovigilancia) [77].

Actualmente, en el proceso de investigación y desarrollo de fármacos se ha incluido la inteligencia artificial (Figura 6). Esta herramienta se destaca por su utilidad en la identificación de la diana terapéutica causante de la enfermedad, el diseño de la molécula que permite conocer anticipadamente las características que deben cumplir las moléculas candidatas, además, interviene en la identificación de fármacos que pueden utilizarse en diferentes patologías, es decir, en el reposicionamiento de fármacos [104].



**Figura 6.** Comparación entre el desarrollo tradicional de fármacos y el uso de Inteligencia Artificial. (\*dólares). Adaptación a la figura del artículo electrónico *La inteligencia artificial en el desarrollo de fármacos* [104].

### ***Investigación preclínica.***

La investigación preclínica es el periodo en el que se comienza a estudiar la actividad biológica del fármaco, pero antes de probarse en seres humanos se realizan ensayos en organismos vivos (*in vivo*) y en células o tejidos (*in vitro*) y que serán la base para para obtener la autorización de la investigación clínica por la entidad reguladora [76].

El uso de modelos animales es principalmente para determinar los siguientes parámetros [76, 77]:

- a) Evaluación toxicológica, en la cual se realizan pruebas como
  - Toxicidad aguda (efecto de dosis única, que se evalúa generalmente en dos especies mamíferas).
  - Toxicidad subaguda y crónica (efecto de dosis múltiples durante tiempos prolongados, evaluada como mínimo en dos especies de mamíferos y ambos sexos, entre los más empleados están ratas, ratones y perros).
  - Genotoxicidad (pueden ser *in vitro* empleando bacterias como *S. typhimurium* o *E. coli* e *in vivo* empleando roedores)
  - Toxicidad reproductiva (se llevan a cabo en mamíferos).
  - Dosis letal mínima y Dosis letal media (DL<sub>50</sub>)
- b) Seguridad del fármaco, probando dosis equivalentes a las que se administrarán en humanos.
- c) Farmacodinamia (mecanismo de acción y la relación entre los niveles plasmáticos del fármaco y la respuesta clínica)

- d) Farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y excreción, además de posibles interacciones fármaco-fármaco).

Este proceso tiene una duración aproximada de entre 3 y 5 años.

### ***Investigación clínica***

La investigación preclínica responde a preguntas básicas sobre la seguridad de un fármaco, pero estos no sustituyen los estudios sobre cómo es que interactúa en el cuerpo humano. Los ensayos clínicos tienen un plan de estudio específico, también llamado protocolo, el cual es desarrollado por investigadores o por el fabricante que a su vez revisan la información previa sobre el fármaco y a partir de ello se derivan los objetivos de la investigación [105]. Los estudios clínicos se realizan a partir de las Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practice, GCP) que tienen como objetivo principal la protección del paciente.

Las Buenas Prácticas Clínicas tienen su origen en los 10 principios básicos de la investigación humana nombrado Código Nuremberg, formulado después de la segunda Guerra Mundial en respuesta a los experimentos nazis en seres humanos [106] y posteriormente, se amplió a nivel mundial dándole el nombre de Declaración de Helsinki. En el año de 1979, surge el Informe Belmont, en el cual explica el principio del consentimiento informado, que es de carácter obligatorio en los ensayos clínicos, al ser firmado debe incluir una explicación clara del propósito, duración, riesgos y beneficios, que la participación es voluntaria, grado de confidencialidad y resolución de dudas que se llegaran a presentar [107].

El proceso de los ensayos clínicos se realiza en apego a las guías internacionales publicadas por la Conferencia Internacional de Armonización (*ICH, International Conference on*

*Harmonization*) en las que se logra un acuerdo sobre las buenas prácticas clínicas. Estas guías contienen políticas, principios y procedimientos de calidad ética y científica internacional que sirven para normar y regular los estudios clínicos, haciendo que se cumplan con seguridad y que los datos recabados tengan credibilidad [108].

Incluir participantes que cumplen con características específicas, permitirá cumplir con los objetivos que señale el estudio y que es parte fundamental de todo protocolo de investigación por que a partir de la selección apropiada se tendrán resultados confiables. Los criterios de selección son los que especifican las características que deben poseer los participantes, los cuales son [109]:

- I. Criterios de inclusión. Características particulares que debe tener el sujeto de estudio, por ejemplo, edad, sexo, tipo específico de enfermedad, estadio de la enfermedad, etc.
- II. Criterios de exclusión. Características o condiciones presentes en el participante y que pueden interferir o modificar los resultados, frecuentemente están relacionados con la presencia de comorbilidades, gravedad de la enfermedad, etnia o embarazo.
- III. Criterios de eliminación. Se refiere a las características que pueden presentarse en el desarrollo de la investigación, es decir, sucesos que pueden ocurrir después de iniciar la investigación y haber seleccionado a los participantes, por ejemplo, ausencia de participantes en el tiempo que dura el estudio (por diversas causas como muerte o elección de no seguir participando) por lo tanto no se considerarán al finalizar.

### ***Fases de estudio clínico de un nuevo fármaco.***

Estos estudios se han dividido en cuatro fases clínicas: I, II, III, IV (Figura 7) que son diseñadas individualmente, teniendo en común la eficacia y la seguridad.

#### ***Estudios de Fase I***

Los ensayos de fase I, también conocidos como farmacología clínica, representan la primera etapa en la que el fármaco en investigación se administra en humanos. En esta fase, se evalúa la seguridad, efectos dañinos, la tolerabilidad en donde se establecen los límites probables de valores de dosis clínicas seguras basándose en los datos obtenidos en la experimentación con modelos animales, y la farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y excreción) [103, 105]. Generalmente el número de participantes es reducido (de 20 a 80), conformado por voluntarios sanos. Sin embargo, en ocasiones se realizan pruebas en voluntarios enfermos ya que se tiene considerado que exista toxicidad del fármaco en estudio, por ejemplo, con agentes antineoplásicos [78, 105]. La duración suele ser corta, desde algunos meses hasta 2 años. En la fase I las pruebas no son ciegas, es decir tanto los sujetos en estudio como los investigadores conocen el fármaco que se está administrando [103]. Conforme avanza la investigación en esta fase, se obtiene información temprana de su efectividad, también se podrá comenzar a determinar la mejor vía de administración del fármaco en la cual se minimicen los riesgos y se maximicen los beneficios. Aproximadamente el 70% de los fármacos pasan a la siguiente fase [105].

#### ***Estudios de Fase II***

Al obtener resultados positivos de la seguridad del fármaco en la fase I, la investigación se lleva a la fase II también denominada ensayos terapéuticos exploratorios. En esta etapa, los

estudios se llevan a cabo con un grupo reducido de pacientes, es decir, voluntarios que presentan el padecimiento para el cual fue diseñado un fármaco y que fueron elegidos bajo criterios de selección rigurosos. El principal objetivo es establecer su eficacia a través de la relación dosis-respuesta, definir la dosis mínima efectiva, la dosis máxima tolerada y los posibles efectos adversos [110]. Habitualmente en esta etapa se diseñan estudios ciegos, en donde el paciente desconoce el tratamiento que recibe, además de este grupo, se incluye otro al que se le administra el fármaco de referencia, mejor conocido como control positivo [103]. La duración de este tipo de ensayo varía de 2 a 5 años y aproximadamente un 33% de los medicamentos pasan a la siguiente fase, ya que la fase II se considera una de las más importantes en la evaluación y desarrollo de un nuevo fármaco.

### ***Estudios de Fase III***

Con base en los resultados de las fases previas, en donde se demuestra la seguridad y eficacia, se decide la continuación o suspensión de la investigación. Si continúa, ahora se pueden realizar los ensayos de fase III, que también se les conoce como terapéutico confirmatorio, de eficacia comparativa o ensayo fundamental [77]. Generalmente, los ensayos de esta fase son de gran dimensión, ya que el número de participantes puede llegar hasta los 3000, razón por la cual un mismo ensayo se puede desarrollar en distintos lugares incluso en diferentes países, lo que se cataloga como multicéntrico [78], por este y otros motivos, estos estudios poseen un grado de dificultad mayor al igual que la inversión económica y llegan a tener una duración en promedio de 5 años y ocasiones se extiende hasta 10 años. Este tipo de ensayos se diseñan para evitar o disminuir errores por sesgo, por lo tanto, se hace asignación aleatoria en grupos de estudio en donde se administra el fármaco en evaluación o el placebo (cuando

la eficacia es objeto de estudio) o el tratamiento similar (cuando se quiera estudiar la efectividad), de esta manera se asegura que los grupos sean comparables y homogéneos [78, 111]. Otra característica de esta fase es que son estudios de doble ciego, es decir, que ni los participantes ni el personal investigador saben quién pertenece al grupo control y quien al experimental. Aproximadamente del 25-30 % de los fármacos pasa a la siguiente fase.

#### *Estudios de Fase IV*

Al término de la fase III ya con datos obtenidos de los ensayos y con evidencia de que el fármaco demuestra seguridad y eficacia, el patrocinador o laboratorio farmacéutico encargado, genera la solicitud NDA para nuevos fármacos, en las agencias regulatorias de cada país, las cuales son las encargadas de otorgar y aprobar dicha solicitud. Por lo tanto, requiere la información completa del fármaco en donde incluirá las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, farmacodinámicas, controles de calidad y los resultados obtenidos en los estudios preclínicos y clínicos [110], acompañados del etiquetado e inserto que se incluirá una vez que salga a la venta con el propósito de informar al público sobre la utilización de este nuevo fármaco [103, 105].

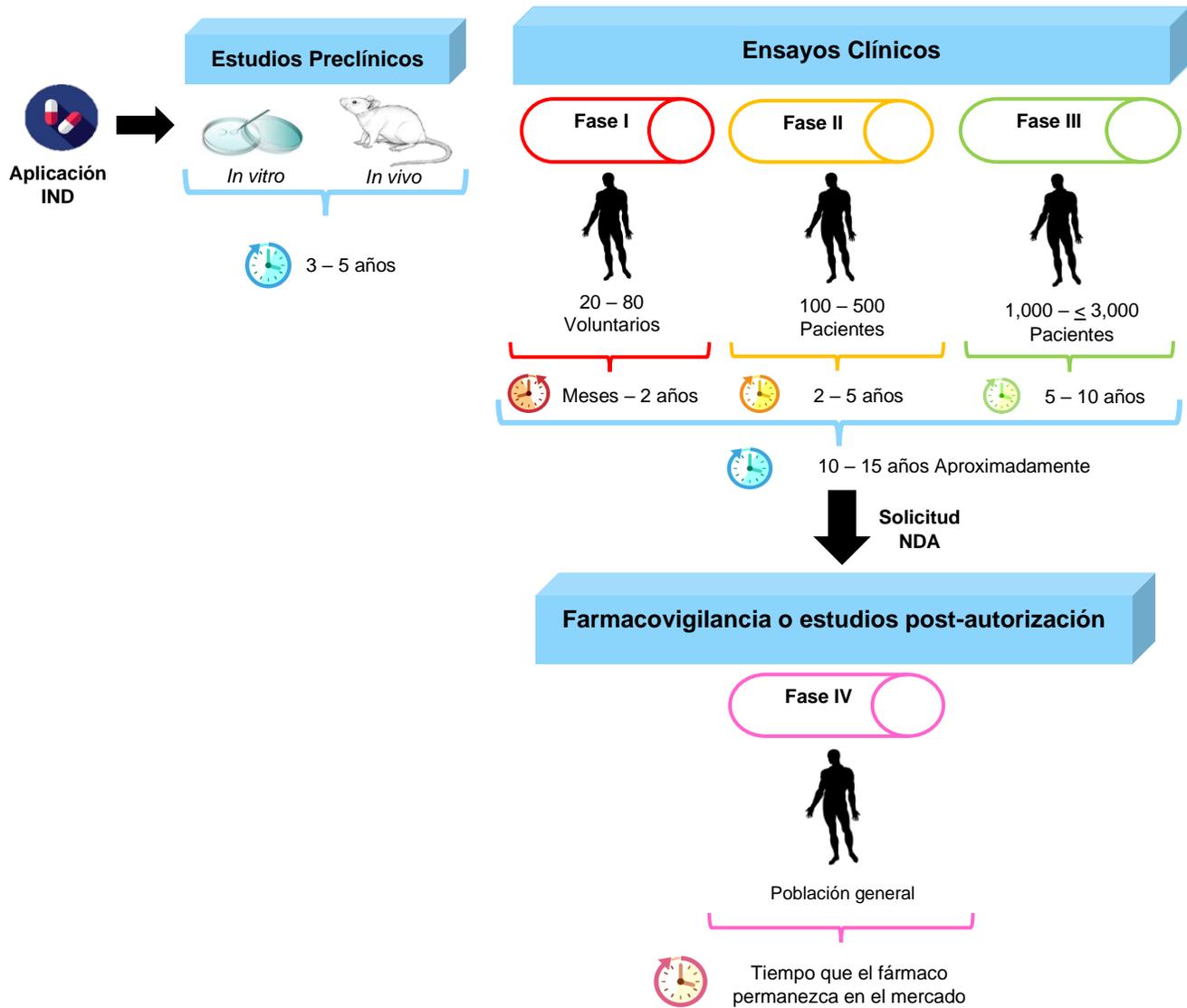
La revisión de un NDA tiene una duración de aproximadamente 1 año y permitirá a los revisores mediante auditorías comprobar que la información presentada ante las agencias regulatorias es verídica [112]. Una vez que se aprueba la comercialización, se inicia y mantiene la fase IV, denominada estudios de uso terapéutico o de post-comercialización, que incluyen estudios de farmacoeconomía en los cuales se analiza la relación costo-beneficio. Por lo tanto, se entiende que el monitoreo no termina al momento de ser comercializado y

que se vigila continuamente la seguridad del fármaco en condiciones reales de uso y que quizás no fueron contempladas en las diferentes fases de estudio.

La Farmacoeconomía es la aplicación de la economía al área de la salud, que se enfoca principalmente a la evaluación económica de los medicamentos. Este tipo de análisis permite conocer la relación costo/efectividad de las alternativas farmacológicas disponibles en el mercado para el tratamiento de diversas enfermedades, que ayudarán a decidir qué medicamentos se emplearán de forma rutinaria en la práctica médica [113].

Las principales razones por las que se llevan a cabo los estudios de fase IV son para lograr la identificación de las reacciones adversas menos comunes, evaluaciones sobre el costo y efectividad del fármaco [77], efectos secundarios a largo plazo en un mayor número de pacientes, efecto del fármaco sobre una patología en particular y efectos que se presentan en pacientes con condiciones que se excluyeron en los estudios de las fases anteriores [78]. Por ejemplo, las contraindicaciones que pueden clasificarse como absolutas y relativas; las absolutas se definen como un evento o sustancia que puede ocasionar una situación potencialmente mortal y por lo tanto, debe evitarse; las relativas se refieren a las que se deben manejar con cautela cuando se utilizan fármacos de manera simultánea [114].

Los resultados que se obtienen en estos ensayos son de utilidad para garantizar, o reforzar la seguridad del fármaco que ha sido aprobado. La información que se recopila durante esta fase es necesario presentarla ante la agencia regulatoria según corresponda y esta, tiene el deber y responsabilidad de asegurar que el nuevo fármaco es seguro y eficaz en el uso clínico cotidiano, lográndolo a través de la farmacovigilancia mediante la cual se limitará el uso del nuevo fármaco o retirarlo definitivamente del mercado [103].



**Figura 7.** Representación de las etapas de investigación de un nuevo fármaco, en la cual se indica el número de individuos involucrados en cada etapa y el tiempo de duración de cada una de ellas. IND: Investigational New Drug Application (Solicitud de Investigación de nuevo fármaco); NDA: New Drug Application (Solicitud de nuevo fármaco).

## Enfermedades actuales de importancia mundial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en el año 2016 alrededor de 56.4 millones de muertes que se registran en todo el mundo, cerca del 54% fueron a causa de alguno de los 10 padecimientos con más prevalencia que se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Principales causas de muerte en 2016. Estimaciones de Salud Global 2016: Muertes por causa, edad, sexo, por país y por región. Ginebra OMS (Fecha de actualización mayo 2018) [115].**

No.	Causa	Nº. estimado de muertes (en millones)	Porcentaje total de muertes.
1	Cardiopatía isquémica	15.2	49.7
2	Afección cerebrovascular		
3	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	9.8
4	Infecciones de las vías respiratorias inferiores	3	9.8
5	Enfermedad de alzheimer y otras	2	6.5
6	Cánceres de tráquea, bronquios o pulmón	1.7	5.6
7	Diabetes mellitus	1.6	5.2
8	Accidentes de tráfico	1.4	4.6
9	Enfermedades diarreicas	1.4	4.6
10	Tuberculosis	1.3	4.2
<b>TOTAL</b>		30.6 millones (54% de muertes)	

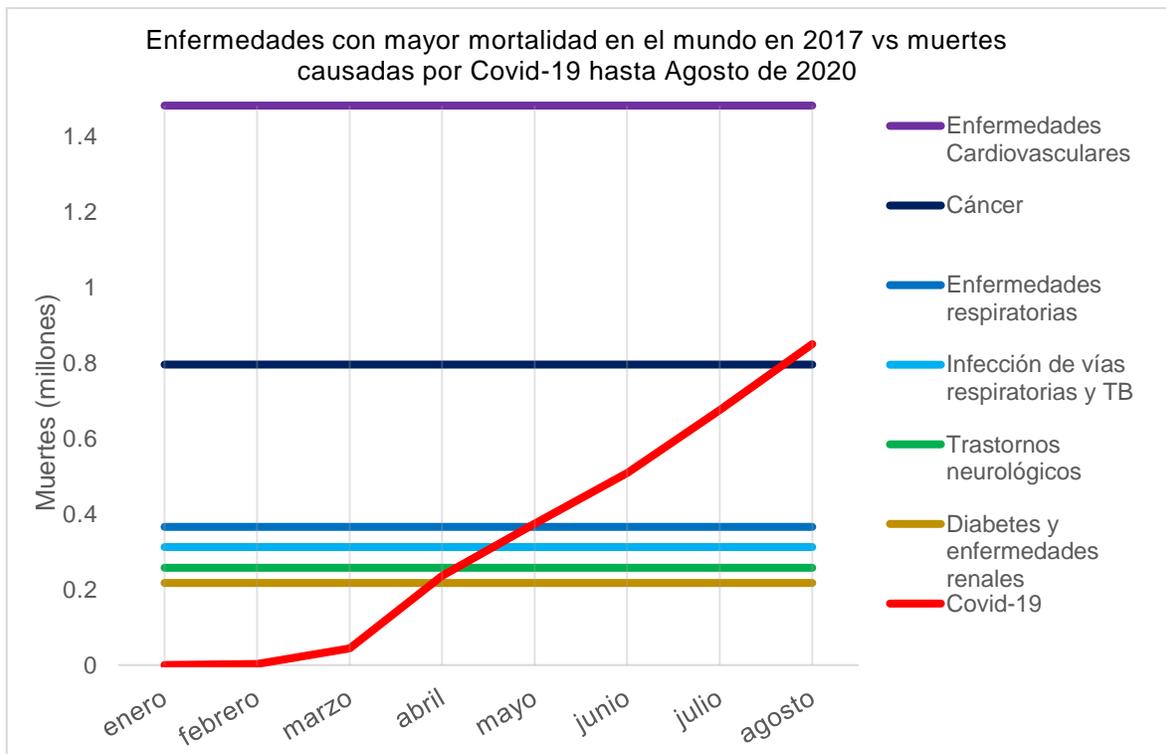
En el año 2017 el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud (IHME por sus siglas en inglés) institución dedicada a la investigación de la salud de la población que proporciona mediciones rigurosas y comparables sobre los problemas de salud más importantes en el mundo que evalúa las estrategias utilizadas para abordarlos, reportó las enfermedades con más decesos en el mundo.

Los reportes de la OMS y del IHME podrían tener una variación para registrar las causas de muerte del año 2020 ocasionadas por el surgimiento de la nueva enfermedad COVID-19 ocasionada por el virus SARS-CoV-2 que comenzó a propagarse en la ciudad de Wuhan, China el 31 de diciembre del 2019, que hasta el momento ha dejado alrededor de 112 millones de contagios y 2.5 millones de muertes en todo el mundo (Feb-2021) [116].

**Tabla 4. Comparación de las enfermedades con más incidencia de muerte reportadas por el IHME [117] en el año 2017 y los decesos que provoca el virus SARS-CoV-2 en 7 días (reporte del 14 al 21 de agosto del 2020) [116], con estas cifras se coloca en el octavo lugar de esta categoría en muertes diarias y por semana.**

	<b>Causa</b>	<b>Número de muertes (en millones)</b>	<b>Número de muertes diarias.</b>	<b>Número de muertes por semana</b>
<b>1</b>	Enfermedades cardiovasculares	17,790,948	48,742	341,196
<b>2</b>	Cáncer	9,556,244	26,181	183,170
<b>3</b>	Enfermedades respiratorias	3,914,196	10,724	75,067
<b>4</b>	Infección de vías respiratorias y tuberculosis	3,752,337	10,280	71,963
<b>5</b>	Trastornos neurológicos	3,094,164	8,477	59,340
<b>6</b>	Diabetes y enfermedades renales	2,611,199	7,154	50,078
<b>7</b>	Enfermedades digestivas	2,377,684	6,514	45,599
<b>8</b>	<b>COVID-19</b>	<b>*850,535</b>	<b>5,668</b>	<b>45,346</b>
<b>9</b>	Maternas y neonatales	1,977,409	5,418	37,923
<b>10</b>	Lesiones no intencionales	1,804,869	4,945	34,614
<b>11</b>	Infecciones entéricas	1,765,992	4,838	33,868
<b>*Muertes registradas hasta el 31 de agosto del 2020.</b>				

Se observa en la Figura 8 que, a finales del mes de marzo y principios de abril, la Covid-19 superó en número de muertes promedio causadas por la diabetes en 2017, ya en el mes de agosto se sitúa como la segunda causa de muerte en el mundo en 2020, dejando atrás el número de casos de fallecimiento por cáncer registrados.



**Figura 8.** Gráfica comparativa entre los decesos contabilizados desde el inicio de Covid-19 en enero de 2020 (acumulados) y el promedio de muertes causadas al mes por algunas de las enfermedades con más incidencia en el mundo en 2017. Aproximadamente cada mes morían 1,482,579 por enfermedades cardiovasculares; 796,354 a causa de diferentes tipos de cáncer; 326,183 por enfermedades respiratorias; 312,695 por infecciones de vías respiratorias y tuberculosis; 257,847 por trastornos neurológicos; 217,600 por diabetes y enfermedades renales; 198,140 por enfermedades digestivas; 164,784 de causas maternas y neonatales, 150,406 por lesiones no intencionales y 147,166 por enfermedades entéricas.

Contar con este tipo de datos estadísticos es de importancia, ya que de esta manera se tiene registro de las enfermedades que afectan a la población. Además, a partir de las cifras obtenidas se puede saber qué tan eficaz es el sistema de salud de las regiones evaluadas y por

lo tanto los resultados ayudarán a las autoridades sanitarias a tomar decisiones, planear, implementar acciones y a la creación de campañas de prevención con la finalidad de disminuir la incidencia de el o los padecimientos que se presenten en cada población para que en el futuro se tenga una mejor calidad de vida de la población.

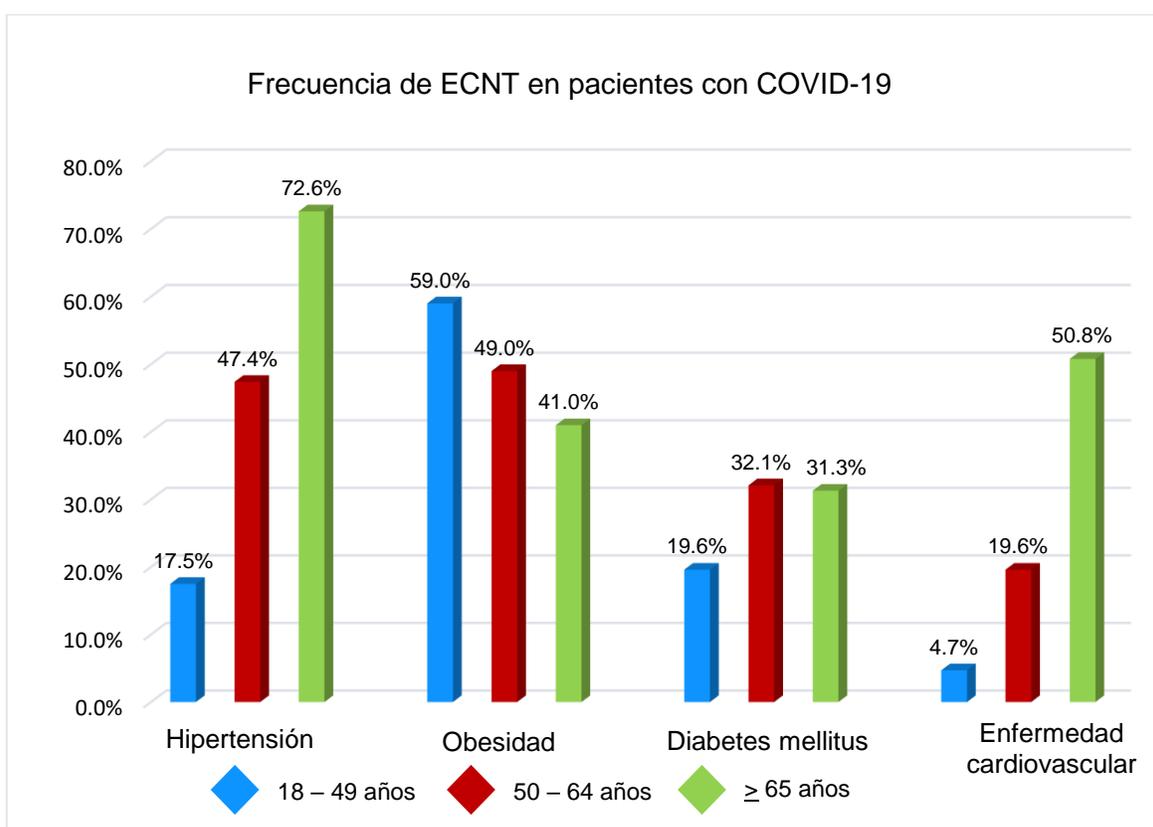
En años recientes las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) han significado un reto para los sistemas de salud a nivel mundial, principalmente porque las cifras de estos padecimientos incrementan cada año y se presentan a más temprana edad[118]. Uno de los objetivos de la Agenda de Salud Sostenible para las Américas 2018-2030 señala que es prioridad reducir la carga de ECNT, entre las que se encuentran enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, obesidad, diabetes, entre otras. Para resolver esta problemática, se proponen lograrlo mediante la promoción de la salud, reducción de riesgos, prevención, tratamiento y vigilancia de dichas enfermedades y sus factores de riesgo[119].

La aparición de la nueva enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, contribuye en el aumento de la mortalidad (hasta 10 veces mayor) en pacientes con ECNT por considerarlas como factores de riesgo para contraer la enfermedad, principalmente en personas mayores de 60 años [120, 121].

En el informe semanal de morbilidad y mortalidad (MMWR, por sus siglas en inglés) emitido por los Centros de control y Prevención de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), registró las tasas de hospitalización asociadas a COVID-19, las cuales se agruparon por edades y se observó que el porcentaje más alto de pacientes era mayor de 50 años, además

padecían de enfermedades concomitantes como hipertensión, obesidad, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular [122].

En la Figura 9 se observan datos obtenidos en el mes de marzo del 2020 y reflejan que los adultos mayores tienen tasas más elevadas de hospitalización asociada a COVID-19 y la mayoría de ellos padece una afección médica subyacente, siendo la hipertensión, obesidad, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular las más recurrentes.



**Figura 9.** Frecuencia de enfermedades crónicas en pacientes con COVID-19 según la edad. (Datos obtenidos de [122] de la Tabla *Underlying conditions and symptoms among adults aged ≥18 years with coronavirus disease 2019 (COVID-19)–associated hospitalizations — COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020*).

A lo largo de la introducción hemos visto que, en la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos, el proceso puede demorar al menos 10 años y con inversiones de millones de dólares. Menos de la mitad de las moléculas que inician el proceso de desarrollo de nuevo fármacos llegan a tener éxito ya que su seguridad y eficacia no demuestran ser adecuadas para su uso en humanos.

Debido a las dificultades en el desarrollo tradicional de un fármaco, se han planteado nuevas estrategias para enfrentar esta problemática. Una de ellas es el reposicionamiento de fármacos, que está basado principalmente en la utilización de fármacos ya existentes para nuevas indicaciones terapéuticas. El caso más conocido de reposicionamiento en todo el mundo es el de sildenafil (Viagra), dicho descubrimiento fue por casualidad, derivado del efecto secundario que causaba este fármaco.

La investigación en el reposicionamiento de fármacos va en aumento debido al potencial de información que se tiene por el uso de nuevas tecnologías como la inteligencia artificial y los métodos computacionales. Actualmente, se está dirigiendo hacia el tratamiento de las enfermedades poco conocidas o que aún no tienen un tratamiento, utilizando principalmente fármacos que ya han sido autorizados por entidades reguladoras, esto debido a que dichos fármacos ya cuentan con pruebas de seguridad y toxicidad.

A través de esta información se dará conocer la importancia del reposicionamiento de fármacos y los beneficios que tiene en la investigación e industria farmacéutica, así como en la búsqueda de nuevos tratamientos para enfermedades poco conocidas con ayuda de herramientas cada vez eficientes y avanzadas científica y tecnológicamente.

## **Objetivo**

Realizar una revisión bibliográfica enfocada en el reposicionamiento de fármacos, incluyendo métodos y herramientas actuales que amplían la probabilidad de colocar al fármaco para una nueva indicación, así mismo, se analizarán algunos fármacos comerciales que han sido reposicionados.

## **Objetivos particulares**

1. Identificar las enfermedades principales que afectan a la población a nivel mundial.
2. Revisar el proceso de desarrollo de nuevos fármacos.
3. Conocer los diferentes enfoques utilizados para realizar reposicionamiento de fármacos.
4. Analizar casos de éxito de reposicionamiento de fármacos.

## Ejemplos de reposicionamiento de fármacos

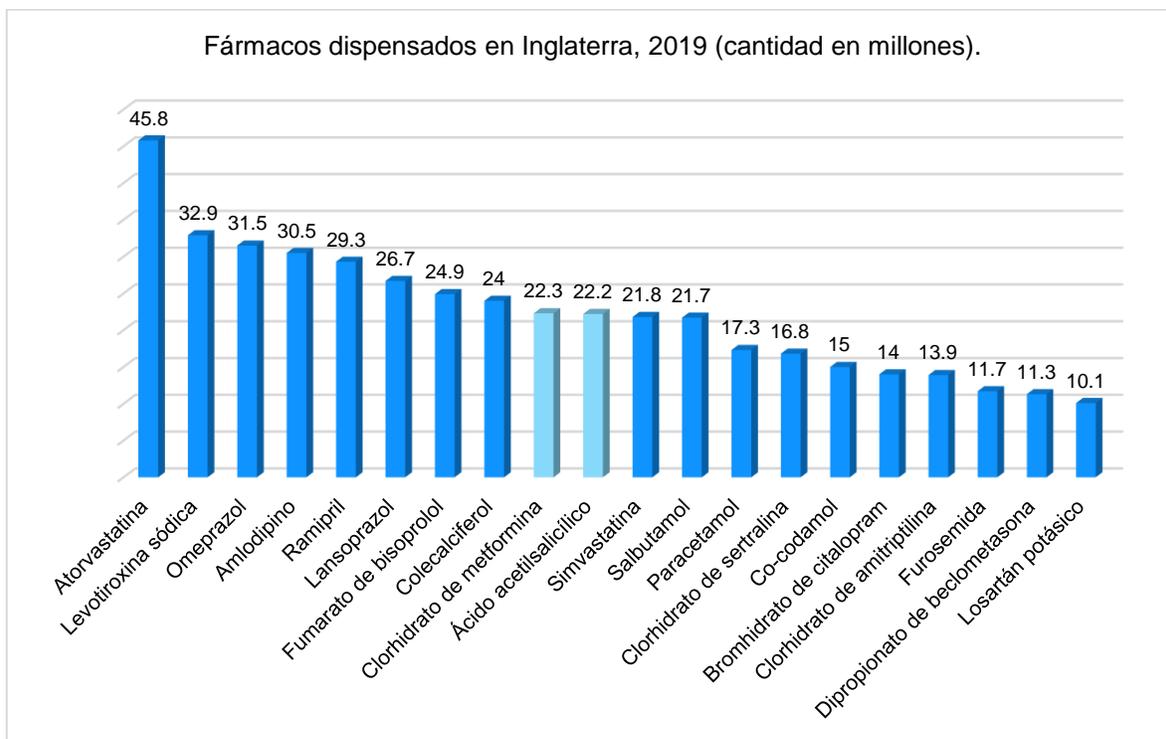
A partir de la información de la sección anterior obtenida a través del sitio web oficial de la Organización Mundial de la Salud, en este trabajo se decidió hacer una investigación exhaustiva sobre los siguientes fármacos, a los que se les ha dado una nueva indicación terapéutica a la originalmente descrita y que son actualmente utilizados para el tratamiento de algunas de las enfermedades con más incidencia de mortalidad a nivel mundial.

1. Ácido Acetilsalicílico
2. Sildenafil
3. Metformina

Con el objetivo de tener una visión amplia sobre el consumo de los tres fármacos, ácido acetilsalicílico (Aspirina), sildenafil (Viagra) y metformina (Dabex) se consultaron registros estadísticos de la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica (AHRQ, por sus siglas en inglés) y la base de datos ClinCalc, los cuales se muestran a continuación a través de siguientes gráficas. Los datos mostrados corresponden a países desarrollados (Inglaterra y Estados Unidos), ya que es donde se cuenta con este tipo de información.

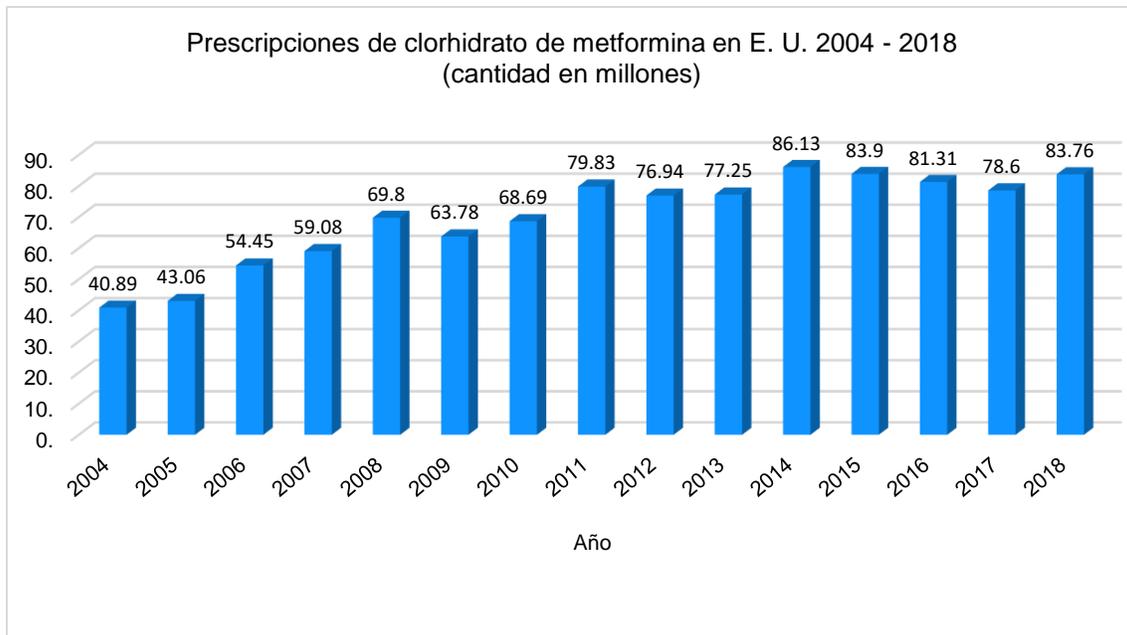
En la Figura 10, se observa que la metformina y el ácido acetilsalicílico se encuentran entre los diez fármacos con más prescripción en Inglaterra, estas cifras sirven como indicador de los problemas de salud que afectan a la población en estudio. El uso de la metformina (Dabex) está asociado principalmente a la diabetes mellitus tipo 2 y el ácido acetilsalicílico (Aspirina) que pertenece al grupo de fármacos de libre venta (también llamados OTC “over-

*the counter*”) es utilizada principalmente como analgésico y antiplaquetario, uso encontrado recientemente.



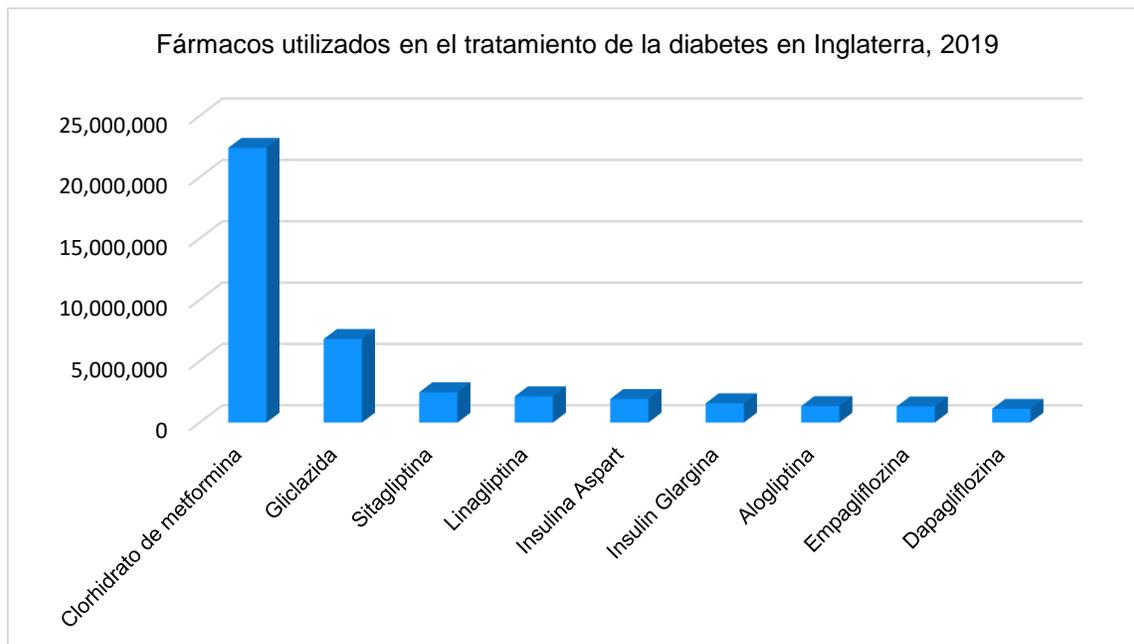
**Figura 10.** Principales fármacos que se dispensaron en Inglaterra en 2019.

Por otro lado, en la Figura 11 observamos las prescripciones de metformina en Estados Unidos en los últimos 15 años; es notable que a partir del año 2014 se duplicó el número de prescripciones en comparación con las existentes en el año 2004. Desde el aumento a casi 80 millones en el año 2011, la tendencia no ha disminuido, lo que demuestra que existen más personas con riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 o bien, ya la han desarrollado.



**Figura 11.** Número de prescripciones de clorhidrato de metformina en Estados Unidos de 2004 a 2018.

Analizando ahora las diferentes opciones de medicamentos antidiabéticos en Inglaterra, en la Figura 12 se observa que la metformina es el tratamiento con más prescripciones.



**Figura 12.** Fármacos más utilizados en el tratamiento de la diabetes en Inglaterra en 2019.

La razón principal por la cual la metformina se mantiene en el primer lugar de preferencia mostrada en la gráfica es que en la Sociedad de Diabetes Estadounidense (ADA, *American Diabetes Association*), en la Sociedad de Diabetes Europea (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) y en la guía de la Federación Internacional de Diabetes, se le ha considerado como fármaco de primera línea para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia, por su seguridad demostrada, beneficios y bajo costo.

Otro de los fármacos analizados es el sildenafil (Viagra) que, desde su descubrimiento, ha sido de los fármacos más conocidos en el mundo, sobre todo por su uso en la disfunción eréctil [123-126]. Los datos de comercialización disponibles por parte de la farmacéutica Pfizer® indican que en los últimos años han disminuido sus ventas, lo cual es atribuido a que la protección de la patente expiró en el año 2012, año en que se observa un desplome en sus ventas. Lo anterior no significa que dejó de prescribirse el sildenafil, si no que entraron al mercado otros fabricantes que ya pueden comercializar versiones genéricas de este fármaco.

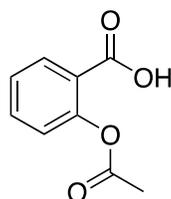
La Figura 13, muestra las ventas en millones de dólares que reporta la farmacéutica por la venta de sildenafil (Viagra®), donde podemos observar la recuperación económica de la inversión realizada para un fármaco que se puede considerar de reposicionamiento.



**Figura 13.** Ingresos derivados de la comercialización del fármaco sildenafil (Viagra) de la compañía farmacéutica Pfizer a nivel mundial de 2003 a 2019 (en millones de dólares)

## Ácido Acetilsalicílico

Desde hace tiempo el ácido acetilsalicílico ha sido uno de los fármacos más utilizados en la medicina, disponible en el mercado con diferentes nombres comerciales como por ejemplo la Aspirina®, nombre acuñado por los laboratorios Bayer. Además de su uso inicial como analgésico y antipirético, se ha utilizado comúnmente en dosis bajas para la prevención de eventos cardiovasculares (ECV) [127]. La Aspirina® es el prototipo de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), perteneciente a la familia de los salicilatos que tienen en común al ácido salicílico como principio activo. Su estructura está compuesta de un anillo de benceno, un radical hidroxilo y un carboxilo, en donde este último se transforma en un grupo acetilo por esterificación [128]. El nombre asignado por IUPAC es ácido 2-acetiloxibenzoico [129].



**Figura 14.** Estructura química del ácido acetil salicílico

### Historia

El uso de este fármaco y sus derivados tiene antecedentes antiguos, se habla de que Hipócrates precursor de la medicina actual, en el siglo V A.C. encontró que el extracto de la corteza del sauce blanco poseía propiedades analgésicas y antipiréticas [130]. En el siglo XVIII Edmund Stone, un reverendo originario de Chipping-Norton en Oxfordshire, Inglaterra, confirmó que en aquella corteza con sabor amargo se encontraba la cura para los malestares de la fiebre [131]. En 1820, el farmacéutico Suizo Johan S. F. Pagenstecher

extrajo de las hojas de la planta *Spirea ulmaria* L. conocida como *reina de los prados*, una sustancia que aliviaba el dolor, por lo que, en 1835 el químico alemán Karl Jacob Lowing, elabora un ácido que provenía del extracto de dicha planta a la que llamó “spisaure”, sustancia que más tarde sería conocida como ácido salicílico, cuya estructura molecular fue descubierta por Karl Fiedrich Gerhardt [131].

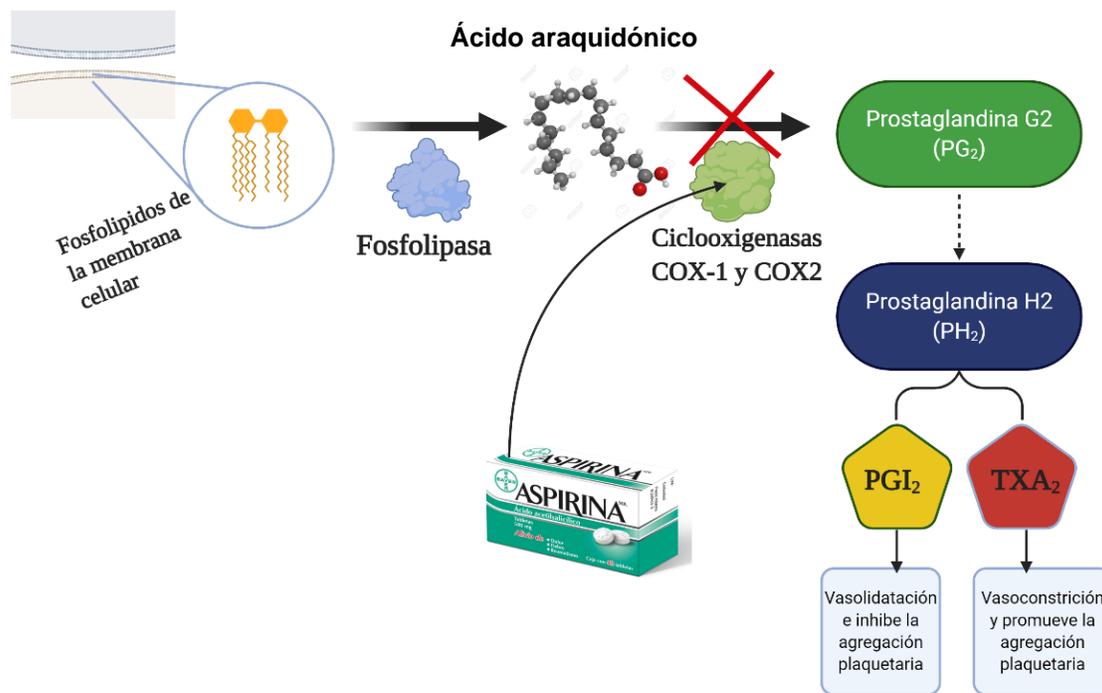
Años más tarde Félix Hoffmann, químico investigador de la casa alemana Bayer, recomendó a su padre que padecía de artritis tomar ácido salicílico, pero al hacerlo desarrolló gastritis. Hoffmann a partir de este evento, comenzó a idear una forma para que dicho compuesto no pasara por un proceso de acetilación, entonces creó un compuesto de ácido salicílico y ácido acético, por lo tanto, por primera vez se había sintetizado ácido acetilsalicílico (AAS) de manera efectiva.

A pesar de este gran hallazgo en Bayer no se prestó una gran atención en aquel momento, pero más tarde, el químico Dresser demostró la utilidad de este fármaco y finalmente se le dio el nombre comercial de Aspirina®, como actualmente se le conoce; nombre compuesto por la “a” de acetyl, “spir” procedente de *Spirea*, familia a la que pertenece la planta, e “ina” que completa el nombre [131, 132]. La Aspirina® fue un gran descubrimiento, pero no fue hasta la década de los setenta cuando John Vane (Premio Nobel en 1982) y Salvador Moncada descubrieron su mecanismo de acción [133, 134].

### **Mecanismo de acción**

El ácido acetilsalicílico actúa inhibiendo irreversiblemente la actividad de las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa COX-1 y COX-2, que actúan sobre el ácido araquidónico en la vía de síntesis de Prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Esta prostaglandina es un precursor del Tromboxano

A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) que actúa induciendo la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, además de que COX-1 inhibe su producción, mientras que la Prostaciclina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) inhibe la agregación plaquetaria e induce la vasodilatación y es inhibido por COX-2. A dosis bajas se puede inducir la inhibición completa de COX-1, inhibiendo así la producción de Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), mientras que a dosis mayores será la inhibición de COX-2 (Figura 15) [135].



**Figura 15.** En esta figura se muestra parte de la generación de los metabolitos del ácido araquidónico y cómo interviene el ácido acetilsalicílico sobre los principales objetivos moleculares del fármaco que son COX-1 y COX-2, que a su vez, tiene un efecto de peroxidación sobre el ácido araquidónico formando la prostaglandina G<sub>2</sub> (PG<sub>2</sub>), que se reduce a la forma de prostaglandina H<sub>2</sub> (PH<sub>2</sub>) que es más estable y es precursor directo de la prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) y Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) los cuales tienen efectos opuestos sobre la función plaquetaria y la trombosis.

## **Farmacocinética**

Tras su administración por vía oral, el ácido acetilsalicílico se absorbe de manera rápida en el estómago y en la porción superior del intestino delgado. Su biotransformación ocurre, principalmente por hidrólisis en el tracto gastrointestinal, en hígado y en sangre, para finalmente biotransformarse en ácido salicílico [131]. Se ha demostrado que la vida media de la Aspirina® en el torrente sanguíneo es de 13 a 19 minutos y al momento de su ingreso en este, la Aspirina® se somete a una hidrólisis enzimática (por medio de colinesterasas) que produce acetato y ácido salicílico. La principal ruta de biotransformación es a través de su producto hidrolizado de ácido salicílico. El ácido salicílico se excreta de la circulación a través de los riñones [127].

## **Usos clínicos**

El AAS (de liberación inmediata), se indica para el alivio del dolor, fiebre e inflamación principalmente asociados al resfriado común, dolor de cuello y espalda, dismenorrea, dolor de cabeza, dolor de dientes, esguinces, fracturas, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis y otras lesiones; también se usa para aliviar el dolor sintomático después de procedimientos quirúrgicos y dentales [136].

Otras indicaciones en las que se indica el AAS son debido a su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria, las cuales incluyen[137, 138]:

- Reducción del riesgo de muerte cardiovascular en casos sospechosos de infarto al miocardio.
- Reducción de riesgo de un primer infarto al miocardio no mortal.

- Reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad en caso de angina inestable y en aquellos que han tenido un infarto de miocardio previo.
- Reducción del riesgo de ataques isquémicos transitorios y como prevención del infarto cerebral aterotrombótico (en combinación con otros tratamientos).
- Disminución en la adhesión de plaquetas, ayudando a prevenir ataques isquémicos transitorios.
- Se utiliza en pacientes sometidos a hemodiálisis con una cánula arteriovenosa que es insertada para prevenir la trombosis en el sitio de inserción.

La fórmula de liberación prolongada se toma para disminuir la incidencia de mortalidad e infarto al miocardio en personas diagnosticadas con enfermedad coronaria crónica, incluidos los pacientes con infarto al miocardio previo o angina crónica. Además, la fórmula de liberación prolongada se usa para disminuir el riesgo de muerte y episodios recurrentes de accidente cerebrovascular en pacientes con antecedentes de este o ataque isquémico transitorio (AIT) [139].

## Dosis empleadas

En México, actualmente se comercializan varios tipos de Aspirina®

Tabla 5. Presentaciones de Aspirina® que se comercializan en México.		
Nombre	Dosis (mg)	Indicación
<b>Aspirina® Regular</b>	500	Utilizado como terapia para el dolor, fiebre y antiinflamatorio
<b>Aspirina® Efervescente</b>	500	
<b>Aspirina® Advance</b>	500	Utilizado como terapia para el dolor, fiebre y antiinflamatorio. *Contiene micropartículas de ASS, actúa con mayor rapidez.
<b>Aspirina® Junior</b>	100	Para niños menores de 14 años. Utilizado como terapia para el dolor, fiebre y antiinflamatorio.
<b>Aspirina® Protect</b>	100	Al ser un inhibidor de agregación plaquetaria, reduce el riesgo de infarto agudo al miocardio, accidentes cerebrovasculares, angina de pecho y trombosis en personas que presentan factores de riesgo.
<b>Cafi Aspirina®</b>	500 (ASS) / 30 Cafeína	Alivia dolores severos que en combinación con cafeína incrementa el efecto analgésico
<b>Cafi Aspirina® Forte</b>	650 (ASS) / 65 Cafeína	Alivia dolores severos y migraña

## Contraindicaciones

Presenta contraindicaciones absolutas y relativas, las cuales son: Absolutas: úlcera péptica activa, alergia y/o intolerancia a la Aspirina®, trastornos hemorrágicos hereditarios, trombocitopenia, antecedentes de hemorragias gastrointestinales recientes, antecedentes recientes de hemorragias intracraneales, insuficiencia renal y enfermedad hepática

grave[137]. Las relativas que presenta son: edad menor de 21 años (mayor riesgo de síndrome de Reye), uso concurrente de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos e hipertensión mal controlada (riesgo de hemorragia intracraneal) [137].

### **Farmacoeconomía**

Se han realizado diversos estudios de costo/efectividad de Aspirina®, en donde principalmente se evalúa la adherencia al tratamiento y los riesgos que se derivan al omitir la terapia. Para llevar a cabo un estudio costo/efectividad se desarrollan modelos de Markov, que se utilizan para examinar diversos escenarios que involucran transiciones entre varios estados de salud durante un periodo de tiempo en que los pacientes pueden experimentar múltiples eventos posibles [140]. Por ejemplo, el uso de la Aspirina® como terapia para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte a nivel mundial y como consecuencia representa un gasto en el sector de la salud. Algunos estudios han examinado las implicaciones económicas de la Aspirina® en el sistema de salud de Estados Unidos y demuestran que esta es rentable para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en comparación con otros medicamentos antiplaquetarios [141]. Como resultado, utilizando el modelo de Markov, se han obtenido datos como la calidad de vida ajustada en años, costos y la relación incremental de costo/efectividad [142].

En los reportes anuales de Bayer, se encuentran registradas las cifras de la venta de Aspirina® por regiones de todo el mundo. En el año 2016 Bayer registra que en los Estados Unidos de América y América Latina hubo aumento en ventas del analgésico. Sin embargo, en la región de Europa disminuyó la demanda debido a una temporada fría débil, en aquel

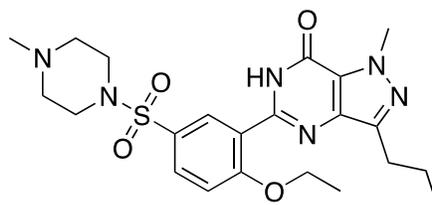
año las ventas fueron de 1001 millones de euros. En 2017, se registró un desempeño comercial positivo principalmente en Norte América, Europa, Medio Oriente y África, la cifra de ventas fue de 1043 millones de euros. Como resultado de interrupciones temporales en el suministro de este fármaco, en 2018 tuvo una caída en ventas de 1.5% (Descendido a 957 millones de euros). La cifra perteneciente al año 2019 no se encuentra registrada específicamente para Aspirina®, únicamente se menciona que las ventas disminuyeron en Norte América debido a una menor demanda y por el contrario en América Latina hubo crecimiento, que se relaciona con el aumento de precios [143].

A más de 120 años de su descubrimiento Aspirina® sigue siendo el producto más icónico de Bayer, con tal éxito que crearon su propia línea de productos, además se convirtió en el fármaco más popular del mundo; viajó en un botiquín hacía la Luna en la misión espacial del Apollo 11; Sir John Vane fue galardonado con el premio Nobel por el descubrimiento de las propiedades antiinflamatorias del ácido acetilsalicílico; en 1991 se registra en el libro de los récord Guinness como el fármaco más vendido en el mundo [144].

## Sildenafil

El citrato de sildenafil se sintetizó en la década de 1980. Originalmente este medicamento se diseñó para el tratamiento de la angina de pecho y durante los ensayos clínicos parecía no ser de utilidad para dicho padecimiento, pero en poco tiempo, lo que parecía ser un fracaso farmacológico se transformó en un caso de éxito, este fármaco parecía tener eficacia para el tratamiento de la disfunción eréctil. Desde su comercialización hasta la actualidad, el Sildenafil se ha utilizado como el tratamiento farmacológico de primera elección para la disfunción eréctil, siendo prescrito a millones de hombres en todo el mundo [145].

Se trata de una pirazolopirimidina que contiene piperazina (anillo de seis miembros con cuatro carbonos y dos nitrógenos en posiciones opuestas), una sulfonamida (compuesta de azufre, oxígeno y nitrógeno), un sustituyente propilo y uno metilo. Su función es vasodilatadora e inhibidora de la 3',5'- GMP- fosfodiesterasa cíclica. El nombre asignado por IUPAC para sildenafil es 5- [2-etoxi-5- (4-metilpiperazin-1-il) sulfonilfenil] -1-metil-3-propil-6H-pirazolo [4,3-d] pirimidin-7-ona [146].



**Figura 16.** Estructura química del sildenafil

## Historia

En la década de 1980, los laboratorios Pfizer ubicados en Sandwich, Reino Unido, crearon un programa de investigación de afecciones cardiovasculares. Durante esa misma década

también se hacían avances para el tratamiento de la disfunción eréctil. Sin embargo, se tenían efectos secundarios [126]. Anteriormente para tratar la disfunción eréctil se utilizaban inyecciones que se aplicaban directamente en el pene, estas observaciones provenían del Dr. Giles Brindley neurofisiólogo británico que en 1983 utilizó fármacos relajantes del musculo liso, primero con fenoxibenzamina, trabajo que publicó en el British Journal of Psychiatry [147], posteriormente continuo su investigación utilizando fentolamina, timoxamina, verapamilo, papaverina y naftidrofurilo [123].

En 1986, se seleccionó como objeto de estudio el desarrollo de un inhibidor selectivo de la enzima PDE5 (fosfodiesterasa tipo 5) presente en el musculo liso del sistema vascular, que se encarga de catalizar exclusivamente la descomposición del GMPc. Finalmente se demostró que el compuesto llamado UK-92,480 ahora conocido como Sildenafil, tenía buena potencia y excelente selectividad sobre las PDEs 1-4. Al haber obtenido estos resultados satisfactorios, en 1989 Sildenafil es seleccionado para seguir con su desarrollo y someterlo a ensayos clínicos [126, 148]

A partir de las investigaciones del Dr. Giles Brindley, varios investigadores comenzaron con el estudio de la fisiología de la erección teniendo como referencia que las inyecciones que se aplicaban tenían un efecto vasodilatador. Entre los años 1991 y 1992 tres grupos de investigadores: Jacob Raifer y Louis Ignarro [149, 150], Noel Kim, Iñigo Saenz de Tejada e Irwin Goldstein [151] y Arthur Burnett y Solomon Snyder [152], encontraron a la molécula responsable de causar una erección y esta era el gas Óxido Nítrico (NO, por sus siglas en inglés), por tal motivo en 1992 la revista Science lo nombró como la “Molécula del año” [123, 153].

A principios de la década de 1990 se comenzaron los estudios clínicos y en 1991 se realizó el primer estudio en voluntarios sanos a los que se les administró una sola dosis. En 1992 se llevaron a cabo varios estudios en los cuales se dieron dosis múltiples, en estos ensayos se investigaba la farmacocinética, la farmacodinamia y la tolerancia del Sildenafil [126]. Al analizar los resultados finalmente este compuesto no parecía ser un tratamiento efectivo para la angina de pecho, pero sorprendentemente algunos de los voluntarios reportaron tener erecciones hecho que en un principio no tuvo mayor relevancia, ya que este reporte se hacía días después de la administración.

En 1993 se toma la decisión de realizar estudios con Sildenafil, ya que se observaba que la erección era un efecto secundario en común que se había presentado durante los estudios de fase I, teniendo como antecedente de que el Óxido Nítrico (NO) era un mediador clave de los efectos que conducen a una erección. Después de pasar por varios ensayos clínicos y haber expuesto a varias decenas de voluntarios se demostró la eficacia del Sildenafil, esta no solamente funcionó en poblaciones de sujetos sanos, sino también en pacientes con disfunción eréctil que conjuntamente presentaban otros padecimientos como la diabetes mellitus [124, 154] o enfermedad cardiovascular [111] y que se sabe que causan disfunción eréctil.

La compañía farmacéutica Pfizer presenta en 1998 los expedientes para su registro ante la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*), la cual se aprobó en ese mismo año para el tratamiento de la disfunción eréctil con el nombre de Viagra® [126]. En este mismo año Louis Ignarro, Robert Furchgott y Ferid Murad

recibieron el premio Nobel de Medicina y Fisiología por su investigación del Óxido Nítrico como molécula de señalización en el sistema cardiovascular [155].

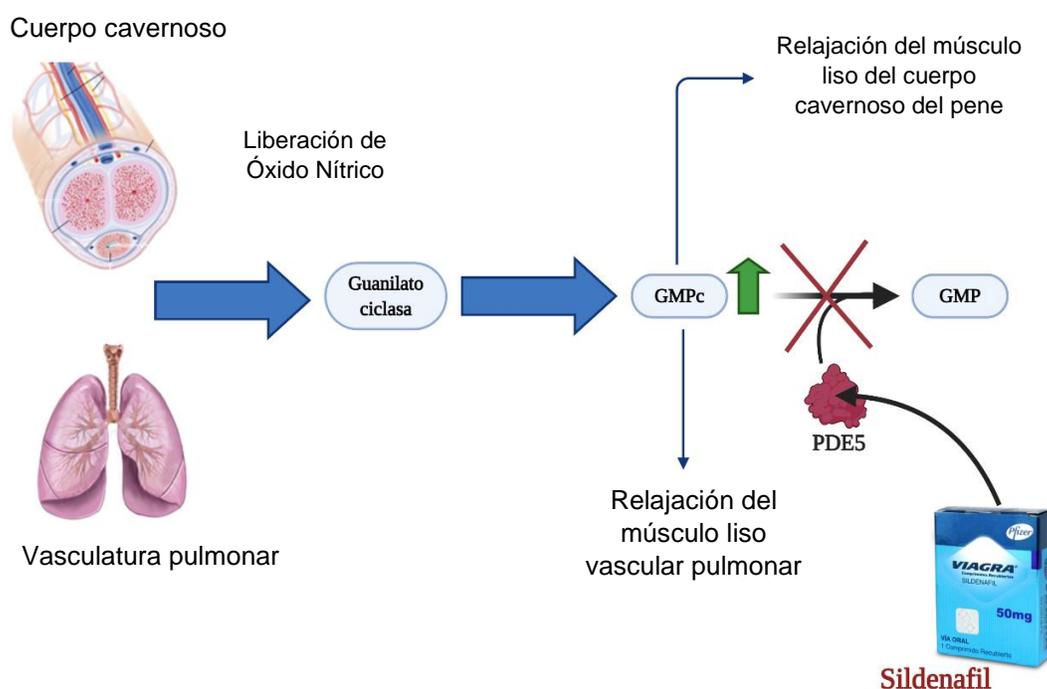
Posteriormente, entre los años 1998 y 2000 se observaba que a nivel pulmonar existía una regulación positiva de la expresión del gen PDE5 [156]. Teniendo como antecedente que el Sildenafil actuaba como un inhibidor de dicha enzima, ahora el enfoque de las investigaciones se orientaba hacia los padecimientos vasculares pulmonares, lo que llevó a realizar estudios en los que se demostró que disminuía la presión arterial pulmonar en la mayoría de los pacientes. En 2005 se aprueba por la FDA y la EMA como tratamiento para HAP (hipertensión arterial pulmonar) con el nombre de Revatio® [126, 157], para este padecimiento la dosis administrada es de 20 mg, que es menor en comparación con el tratamiento para la disfunción eréctil, en la que las dosis son de 50 mg y 100 mg [158, 159].

### **Mecanismo de acción.**

El mecanismo fisiológico de la erección se relaciona con la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso del pene durante la estimulación sexual, que se encarga de activar la enzima guanilato ciclasa que promueve el aumento en los niveles de GMPc (guanosinmonofosfato cíclico) lo que produce la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso del pene, permitiendo así la entrada de sangre [145]. El Sildenafil es un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), responsable de la degradación de GMPc en el cuerpo cavernoso. Sildenafil no tiene un efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso, pero aumenta el efecto relajante del NO en dicho tejido. Durante la estimulación sexual, se encuentra activada la vía NO/GMPc; la inhibición de la PDE5 por el Sildenafil

provoca un aumento en los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso. Por lo tanto, para que el Sildenafil produzca el efecto deseado es necesaria la estimulación sexual [159, 160].

La enzima PDE5 no solamente se encuentra presente en los cuerpos cavernosos del pene, también se encuentra en la vasculatura pulmonar en donde es responsable de la degradación de GMPc, por lo tanto, aumenta la GMPc dentro de las células del musculo liso vascular pulmonar que produce la relajación, esto ayudará a los pacientes con HAP (hipertensión arterial pulmonar) ya que este efecto conduce a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar y en menor grado a la vasodilatación en circulación sistémica (Figura 17) [157, 158, 161].



**Figura 17.** Mecanismo de acción del Sildenafil, se esquematiza el efecto que tiene sildenafil en el aumento de GMPc en el musculo liso, tanto a nivel pulmonar como a nivel del cuerpo cavernoso del pene.

## **Farmacocinética**

El Sildenafil tiene una absorción rápida, al administrarse por vía oral en un estado de ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (media de 60 minutos) post-dosis, presenta una biodisponibilidad oral del 41% (rango del 25 al 63%) [159]. Cuando Sildenafil se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye. Junto con su metabolito principal N-desmetil-Sildenafil, se unen a proteínas plasmáticas aproximadamente en 96%, con un volumen de distribución de 105 L. Su biotransformación predominantemente es a través de las isoenzimas microsomales hepáticas, principalmente CYP3A4 y CYP2C9 en menor medida. El metabolito principal circulante resulta de la N-metilación del Sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a Sildenafil. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente del 40% de las observadas para Sildenafil. El metabolito N-desmetilo continua desmetabolizandose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas [159, 162].

## **Usos clínicos**

Sildenafil tiene dos indicaciones principales:

- Tratamiento para la disfunción eréctil [111, 123, 124, 159, 160, 163].
- Tratamiento de la hipertensión pulmonar [126, 161, 162, 164, 165].

Ambas indicaciones fueron aprobadas por la FDA y EMA. En Estados Unidos y Canadá se indica para pacientes adultos con síntomas funcionales de clase II y III, dicha clasificación la formuló la New York Heart Association (NYHA) y que posteriormente la OMS adaptó

para la hipertensión arterial pulmonar, hace referencia al modo en el que aparecen los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar y se agravan durante la actividad, al comenzar y en reposo en su grado más avanzado [166]. La clase II describe la presencia de síntomas tales como falta de aire, fatiga y dolor de pecho en actividades cotidianas; la clase III describe los síntomas al mínimo esfuerzo, se observa una marcada limitación por mínima que sea la actividad puede llegar hasta el desmayo [166].

Para la EMA, Sildenafil contiene indicaciones para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1-17 años con hipertensión arterial pulmonar [158].

### **Dosis empleadas**

Las dosis empleadas son:

- Disfunción eréctil (Viagra<sup>®</sup>): Tabletas 50 mg y 100 mg. Se recomienda su administración de 30 minutos a 4 horas antes de la actividad sexual una vez al día [160].
- Hipertensión arterial pulmonar (Revatio<sup>®</sup>): Tabletas de 20 mg [157, 158], dosis recomendada tres veces al día en un intervalo de 4 a 6 horas; inyectable 10 mg/12.5 mL y suspensión oral 10 mg/ml[157].

### **Contraindicaciones**

Está contraindicado en pacientes que tengan hipersensibilidad al principio activo. Por su efecto conocido sobre la vía óxido nítrico/GMPc, se ha demostrado que Sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos, por tal motivo está contraindicada la administración

concomitante de Sildenafil con los donadores de óxido nítrico (por ejemplo, nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas. Siendo Sildenafil un inhibidor de la PDE5, al administrarse en combinación con estimuladores de la guanilato-ciclasa puede potenciar los efectos hipotensores [157-160].

- No usarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir).
- No se recomienda su administración en pacientes con insuficiencia hepática grave, con antecedentes de ictus o infarto al miocardio reciente y con hipotensión grave (presión sanguínea <90/50 mmHg) al inicio, ya que no se han realizado estudios para comprobar su seguridad

### **Farmacoeconomía**

Se han llevado a cabo estudios de costo efectividad, en su mayoría utilizan el modelo de Markov por medio del cual se estiman los costos y los años de vida ajustados por calidad. Para Sildenafil, utilizado como terapia para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP), se han realizado estudios comparativos con fármacos que de igual manera se prescriben para el tratamiento de dicho padecimiento tales como el bosentán, ambrisentan, riociguat y tadalafil [167]; en otras investigaciones se han realizado ensayos aleatorios controlados en donde se compara a Sildenafil con epoprostenol, iloprost, bosentan y sitaxentan [168] para observar eficacia clínica y rentabilidad del tratamiento. Las poblaciones utilizadas en este tipo de ensayos son pacientes de clase funcional II y III, clasificación dada por la OMS que describe los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar. Al analizar los

resultados de estos ensayos el Sildenafil resulta ser la terapia menos costosa y más efectiva [167, 169]

Por otra parte, Sildenafil utilizado como tratamiento para disfunción eréctil, se ha estimado en varios estudios realizados en diferentes países, que es la opción que indica un perfil más favorable de costo-efectividad en comparación con otras opciones prescritas para este padecimiento, incluyendo tadalafil y vardenafil. Estos ensayos también se han llevado a cabo en pacientes que tienen alguna comorbilidad como la diabetes, lesión en la médula espinal e hipertensión[170, 171].

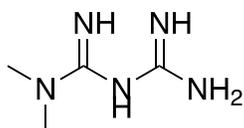
Poco después de su comercialización en 1998, el éxito de Viagra fue tan grande que, en los primeros meses de venta, ya existían millones de recetas con ingresos que superaban los mil millones de dólares al año [172] cifras que se mantuvieron por 20 años. A través de los años Viagra ha tenido una influencia cultural en varios países, convirtiéndose en símbolo de masculinidad y vigor [173]. Viagra se encuentra entre los fármacos más vendidos de Pfizer, fue este el que hizo mundialmente conocida a esta farmacéutica.

En los últimos registros que se dieron a conocer de la farmacéutica Pfizer en 2019, la venta de Viagra (sildenafil) ha ido disminuyendo. En el año 2017 sus ventas mundiales fueron de un poco más de 1200 millones de dólares, para el año siguiente la venta disminuyó en aproximadamente la mitad, alrededor de 600 millones de dólares y en 2019 nuevamente volvió a disminuir, cifra que llegó a los 497 millones de dólares. La caída en ventas se debe a la pérdida definitiva de la patente del sildenafil [174].

## Metformina

Los inicios de la metformina se dieron hace más de un siglo con el uso de la medicina tradicional, a través de la planta *Galega officinalis* principalmente conocida en Europa, que posteriormente se descubrió que contenía guanidina, la cual disminuía la concentración de glucosa en la sangre [175]. Actualmente, la metformina está considerada como un agente antihiper glucémico por lo tanto, reduce la concentración de glucosa en la sangre, por esta razón se convirtió en el fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes tipo 2, enfermedad que a nivel mundial se ha convertido en un problema de salud pública. A los pacientes que presentan este padecimiento se les recomienda modificar su estilo de vida, la cual incluye una alimentación balanceada y actividad física. En años más recientes se han descubierto algunas otras aplicaciones de la metformina en otros padecimientos tales como en el síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico.

La metformina es una molécula hidrófila, plana, monoprotonada y con pH neutro. Pertenece al grupo de las biguanidas, posee dos moléculas acopladas de guanidina y dos sustituyentes metilo no polares [175, 176]. El nombre asignado por IUPAC para la metformina es clorhidrato de 1-carbamimidamido-N, N-dimetilmetanimidamida [176].



**Figura 18.** Estructura química de la metformina

## Historia

Como muchos otros fármacos, la metformina tiene ascendencia a partir de una especie vegetal llamada *Galega officinalis*, aunque no fue extraída directamente de dicha planta, si se encuentra relacionada con su componente principal que es la guanidina [175]. *Galega officinalis* comenzó a utilizarse en Europa en la época medieval y que posteriormente en el año 1772 John Hill recomendó para el tratamiento de sed y micción frecuente [175]. Entre los años 1840 y 1860 Adolph Strecker identifica y sintetiza la guanidina, este descubrimiento fue de gran ayuda para Bernhard Rathke que en 1879 logra la unión de dos guanidinas que forman una biguanida. A partir del desarrollo de dichas investigaciones en 1922 Werner y Bell logran sintetizar la metformina. Años más tarde, en 1929 se informa que a pesar de reducir los niveles de glucosa en sangre las monoguanidinas, diguanidinas y algunas metilbiguanidas mostraban toxicidad, pero entre ellas la metformina mostraba un efecto tóxico menor, esta condición provocó que el desarrollo de las biguanidas para el tratamiento de la diabetes se detuviera [175].

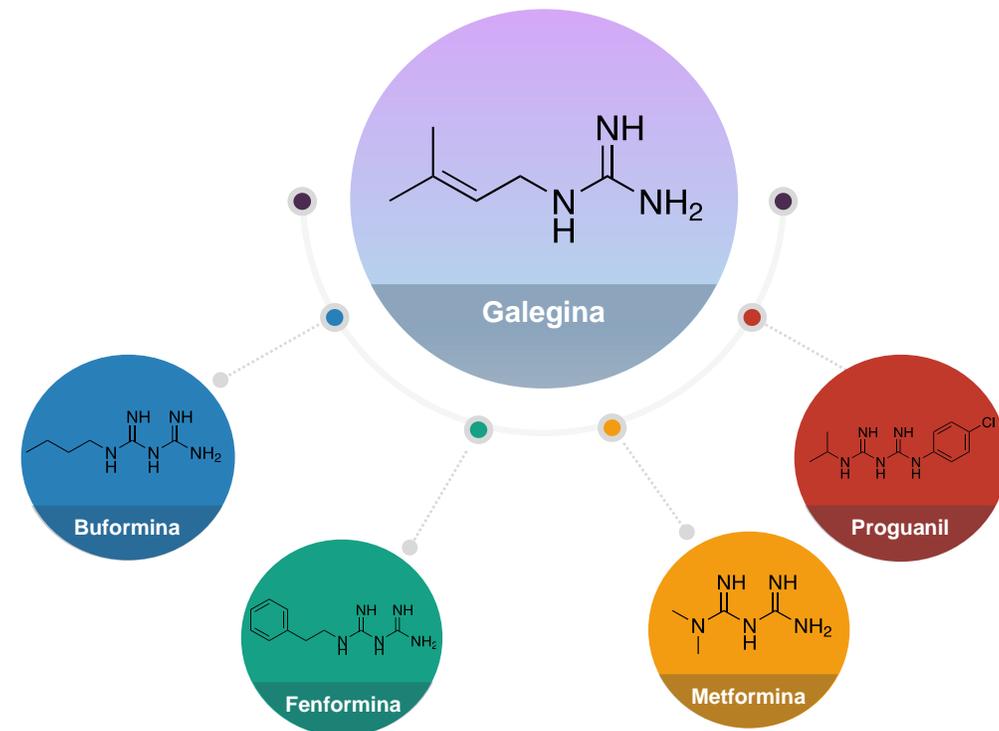
El nombre de metformina volvió a surgir a mediados de la década de 1940 ya que en aquellos años se investigaba sobre agentes antipalúdicos provenientes de guanidina, el resultado de estas investigaciones fue Paludrina (proguanil), del cual se observó en estudios con animales que había una disminución de glucosa en sangre, por tal motivo, en la búsqueda de otros antipalúdicos proguanil se modificó a metformina [175, 177]

En 1949, después de realizar pruebas de actividad antipalúdica, se encontró que la metformina podía tratar un brote de influenza local, lo que dio como resultado usar al clorhidrato de metformina como agente antigripal, el cual nombraron como flumamina, que

a su vez disminuía la concentración de glucosa en sangre de los pacientes que se encontraban en tratamiento [175]. A mediados de la de cada de 1950 un médico francés de nombre Jean Sterne, que años atrás había sido parte de las investigaciones con galegina con Francis Rather en el hospital Pitie en París y que se encontraba trabajando en Aron Laboratories, estudió la evidencia que se encontraba sobre la flumamina, que a partir de estas investigaciones en colaboración con Denise Duval comenzaron a explorar propiedades antidiabéticas de varias biguanidas que probaron en modelos animales hiperglucémicos y sanos; de los fármacos estudiados la metformina destacaba por su eficacia para reducir la glucosa con una toxicidad mínima en ambos grupos de estudio[178]. Posteriormente, Sterne comenzó un estudio con sus pacientes, este grupo principalmente estaba compuesto de individuos tratados con insulina con diabetes tipo I y diabetes tipo II. Los resultados que se obtuvieron indicaban que para la diabetes tipo II el uso de la metformina podría reemplazar o reducir la dosis de insulina que se administraba, pero en diabetes tipo I no mostraba una diferencia en cuanto a la dosis de insulina. En 1957, Sterne publicó en una revista de origen marroquí [179] el informe de su investigación, el cual se ha catalogado como la primera aparición de la metformina como terapia para la diabetes, señalando que era bien tolerada, incluso durante una administración prolongada y sin causar daños en el organismo [180].

En los años siguientes varios grupos de investigación trabajaron con derivados de la guanidina tales como la fenformina y buformina, ambas reductoras de glucosa. En algunos estudios de diabetes, la fenformina resultaba tener mayor eficacia, lo que hizo que ganara popularidad principalmente en Estados Unidos, en donde aún no se hacía uso de la metformina, fármaco que en 1958 ya estaba disponible en Reino Unido. Para el caso de la buformina, a pesar de que estaba disponible en la mayor parte de Europa, solamente en

Alemania se adoptó. Algunos años más tarde, en la década de 1970 se retiró la fenformina y la buformina del mercado (tanto de Estados Unidos como Europa) luego de que en un ensayo se observara que su administración provocaba acidosis láctica [181].



**Figura 19.** Estructura química de la galegina, incluyendo sus derivados buformina, fenformina, metformina y proguanil, clasificados como biguanidas (que contienen dos moléculas de guanidina). Dichos compuestos producen efectos hipoglucemiantes. En el transcurso de investigación de estas moléculas se demostró que tanto la fenformina y la buformina se suspendieron debido al riesgo que representaba su consumo, por lo tanto, actualmente la metformina es ampliamente utilizada para su uso como antihiperglucemiante para el tratamiento de la diabetes tipo II. En cuanto al proguanil, se desarrolló como un agente antipalúdico a base de guanidina en la década de 1940.

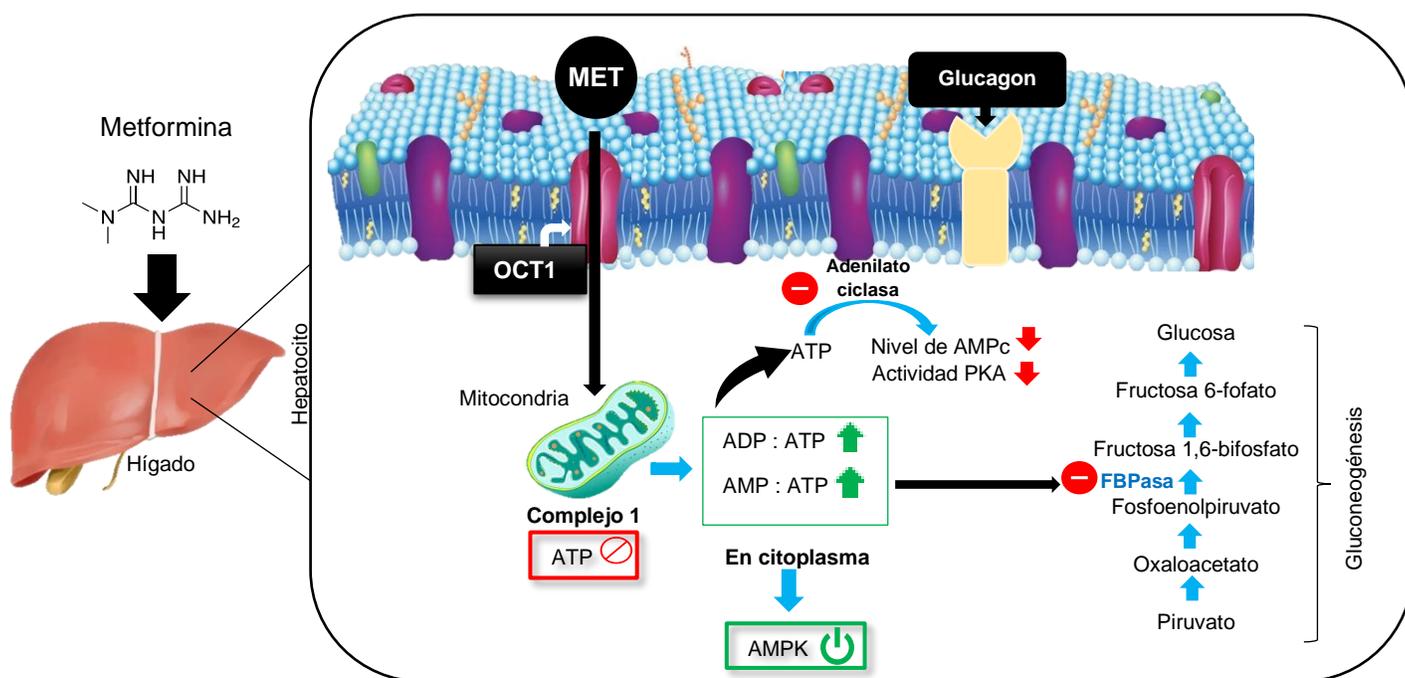
Luego de que la fenformina fuera retirada de Estados Unidos, la FDA aun dudaba de la seguridad para la administración de la metformina, pero en 1986 Lipha Pharmaceuticals (que adquirió Aron Laboratories) reevaluó dicho fármaco, bajo la dirección del Dr. Gerard

Daniel junto con la Dra. Anita Goodman quienes planearon y diseñaron varios estudios clínicos que ayudarían a considerar las implicaciones para el uso clínico de la metformina [175]. Finalmente, la metformina se aprobó el 29 de diciembre de 1994 y un año después, se publicaron en el *New England Journal of Medicine* [182] nuevos datos clave en el uso de dicho fármaco. En Estados Unidos, Bristol Myers Squibb adquirió los derechos de comercialización de la metformina, instauró un programa en el cual facilitaba una introducción segura del medicamento y daba a conocer las precauciones necesarias asociadas con su uso [175]. En 1998 se dio a conocer el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés) [183], en donde se informaba sobre el tratamiento a largo plazo con metformina, aplicado en personas diagnosticadas con diabetes tipo II para la reducción de los niveles de glucosa; adicionalmente en este estudio se observó que había una reducción en los eventos cardiovasculares. En los años siguientes se realizaron más estudios asociados a esta observación, en estos concluían que la metformina sola o en terapia combinada con sulfonilurea causaba una reducción en el riesgo de morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares [184, 185]. Haciendo un seguimiento del UKPDS diez años después (2008), se confirmó que los pacientes que habían sido tratados con metformina durante ese tiempo, tenían un menor riesgo de tener un infarto al miocardio [186]. Por todos los beneficios demostrados de la metformina, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha incluido en la lista de los medicamentos esenciales [187].

## **Mecanismo de acción**

Desde que se conoció el uso de la metformina, la investigación para lograr una mejor comprensión de sus mecanismos de acción celulares y moleculares ha ido en aumento. El efecto principal de este fármaco es la disminución de los niveles de glucosa en sangre, a través de la disminución de la producción de la glucosa hepática (gluconeogénesis) y el aumento en la sensibilidad a la insulina a partir del incremento en la captación y utilización de glucosa periférica [188]. La principal acción metabólica de la metformina es sobre el hígado en donde ejerce una acción gluco reguladora y lo hace mediante la inhibición del complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial. Sin embargo, en estudios anteriores no ha sido posible confirmar si el complejo I es el único objetivo mitocondrial de la metformina [189, 190]. La metformina tiene como órgano diana al hígado. Sin embargo, se ha observado que actúa sobre varios tejidos tales como el músculo esquelético, el tejido adiposo y ovarios [189]. El mecanismo potencial que se desarrolla a nivel hepático es la inhibición directa de las enzimas involucradas en la gluconeogénesis. En los hepatocitos, el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) se encarga de la captación de la metformina, lo que conduce a la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (mecanismo que aún se desconoce), para equilibrar el déficit en la producción de energía, se reduce el consumo en la célula, específicamente la reducción de la gluconeogénesis en el hígado, el cual está mediado por la disminución de ATP que produce un aumento de las proporciones de ADP:ATP y AMP:ATP a nivel del citoplasma, este conjunto de cambios conduce a la activación de AMPK (*5' AMP-activated protein kinase*) enzima importante en la regulación

del metabolismo de la glucosa, que también actúa inhibiendo la síntesis de lípidos provocando su oxidación, por lo tanto, reduce las reservas y aumenta la sensibilidad a la insulina en el hígado [189-191]. Posteriormente, el aumento de AMP está directamente involucrado con la inhibición de la gluconeogénesis (relacionado con el déficit de energía /ATP), funcionando como inhibidor en la señalización de AMPc - PKA mediante la supresión de la Adenilato ciclasa e inhibidor de la enzima FBPasa (fructosa-1,6-bisfosfatasa) (Figura 20) [190].



**Figura 20.** Mecanismo de acción de la metformina, esquematiza el efecto que ejerce la metformina sobre las células hepáticas (hepatocitos). En esta imagen se incluye también al glucagón, hormona que se encarga de aumentar la liberación de glucosa mediante la inhibición de la síntesis de glucógeno y la estimulación de la gluconeogénesis. Imagen adaptada del artículo *Molecular Mechanism of action of Metformin: old or new insights?*[190] AMPK (Del inglés AMP-activated protein kinase, Proteína cinasa activada por AMP); PKA (Protein Kinase A, Proteína cinasa A); OCT1 (Organic Cation Transporter 1, Transportador Orgánico de Cationes 1).

## **Farmacocinética**

Al administrarse por vía oral, la metformina alcanza una  $T_{max}$  en 2.5 horas y su biodisponibilidad en tabletas de 500 u 850 mg es de aproximadamente del 50-60% en sujetos sanos. Se ha observado que los alimentos retrasan y reducen su absorción, este efecto se refleja en la concentración plasmática, disminuyendo 40% y prolongando el tiempo para alcanzar el pico máximo [192]. Diversos estudios demuestran que la metformina se excreta de manera inalterada en la orina y no presenta biotransformación hepática ni excreción biliar. Aproximadamente el 90% del fármaco que es absorbido, se elimina por vía renal en las primeras 24 horas y tiene una vida media de eliminación plasmática de alrededor de 6.2 horas [193].

## **Usos clínicos**

Recientemente se ha sugerido el uso de metformina en algunas otras afecciones de salud, actuando como terapia coadyuvante en enfermedades como el cáncer y diabetes gestacional, así como tratamiento preventivo para la población prediabética, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico y la más reciente el ciclo circadiano. En el tratamiento preventivo de la diabetes se han realizado varios estudios, uno de ellos es el Programa para la Prevención de la Diabetes (*DPP “The Diabetes Prevention Program”*), en el que se demuestra que la metformina junto con un cambio de estilo de vida es el mejor tratamiento preventivo para esta enfermedad y su evolución, lo que conlleva a una disminución en el porcentaje de aparición [194]. Para tratar la diabetes gestacional, se ha concluido que la administración de metformina en mujeres que presentan esta condición

resultó ser segura, en cualquier trimestre del embarazo, demostrando también que el porcentaje de mortalidad perinatal disminuía [195].

En el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), se propuso a la metformina como cardioprotector ya que los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 después de administrarles metformina tuvieron reducción en infarto al miocardio, enfermedad cardiovascular y mortalidad comparados con pacientes que solamente se les administró insulina [196]. En el síndrome de ovario poliquístico, la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, reduce la producción de andrógenos, mejora el control del ciclo menstrual e incrementa la ovulación [189].

Las dos aplicaciones terapéuticas más recientes de metformina se tratan de la acción de la metformina en el cáncer y en el ciclo circadiano. En el cáncer, la metformina se ha evaluado en distintos tipos de estudios en los que se ha reportado que existe una relación dosis respuesta entre el tiempo de exposición al fármaco y la incidencia de cáncer [191]. El ciclo circadiano influye en el comportamiento de los mamíferos, que permite la locomoción espontánea, dormir, comer y beber. Este funciona a través de un reloj central a nivel cerebral, regulado por activadores y supresores de la transcripción, los que incluyen a CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*), BMAL1 (*Brain and Muscle ARNT-like protein 1*), PER (*Period*) y CRY (*Cryptochrome*). El mecanismo utilizado por la metformina sobre el ciclo circadiano está involucrado con la activación de AMPK [197].

## **Dosis empleada**

Para el control glucémico en adultos generalmente se administra en dosis de 500 mg, máximo 3 veces al día u 850 mg una vez al día, ambos administrados durante el consumo de alimentos. Se pueden incrementar las dosis según el control de glucosa en sangre y la tolerabilidad, la dosis máxima diaria es de 3 g. En niños a partir de los 10 años de edad y adolescentes la dosis administrada es de 500 mg u 850 mg una vez al día durante el consumo de alimentos, la dosis máxima recomendada es de 2 g al día [198, 199]. Las dosis para tratar el síndrome de ovario poliquístico son parecidas a las administradas en el tratamiento de control glucémico, se inicia con dosis de 500 mg una vez al día, posteriormente se pueden aumentar las dosis hasta un máximo de 2500-2550 mg por día dividida en tres dosis si se considera necesario.[189]

## **Contraindicaciones**

La metformina está contraindicada en pacientes que padecen insuficiencia renal grave, hipersensibilidad, insuficiencia cardíaca congestiva grave o antecedentes de abuso de alcohol [189]. La acidosis láctica está asociada con el consumo de las biguanidas, grupo al que pertenece la metformina. Se trata de una afección metabólica potencialmente mortal relacionada con el metabolismo del lactato, es una condición médica poco común de la que no se han tenido reportes que representen alguna preocupación sobre su consumo. Otro efecto que se puede presentar con el consumo de metformina es la mal absorción de la vitamina B12 que probablemente sea por la alteración de la motilidad del intestino delgado, exceso de crecimiento bacteriano y efectos sobre las células de la mucosa. [198].

## **Interacciones con otros fármacos**

Las interacciones farmacológicas son definidas como el aumento o disminución del efecto terapéutico de un fármaco específico causado por otra sustancia, otro fármaco, planta o suplemento alimenticio. Estas interacciones se dividen en dos categorías: interacciones farmacocinéticas, que influyen en la absorción, distribución, biotransformación y excreción del fármaco; e interacciones farmacodinámicas, en el cual los niveles plasmáticos del fármaco permanecen inalterados, pero su eficacia farmacológica se modifica [200, 201].

Estos dos tipos de interacciones (farmacodinámicas o farmacocinéticas) pueden modificar la eficacia aparente de los hipoglucemiantes; las farmacodinámicas posiblemente necesitan cambios de dosis y las farmacocinéticas varían según el grupo de fármacos [202].

Algunas de las interacciones que se presentan con metformina son: Inhibidores de la anhidrasa carbónica, por ejemplo: Topiramato, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida. Fármacos que interfieren con la eliminación renal de la metformina, por ejemplo: vandetanib, ranolazina y cimetidina. Secretores de insulina (como sulfonilurea) e insulina por riesgo de hipoglucemia. Fármacos que afectan el control glucémico, es decir, que producen hiperglucemia, por ejemplo: tiazidas, corticosteroides, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico y otros [201].

## **Farmacoeconomía.**

Se han realizado diversos estudios sobre el costo-efectividad de la metformina, uno de ellos fue el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP por sus siglas en inglés), en el cual principalmente se estima el costo-efectividad de por vida del cambio de estilo de vida, la metformina y un placebo (a las que llamaron intervenciones) que pueden retrasar o prevenir

el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, utilizando un modelo de simulación de Markov [203]. En el resultado de este programa se dio a conocer que el cambio en el estilo de vida retrasa 11 años y reduce en 20 % la incidencia de diabetes también mostró que el costo de esta intervención no fue tan elevado, siendo de 8800 USD. En cuanto a la intervención con metformina se estimó que retrasa el desarrollo de diabetes en 3 años y reduce su incidencia un 8%, pero el costo es significativamente elevado en comparación con el cambio en el estilo de vida, llegando a costar 29900 USD [203].

En algunas otras investigaciones, no solamente es objeto de estudio la monoterapia con metformina, actualmente se han incluido otros tratamientos farmacológicos de segunda línea para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2, de los que se requiere evaluar su rentabilidad, se trata de los inhibidores de la peptidil peptidasa-4 (DPP-4i) en comparación con las sulfonilureas, ambas en combinación con metformina. Este análisis se desarrolló a través de un modelo de Markov, que como resultado mostró que el tratamiento de Metformina en combinación con inhibidores de la DPP-4 tiene mayor rentabilidad comparado con la metformina y sulfonilurea a largo plazo [204].

En un estudio realizado en 40 países de ingresos bajos y de ingresos medianos, la glibenclamida y la metformina se conseguían únicamente en el 65% de los establecimientos de salud privados y en el 49.5% de los públicos, y esos países pagaban una mediana de 2,2 veces más que el precio de referencia internacional de esos medicamentos [205].

## Conclusiones

- 1) El reposicionamiento de fármacos ha generado un gran interés en los últimos años como opción estratégica en el descubrimiento de nuevos fármacos.
- 2) Las diferentes herramientas bioinformáticas contribuyen de manera significativa a la consolidación del reposicionamiento de fármacos.
- 3) La inversión económica y tiempo en el desarrollo de nuevos fármacos se reduce de manera favorable con la implementación del reposicionamiento de fármacos.
- 4) Existen actualmente una gran cantidad de fármacos que se han obtenido con el uso de diferentes enfoques del reposicionamiento de fármacos.
- 5) El uso de la Aspirina® como agente antiplaquetario para disminuir los eventos cardiovasculares ha representado un éxito desde el punto de vista terapéutico y farmacoeconómico, para el sector salud y para la farmacéutica Bayer®, respectivamente.
- 6) El sildenafil es un ejemplo de la utilidad del reposicionamiento de fármacos, para aprovechar un efecto farmacológico no buscado e implementar una nueva acción terapéutica.
- 7) Estudios recientes indican que la metformina puede ayudar a diferentes tipos de cáncer y patologías relacionadas con los ciclos circadianos, modificando la dosis y tiempo de administración. Siendo la metformina el fármaco de elección para los pacientes con diabetes mellitus tipo II, la cual es una de las principales patologías a nivel mundial.

## Bibliografia

1. Nosengo N: **Can you teach old drugs new tricks?** *Nature* 2016, **534**(7607):314-316.
2. Lavecchia A, Cerchia C: **In silico methods to address polypharmacology: current status, applications and future perspectives.** *Drug Discovery Today* 2016, **21**(2):288-298.
3. Qu XA, Rajpal DK: **Applications of Connectivity Map in drug discovery and development.** *Drug Discovery Today* 2012, **17**(23):1289-1298.
4. Koleti A, Terryn R, Stathias V, Chung C, Cooper DJ, Turner JP, Vidovic D, Forlin M, Kelley TT, D'Urso A *et al*: **Data Portal for the Library of Integrated Network-based Cellular Signatures (LINCS) program: integrated access to diverse large-scale cellular perturbation response data.** *Nucleic Acids Research* 2018, **46**(D1):D558-d566.
5. Ashburn TT, Thor KB: **Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs.** *Nature Reviews Drug Discovery* 2004, **3**(8):673-683.
6. Naylor S, Schonfeld JM: **Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue - Part I: Overview.** *Drug Discovery World* 2014, **16**:49-62.
7. Doan TL, Pollastri M, Walters MA, Georg GI: **Chapter 23 - The Future of Drug Repositioning: Old Drugs, New Opportunities.** In: *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. Edited by Macor JE, vol. 46: Academic Press; 2011: 385-401.
8. Bohuon C, Monneret C: **Fabuleux hasards: histoire de la découverte de médicaments:** EDP sciences; 2012.
9. Vane JR: **Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.** *Nature New Biology* 1971, **231**(25):232-235.
10. Jourdan J-P, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P: **Drug repositioning: a brief overview.** *The Journal, of Pharmacy, and Pharmacology* 2020, **72**(9):1145-1151.
11. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW: **Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials.** *Lancet* 2011, **377**(9759):31-41.
12. Rüschoff J, Wallinger S, Dietmaier W, Bocker T, Brockhoff G, Hofstädter F, Fishel R: **Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer by genetic selection.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998, **95**(19):11301-11306.
13. Li L, Hu M, Wang T, Chen H, Xu L: **Repositioning Aspirin to Treat Lung and Breast Cancers and Overcome Acquired Resistance to Targeted Therapy.** *Frontiers in Oncology* 2020, **9**(1503).
14. Roundtable on Translating Genomic-Based Research for HBoHS, Policy Institute of, Medicine: **The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health.** In: *Drug Repurposing and Repositioning: Workshop Summary*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2014 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2014.
15. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C: **Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction.** *International Journal of Impotence Research* 1996, **8**(2):47-52.

16. Shim JS, Liu JO: **Recent advances in drug repositioning for the discovery of new anticancer drugs.** *International, Journal of Biological, Sciences* 2014, **10**(7):654-663.
17. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, Ford LG: **Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence.** *Diabetologia* 2017, **60**(9):1639-1647.
18. Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K: **AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell.** *Cancer Biology & Therapy* 2015, **16**(1):77-87.
19. Pollak MN: **Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning.** *Cancer Discovery* 2012, **2**(9):778-790.
20. Zhao D, Long XD, Lu TF, Wang T, Zhang WW, Liu YX, Cui XL, Dai HJ, Xue F, Xia Q: **Metformin decreases IL-22 secretion to suppress tumor growth in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma.** *International Journal of Cancer* 2015, **136**(11):2556-2565.
21. Saraei P, Asadi I, Kakar MA, Moradi-Kor N: **The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances.** *Cancer Management and Research* 2019, **11**:3295-3313.
22. Zaharenko L: **Pharmacogenetics of Efficiency and Tolerance of the Peroral Antidiabetic Drug Metformin.** *Riga: University of Latvia, Riga, Latvia* 2015.
23. Poroikov V, Druzhilovskiy D: **Chapter 1 - Drug Repositioning: New Opportunities for Older Drugs.** In: *In Silico Drug Design.* Edited by Roy K: Academic Press; 2019: 3-17.
24. Turanli B, Grøtli M, Boren J, Nielsen J, Uhlen M, Arga KY, Mardinoglu A: **Drug Repositioning for Effective Prostate Cancer Treatment.** 2018, **9**(500).
25. Krallinger M, Erhardt RA, Valencia A: **Text-mining approaches in molecular biology and biomedicine.** *Drug Discov Today* 2005, **10**(6):439-445.
26. Medina-Franco JL, Fernández-de Gortari E, Naveja JJ: **Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora.** *Educación Química* 2015, **26**(3):180-186.
27. Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL: **Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional.** *Educación química* 2017, **28**:51-58.
28. Carranza Aranda AS, Segura Cabrera A, Cárdenas Vargas A: **Reposicionamiento de fármacos identificados por métodos computacionales (SVBS), para su uso como terapias contra el cáncer.** *Salud Jalisco* 2020, **7**(1):48-57.
29. Agrawal R, Gehrke J, Gunopulos D, Raghavan P: **Automatic subspace clustering of high dimensional data for data mining applications.** *Special Interest Group on Management of Data Rec* 1998, **27**(2):94–105.
30. Emig D, Ivliev A, Pustovalova O, Lancashire L, Bureeva S, Nikolsky Y, Bessarabova M: **Drug Target Prediction and Repositioning Using an Integrated Network-Based Approach.** *PLOS ONE* 2013, **8**(4):e60618.
31. Pacini C, Iorio F, Gonçalves E, Iskar M, Klabunde T, Bork P, Saez-Rodriguez J: **DvD: An R/Cytoscape pipeline for drug repurposing using public repositories of gene expression data.** *Bioinformatics* 2012, **29**(1):132-134.

32. Henriksen K, Christiansen C, Karsdal MA: **Serological biochemical markers of surrogate efficacy and safety as a novel approach to drug repositioning.** *Drug Discovery Today* 2011, **16**(21):967-975.
33. Gupta SC, Sung B, Prasad S, Webb LJ, Aggarwal BB: **Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs.** *Trends in Pharmacological Sciences* 2013, **34**(9):508-517.
34. Novac N: **Challenges and opportunities of drug repositioning.** *Trends in Pharmacological Sciences* 2013, **34**(5):267-272.
35. Schwab RS, England AC, Jr., Poskanzer DC, Young RR: **Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease.** *JAMA* 1969, **208**(7):1168-1170.
36. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Deprelío 25 mg cápsulas duras. Acceso: 25 de mayo 2020** [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/43523/FT\\_43523.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/43523/FT_43523.pdf)]
37. Lemke A, Kiderlen AF, Kayser O: **Amphotericin B.** *Applied Microbiology and Biotechnology* 2005, **68**(2):151-162.
38. Andresen V, Gjertsen BT: **Drug Repurposing for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia.** *Frontiers in medicine* 2017, **4**:211.
39. Paez Espinosa EV, Murad JP, Khasawneh FT: **Aspirin: pharmacology and clinical applications.** *Thrombosis* 2012, **2012**:173124.
40. **Latisse (Bimatoprost Ophthalmic Solution)** [[Disponible en: <https://www.aaopt.org/eye-health/drugs/latisse-for-eyelash-growth>]]
41. Cabrera Benítez S: **Bleomicina: un modelo de fibrosis pulmonar.** *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* 2006, **19**(1):53-61.
42. Association AD: **Diabetes Care.** 2017, **40**(1):64-74.
43. Carretero M: **Bupropión.** 2001, **20**(1):137-144.
44. Hong IS, Ipema HJ, Gabay MP, Lodolce AE: **Medication Repurposing: New Uses for Old Drugs.** *Journal of Pharmacy Technology* 2011, **27**(3):132-140.
45. Steinmetz KL: **Colesevelam hydrochloride.** *American Journal of Health-System Pharmacy* 2002, **59**(10):932-939.
46. Wolf R, Tuzun B, Tuzun Y: **Dapsone: unapproved uses or indications.** *Clinics in Dermatology* 2000, **18**(1):37-53.
47. Spillier Q, Vertommen D, Ravez S, Marteau R, Thémans Q, Corbet C, Feron O, Wouters J, Frédérick R: **Anti-alcohol abuse drug disulfiram inhibits human PHGDH via disruption of its active tetrameric form through a specific cysteine oxidation.** *Sci Rep* 2019, **9**(1):4737.
48. Pérez-Cotapos S ML, Zegpi T MS, Santa María MLSD: **Dermatitis atópica.** *Revista Médica Clínica Las Condes* 2011, **22**(2):197-203.
49. Wang Z-Y, Zhang H-Y: **Rational drug repositioning by medical genetics.** *Nature Biotechnology* 2013, **31**(12):1080-1082.
50. Mimoto MS, Oyler JL, Davis AM: **Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women.** *Jama* 2018, **319**(15):1613-1614.

51. Cheng F, Liu C, Jiang J, Lu W, Li W, Liu G, Zhou W, Huang J, Tang Y: **Prediction of Drug-Target Interactions and Drug Repositioning via Network-Based Inference.** *PLoS Comput Biol* 2012, **8**(5):e1002503.
52. Xue H, Li J, Xie H, Wang Y: **Review of Drug Repositioning Approaches and Resources.** *Int J Biol Sci* 2018, **14**(10):1232-1244.
53. Yan X-Y, Zhang S-W, Zhang S-Y: **Prediction of drug–target interaction by label propagation with mutual interaction information derived from heterogeneous network.** *Molecular BioSystems* 2016, **12**(2):520-531.
54. Ishida J, Konishi M, Ebner N, Springer J: **Repurposing of approved cardiovascular drugs.** *Journal of Translational Medicine* 2016, **14**(1):269.
55. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ: **Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults.** *Cochrane Database Systematic Review* 2011(3):Cd007938.
56. Luo H, Zhang P, Huang H, Huang J, Kao E, Shi L, He L, Yang L: **DDI-CPI, a server that predicts drug–drug interactions through implementing the chemical–protein interactome.** *Nucleic Acids Research* 2014, **42**(W1):W46-W52.
57. Toschi L, Finocchiaro G, Bartolini S, Gioia V, Cappuzzo F: **Role of gemcitabine in cancer therapy.** 2005, **1**(1):7-17.
58. Ibáñez Toda L: **Pubertad precoz y adelantada en niñas.** *Curso de actualización Pediatría 2010, Madrid* 2010:45-54.
59. Gellona V J, Zarraonandia A A, Zúñiga D A, Palma C R, Contreras P J, Silva Ch J, González D R, Quintana V C: **Infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn: Estudio preliminar.** *Revista médica de Chile* 2006, **134**:320-325.
60. López-Muñoz F, Assion H, Álamo C, García-García P, Fangmann P: **La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepresiva.** In: 2008.
61. deGoma EM: **Lomitapide for the management of homozygous familial hypercholesterolemia.** *Reviews in cardiovascular medicine* 2014, **15**(2):109-118.
62. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, Luz M, Gutierrez P, Arboleda M, Berman JD *et al*: **Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis.** *Clin Infect Dis* 2004, **38**(9):1266-1272.
63. Rubio MA: **Tratamiento farmacológico de la obesidad en Europa: a la espera de la llegada del mirlo blanco.** *Endocrinología y Nutrición* 2014, **61**(10):501-504.
64. Chiang M-C, Tseng M-T, Pan C-L, Chao C-C, Hsieh S-T: **Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy.** *Expert Review of Neurotherapeutics* 2015, **15**(3):305-313.
65. Yu H, Choo S, Park J, Jung J, Kang Y, Lee D: **Prediction of drugs having opposite effects on disease genes in a directed network.** *BMC Syst Biol* 2016, **10**(1):S2.
66. Handley AP, Williams M: **The efficacy and tolerability of SSRI/SNRI in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review.** *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2015, **27**(1):54-61.
67. Fukuoka Y, Takei D, Ogawa H: **A two-step drug repositioning method based on a protein-protein interaction network of genes shared by two diseases and the similarity of drugs.** *Bioinformatics* 2013, **9**(2):89-93.

68. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN: **Clinical utility, safety, and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia.** *Drug Healthc Patient Saf* 2016, **8**:13-23.
69. Gómez Ayala A-E: **Farmacoterapia de la migraña. Tratamiento sintomático y preventivo.** *Offarm* 2008, **27**(2):74-80.
70. Wei G, Twomey D, Lamb J, Schlis K, Agarwal J, Stam RW, Opferman JT, Sallan SE, den Boer ML, Pieters R *et al*: **Gene expression-based chemical genomics identifies rapamycin as a modulator of MCL1 and glucocorticoid resistance.** *Cancer Cell* 2006, **10**(4):331-342.
71. Espinosa Estrada EE, Ramón Rodríguez LG, Izquierdo Cano L, Ávila Cabrera OM, Hernández Padrón C, Espinosa Martínez E: **Rituximab: historia, farmacología y perspectivas.** *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2010, **26**:186-197.
72. Clarke CE, Deane KHO: **Ropinirole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1).
73. Dudley JT, Deshpande T, Butte AJ: **Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning.** *Brief Bioinform* 2011, **12**(4):303-311.
74. Gillis JC, Goa KL: **Tretinoin.** *Drugs* 1995, **50**(5):897-923.
75. Zouboulis CC: **Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug.** *Dermato-Endocrinology* 2009, **1**(3):188-192.
76. Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragozá García F, Porrás Chavarino A: **Tratado de Medicina Farmacéutica.** Madrid, España; 2011.
77. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE: **Key concepts of clinical trials: a narrative review.** *Postgraduate, Medicine* 2011, **123**(5):194-204.
78. Zurita-Cruz, Jessie Nallely, Barbosa-Cortés, Lourdes, Villasís-Keever MÁ: **De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos.** *Revista alergia México* 2019, **66**:246-253.
79. Cascales Angosto M, Gómez-Lechón MJ, O'Connor JE, Instituto de E, Real Academia de F: **Las Ómicas : genómica, proteómica, citómica y metabolómica : modernas tecnologías para el desarrollo de fármacos.** Madrid: Instituto de España : Real Academia de Farmacia; 2005.
80. Alcalde SPV, Graciela: **Investigación en el desarrollo de fármacos.** In. Edited by Bosco UNdIPJSJ; 2016: 1-6.
81. Lezana Fernández MÁ: **Boletín CONAMED-OPS. Órgano de difusión del Centro Colaborador en materia de calidad y Seguridad del Paciente.** In. Edited by CONAMED-OPS. México; Julio-Agosto 2017: 38.
82. Campos KR, Coleman PJ, Alvarez JC, Dreher SD, Garbaccio RM, Terrett NK, Tillyer RD, Truppo MD, Parmee ER: **The importance of synthetic chemistry in the pharmaceutical industry.** *Science* 2019, **363**(6424):eaat0805.
83. Korolkovas AB, Joseph H.: **Compendio esencial de Química Farmacéutica.** Barcelona, España; 1983.
84. Liu R, Li X, Lam KS: **Combinatorial chemistry in drug discovery.** *Current Opinion, in Chemical Biology* 2017, **38**:117-126.
85. Alemán C, Muñoz-Guerra S: **Aplicaciones de los métodos computacionales al estudio de la estructura y propiedades de polímeros.** *Polímeros* 2003, **13**:250-264.

86. Chen WL: **Cheminformatics: past, present, and future.** *Journal of Chemical Information and Modeling* 2006, **46**(6):2230-2255.
87. Rivera Borroto O, Hernández Díaz Y, Marrero Ponce Y, Grau R, García de la Vega J: **Perspectiva general sobre el proceso de desarrollo de fármacos y las técnicas de cribado virtual basadas en la similitud molecular.** *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* 2013, **79**:530-561.
88. Lord P: **Progress in applying genomics in drug development.** *Toxicology Letters* 2004, **149**(1-3):371-375.
89. Prieto-Martínez FD, Arciniega M, Medina-Franco JL: **Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos.** *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas* 2018, **21**:65-87.
90. Basith S, Cui M, Macalino SJY, Park J, Clavio NAB, Kang S, Choi S: **Exploring G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) Ligand Space via Cheminformatics Approaches: Impact on Rational Drug Design.** *Frontiers in Pharmacology* 2018, **9**(128).
91. Scior T, Bernard P, Medina-Franco JL, Maggiora GM: **Large compound databases for structure-activity relationships studies in drug discovery.** *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2007, **7**(8):851-860.
92. Entzeroth M, Flotow H, Condrón P: **Overview of High-Throughput Screening.** *Current Protocols in Pharmacology* 2009, **44**(1):9.4.1-9.4.27.
93. Scior T, Bender A, Tresadern G, Medina-Franco JL, Martínez-Mayorga K, Langer T, Cuanalo-Contreras K, Agrafiotis DK: **Recognizing Pitfalls in Virtual Screening: A Critical Review.** *Journal of Chemical Information and Modeling* 2012, **52**(4):867-881.
94. Pérez Nueno VI: **Tesis doctoral: Herramientas de cribado virtual aplicadas a inhibidores de entrada del VIH. Diseño de nuevos compuestos anti-VIH.** Barcelona: Universidad Ramón Llull; 2009.
95. Cuanalo Contreras LK, Merino Contreras SA, Scior T: **¿Qué sabe Ud. acerca de... Cribado Virtual?** *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* 2011, **42**:54-55.
96. Morris GM, Lim-Wilby M: **Molecular docking.** *Methods Molecular Biology* 2008, **443**:365-382.
97. Dutrénit G, De Fuentes C, Torres A: **Channels of Interaction between public research organisations and industry and their benefits: Evidence from Mexico.** *Science & Public Policy - SCI PUBLIC POLICY* 2010, **37**:513-526.
98. Sarabia-Altamirano G: **La vinculación universidad-empresa y sus canales de interacción desde la perspectiva de la academia, de la empresa y de las políticas públicas.** *CienciaUAT* 2016, **10**:13-22.
99. Oprea TI, Bauman JE, Bologna CG, Buranda T, Chigaev A, Edwards BS, Jarvik JW, Gresham HD, Haynes MK, Hjelle B *et al*: **Drug Repurposing from an Academic Perspective.** *Drug Discov Today Ther Strateg* 2011, **8**(3-4):61-69.
100. O'Connor KA, Roth BL: **Finding new tricks for old drugs: an efficient route for public-sector drug discovery.** *Nature Reviews Drug Discovery* 2005, **4**(12):1005-1014.
101. Zerhouni EA: **Translational and clinical science--time for a new vision.** *N Engl J Med* 2005, **353**(15):1621-1623.

102. Austin CP, Brady LS, Insel TR, Collins FS: **NIH Molecular Libraries Initiative**. *Science* 2004, **306**(5699):1138-1139.
103. Magos GGA, Lorenzana-Jiménez M: **Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos**. *Revista Facultad de Medicina UNAM* 2009, **52**(6):260-264.
104. Campillo NE, Salas M: **La inteligencia Artificial en el desarrollo de fármacos**. . In: *Aula de la Farmacia*. 2020: Disponible en: <http://www.auladelafarmacia.com/articulo/actualizaciones/inteligencia-artificial-desarrollo-farmacos/20201104163749004479.html>.
105. **U.S. Food and Drug Administration. The Drug Development Process**. Acceso: 03 de octubre 2020 [[Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know/phases-of-clinical-trials.html>]]
106. **Trials of War Criminals Before the Nuremberg Military Tribunals Under Control Council Law**. *US Government Printing Office* 1949, Vol. 2(Washington, DC):181-182.
107. **The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research**. *The Journal of the American College of Dentists* 2014, **81**(3):4-13.
108. **Guideline for Good Clinical Practice ICH E6 (R2)** Acceso: 14 de febrero del 2021 [[Disponible en: <https://ichgcp.net/es/>]]
109. Arias-Gómez J, Villasís-Keever M, Miranda-Novales MG: [The research protocol III. Study population]. *Revista Alergia México* 2016, **63**(2):201-206.
110. Marovac J: **Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco**. *Revista médica de Chile* 2001, **129**:99-106.
111. Olsson AM, Persson CA: **Efficacy and safety of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with cardiovascular disease**. *International Journal of Clinical Practice* 2001, **55**(3):171-176.
112. Farley D: **Benefit vs. risk: How FDA approves new drugs**. *FDA Consumer Special Report on New Drug Development in the United States* 1995.
113. Soto Álvarez J: **Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué?** *Medifam* 2001, **11**:67-83.
114. **Medicine USNLo: Contraindicaciones**. In: *US National Library of Medicine*. U.S.A; 2019.
115. **Organización Mundial de la Salud (OMS). Las 10 principales causas de defunción**. Acceso: 15 de mayo 2020 [Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>]
116. **Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (CRC)**. Acceso: 22 de agosto 2020 [[Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>]]
117. **The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) Data Visualizations**. Acceso 22 de agosto 2020 [[Disponible en: <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>]]
118. Valdés MÁ: **Las enfermedades crónicas no transmisibles y la pandemia por COVID-19**. *Revista Finlay* 2020, **10**:78-88.
119. **Agenda de Salud Sostenible para las Américas 2018-2030. Objetivo 9: Enfermedades no transmisibles**. Ginebra: OMS; 2020 [Acceso: 10 de abril 2021 [Disponible en: <https://www.paho.org/es/agenda-salud-sostenible-para-americas-2018-2030/agenda-salud-sostenible-para-americas-2018-2030-6>]]

120. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y: **Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China.** *Jama* 2020, **323**(11):1061-1069.
121. **Country & Technical Guidance-Coronavirus disease (COVID-19), Ginebra: WHO; 2020** [Acceso: 10 de abril 2021 [Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>]]
122. Garg S KL, Whitaker M, et al.: **Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020, **69**:458–464.
123. Goldstein I, Burnett AL, Rosen RC, Park PW, Stecher VJ: **The Serendipitous Story of Sildenafil: An Unexpected Oral Therapy for Erectile Dysfunction.** *Sexual Medicine Reviews* 2019, **7**(1):115-128.
124. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, Montorsi F, Kadioglu A, Fraige F, Manzano P, Deerochanawong C: **Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial.** *Diabetes Care* 2003, **26**(2):279-284.
125. Boolell M, Gepi-Attee S, Gingell JC, Allen MJ: **Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction.** *Br J Urol* 1996, **78**(2):257-261.
126. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F: **Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond.** *Nature Reviews Drug Discovery* 2006, **5**(8):689-702.
127. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, Davis JS, Lichtenberger L, Hawke D, Hawk E, Vilar E, Bhattacharya P, Millward S: **Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention.** *Cancer and Metastasis Reviews* 2017, **36**(2):289-303.
128. Cadavid AP: **Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications.** *Frontiers in Immunology* 2017, **8**(261).
129. National Library of Medicine (US) NCFBI: **PubChem Compound Summary for CID 2244, Aspirin;** [cited 2021 Feb. 20]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aspirin>. 2004.
130. Rodríguez MR, Pereira SE, Martínez JH: **Actualización en utilización de aspirina en prevención de enfermedad cardiovascular.** *Rev Med Hondur* 2015, **83**:152-157.
131. González Rivera MA: **La Aspirina.** In: *Revista Médica de la Universidad Veracruzana.* vol. 2: Centro de Especialidades Médicas; 2002: 46-48.
132. Jácome Roca A: **Historia de los Medicamentos,** 2ª Edición edn. Bogotá, Colombia; 2008.
133. Vane JR: **Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs.** *Nature New Biology* 1971, **231**(25):232-235.
134. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR: **Indomethacin and Aspirin abolish Prostaglandin Release from the Spleen.** *Nature New Biology* 1971, **231**(25):237-239.
135. Warner TD, Nylander S, Whatling C: **Anti-platelet therapy: cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy.** *British Journal, of Clinical Pharmacology* 2011, **72**(4):619-633.

136. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Aspirina 500 mg comprimidos efervescentes.** Acceso: 25 de mayo 2020 [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67268/FT\\_67268.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67268/FT_67268.pdf)]
137. Miser WF: **Appropriate aspirin use for primary prevention of cardiovascular disease.** *Am Fam Physician* 2011, **83**(12):1380-1386.
138. García G RG, López-Jaramillo P: **Uso de aspirina en la prevención de enfermedades cardiovasculares.** *Revista Colombiana de Cardiología* 2008, **15**:223-230.
139. **Aspirin and Extended-Release Dipyridamole.** Acceso:25 de mayo 2020 [Disponible en: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a699053.html>]
140. Drummond MFS, Mark J.; Claxton, Karl; Stoddart, Greg L.; Torrance, George W.: **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**, 3 edn. United Kingdom; 2015.
141. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink MG, Goldman L: **Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease.** *The New England Journal of Medicine* 2002, **346**(23):1800-1806.
142. Djatche LM, Varga S, Lieberthal RD: **Cost-Effectiveness of Aspirin Adherence for Secondary Prevention of Cardiovascular Events.** *Pharmacoecon Open* 2018, **2**(4):371-380.
143. **Bayer Global. Science for a better life. The integrated Annual Reports** [Disponible en: <https://www.bayer.com/en/media/integrated-annual-reports>]
144. **Historia de la Aspirina.** Acceso: 25 de mayo 2020 [Disponible en: <https://www.aspirina.com.mx/acerca-de-la-aspirina/historia-de-aspirina>]
145. Dehesa D. M, Gómez G. L, Medina R. JA, Mora I. JL, Ovadía R. L, Quinzaños S. F: **Ocho años de experiencia con Sildenafil. Una revisión sobre eficacia y seguridad.** *Revista Mexicana de Urología* 2007, **67**:35-48.
146. National Library of Medicine (US) NCFBI: **PubChem Compound Summary for CID 135398744, Sildenafil;** [cited 2021 Feb. 18]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sildenafil>. 2004.
147. Brindley GS: **Cavernosal Alpha-Blockade: A New Technique for Investigating and Treating Erectile Impotence.** *British Journal of Psychiatry* 1983, **143**(4):332-337.
148. Campbell SF: **Science, art and drug discovery: a personal perspective.** *Clin Sci (Lond)* 2000, **99**(4):255-260.
149. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J: **Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle.** *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1990, **170**(2):843-850.
150. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ: **Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission.** *N Engl J Med* 1992, **326**(2):90-94.
151. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I: **A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle.** *The Journal of Clinical Investigation* 1991, **88**(1):112-118.
152. Burnett AL, Lowenstein CJ, Brecht DS, Chang TS, Snyder SH: **Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection.** *Science* 1992, **257**(5068):401-403.

153. Koshland DE: **The molecule of the year.** *Science* 1992, **258**(5090):1861.
154. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD: **Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial.** Sildenafil Diabetes Study Group. *Jama* 1999, **281**(5):421-426.
155. Nobel Media. **The Nobel Prize in physiology or medicine 1998.** Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1998/summary/>. Acceso: 01 de julio de 2020
156. Sanchez LS, De La Monte SM, Filippov G, Jones RC, Zapol WM, Bloch KD: **Cyclic-GMP-Binding, Cyclic-GMP-Specific Phosphodiesterase (PDE5) Gene Expression Is Regulated during Rat Pulmonary Development.** *Pediatric Research* 1998, **43**(2):163-168.
157. U.S. Food and Drug Administration. **Drug Approval Package: Revatio (Sildenafil Citrate)** Acceso: 01 de julio del 2020 [Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/021845s000\\_RevatioTOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021845s000_RevatioTOC.cfm)]
158. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **Ficha técnica Revatio 20 mg comprimidos recubiertos.** Acceso: 01 de julio 2020 [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05318001/FT\\_05318001.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05318001/FT_05318001.html#5-propiedades-farmacol-gicas)]
159. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **Ficha técnica Viagra 100 mg comprimidos recubiertos.** Acceso: 01 de julio 2020 [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98077011/FT\\_98077011.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98077011/FT_98077011.html#5-propiedades-farmacol-gicas)]
160. U.S. Food and Drug Administration. **Drug Approval Package: Viagra (Sildenafil Citrate)** Acceso: 01 de julio 2020 [Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/NDA/98/viagra/viagra\\_toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/NDA/98/viagra/viagra_toc.cfm)]
161. Unegbu C, Noje C, Coulson JD, Segal JB, Romer L: **Pulmonary Hypertension Therapy and a Systematic Review of Efficacy and Safety of PDE-5 Inhibitors.** *Pediatrics* 2017, **139**(3).
162. Rosas RMJR CC, Morales BJE.: **Sildenafil e inhibidores de fosfodiesterasa en hipertensión pulmonar.** *Neumología y Cirugía de Tórax* 2006, **65**(4):186-200.
163. Gong B, Ma M, Xie W, Yang X, Huang Y, Sun T, Luo Y, Huang J: **Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis.** *International urology and nephrology* 2017, **49**(10):1731-1740.
164. Jiménez López-Guarch C, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, Delgado Jiménez JF, Sadia Pérez D, Velázquez Martín MT, Gómez Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C: **Eficacia del sildenafil por vía oral como terapia de rescate en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa en tratamiento crónico con prostaciclina. Resultados a largo plazo.** *Revista Española de Cardiología* 2004, **57**(10):946-951.
165. Otero González I, Blanco Aparicio M, Souto Alonso A, Raposo Sonnenfeld I, Vereá Hernando H: **Hipertensión pulmonar: eficacia clínica del sildenafil en clases funcionales II-III.** *Archivos de Bronconeumología* 2007, **43**(5):272-276.
166. Shang X, Xiao S, Dong N, Lu R, Wang L, Wang B, Chen Y, Zhong L, Liu M: **Assessing right ventricular function in pulmonary hypertension patients and the correlation with**

- the New York Heart Association (NYHA) classification.** *Oncotarget* 2017, **8**(52):90421-90429.
167. Coyle K, Coyle D, Blouin J, Lee K, Jabr MF, Tran K, Mielniczuk L, Swiston J, Innes M: **Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study.** *Pharmacoeconomics* 2016, **34**(5):509-520.
168. Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D: **Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation.** *Health Technol Assess* 2009, **13**(49):1-320.
169. Lilyasari O, Subekti Y, Atika N, Dinarti LK, Putri S, Opitasari C, Anggraini AB, Bussabawalai T, Teerawattananon Y: **Economic evaluation of sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Indonesia.** *BMC Health Services Research* 2019, **19**(1):573.
170. Hansen SA, Aas E, Solli O: **A cost-utility analysis of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction.** *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care* 2020, **21**(1):73-84.
171. Martin AL, Huelin R, Wilson D, Foster TS, Mould JF: **A systematic review assessing the economic impact of sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction.** *The Journal of Sexual Medicine* 2013, **10**(5):1389-1400.
172. Boisubain EV, McCullough LB: **Prescribing Viagra in an Ethically Responsible Fashion.** *Journal of Medicine and Philosophy* 2004, **29**(6):739-749.
173. Rovira PS: **La Viagra nuestra de cada día. Consumo recreacional y angustias masculinas con respecto a su potencia eréctil.** *Sexualidad, Salud y Sociedad (Rio de Janeiro)* 2014:140-160.
174. **Pfizer Annual Reports to Shareholders. Financial Report.** In: *Annual Reports Disponible en: <https://investorspfizer.com/financials/annual-reports/default.aspx>*. Pfizer; 2019.
175. Bailey CJ: **Metformin: historical overview.** *Diabetologia* 2017, **60**(9):1566-1576.
176. National Library of Medicine (US) NCFBI: **PubChem Compound Summary for CID 4091, Metformin; [cited 2021 Feb. 17]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>**. 2004.
177. Curd FH, Davey DG, Rose FL: **Studies on synthetic antimalarial drugs; some biguanide derivatives as new types of antimalarial substances with both therapeutic and causal prophylactic activity.** *Annals of tropical medicine and parasitology* 1945, **39**:208-216.
178. Bailey C, Day C: **Metformin: its botanical background.** *Practical Diabetes International* 2004, **21**(3):115-117.
179. Sterne J: **Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylamine guanyl guanidine (N.N.D.G).** *Moroc Med* 1957, **36**:1295-1296 [article in French].
180. Dronsfield AE, P.: **Drug discovery: Metformin and the control of diabetes.** *Education in Chemistry* 2011, **48**:185-187.
181. Luft D, Schmülling RM, Eggstein M: **Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases.** *Diabetologia* 1978, **14**(2):75-87.

182. DeFronzo RA, Goodman AM: **Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.** *New England Journal of Medicine* 1995, **333**(9):541-549.
183. **Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).** *The Lancet* 1998, **352**(9131):854-865.
184. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR: **Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes.** *Diabetic Medicine* 2005, **22**(4):497-502.
185. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA: **Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure.** *Diabetes Care* 2005, **28**(10):2345-2351.
186. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW: **10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes.** *New England Journal of Medicine* 2008, **359**(15):1577-1589.
187. **WHO Model List of Essential Medicines. 19th List.** Acceso: 20 de julio 2020 [[https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_NOV2015.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf)]
188. Rena G, Hardie DG, Pearson ER: **The mechanisms of action of metformin.** *Diabetologia* 2017, **60**(9):1577-1585.
189. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN: **Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome.** *European Journal of Endocrinology* 2010, **162**(2):193-212.
190. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K: **Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights?** *Diabetologia* 2013, **56**(9):1898-1906.
191. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F: **Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview.** *Clinical science (London, England : 1979)* 2012, **122**(6):253-270.
192. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **Ficha técnica Dianben 850 mg comprimidos recubiertos con película.** Acceso: 17 de noviembre 2020 [Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55211/FichaTecnica\\_55211.html#1-nombre-del-medicamento](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55211/FichaTecnica_55211.html#1-nombre-del-medicamento)] [[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55211/FichaTecnica\\_55211.html#1-nombre-del-medicamento](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55211/FichaTecnica_55211.html#1-nombre-del-medicamento)]
193. Administration USFaD: **U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Glumetza (Metformin Hydrochloride) Extended-Release Tablets.** Acceso: 17 de noviembre 2020 [Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/021748s000\\_GlumetzaTOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021748s000_GlumetzaTOC.cfm)].
194. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research G: **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *The New England journal of medicine* 2002, **346**(6):393-403.

195. Castro-Martínez MG, Castillo-Anaya V, Ochoa-Aguilar A, Godínez-Gutiérrez A: **La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica.** *Medicina Interna de México* 2014, **30**:562-574.
196. **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998, **352**(9131):837-853.
197. Um JH, Yang S, Yamazaki S, Kang H, Viollet B, Foretz M, Chung JH: **Activation of 5'-AMP-activated kinase with diabetes drug metformin induces casein kinase Iepsilon (CKIepsilon)-dependent degradation of clock protein mPer2.** *The Journal of Biological Chemistry* 2007, **282**(29):20794-20798.
198. **U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: Glucophage (Metformin hydrochloride)** Acceso: 17 de noviembre 2020 [[Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020357s037s039\\_021202s021s0231bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020357s037s039_021202s021s0231bl.pdf) ] ]
199. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Metformina STADA 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG.** Acceso: 17 de noviembre 2020 [[Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69709/FT\\_69709.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69709/FT_69709.html) ] ]
200. Zuñiga A, Vera Franco V, Bucaram J, González J, Cáceres L: **Antidiabéticos orales y su interacción con medicamentos modificadores de enfermedad.** *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna* 2020, **7**:107-111.
201. May M, Schindler C: **Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs.** *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2016, **7**(2):69-83.
202. Organización, Panamericana, Salud: **Información farmacológica.** In: *Revista Panamericana de Salud.* vol. 11 (1); 2011: 7.
203. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engelgau MM, Ratner RE *et al*: **The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance.** *Annals of internal medicine* 2005, **142**(5):323-332.
204. Kwon CS, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R: **Cost-effectiveness analysis of metformin+dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to metformin+sulfonylureas for treatment of type 2 diabetes.** *BMC health services research* 2018, **18**(1):78-78.
205. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R: **Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis.** *Lancet* 2009, **373**(9659):240-249.