



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS LICENCIATURA EN BIOTECNOLOGÍA

“Reposicionamiento *in silico* de fármacos para el VIH/SIDA: la transcriptasa inversa como blanco molecular”

Tesis para obtener el título de
LICENCIADO EN BIOTECNOLOGÍA

Presenta:

Jesús Moisés Genaro Cerón Alejandro

Director de tesis:

M. en C. Félix Luna Morales

Codirector de tesis:

M. en C. Alan Carrasco Carballo

Mayo 2022





Esta tesis se desarrolló en el Laboratorio de Elucidación y Síntesis en Química Orgánica a cargo del M. en C. Alan Carrasco Carballo.

Parte de los resultados de este trabajo se presentaron en el XX encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Puebla con el trabajo titulado: “Reposicionamiento de Fármacos para VIH+, un nuevo enfoque en el diseño de terapias farmacológicas”

DEDICATORIA

El presente trabajo de tesis en especial a mi Abuela Carmen López Peregrina a mis padres Genaro Ceron Púnaro, Eva Alejandro López y a mi madre académica Elizabeth Martínez Buenabad así como a las siguientes personas que en este camino contribuyeron con su granito de arena para que llegara a este momento y a quienes también agradezco gran parte de mi formación:

Mtra. Esther Asunción Pérez Navarrete
Psi. Sandra Karina Torres Conde
Dra. Nadia Vianey Hernández Carreón
Psi. Catalina Espinoza García
Mtro. Jorge Eduardo Vázquez Gonzales
Mtro. Francisco Ramos Montaña
Fis. José Fernando Osorio Santiago
Dra. Yolanda Zamora Corona
Mtra. Rosario Sánchez Escamilla
Mtra. Constanza Gutiérrez Sánchez
Abogado. Felipe Bermúdez Saldaña
Lic. Juan Carlos Ortega Cortés
Lic. Iván Cruz Enríquez
Mtra. Esperanza Morales Pérez
Dra. Abigail Martínez Torres
Mtro. Marco Antonio Palacios Cervantes
Mtro. Juan Carlos Flores Alonso
Dr. David Eduardo Pinto Avendaño
Mtro. Marco Antonio Serrano Velázquez
Mtro. Alfredo Avendaño Arenaza
Med. Alfonso Cerón Bautista
Ing. Daniel Concha Ruiz
Lic. Diana Laura Romero Vázquez

Agradecimientos

Agradezco al Mtro. Alan Carballo Carrasco por su valioso apoyo y guía en este trabajo, así como al M.C Félix Luna Morales. También Agradezco al Dr. Victorino Gilberto Serafín Alatriste y Liliana Martínez Mendieta por sus aportaciones a la mejora de este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ANTECEDENTES	7
1.1 Reposicionamiento de fármacos	7
1.1.1 Reposicionamiento de fármacos: una ruta segura	7
1.1.2 Reposicionamiento de fármacos y la aplicación de herramientas de procesamiento de datos e inteligencia artificial	11
1.1.3 La transcriptasa inversa del VIH1 como diana molecular para el reposicionamiento de fármacos	14
1.2 Incidencia y mortalidad por infección de VIH en el mundo	16
1.2 Pacientes VIH/SIDA y el consumo de estupefacientes	21
1.4 Pacientes VIH/SIDA y el consumo de alcohol	27
1.6 Tratamiento con antirretrovirales	33
HIPÓTESIS	35
OBJETIVOS	36
General	36
Particulares	36
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	39
REFERENCIAS	49

RESUMEN

En esta tesis se seleccionaron fármacos antirretrovirales para pacientes VIH/SIDA aplicando herramientas basadas en inteligencia artificial. Se han usado herramientas bioinformáticas para el manejo y procesamiento de alto volumen de datos y la aplicación de modelos computacionales para la selección dirigida de fármacos ha permitido su reposicionamiento. Además, que por acoplamiento molecular se estudió la interacción entre la transcriptasa reversa HIV-1 y los fármacos reportados de la base “DrugBank” para su reposicionamiento. Se obtuvieron 3 fármacos; dacomitinib, alvimopan y alpelisib como candidatos viables para tratar a pacientes VIH/SIDA en un esquema de terapia híbrida.

ANTECEDENTES

1.1 Reposicionamiento de fármacos

Con la secuenciación del genoma humano surgen nuevos métodos basados en quimiogenómica y quimiogenética que permitieron conocer sobre las interacciones entre las moléculas y/o fármacos y las proteínas. Esto ayudó a la identificación de dianas farmacológicas para el desarrollo biotecnológico de nuevos fármacos y formas farmacéuticas (Arroyo, 2020). Para el VIH/SIDA, las interacciones entre proteínas y moléculas ha sido fundamental para el desarrollo de antirretrovirales que han implicado grandes montos de inversión para investigación y desarrollo. Durante el 2020, la importancia de las herramientas bioinformáticas y el reposicionamiento de fármacos se vio reflejado en la implementación del uso de fármacos cuyas indicaciones terapéuticas no tenían relación directa con la enfermedad derivada del COVID-19.

Por la pandemia COVID-19, la OMS puso en marcha 80 ensayos clínicos para evaluar diversos tratamientos para COVID que incluían ensayos de reposicionamiento de fármacos. 24 estudios clínicos fueron en relación con medicamentos como la inmunoglobulina humana, interferones, cloroquina, hidroxiclороquina, arbidol, remdesivir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, oseltamivir, metilprednisolona, bevacizumab, incluso la medicina tradicional china. A raíz de estos estudios, la OMS resaltó que, si bien el reposicionamiento de medicamentos tiene limitaciones, el reposicionamiento de los ensayos clínicos puede ser una alternativa para el descubrimiento de nuevos medicamentos utilizando Data Mining y procesamiento de datos a gran escala mediante herramientas de inteligencia artificial (Rosa & Santos, 2020).

1.1.1 Reposicionamiento de fármacos: una ruta segura

El reposicionamiento de fármacos es un (*NOTA: en una redacción siempre es bueno iniciar con el tema que quieres*) concepto que surge de la idea de usar un medicamento para un fin diferente al que inicialmente tenía. Así mismo, tiene como base los fundamentos de farmacología, sobre la capacidad que los fármacos tienen para interactuar con dianas

moleculares con efectos terapéuticos diferentes a los originalmente establecidos (*Agradece,2021*). El reto para llevar a cabo un proceso de reposicionamiento de fármacos radica en la detección de nuevas relaciones entre enfermedades y fármacos. Este problema se ha abordado desde enfoques experimentales, tales como: computacionales, biológicos; y otros como los mixtos. Como origen técnico de los modelos experimentales y computacionales del modelo actual de reposicionamiento de fármacos podemos citar las técnicas del cribado de alto rendimiento (HTS por sus siglas en inglés) que permite probar los compuestos generados por la química combinatoria y las técnicas HCS que permite procesar los patrones de las interacciones (del Castillo-Frias,2013). Además, actualmente se usan en el proceso para la selección de fármacos, evaluar la activación del receptor y la complejidad de su interacción con algoritmos automatizados para procesar los datos (*TIBCO Spotfire, 2020*).

De acuerdo con “*Eastern Research Group y Food and Drug Administration (FDA es la agencia del Gobierno de los EUA responsable de la regulación de alimentos, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos y productos biológicos)* el descubrimiento de fármacos es un proceso lento, laborioso, costoso, de alto riesgo, y que el periodo para su obtención lleva en promedio de 10-15 años, por otra parte, la probabilidad de éxito es del 2 %., Desde de 1995 a la fecha, el número de medicamentos aprobados por la FDA ha ido a la baja mientras que los montos de inversión han aumentado (Figura 1), (*Xue, 2018*).

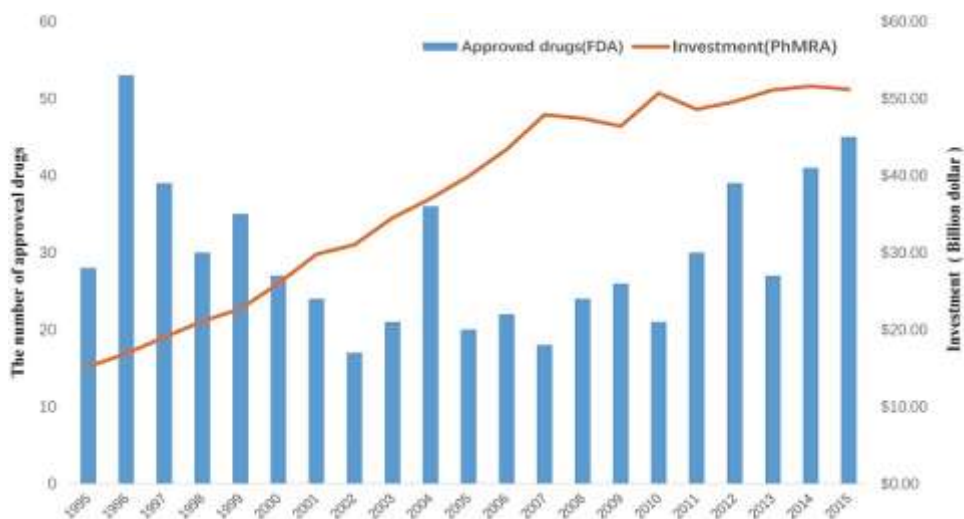


Figura 1. Medicamentos aprobados por la FDA y costos en investigación y desarrollo (I+D) entre 1995 y 2015. Xue, H, 2018.

Otro aspecto importante respecto a los sistemas de salud públicos que proveen servicios y medicamentos a la población es el **desabasto, que tiene una estrecha relación con la disponibilidad de recursos económicos y el aumento en la demanda de medicamentos de última generación debido a cambios demográficos y epigenéticos como en el fenómeno de la resistencia a antibióticos.** De los factores expuestos en las líneas anteriores, el precio de los medicamentos tiene mayor impacto a corto y mediano plazo en la suficiencia y disponibilidad de los fármacos de alto costo como el caso de los retrovirales. En este sentido, el reposicionamiento de fármacos se vuelve importante para tener opciones terapéuticas que abaratan los procesos para la obtención de nuevos medicamentos y plantear nuevas opciones terapéuticas en tratamientos para pacientes con padecimientos crónico-degenerativos.

Un aspecto relevante en el reposicionamiento de fármacos es conocer los **perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad**, que permite que los ensayos clínicos puedan desarrollarse en su totalidad; etapa I, II, III y IV (Pantziarka, 2018). El reposicionamiento de fármacos ofrece ahorro mediante técnicas de procesamiento de datos, también da beneficios en el perfil de seguridad por los informes clínicos previos, además de los informes de farmacovigilancia en los estudios de Fase IV (Bayoumy, 2020). El costo para que un nuevo fármaco sea llevado al mercado se estima en 2-3 mil millones de dólares

americanos (*Zhang, 2020*). El paso más importante en el lanzamiento de un nuevo fármaco es probar la seguridad y eficacia de este en humanos. Este paso consta de 4 fases:

1. La Fase I implica los primeros ensayos clínicos de un nuevo compuesto en un grupo de voluntarios y estudian el perfil de seguridad del fármaco, incluido el rango de dosis seguro. En esta clase de estudios también determinan aspectos como absorción, distribución, metabolización y excreción, así como la duración de su acción.
2. En los ensayos de Fase II, el fármaco se prueba en un grupo más amplio de voluntarios y pacientes con la enfermedad a fin de evaluar su seguridad y eficacia y establecer la dosis adecuada para la diana terapéutica.
3. La Fase III comprende los ensayos clínicos con cientos sino es que miles de pacientes con el fin de establecer la seguridad y la eficacia del fármaco en función de los lineamientos e indicaciones específicas para la aprobación reglamentaria.
4. Los ensayos de Fase III también pueden llevarse a cabo para comparar un nuevo fármaco con un tratamiento estándar y así evaluar la relación riesgo-beneficio del nuevo medicamento en término de los efectos adversos a corto, mediano y largo plazo.

Aunque desde el reposicionamiento de fármacos se podría reiniciar desde la fase II que consiste en estudiar la intervención de la nueva droga con el fin de comprobar la seguridad y eficacia. En la fase III se monitorean los efectos adversos (*Zhang, 2020*). En un estudio llevado a cabo entre 2008-2014, el costo de los ensayos farmacéuticos osciló entre 11 y 52.9 millones de dólares. En todo este contexto, la importancia política y económica del reposicionamiento de fármacos es relevante, ya que se prevé que para 2024 se gastarán 1.4 billones de dólares en medicamentos recetados. Además, en 2021, la contribución al PIB mundial de la industria farmacéutica fue de 1,383 mil millones de dólares por conceptos directos, indirectos e inducidos de la industria (Figura 2), (*AMIIF, 2021*).

Las ventas de medicamentos en farmacia en época de pandemia

Datos del primer semestre de 2020. Millones de euros y variación sobre 1º sem. de 2019, en %

Los laboratorios que más venden





















	Laboratorios Cinfa	409,9		9,2
	Boehringer Ingelheim	309,4		9,7
	Sanofi	300,6		-9,2
	MSD	276,6		1,7
	GlaxoSmithKline	274,2		-8,2
	Novartis	272,7		-0,6
	Pfizer	255,2		17,4
	AstraZeneca	226,1		9,7
	Normon	216,8		17,7
	Bayer	211,1		6,0

Figura 2. Venta estimada durante el 1er. semestre de 2020 por laboratorio farmacéutico (Tomado de Simón Ruíz, 2020).

De acuerdo con la OCDE (Organización para Cooperación y el Desarrollo Económico), el gasto en salud pública superó el PIB, y el gasto sanitario aumenta 2,7% por año, para el 2030 alcanzará el 10,2% del PIB vs 8,8% que tuvo en 2018 (OECD, 2021). Podemos concluir que una de las características definitorias sobre el reposicionamiento de fármacos, es que la mayoría de los estudios eran impulsados por institutos de investigación, organizaciones filantrópicas, grupos de investigación o fundaciones de manera aislada. Así mismo, los proveedores de atención médica buscan reducir el gasto y mantener el acceso de atención médica a bajo precio. Por lo anterior, las intervenciones para mejorar la relación calidad-precio de los medicamentos es un punto primordial y una vía es el reposicionamiento de fármacos.

1.1.2 Reposicionamiento de fármacos y la aplicación de herramientas de procesamiento de datos e inteligencia artificial

Es importante destacar que, las herramientas bioinformáticas para el proceso de reposicionamiento de fármacos surgen a raíz de planteamientos surgidos de la información genética, como almacenar y ordenar su información además de poder estudiar sus mecanismos subyacentes como las proteínas y su estructura. Entre estas herramientas

destacan: el cribado de alto rendimiento y las técnicas de cribado de alto contenido o basados en redes, (Franco et al., 2008).

Se ha sugerido que la bioinformática es una disciplina emergente y necesaria para el procesamiento de los grandes volúmenes de datos que generan las nuevas tecnologías ómicas, lo que provoca que la necesidad de establecer procesos para tratar y procesar adecuadamente esta gran cantidad de datos mediante herramientas big data se vuelve fundamental en la biotecnología y medicina actual (ISCIII de España, 2022). Y aunque en sí la BIG DATA es el concepto que se refiere a grandes cantidades de datos o la combinación de grandes cantidades de datos, son las herramientas que se pueden desarrollar y cómo se aplican a datos como los omicos, pero entender la implicación de la BIG DATA en este tema debemos comprender qué engloban las ciencias ómicas. Dentro del campo de las ciencias ómicas podemos encontrar a las ciencias genómicas y farmacogenómicas que mencionamos en los párrafos iniciales, estas dos ramas de las ciencias ómicas se pueden definir como la base conceptual de las técnicas de reposicionamiento de fármacos. En su conjunto, el desarrollo de disciplinas como las ciencias ómicas requieren en sus respectivos procesos la implementación de herramientas de alto rendimiento donde se pueden manejar datos biológicos complejos en grandes cantidades (BIG DATA) con alta sensibilidad y especificidad (Muñiz, 2011). Drug Bank, Pub Chem, Uni Prot, Data Protein son ejemplos de cómo en la actualidad, las bases de datos de tipo ómico se han convertido en un repositorio de información transversal, donde uno de los beneficios de las bases de datos radica en realizar consultas en paralelo, como lo es el caso de la secuenciación masiva de los genomas o el reposicionamiento de fármacos que permite trabajar al mismo tiempo miles de datos y su procesamiento con herramientas computacionales (Hernández, 2020). Para el presente estudio, la propuesta para reposicionamiento de datos tiene aspectos subyacentes para el procesamiento de datos y la inteligencia artificial (Xue, 2018).

Como se puede observar en la tabla 1, los diferentes enfoques del reposicionamiento de fármacos utilizan bases de datos disponibles, herramientas de algoritmos para procesamiento de datos y sistemas correlacionales como aproximaciones a modelos de inteligencia artificial. En conclusión, tomaremos como base el enfoque de reposicionamiento de datos por aprendizaje automático. Además, el reposicionamiento de fármacos se volvió

una tendencia y herramienta para la búsqueda de tratamientos farmacológicos dirigidos para la atención de pacientes contagiados de COVID-19. Adicionalmente, las herramientas de inteligencia artificial (IA) como el aprendizaje profundo, permitió la síntesis rápida de fuentes de datos heterogéneas que a su vez ayudó a reducir el margen de cualquier conjunto de compuestos con potencial terapéutico (Imami, 2021).

Tabla 1 Enfoques bioinformáticos para el reposicionamiento de fármacos (Saldivar-Gonzales & Medina-Franco, 2020).

ENFOQUE PARA REPOSICIONAMIENTO DE DATOS	FUNDAMENTO
Basado en redes	Reposicionamiento de medicamentos por capacidad asociada de integrar múltiples fuentes de datos.
Clústeres basados en redes	Parte de la premisa acerca de que las entidades biológicas en el mismo entorno de redes biológicas comparten características similares. A partir de ello, se propone el uso de grupos basados en redes con el objetivo de encontrar varios módulos utilizando algoritmos de clúster.
Propagación basada en redes	La información previa se propaga desde el nodo de origen hacia los nodos de la red con propagación local y global que permiten identificar enfermedades-diana, enfermedades-genes y enfermedades-fármaco.
Basados en minería de texto	Consiste en extraer puntos críticos de la información escrita sobre el reposicionamiento de medicamentos a fin de usarlo en la búsqueda de los fármacos.
Enfoques basados en semántica	Consisten en la recuperación de información, imágenes y otros campos para crear un flujo de trabajo enfocado en relación de entidades biológicas y la integración, con la información previamente cribada de redes semánticas basadas en redes ontológicas existentes y la implementación de algoritmos de minería diseñados para predecir relaciones dentro de la red semántica.

Cabe destacar que los enfoques para reposicionamiento de fármacos basados en IA parten de 3 componentes principales:

1. **Fuentes de datos:** Los enfoques de aprendizaje automático requieren datos de entrada de alta calidad, pues servirán de base para la inferencia que genera la relación AI/ML y a la vez definirán el enfoque que se utilice en el proceso.
2. **Procesamiento de datos:** Al identificar las fuentes (Drug Bank, Pub Chem, Uni Prot, Data Protein), lo siguiente es integrar y procesar los datos.
3. **Firmas genéticas:** Describe el fenotipo y genotipo de una célula asociada a procesos biológicos o patológicos.

Un ejemplo de la aplicación de este enfoque se puede observar en los análisis basados en firmas de COVID-19 que utilizan los mismos datos de RNA disponibles públicamente o similares de líneas celulares infectadas con SARS-CoV-2, así como las células del huésped infectado. En este sentido, en los enfoques basados en firmas se puede utilizar bases de datos como LINCS para adaptar la identificación de fármacos candidatos mediante herramientas públicas o canalizaciones bioinformáticas generadas por usuarios (Imami, 2021).

1.1.3 La transcriptasa inversa del VIH1 como diana molecular para el reposicionamiento de fármacos

Uno de los problemas para el caso de HTS fue el bajo número de compuestos disponibles en la biblioteca en comparación con el total de fármacos en uso, es decir la probabilidad de encontrar un compuesto con otra función farmacológica era casi nula. Además, al identificar un fármaco que presentara bioactividad frente a una diana, en poco tiempo sufriría cambios conformacionales que automáticamente harían que dejara de ser candidato. Pese a estas limitaciones se han puesto en uso diversas técnicas de HTS y HCS (del Castillo-Frias,2013).

Existen dos tipos principales de reposicionamiento de fármacos:

1. **Compuesto conocido dirigido a una nueva diana terapéutica:** El primero se sustenta en la capacidad de interactuar con varias vías metabólicas. Estas interacciones podrían ser las causantes de los efectos secundarios, pero a la vez podrían ser otra diana para un efecto deseable en otra enfermedad (del Castillo-Frias, 2013).
2. **Mecanismo conocido para una nueva indicación terapéutica:** se basa en el principio que una diana biológica puede ser relevante para más de una

enfermedad. En este caso, la reutilización del fármaco se realiza mediante la relación entre la diana conocida y la nueva enfermedad (del Castillo-Frias, 2013).

Aunque los fundamentos del reposicionamiento de fármacos dan pautas de los procesos que se podrían seguir, hay pasos específicos que se tienen que realizar en un protocolo de estudio para proponer el reposicionamiento de un fármaco. Para el reposicionamiento de fármacos se parte de un conjunto de fármacos ya aprobados por los organismos regulatorios de cada país, después usando métodos *in silico* se seleccionan para ensayos *in vitro* y corroborar su funcionalidad con la diana blanco mediante el procesamiento de datos. Después se procede a la evaluación en ensayos preclínicos (Figura 3).



Figura 3. Diagrama de Flujo para el reposicionamiento de fármacos (Tomado de Saldívar-González & Medina-Franco, 2021).

Una vez que se ha obtenido la evidencia experimental se debe definir si se probará el fármaco en fase clínica II o III. Posteriormente, se presenta la propuesta ante las agencias regulatorias para uso del fármaco en la población a la que va dirigido el fármaco. Con las técnicas bioinformáticas usamos datos como la energía de unión a ligando entre un fármaco y su blanco terapéutico, lo cual permite hacer una búsqueda específica en los bancos de drogas farmacológicas que cuentan con registro.

¿Por qué partir desde la diana terapéutica? ¿porque la transcriptasa inversa del VIH1? La relevancia del proceso de transcripción inversa radica en que es una característica clave de la familia *retroviridae* del VIH. En el proceso de transcripción inversa, el VIH convierte su genoma ARN en ADN, después se inserta la secuencia de nucleótidos al núcleo de la

célula huésped y usa la maquinaria sintética para replicarse y colonizar otras células para continuar con su ciclo de replicación (Hu, 2012).

La transcriptasa inversa ha sido usada como blanco terapéutico en el desarrollo de antirretrovirales de la familia de los inhibidores de transcriptasa. De esta premisa surge la idea de usar la energía de unión a ligandos ITIAN, ITIAN't, ITIN y la transcriptasa para la búsqueda de fármacos cuya energía de unión a su diana terapéutica sea similar a la de la familia de ARV's de referencia (Hu, 2012). Además, hay otros mecanismos moleculares que subyacen en el proceso de retrotranscripción. En el inicio del proceso, existen pausas discretas a lo largo de la plantilla de ARNv y que, a pesar de los estudios existentes de caracterización estructural de los complejos de iniciación de la transcriptasa inversa (RTIC) no se han caracterizado en su totalidad. Se requieren estructuras RTIC con mayor resolución a fin comprender mejor los mecanismos moleculares de iniciación (Ha, 2021). Con el uso de fármacos para su reposicionamiento como adyuvantes es posible que esos complejos de iniciación y sus mecanismos moleculares ayudarán a tener mejores resultados. Estos estudios son transversales y abren otras vías de investigación y análisis.

1.2 Incidencia y mortalidad por infección de VIH en el mundo

Desde la tipificación del VIH/SIDA, esta enfermedad ha pasado de tener un estatus de atención crítica a ser una de las enfermedades a prevenir, tratar y erradicar en los diferentes países. Desde su aparición se han reportado alrededor de 55,9-100 millones de personas infectadas. En 1985 se puso de manifiesto el modelo epidemiológico y por ende el alcance global de la epidemia de HIV/SIDA. En 1987, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el programa especial sobre el SIDA y desde entonces se han desarrollado diferentes iniciativas para tratar la enfermedad con diferentes terapias, detener su propagación y hacer seguimiento a los pacientes VIH/SIDA (ONUSIDA, 2020). 36,3 millones de personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el VIH/SIDA, en el año 2020 fallecieron 680,000 personas (ONU-SIDA, 2020). No hay duda de que el alto número de fallecimientos por VIH/SIDA es motivo suficiente para desarrollar y aplicar herramientas para su gestión y mejorar la esperanza de vida de los pacientes VIH/SIDA. También es necesario tener programas para mejorar las terapias con antirretrovirales. A nivel global, al finalizar el año 2020, 37,7 millones de personas habían estado en contacto con el

virus VIH/SIDA a nivel mundial como se muestra en la figura número 4, de los cuales, 1,5 millones de personas se infectaron (ONU-SIDA, 2021). En el mundo, 84% de las personas que vivían con el VIH/SIDA conocían su estado serológico y 6,1 millones de personas no habían sido diagnosticadas no sabían que eran portadoras del virus (ONUSIDA, 2020). (Figura 4).

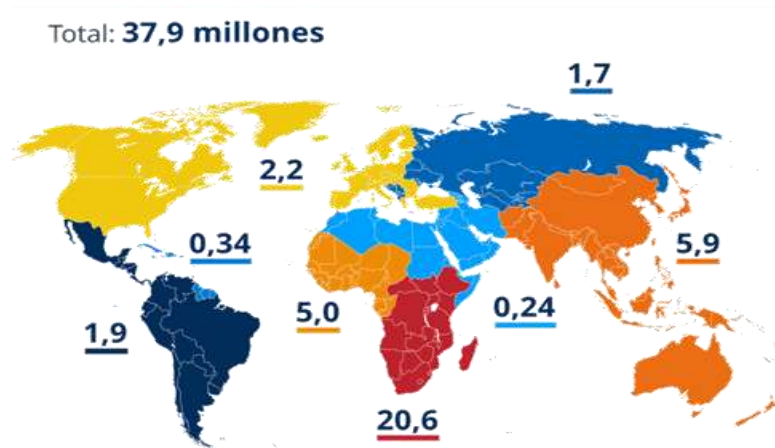


Figura 4. Distribución de personas VIH+ en los países del mundo. (Tomado de ONUSIDA, 2020).

En México, la incidencia de infección por VIH/SIDA ha aumentado, en el año 2015 incremento 25.9%; de 10.8 a 13.6 casos por año/100,000 habitantes (CONADIC, 2021). En el año 2021 también se reportó aumento significativo en el número de casos nuevos con respecto a los reportados en 2020, aumentaron 619 casos. Los estados con mayor incidencia se muestran en la tabla 1 (Sistema de vigilancia epidemiológica del VIH, 2021).

Estado	Tasa
QUINTANA ROO	49.60
CAMPECHE	26.32
COLIMA	25.18
TABASCO	23.89
YUCATAN	22.16

Tasa por 100,000 habitantes.

* Información sem 52_2021, de acuerdo a lo establecido en el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de VIH, actualización marzo 2020.

Tabla 1 Estados de México con mayor incidencia de nuevos caso VIH+ en la semana 52 durante el 2021 (Tomado de Sistema de vigilancia epidemiológica del VIH, 2021).

Los grupos de edad de 25-29 y 35-39 años fueron los de mayor incidencia de casos nuevos diagnosticados con VIH/SIDA como se puede observar en la tabla 2 (CONASIDA, 2019). Un dato importante es el número de defunciones. En el año 2020, se registraron 4,573 fallecimientos en fase terminal por VIH/SIDA, 83% fueron hombres y 17% mujeres (INEGI, 2021). Se ha reportado que la tasa de mortalidad por VIH/SIDA es 3.62 por cada 100,000 habitantes, 6.19 hombres y 1.17 mujeres (INEGI, 2021). Para el estado de Puebla en el periodo de 1983-2021 hubo 14,962 casos, 12,039 hombres y 2923 mujeres (sistema de vigilancia epidemiológica de VIH, 2021). Los afectados son personas de 25-29 y 35-39 años. También, la incidencia de muerte tiene prevalencia alta en estos grupos, mayormente en hombres de 30-44 años (Figura 5) (INEGI, 2021).

Grupo de Edad	Hombres		Mujeres		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
< de 1	687	51.3	651	48.7	1,338	0.4
1 - 4	1,155	51.8	1,074	48.2	2,229	0.7
5 - 9	578	51.4	547	48.6	1,125	0.3
10 - 14	397	54.4	333	45.6	730	0.2
15 - 19	7,389	70.5	3,096	29.5	10,485	3.2
20 - 24	37,515	81.2	8,690	18.8	46,205	13.9
25 - 29	55,845	84.0	10,649	16.0	66,494	20.1
30 - 34	51,232	83.4	10,211	16.6	61,443	18.5
35 - 39	39,430	82.6	8,325	17.4	47,755	14.4
40 - 44	28,238	81.7	6,336	18.3	34,574	10.4
45 - 49	18,971	80.6	4,552	19.4	23,523	7.1
50 - 54	12,078	79.9	3,039	20.1	15,117	4.6
55 - 59	7,343	79.4	1,901	20.6	9,244	2.8
60 - 64	4,153	80.2	1,025	19.8	5,178	1.6
65 y +	3,977	83.3	797	16.7	4,774	1.4
Ignorado	1,047	85.6	176	14.4	1,223	0.4
Total	270,035	81.5	61,402	18.5	331,437	100.0

*Información sem 52_2021, de acuerdo a lo establecido en el Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de VIH, actualización marzo 2020.
Fuente: SSA/SUIVE/DGE/DVEET/Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de VIH

Tabla 2 Distribución de los Casos Notificados de VIH según Grupo de Edad y Sexo hasta 2020 2021 (Tomado de Sistema de vigilancia epidemiológica del VIH, 2021).

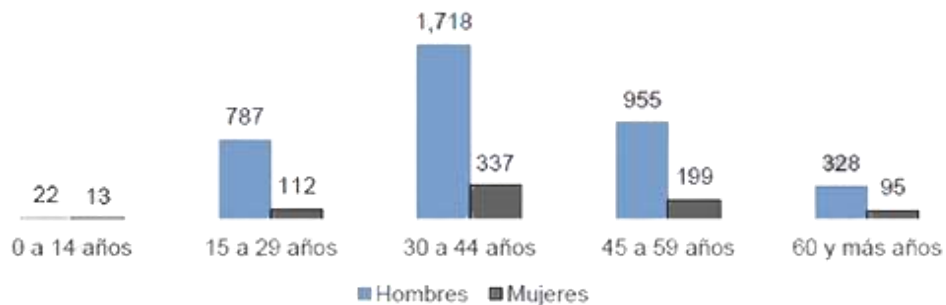


Figura 5. Defunciones registradas por VIH por género y grupo de edad. INEGI, 2021.

Entre 2016-2019, en hombres, el índice de mortalidad aumentó, la tasa fue de 6.34 a 7.08 por cada 100, 000 habitantes (Figura 6) (INEGI, 2021).

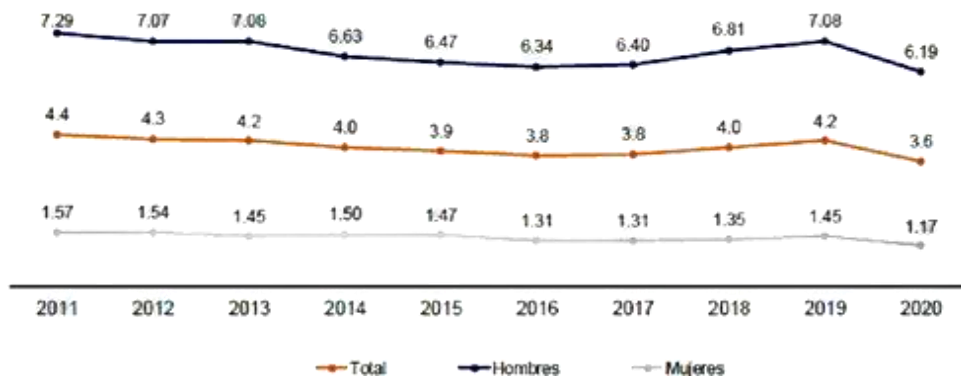


Figura 6. Mortalidad por VIH/SIDA por género en el periodo 2011-2020 (Tomado de INEGI, 2021).

Aunque las causas de muerte son multifactoriales, el hecho de presentarse en una cohorte definida (34-44 años) puede tener correlaciones socioculturales y de comportamiento inherente y pueden ayudar al seguimiento y tratamiento de los pacientes VIH/SIDA (INEGI, 2021). En la figura 7 se muestra la distribución geográfica por entidad federativa de las defunciones en México (INEGI, 2021).



Figura 7. Tasa de mortalidad por VIH/SIDA en la república mexicana (Tomado de INEGI, 2021).

En la figura 7 se muestra el mapa de México con un sistema en código de color que depende del promedio de defunciones, en color azul oscuro, el promedio más alto de defunciones hasta gris claro con el promedio más bajo de defunciones. Las 15 entidades cuyo promedio de mortalidad oscila entre 10.25 y 4.42 por cada 100, 000 habitantes y que supera el promedio nacional para 2020 fue de 3.62 por cada 100, 000 habitantes (INEGI, 2021). Las

mayores tasas de mortalidad ocurrieron en Quintana Roo, Colima y Campeche. Cabe resaltar que estas entidades presentaron mayores decesos y no difieren de lo reportado en el sistema nacional de vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA, donde en el 2021, los tres estados anteriormente citados reportaron la mayor incidencia de casos VIH/SIDA (VIH, 2021).

VARIABLES poblacionales, de comportamiento, culturales, económicas, demográficas, genéticas, epigenéticas y psicológicas deben considerarse en los estudios sobre el VIH/SIDA. También en los tratamientos farmacológicos y en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes. Además, se debe considerar en el análisis estadístico. Adicionalmente, el INEGI reportó que 28% de los fallecidos no contaba con sistema de salud. De los que por su trabajo sí contaban con alguna afiliación médica, 56% corresponde al IMSS, 30% al seguro popular y 6-7 % al ISSSTE (Figura 8) (INEGI, 2021).

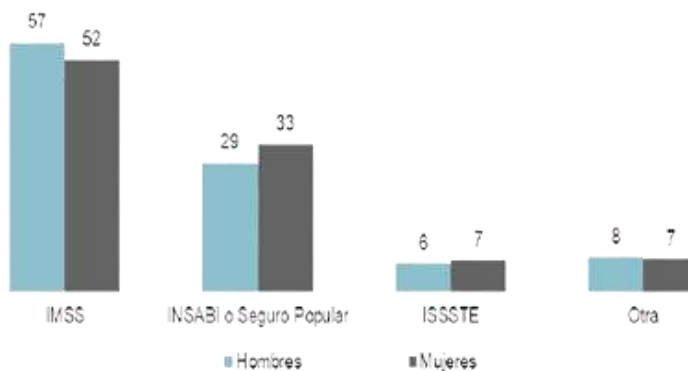


Figura 8 Distribución porcentual de las defunciones por VIH/SIDA por género y afiliación al servicio de salud. (Tomado de INEGI, 2021).

Las personas infectadas con VIH/SIDA a nivel nacional y mundial son de relevancia y de referencia para esta tesis. El VIH/SIDA es una enfermedad crónica que afecta el desarrollo del paciente, la esperanza de vida y las condiciones de vida. Desafortunadamente, la enfermedad del SIDA está relacionada con insalubridad, mala alimentación y condiciones de riesgo como uso de agujas no estériles para la administración intravenosa (INEGI, 2021).

1.2 Pacientes VIH/SIDA y el consumo de estupefacientes

El consumo de drogas por los pacientes VIH/SIDA es frecuente y debe tenerse en cuenta al realizar estudios para comprender la patogénesis producida por la infección de VIH y por supuesto, las interacciones que los estupefacientes tiene con los fármacos retrovirales

y como llegan a afectar o no la efectividad y eficiencia de la terapia en general y cada caso particular. De acuerdo con diversos autores, los análisis indican que muchas personas con VIH/SIDA inician o persisten en el uso de drogas después de recibir el diagnóstico VIH positivo.

La importancia de tener datos de referencia acerca de la relación entre el consumo de drogas y los contagios de VIH yace en la interrelación que se pueda establecer entre estos datos y las complicaciones relacionadas a la terapia con ARV's en los paciente VIH+ que nos pueden permitir tener un marco de referencia sobre los problemas que se enfrentarían al proponer un nuevo esquema de terapia para paciente VIH+ con fármacos que pasaron por un proceso de reposicionamiento. En México no existe un seguimiento estructurado que relacione los contagios y evolución de los casos de VIH+ en función del consumo de estupefacientes, la adquisición de la enfermedad y la evolución o complicación de los pacientes, por ello en el presente estudio se usa información de referencia emitida por el *Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)* de los EUA.

En USA, 1 de 15 diagnósticos de VIH/SIDA proviene de consumidores de drogas inyectables. Diversos autores han calificado como crítico el consumo de opioides, tanto sintéticos como naturales y el aumento de personas que consumen drogas inyectables. Los casos con diagnóstico VIH/SIDA entre personas que consumen drogas inyectables han aumentado en los 50 estados de USA y el uso de drogas inyectables (UDI) en áreas no urbanas son desafíos para su prevención (Dailey et al. 2019).

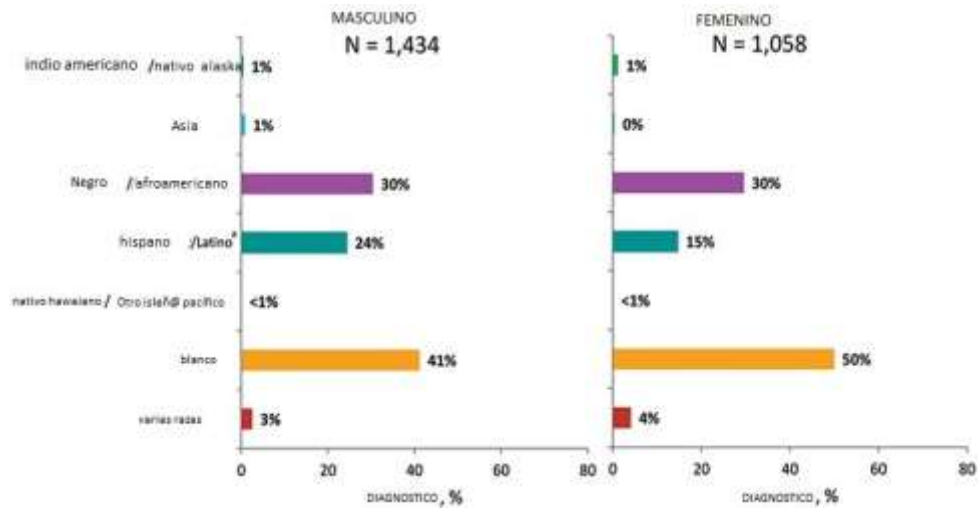


Figura 9 Diagnósticos VIH+ en cohorte poblacional de individuos que se administran drogas inyectables por sexo, raza/etnia. CDC, 2018.

Entre 2014 y 2018 en USA y en las 6 áreas mostradas en la ilustración número 9, aumentó la tasa de casos diagnosticados por VIH/SIDA relacionados al consumo de drogas inyectables. De los 1,434 casos diagnosticados con infección por VIH/SIDA, del grupo que consumió drogas inyectables, 41% eran blancas, 30% negros/afroamericanos y 24% hispanos/latinos (Figura 9). En contraste, de los 1.058 casos diagnosticados como VIH+ de mujeres adultas, 50% eran blancas, 30% negras/afroamericanas y 15% hispanas/latinas (Figura 10).

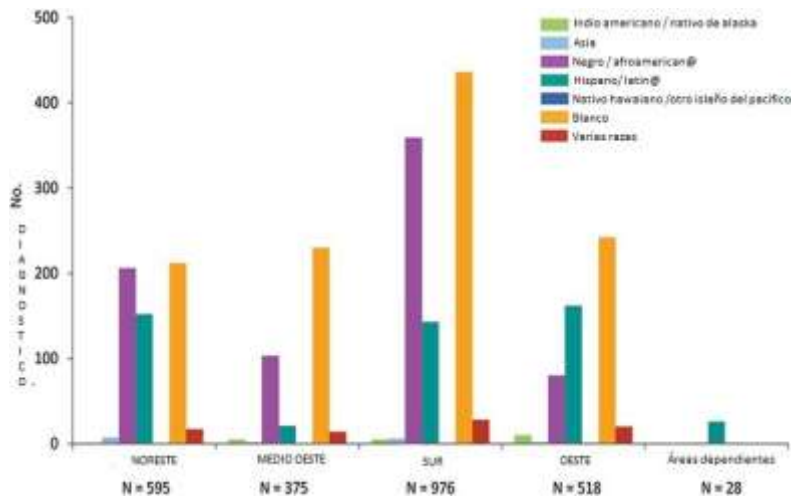


Figura 10. Diagnóstico VIH+ en personas que usaban drogas inyectadas por región y raza/grupo étnico en Estados Unidos. CDC, 2018.

Además, de 2,492 casos VIH/SIDA+ detectados en el año 2018, la región sur tuvo 976 casos positivos y el noreste 595 casos. La mayor incidencia de personas diagnosticadas con el VIH/SIDA, en la zona sur, los negros/afroamericanos fueron 359 casos (37%) y los hispanos/latinos fueron 143 casos (15%). En la zona del noreste, la población blanca tuvo 212 casos (36%), los negros afroamericanos 206 casos (35%) y los hispanos/latinos 152 casos (26%) (Figura 10). Estos datos evidencian la incidencia de pacientes VIH/SIDA y al consumo de drogas inyectables (Dailey et al. 2019).

En México, los datos sobre las personas VIH/SIDA que consumen drogas no son tan robustos como los que reporta el CDC, sin embargo, existen datos de la comisión nacional contra las adicciones (CONADIC). Esta información se centra en la interacción farmacológica entre los retrovirales y otras sustancias (CONADIC, 2022). Un problema común de los pacientes HIV/SIDA+ que están en tratamiento farmacológico es la interacción de los antirretrovirales con el alcohol y otras drogas. De acuerdo con la base de datos “*Liverpool HIV Interactions*” y aunque a la fecha no existen reportes que señalan que el alcohol étílico interactúe con fármacos antirretrovirales, diversas drogas pueden interactuar con estos, modificando su efectividad y seguridad, algunos de ellos son:

Inhibidores de la entrada y acoplamiento: el fostemsavir (FTR) presenta potenciales interacciones con cocaína.

Inhibidores de la integrasa: la combinación de cabotegravir/rilpivirina y dolutegravir/rilpivirina presentan interacciones potenciales con cocaína. La combinación elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida y elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir potencialmente interactúan con anfetaminas, cocaína, éxtasis, ácido gamma hidroxibutírico (GHB), heroína, LSD, mefedrona, metanfetamina.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIS): La combinación dolutegravir/rilpivirina (DTG/RPV) presenta interacciones potenciales con cocaína; el efavirenz y el etravirine con cannabis, cocaína, heroína, LSD y PCP. El nevirapino con cocaína, LSD y PCP. La rilpivirina y rilpivirina combinada con emtricitabina/tenofovir alafenamida con cocaína.

Inhibidores de la transcriptasa inversa tipo nucleósidos y análogos: no se han reportado interacciones con el alcohol u otras drogas.

Inhibidores de la proteasa: el atazanavir, atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, darunavir/ritonavir (DRV/r), darunavir/cobicistat (DRV/c), darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (DRV/c/FTC/TAF), fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir y el tipranavir presentan interacciones potenciales con anfetamina, cocaína, éxtasis, GHB, heroína, LSD, mefedrona, metanfetamina y PCP. Hay varias sustancias que interactúan con los antirretrovirales. La metanfetamina presenta alteraciones específicas sobre los pacientes VIH/SIDA y a su vez es un alcaloide considerado como factor de riesgo para la adquisición y transmisión del VIH/SIDA ya que aumenta la incidencia de conductas sexuales de alto riesgo. Además, el uso de metanfetamina tiene estrecha relación con el aumento de la replicación viral e indirectamente con mala adherencia a la terapia antirretroviral (Montoya et al., 2016).

Como se mencionó en los párrafos anteriores las interacciones de los tipos de retrovirales con otras sustancias se han catalogado y tipificado, pero ¿Cuáles son los efectos más relevantes a corto, mediano y largo plazo? Estudios en humanos y animales muestran que la infección por VIH/SIDA, combinada con el uso prolongado de psicoestimulantes, aumenta el estrés neuronal, así como la aparición de trastornos neurocognitivos asociados al VIH/SIDA.

Uno de los efectos derivados de las interacciones VIH con estupefacientes es la fragmentación mitocondrial. A nivel celular, la función mitocondrial es fundamental para la salud (Montoya et al, 2016), se ha reportado que la combinación de proteínas del virus VIH y metanfetamina aumenta el estrés oxidativo, la fragmentación mitocondrial mediada por DRP1, una proteína relacionada con la familia de las dinaminas DRP (proteínas relacionadas con dinamina), que es una GTPasa conservada que interviene en la fisión mitocondrial (Alarcón-Aguilar, 2019) y cuya alteración se ha relacionado con la reducción en la conectividad neuronal. También, se ha sugerido que la dinámica mitocondrial se altera por estímulos fisiológicos que ocurren en las enfermedades neurodegenerativas. En el mismo tenor que los párrafos anteriores debemos resaltar que los procesos de división mitocondrial

permiten la reubicación de las porciones funcionales de las mitocondrias dentro de la célula para proveer de energía. Estos procesos de división mitocondrial conocidos como fisión y fusión se describen a continuación:

Cuando aumenta el número de mitocondrias por gramo de tejido y cambio en su composición se le denomina biogénesis provocada por estímulos como actividades de ejercicio físico y bajo consumo de alimentos calóricos lo que conduce a restricción calórica, estrés oxidativo por radicales libres y baja disponibilidad de antioxidantes por exposición a un agente o factor ambiental dañino (Alarcón-Aguilar, 2019). En la fusión mitocondrial se intercambia material que corrige alteraciones o exceso de radicales libres en la mitocondria.

En el proceso de fisión la célula distribuye y acomoda su red de mitocondrias permitiendo así la adaptación mitocondrial a las necesidades fisiológicas del entorno, se puede observar este proceso con mayor detalle en la figura 11 (Alarcón-Aguilar, 2019).

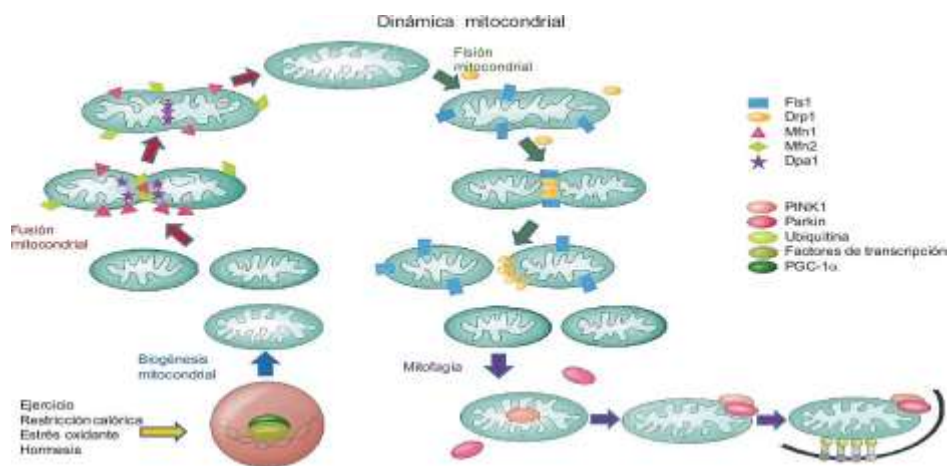


Tabla 3 Dinámica de los procesos mitocondriales (Tomado de Aguilar et al., 2018).

Este ciclo biológico de la mitocondria permite que neuronas y células musculares tengan una fuente de energía para llevar a cabo sus funciones. Además, el estrés oxidativo es uno de los factores moduladores para la biogénesis mitocondrial, sin embargo, cuando este estrés oxidativo está relacionado con padecimientos crónicos como el VIH/SIDA más el consumo de drogas, genera fragmentación desproporcionada de las mitocondrias y disminución de la disponibilidad de energía. Dado que el cerebro consume alrededor del 20% de la energía producida por el organismo, la correlación entre la fragmentación mitocondrial

y la baja disposición energética en el cerebro hace que la premisa de la alteración en la dinámica mitocondrial tenga relación con lesiones neuronales por reducción en la red neuronal y mala conectividad, además de la presencia de la infección por VIH/SIDA y el uso de metanfetamina. Esta condición exagera la disfunción neuronal del cerebro, lo que lleva a alteración del comportamiento y deterioro cognitivo (Soontornniyomkij, 2016). Además, el consumo de estupefacientes disminuye la adherencia y la eficiencia de los antirretrovirales, siendo frecuente, dado que 1 de cada 10 diagnósticos de VIH+ ocurre en personas que consumen drogas.

1.4 Pacientes VIH/SIDA y el consumo de alcohol

En México, el consumo de alcohol se ha asociado con la alta incidencia y progreso de VIH/SIDA (CONADIC). Se han propuesto tres vías de influencia del alcohol:

1. Produce desinhibición lo que contribuye a tener relaciones sexuales sin protección.
2. Empeora la respuesta inmune.
3. Disminuye la adherencia terapéutica de antirretrovirales, aumenta la carga viral y progresión rápida de la enfermedad.

Se ha descrito que en personas con alcohol en sangre de 0.07 g/dl tienen 54% de riesgo de tener sexo sin protección, comparado con personas control. En un metaanálisis reportaron que el consumo de alcohol aumenta la intención de participar en relaciones sexuales sin protección (0.25 veces vs grupo control) y es mayor cuando existe excitación (0.55 veces vs grupo control) (Comisión Nacional Contra las Adicciones, 2021). En un estudio realizado en África Sub-Sahariana encontraron que las intervenciones orientadas a reducir el consumo de alcohol y promover el uso de condón en las relaciones sexuales disminuyeron la incidencia de VIH/SIDA.

A raíz de lo expuesto en los párrafos anteriores, se concluye que es importante impulsar el tamizaje y detección oportuna de trastornos por uso de alcohol en grupos clave como los hombres homosexuales, transexuales, trabajadores sexuales y personas con VIH/SIDA.

El alcohol en la progresión del VIH/SIDA tiene diversos efectos sobre el organismo, en especial en los pacientes VIH+. Los estudios realizados con el modelo de primates infectados con el virus de inmunodeficiencia simia han arrojado diversos datos, algunos de

los efectos fisiológicos del alcohol en monos infectados con HIV y sometidos a régimen de administración del alcohol compulsivo crónico intragástrico fueron los siguientes (CONADIC, 2022):

1. El alcohol disminuyó el número de células inmunes CD4+ (Molina et al. 2016).
2. El consumo de alcohol aumentó la carga viral, por la no adherencia terapéutica (Lesko et al. 2021).
3. El alcohol disminuyó la respuesta inmune de la mucosa gastrointestinal, aumentó la inflamación, el daño a la barrera celular y la vulnerabilidad ante la infección por el VIH. Además, modifica la flora intestinal y disminuye la protección ante infecciones por otros agentes infecciosos (Bagby et al. 2015).
4. El abuso de alcohol aumentó la carga viral en las secreciones genitales. También afectó la mucosa genital y aumentó el riesgo de infección (Bayigga et al., 2019).
5. El alcohol y el VIH afectan la médula ósea, disminuyendo la generación de nuevas células sanguíneas (Szabo & Saha, 2015).

También, se ha propuesto que los mecanismos inflamatorios ocasionados por el VIH/SIDA estimulan el consumo excesivo de alcohol, y éste, a su vez, incrementa la neuro inflamación. En la tabla número 4 se muestra el impacto por la administración de alcohol crónico intragástrico (CBA) en la patogénesis del SIDA (Molina, 2015).

↑ Proliferación de células T sanguíneas (% de células KI67 + CD3 +) durante la etapa primaria de la infección por VIS
↑ Carga viral plasmática en el punto de ajuste
↑ Progresión de la enfermedad por VIH a SIDA en etapa terminal
↔ Disminución del recuento de linfocitos CD4 + en sangre y del índice CD4 + / CD8 +
↓ % disminución del porcentaje de linfocitos intestinales CD3 + CD8 +
↑ % Aumento de linfocitos intestinales CD3 + CD4 +
↑ Niveles de replicación del Virus de Inmunodeficiencia Simia (ARN viral)
↑ Carga viral plasmática no debida a respuestas inmunitarias adaptativas mediadas por células A o humorales
↓ El peso corporal por debajo del peso corporal previsto en la etapa final con mayor frecuencia
↑ Disfunción nutricional y metabólica durante la infección por VIS y promueve la inflamación de SKM

Tabla 4 Efectos de un régimen de administración intragástrico de alcohol (Tomado de Aguilar et al., 2018)

Como se puede observar en la tabla número 3, los efectos multisistémicos en los simios son variados y sugieren progresión negativa del padecimiento por VIH/SIDA (Molina, 2015). Debido a que el alcohol es de las sustancias que la población general consume y abusa con más frecuencia, se han identificado efectos contrastantes sobre la progresión de la enfermedad en tres niveles principales:

sistema inmune, conducta y metabolismo celular (Molina, 2015). Estos niveles de acción se muestran abajo en la figura 12.

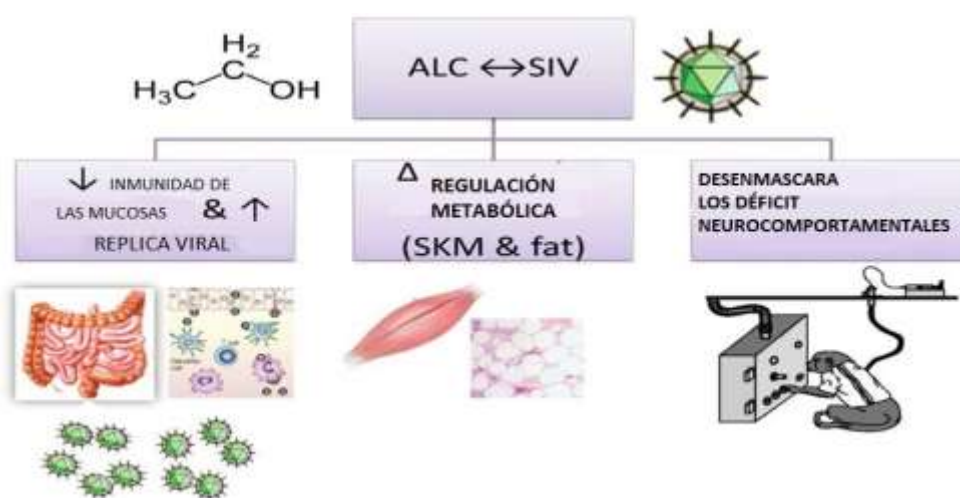


Figura 12. Dominios de interacción fisiológica del alcohol y su efecto (Tomado de Molina, 2015).

En conjunto, estas observaciones proporcionan evidencia de que el abuso de alcohol puede alterar los mecanismos de defensa innatos del huésped, facilitando la transmisión del virus y la replicación temprana en el huésped recién infectado (Amedee, 2018).

Uno de los aspectos que aún no es claro, es el efecto del consumo de alcohol sobre la disminución de la eficacia en la terapia antirretroviral. Se ha reportado que la carga viral aumenta cuando se consume alcohol. Los pacientes VIH/SIDA positivos que consumen grandes cantidades de alcohol tienen dos veces más probabilidad de tener un recuento de $CD4 < 500/mm^3$, también, la ruta metabólica para la degradación de alcohol tiene relación directa con el estrés oxidativo y la toxicidad en astrocitos y monocitos/macrófagos (Kumar et al, 2015).

1.5 Acceso a terapia antirretroviral y dianas terapéuticas de los ARV's

En el año 2020, “The Global Fund” reportó que 27,5 millones de personas con VIH/SIDA tienen acceso a la terapia antirretroviral (TAR), de los cuales, 21,9 millones viven en países donde el fondo global tiene programas de inversión. Entonces, 10.5 millones de personas no tienen cobertura y acceso a la terapia antirretroviral (HIV & AIDS, 2022). De acuerdo con las acciones y cobertura de los programas de “The Global Fund”, en el periodo 2002-2020, las muertes relacionadas con el VIH/SIDA se ha reducido debido a la intervención para lograr cobertura universal de la terapia antirretroviral y alcanzaron -65% (Figura 13). De no haber intervenido, la tasa de muerte habría sido de 230% (HIV & AIDS, 2022).



Figura 13. Tendencia de mortalidad por VIH con cobertura o sin cobertura TAR (Tomado de Global Found, 2022).

Además, la tendencia de nuevos casos de infecciones por VIH/SIDA en el periodo 2000-2020 y el porcentaje de mortalidad disminuyó 54%. Mientras que, en una proyección de baja cobertura o sin metodologías de prevención, el porcentaje de mortandad sería de +167%, (Figura 14) (HIV & AIDS, 2022).



Figura 14. Tendencia de nuevos casos de VIH en el periodo 2000-2020 considerando la cobertura TAR (Tomado de Global Found, 2022).

Estas estadísticas están delimitadas a las regiones en las que la instancia “*The Global Fund*” ha invertido recursos económicos, por lo que aún hay sesgo con respecto a las regiones donde esta instancia no ha invertido, pero donde también pueden estar realizando acciones otras instancias u organismos internacionales. En junio de 2021, ONUSIDA reportó 28,2 millones de personas tienen acceso a la terapia antirretroviral y en 2020, 1.5 millones de personas contrajeron la enfermedad por el VIH/SIDA (*HIV & AIDS*, 2022). En la tabla 5 que fue adaptada de la hoja informativa de ONUSIDA del 2019, se puede observar las regiones,

porcentaje de cobertura y poblaciones con cobertura para personas con VIH/SIDA y que tuvo acceso a tratamiento ARVs.

	Porcentaje de mujeres embarazadas con acceso a TAR para evitar transmisión materno infantil del VIH.	Porcentaje de adultos (mayores de 15 años) que viven con el VIH con acceso a TAR.	Porcentaje de niños (hasta los 14 años) que viven con el VIH y tienen acceso a TAR.	Porcentaje de personas que viven con el VIH y tienen acceso a TAR.
África oriental y Meridional	95% [71%-100%]	73% [63%-82%]	58% [40%-67%]	72% [62%-81%]
Asia y Pacífico	56% [42%-71%]	60% [43%-75%]	65% [42%-87%]	60% [43%-75%]
África Occidental y Central	58% [40%-78%]	61% [46%-78%]	33% [22%-45%]	58% [44%-75%]
América Latina	74% [49%-98%]	61% [38%-81%]	46% [30%-65%]	60% [38%-81%]
El Caribe	86% [67%-100%]	63% [50%-78%]	44% [32%-56%]	63% [49%-77%]
Oriente medio y África Septentrional	30% [21%-44%]	38% [25%-63%]	42% [30%-59%]	38% [25%-63%]
Europa Oriental y Asia Central	---	43% [36%-49%]	---	44% [37%-50%]
Europa Occidental y Central y, América del Norte	---	81% [62%-98%]	---	81% [62%-98%]
Mundial	85% [63%-100%]	68% [54%-80%]	53% [36%-54%]	67% [54%-79%]

Tabla 5 Cobertura de TAR por región y tipo de población. (Tomado de ONUSIDA, 2020).

Para México, el INEGI reportó que la cobertura para la terapia antirretroviral tuvo 113,778 personas en tratamiento (Figura 15).

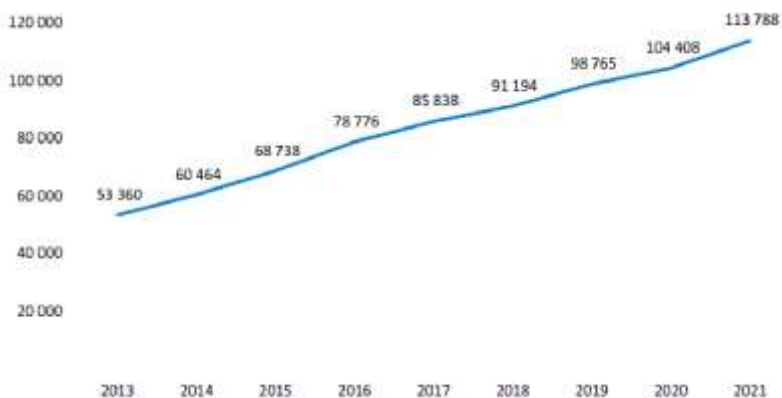


Figura 15. Personas con cobertura TAR en el periodo 2013-2021 (Tomado de INEGI, 2021).

En el periodo 2013-2021 ha aumentado el número de personas con acceso a la cobertura TAR. Sin embargo, también ha aumentado el número de casos diagnosticados

como VIH/SIDA. Es necesario hacer correlación entre la cobertura TAR y los nuevos casos (Figura 15).

En el siguiente apartado se abordarán los tipos de antirretrovirales disponibles. Cabe resaltar que uno de los aspectos a analizar es la cobertura de la terapia ARV y el tipo de fármaco antirretroviral, ya que definirá el marco de referencia sobre los efectos positivos y efectos adversos. También la posibilidad de combinar fármacos antirretrovirales, factores de adherencia terapéutica y la interacción con alcohol y otras drogas.

1.6 Tratamiento con antirretrovirales

Los fármacos antirretrovirales (ARV) aprobados para uso contra el VIH/SIDA pertenecen a siete clases con base al mecanismo de acción. Se incluyen: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la fusión, antagonistas de CCR5, inhibidores de post fijación e inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa. Las dianas moleculares reciben los mismos nombres.

Cuando el VIH se fija a receptores en la superficie del linfocito CD4 y se fusiona la envoltura del virus a la membrana del linfocito, el virus ingresa a la célula y comienza a liberar la transcriptasa, la enzima que convierte el ARN viral en ADN e ingresar al núcleo para combinarse con el ADN del linfocito (HIVinfo.NIH.gov, 2018). Los ITIAN e ITIN's actúan incorporándose a la cadena de ADN vírica, interrumpiendo el proceso de elongación donde la hebra de ARN se alarga con el fin de incorporar nucleótidos. Cabe anotar que los fármacos requieren fosforilaciones para activarse (Figura 16).

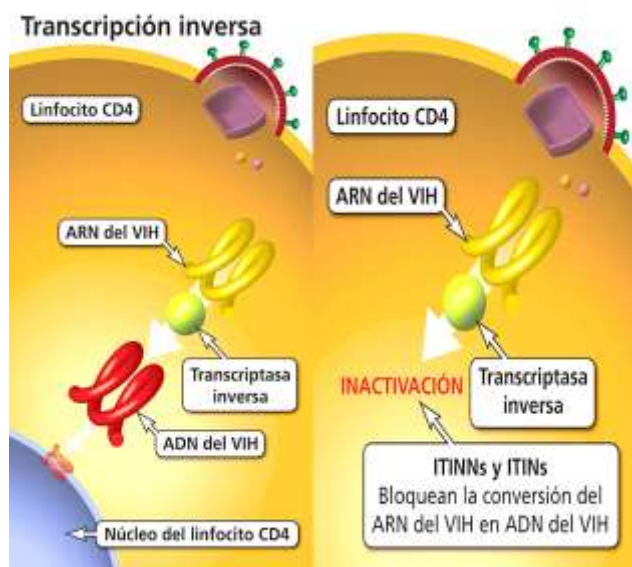


Figura 16. Esquema de acción de la transcriptasa inversa del VIH vs inhibición de la transcriptasa inversa del VIH (Tomado de HIV.GOV, 2022).

Dentro de la familia de ARV's inhibidores de la transcriptasa inversa se encuentran los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, que al igual que los ITIN inciden sobre el proceso de la transcriptasa, sin embargo, estos últimos actúan mediante un mecanismo no competitivo provocando cambio conformacional de la enzima que inhibe la ADN polimerasa. A este grupo de antirretrovirales pertenecen: zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina y abacavir. Mientras que a los ARV's inhibidores análogos de nucleósidos y nucleótidos están los fármacos tenofovir, efavirenz y nevirapina.

El rápido avance en el desarrollo de terapias y fármacos para tratar los efectos provocados por COVID-19 se debe al análisis basado en firmas del virus que utilizan los datos de RNA disponibles o similares de líneas celulares infectadas con SARS-CoV-2, así como células del huésped. La aplicación de enfoques basados en firmas utiliza bases de datos de LINCS que se pueden implementar en la identificación de fármacos candidatos a reposicionamiento mediante herramientas públicas o canalizaciones bioinformáticas generadas por usuarios (Imami, 2021). A partir de la información revisada se genera una perspectiva que consiste en plantear que, en mediano plazo, las herramientas bioinformáticas de procesamiento de datos y de inteligencia artificial podrían servir como un sistema social para la gestión de los estados de salud y esperanza de vida de los pacientes VIH/SIDA

positivos generando modelos asequibles para usuarios y para médicos tratantes, así como nuevos enfoques en las terapias con retrovirales y fármacos reposicionados.

Es importante generar bases de datos sobre comportamiento de las personas con base en grupos sociales y culturales, no solo para el reposicionamiento de fármacos sino también para uso en biotecnología, farmacia y medicina para mejora en la calidad y esperanza de vida de los pacientes VIH/SIDA.

HIPÓTESIS

El reposicionamiento de fármacos planteado mediante un protocolo de investigación basado en herramientas bioinformáticas derivadas de la IA permite hacer más eficiente la búsqueda, así como la catalogación de compuestos farmacológicos en función de una diana terapéutica. A su vez, este protocolo permite proponer fármacos para que sean ocupados como coadyuvantes en terapias como la que se usa en pacientes VIH+ y que es el constructo conceptual del presente estudio *in silico*.

OBJETIVOS

General

Obtener propuesta de reposicionamiento de fármacos antirretrovirales para VIH/SIDA.

Particulares

1. Seleccionar dianas terapéuticas para los antirretrovirales VIH/SIDA.
2. Obtener modelos 2D y 3D de los fármacos antirretrovirales VIH/SIDA (DrugBank) en interacción con la transcriptasa reversa HIV-1.
3. Proponer nuevos fármacos antirretrovirales VIH/SIDA inhibidores de la transcriptasa inversa HIV-1.

METODOLOGÍA

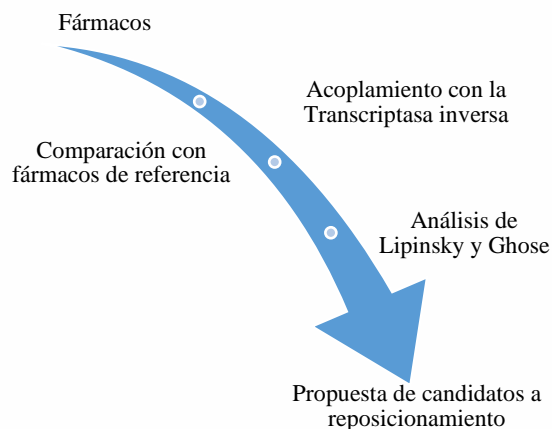


Figura 17. Esquema de trabajo.

Validación de dianas

La estructura cristalina de la transcriptasa reversa HIV-1 se obtuvo de la base SCSB-PDB a resolución de 2-3 Å con alta definición. También se eliminaron co-cristales y medios asociados quedando únicamente moléculas de agua con interacción menor a 3.0 Å en el sitio catalítico para lo cual se usó el módulo “*Protein preparation wizard*” a pH 7.4. La estabilidad del modelo se verificó obteniendo el diagrama de Ramachandran para después minimizar con el campo de fuerza OPLS4 y gradiente RMSD <0.3 Å (Madhavi et al, 2021). Finalmente se utilizó el co-cristal para el proceso de re-docking con el módulo GLIDE (Glide, 2021). La aceptación se definió a RMSD <2.0 Å.

Preparación de ligandos

Los ligandos de referencia se obtuvieron como co-cristal en las proteínas y la base de datos de fármacos DrugBank (Wishart, 2018). Los derivados complejos previamente obtenidos de cristal fueron minimizados con nivel OPLS4 y PRCG en el módulo Macromodel (Schrödinger, 2021). Para el acoplamiento molecular, los ligandos se prepararon utilizando LigPrep de Schrödinger Suite mediante el campo de fuerza OPLS4. Todos los posibles centros protonados y estados de ionización se calcularon para cada estructura con Ionizer a

pH 7.4. La diastereoisomeria se conservó de acuerdo con sus estructuras originales limitadas a 32 isómeros para cada ligando. Se generaron estados tautoméricos para cada grupo. Posteriormente se seleccionaron los conformadores con la energía más baja para cada ligando (Maliwal, 2021).

Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular entre los sitios de unión del receptor y los ligandos se realizó usando el módulo Glide (Glide, 2021), Maestro 12.7. La rejilla de interacción se preparó con OPLS4. Cada cuadro de cuadrícula se construyó sobre la base de inhibidores o ligandos de referencia co-cristalizados. El “softening” de las partes no polares de los receptores se llevó a cabo escalando los radios de Van der Waals en un factor de 0,08. Los átomos se consideraron no polares si se determinaba que su carga atómica parcial absoluta era <0.25 . En la flexibilidad, se permitieron rotaciones de ligando adicionales para los grupos hidroxilo en Ser, Thr y Tyr, y el grupo tiol en los residuos Cys. Además, se mantuvo la posición de unión de energía más baja de cada ligando. Las puntuaciones de acoplamiento de deslizamiento se realizaron en tres modos de detección virtual de alto rendimiento (HTVS), precisión estándar (SP) y precisión adicional (XP). Para validar el protocolo de acoplamiento inicialmente, se realizó el acoplamiento con moléculas de referencia de cada una de las proteínas dianas.

Selección de candidatos

Se aplicaron los criterios energéticos de referencia vs los fármacos de referencia. Después para filtrar fármacos con mejor aplicación clínica se aplicaron los criterios de Lipinsky y Ghose que consisten en reglas empíricas que permiten de manera cualitativa realizar una evaluación acerca de si un compuesto farmacológico puede o no cumplir determinada actividad biológica en función de propiedades relacionadas con la farmacocinética de un compuesto y el consumo de fármacos en humanos como: absorción, distribución, metabolismo, y excreción ("ADME"). Acorde con esto, de manera general, un

principio activo candidato a fármaco para administración por vía oral no debe romper más de uno de los siguientes parámetros:

1. No debe contener más de cinco donadores de enlaces por puentes de hidrógeno (átomos de nitrógeno u oxígeno con al menos un átomo de hidrógeno).
2. No debe contener más de diez aceptores de enlaces por puentes de hidrógeno (átomos de nitrógeno, oxígeno o flúor).
3. Debe poseer un peso molecular inferior a 500 uma.
4. Debe poseer un coeficiente de reparto octanol-agua (log P) inferior a 5.

La aplicación de estos criterios en el presente protocolo de investigación, permitió tener un último parámetro de referencia para la discriminación y selección de los fármacos candidatos a reposicionamiento. Finalmente, en la fase 3 se analizaron los mejores candidatos para diseñar una nueva alternativa terapéutica, la cual necesita evaluación clínica de rigor, con la ventaja de conocer los efectos secundarios de cada uno de los candidatos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 4 se muestran los fármacos antirretrovirales utilizados como referencia y su energía de acoplamiento con VIH-1. Esta información la podemos utilizar como patrón de referencia para evaluar los fármacos que serían candidatos para funcionar como fármacos antirretrovirales en tres subgrupos; adyuvantes, sustitutos totales o parciales (Tabla 6).

Tabla 6. Fármacos de referencia y energía de acoplamiento con la transcriptasa inversa del HIV-1

Fármaco	Energía de acoplamiento (Kcal/mol)
Abacavir	-7.410
Lamivudine	-6.782
Didanosine	-5.831
Efavirenz	-5.629

Didanosine	-3.392
------------	--------

Considerando las bases de datos de fármacos aprobados por diversas agencias, es posible realizar un comparativo de los fármacos que se utilizan para otros padecimientos y entonces generar un esquema general de recolocación de fármacos. De tal manera que sería posible que un medicamento que funciona como analgésico pudiera ser un adyuvante en la terapia para pacientes VIH/SIDA.

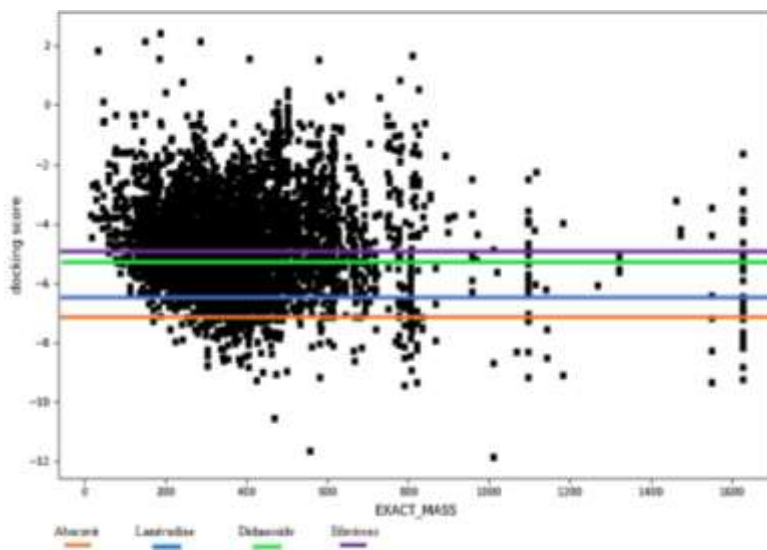


Figura 18. Fármacos de la base DrugBank vs la transcriptasa inversa.

En la figura número 18 se muestra el resultado de acoplamiento molecular realizado con 2509 fármacos y 6039 conformaciones estables de los fármacos de la base DrugBank para los antirretrovirales planteados en esta tesis. La dispersión en el conjunto de fármacos fue muy amplia en relación con el total y al score de acoplamiento molecular. Sin embargo, hubo 600 fármacos con mayor proximidad, incluso mejores que efavirenz, un antirretroviral con baja eficacia (Figura 19).

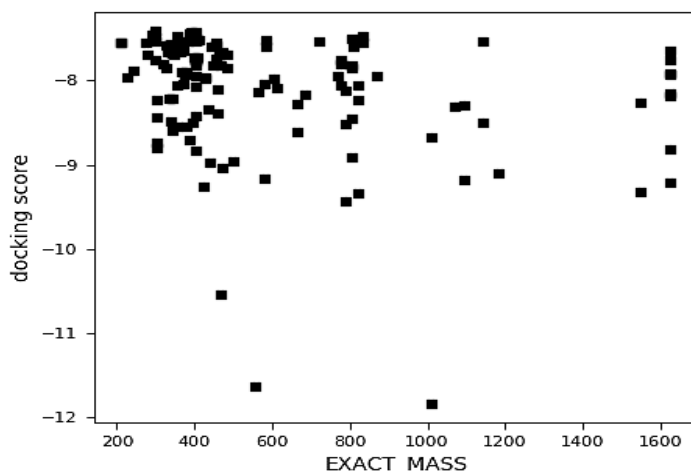


Figura 19. Selección de fármacos al aplicar filtro energético del abacavir para cribado selectivo mayor.

Al aplicar el filtro de energía de unión a ligando del abacavir con respecto al cúmulo de medicamentos disponibles que se observaron en la figura 19, la disponibilidad de fármacos como posibles candidatos se reduce a 135 siendo un margen menor para el análisis posterior para seleccionar fármacos con mayor eficacia.

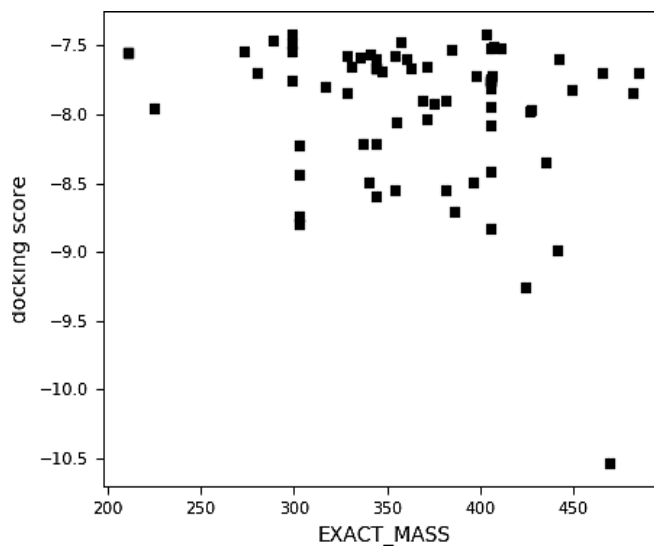


Figura 20. Distribución de fármacos usando los criterios de Lipinsky y Ghose.

Con los criterios de Lipinski y Ghose se eligieron los fármacos con mayor eficiencia farmacológica. Además, se consideró la compatibilidad y las vías de administración como la

oral. Consecuentemente, el número de fármacos antirretrovirales candidatos se redujo a 69 (Figura 20).

En la tabla 7 se presenta la lista final de fármacos seleccionados con su energía de acoplamiento vs fármaco de referencia. De 69 fármacos, 17 son candidatos directos a reposicionamiento, cuya acción farmacológica puede funcionar como adyuvante en las terapias con antirretrovirales en pacientes VIH/SIDA. Cabe hacer notar que, mientras más estable, específica y favorable sea la unión del fármaco con el ligando mayor será su actividad y efectividad biológica. Por tanto, este método *in silico* tiene un rol importante en el reposicionamiento de fármacos.

Tabla 7. Fármacos antirretrovirales con las mejores energías de acoplamiento con la transcriptasa inversa HIV-1.

	Fármaco	Energía de acoplamiento (Kcal/mol)
1	Dacomitinib	-10.538
2	Alvimopan	-9.259
3	Alpelisib	-8.983
4	Nebivolol	-8.833
5	fenoterol	-8.796
6	6-hydroxy-8[(1R)-1-hidroxi-2-[[1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropan-2-ylamino]ethyl]-2,4-dihydro-1,4-Benzoxazin-3	-8.701
7	Formoterol	-8.599
8	Hexamidine	-8.555
9	Benperidol	-8.55
10	Mirabegron	-8.492
11	Pentamidine	-8.492
12	Nebivolol	-8.417
13	Rivaroxaban	-8.343
14	Formoterol	8.217

15	Linezolid	-8.217
16	Nebivolol	-8.077
17	Amodiaquine	-8.059

En la figura 21 se resume el proceso llevado a cabo en este estudio, en él se muestra la ruta para avanzar en las diferentes fases del proyecto y cómo se obtuvo la reducción gradual en el número de fármacos. También, contiene los criterios que se aplicaron para llegar al resultado final de los fármacos. Estos poseen las mejores características para ser candidatos a reposicionamiento para VIH/SIDA.

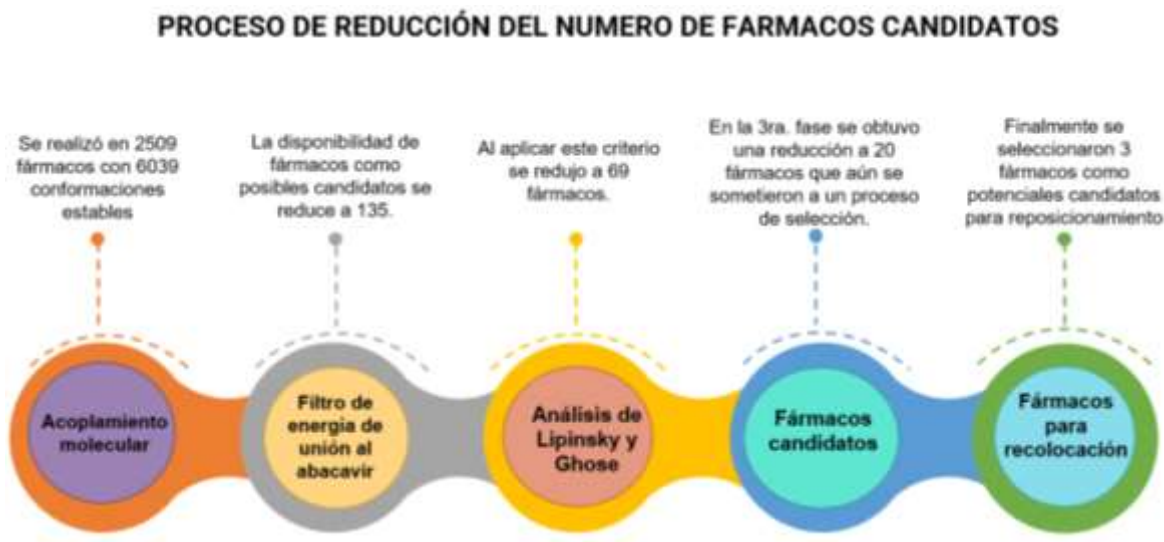


Figura 21. Proceso de selección de medicamentos usados en este estudio.

La figura 22 tiene las energías de acoplamiento al ligando de los fármacos de referencia y los fármacos seleccionados como candidatos a recolocación. Se refuerza la premisa de que la estabilidad y especificidad de la unión del fármaco con la diana terapéutica aumentará la efectividad biológica, lo que se ve reflejado en la tendencia que muestra la gráfica donde comparamos todos los fármacos usados en el presente estudio.

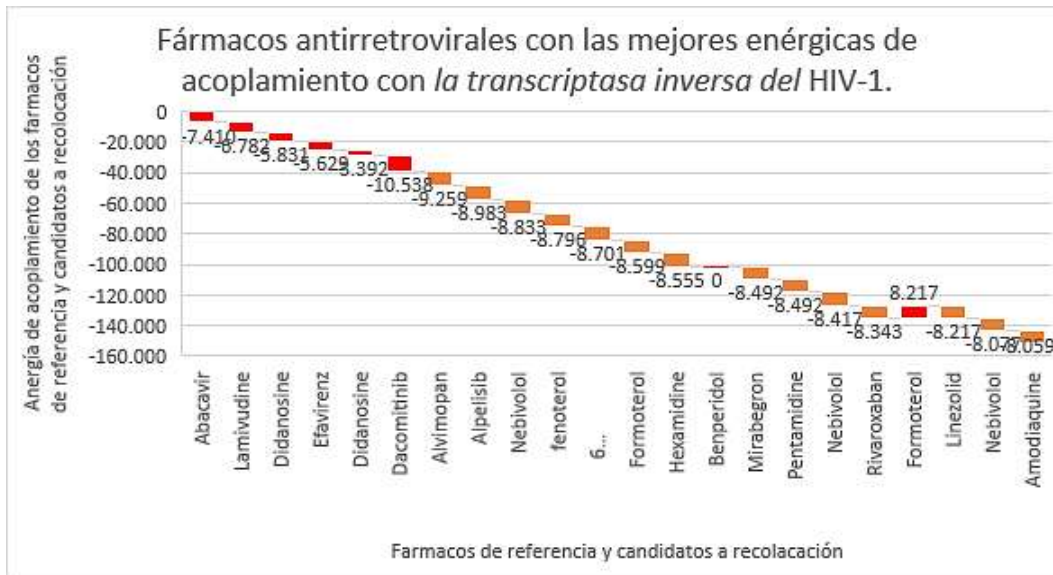


Figura 22. Energías de acoplamiento de los fármacos de referencia VS fármacos candidatos a recolocación.

Otros aspectos importantes son las características farmacológicas de los candidatos a reposicionamiento, efectos adversos y las posibles interacciones entre el retroviral y el fármaco. En la tabla 8 se muestran las características de cada fármaco seleccionado y sus mecanismos de acción.

Tabla 8. Fármacos candidatos a reposicionamiento y descripción farmacológica acorde con el vademécum.

FÁRMACO Y VÍA DE ACCIÓN	CONTRAINDICACIÓN
<p>Dacomitinib Inhibidor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) (EGFR/HER1, HER2 y HER4) y EGFR mutado. Fármaco de primera elección para cáncer de pulmón no microcítico.</p>	<p>No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Puede generar diarrea, deshidratación y erupciones cutáneas.</p>
<p>Alvimopan Antagonista de los receptores opioides m periféricos. Acelera la recuperación del tracto digestivo superior e inferior después de la sección parcial del intestino grueso o delgado con anastomosis primaria.</p>	<p>Contraindicado en pacientes que han sido tratados con opioides por 7 días consecutivos inmediatamente antes de la administración de alvimopan. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática. En modelos murinos, Alvimopan aumentó los fibromas, fibrosarcomas y sarcomas de piel.</p>

<p>Alpelisib Se une a quinasas que regulan el crecimiento celular. Al bloquear la enzima, se retrasa el desarrollo de células cancerosas.</p>	<p>Puede aumentar la glucosa en sangre, erupciones cutáneas, glóbulos blancos bajos, vómitos y mareos.</p>
<p>Nebivolol Bloqueador β selectivo y vasodilatador. Indicado en hipertensión y en la insuficiencia cardiaca crónica en pacientes de edad avanzada (>70 años).</p>	<p>No está indicado para pacientes hipertensos, enfermedad cardiaca y diabetes. No se puede administrar con medicamentos bloqueantes de los canales de calcio, antidepresivos tricíclicos, medicamentos contra el asma y cimetidina, entre otros.</p>
<p>Fenoterol Agonista beta 2, relaja los músculos lisos. Es una amina simpaticomimética.</p>	<p>Contraindicado en pacientes con taquicardia y arritmias del corazón, cardiomiopatías obstructivas hipertróficas e hipersensibilidad a fármacos.</p>
<p>Formoterol Agonista selectivo adrenérgico beta-2, produce broncodilatación.</p>	<p>No administrarse con beta bloqueadores, agonistas adrenérgicos no selectivos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), analgésicos halogenados y prolongadores del intervalo QT.</p>
<p>Hexamidine Antiséptico con propiedades bacteriostáticas, bactericidas, fungistáticas y cicatrizantes.</p>	<p>En pacientes con hipersensibilidad.</p>
<p>Benperidol Bloqueador de receptores a dopamina D2, usado como tratamiento en pacientes con conducta sexual diferente a la heterosexual.</p>	<p>Potencia los efectos depresores del sistema nervioso central de medicamentos usados en pacientes con enfermedades neurológicas.</p>
<p>Mirabegron Agonista selectivo del receptor adrenoceptor beta-3 en la vejiga, mejora el llenado vesical.</p>	<p>No tiene reporte de interacciones, sin embargo, puede aumentar la presión arterial, tener complicaciones renales o hepáticas.</p>
<p>Pentamidina Es antiprotozoario y antifúngico, es una diamidina aromática. Se usa en tripanosomiasis, leishmaniasis. También en neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>.</p>	<p>Produce nefrotoxicidad en combinación de pentamidina y agentes como: aminoglucósidos, anfotericina B, vancomicina, cidofovir, cisplatino, ciclosporina, ganciclovir y AINEs. Cidofovir, es un antiviral inyectable usado para retinitis por citomegalovirus en personas con SIDA.</p>
<p>Nebivolol Vasodilatador de acción prolongada de última generación, bloqueante adrenérgico selectivo de los receptores beta y utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial.</p>	<p>Presenta interacciones con antagonistas de calcio (verapamilo), antiarrítmicos, clonidina, digital, insulina, antidiabéticos orales, anestésicos y antidepresivos. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.</p>

<p>Rivaroxaban Inhibidor del factor XA de la coagulación. Indicado para prevenir la formación de trombos.</p>	<p>Interacciona con fármacos metabolizados en el hígado por los citocromos.</p>
<p>Linezolid Antibiótico de última generación, inhibidor de la síntesis proteica bacteriana por unión al ribosoma y bloqueo de la translación. Se utiliza en el tratamiento de la neumonía nosocomial y común.</p>	<p>Aumenta la hipertensión por pseudoefedrina y fenilpropanolamina, vasopresores, incluidos los dopaminérgicos. No administrar en pacientes con enfermedad renal y hepática.</p>
<p>Amodiaquine Antipalúdico con función esquizotónica en sangre, indicado en el tratamiento del paludismo.</p>	<p>Puede potenciar la hepatotoxicidad del efavirenz.</p>

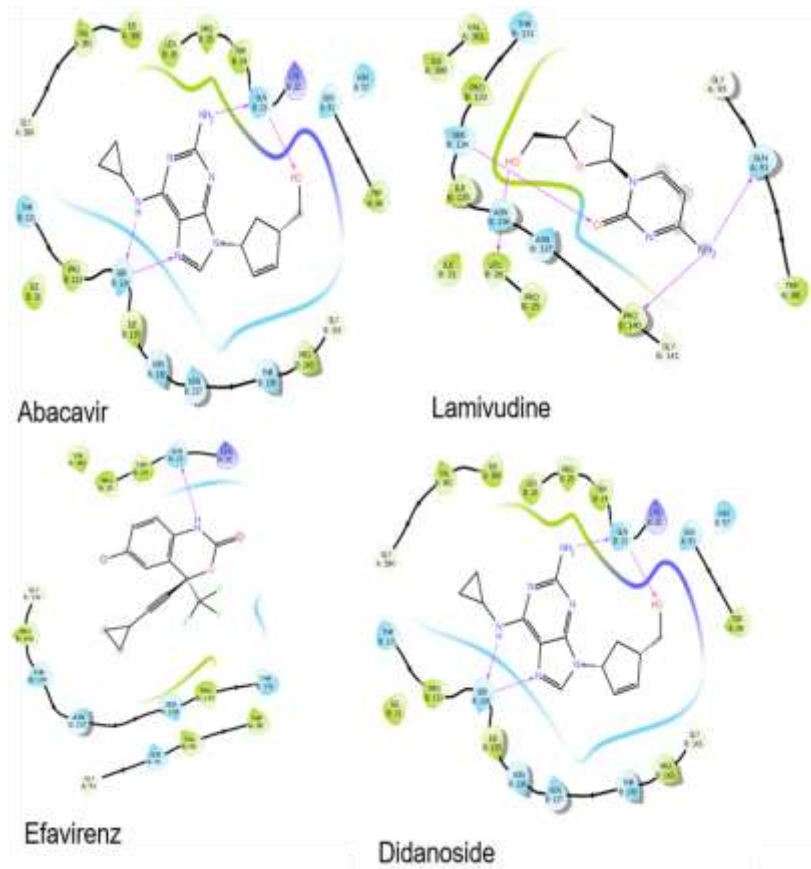


Figura 22. Esquema 2D de interacción molecular de los retrovirales de referencia en unión con la proteína HIV-1.

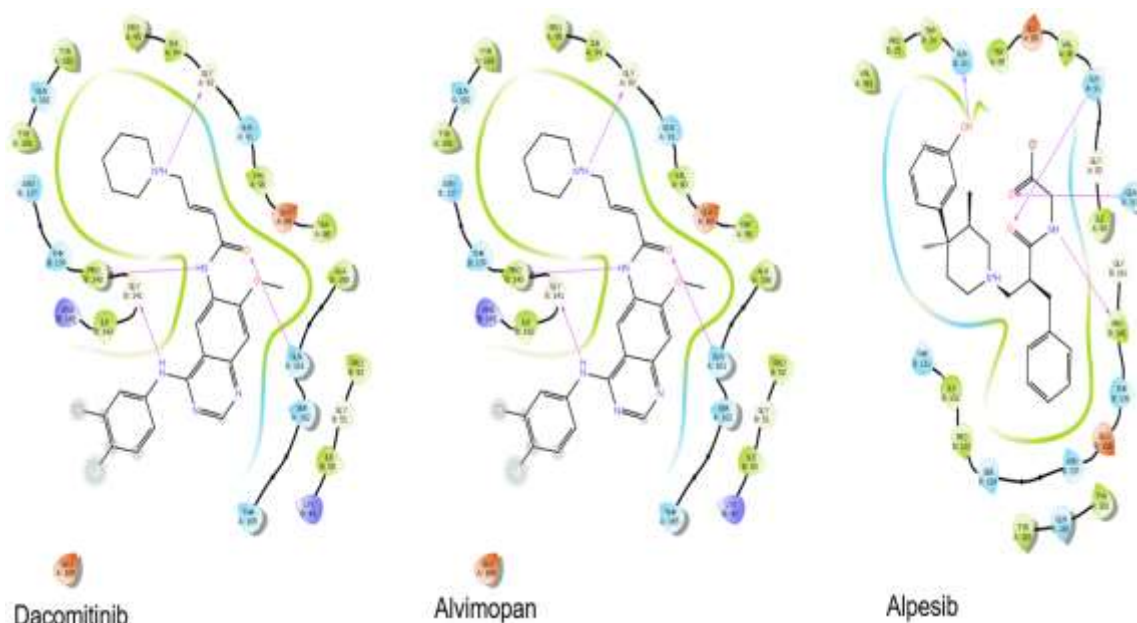


Figura 23. Esquema 2D de interacción molecular de los fármacos seleccionados para reposicionamiento con la proteína VIH-1.

Uno de los puntos focales para poder llegar a los 3 fármacos que se proponen como candidatos a reposicionamiento en este estudio, fueron los filtros energéticos de unión al ligando. Al tomar como referencia la energía de unión del Abacavir y a su vez encontrar fármacos con mejor energía de unión que el efavirenz (ambos son parte de los fármacos retrovirales de referencia) permitió discriminar el resto de los medicamentos con base en un rango de referencia.

Finalmente aplicando los criterios de Lipinski y Ghose para establecer la correlación entre las propiedades moleculares de los fármacos y su farmacocinética, aspectos como la absorción, distribución, metabolismo, excreción, masa molecular número de átomos entre otros, ayudaron a definir el potencial de actividad farmacológica de los fármacos seleccionados y un índice cualitativo de actividad biológica esperada.

Con base en esos dos últimos criterios descritos en los párrafos anteriores, postulamos como fármacos candidatos para reposicionamiento al dacomitinib, alvimopan y alpelisib la base DrugBank ya que tuvieron el mejor nivel de interacción molecular. La figura 22 y 23 son esquemas de interacción 2D con los antirretrovirales de referencia (abacavir, lamivudina, didanosina, efavirenz) y con los fármacos propuestos (dacomitinib, alvimopan y alpelisib). Cabe resaltar que las puntuaciones de acoplamiento y los modos de detección virtual de alto

rendimiento, precisión estándar y precisión adicional permitiera elegir y discriminar de manera efectiva los fármacos.

CONCLUSIÓN

Se proponen 3 fármacos para reposicionamiento e implementación en la terapia con retrovirales para pacientes VIH/SIDA con un esquema de terapia híbrida, es decir conjugar retrovirales con los fármacos reposicionados y que funcionen como adyuvantes de la terapia.

Se debe hacer notar que se excluyeron los efectos farmacológicos adversos de los antirretrovirales en los fármacos propuestos, sin embargo, son menores en comparación con los reportados para los retrovirales en uso por el sector salud.

Se destacan las características farmacocinéticas de interacción y los efectos secundarios menores ya reportadas.

Los fármacos candidatos para reposicionamiento y las contraindicaciones se resumen en la Tabla 7. Con base en los criterios de Lipinski y Ghose se infieren los efectos secundarios mínimos de los medicamentos propuestos. Cabe precisar que con los modelos descritos en la tabla 1; clústeres basados en redes, minería de texto y enfoque semántico, podemos acortar el periodo de ensayos preclínicos y clínicos de fase I y posiblemente de fase II mediante los cálculos de interacción entre los retrovirales existentes, los retrovirales de mayor uso en la terapia de pacientes VIH positivos y los fármacos que previamente por proceso de reposicionamiento son candidatos a ser adyuvantes. No obstante, se deberá establecer una metodología de investigación clínica en las fases I y II, así como un modelo predictivo que permita validar el uso clínico de estos medicamentos como adyuvantes en la terapia para VIH/SIDA con retrovirales.

Tabla 7. Fármacos candidatos a reposicionamiento y sus contraindicaciones (Vademecum, 2022).

Dacomitinib	No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Puede generar diarrea, deshidratación y erupciones cutáneas.
Alvimopan	Contraindicado en pacientes que hayan sido tratados con opioides por 7 días consecutivos inmediatamente antes de la administración de

	alvimopan. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática.
Alpelisib	Puede aumentar la glucosa en sangre, erupciones cutáneas, glóbulos blancos bajos, vómitos y mareos.

Como conclusión general del presente estudio In Silico se puede decir que se obtuvo el resultado deseado en la búsqueda de fármacos mediante herramientas bioinformáticas, se generó una propuesta derivada del proceso de reposicionamiento de fármacos que se enfoca en un esquema de terapia híbrida pero, aún con todos estos resultado se debe profundizar en propuesta de aplicación de las herramienta de IA no solo en la búsqueda de nuevos medicamentos sino también la predicción del efectos de estos nuevos medicamentos en la terapias e incluso enfocar las herramientas de IA hacia la gestión de la calidad y esperanza de vida no solo de los pacientes VIH+ (mediante un historial clínico digitalizado y procesado BIG DATA) sino de otro tipo de pacientes con enfermedades crónico degenerativas.

REFERENCIAS

- 1) Abad, B. J. R., Madrigal, V. A., & Mestre, L. F. J. (2005). El SIDA como enfermedad social: análisis de su presencia e investigación. *Cuadernos de Trabajo Social*, 18, 33-55.
- 2) Amedee, A. M., Veazey, R., Molina, P., Nelson, S., & Bagby, G. J. (2018). Chronic binge alcohol increases susceptibility to rectal simian immunodeficiency virus infection in macaques. *AIDS (London, England)*, 28(16), 2485–2487. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000413>
- 3) Alarcón-Aguilar, A., Maycotte-González, P., Cortés-Hernández, P., López-Diazguerrero, N. E., & Königsberg, M. (2019). Dinámica mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas. *Gaceta Medica de Mexico*, 155(3), 276–283. <https://doi.org/10.24875/GMM.18004337>
- 4) Aguilar, A. A., Maycotte Gonzales, P., & Cortéz Hernandez, P. (2018, 28 agosto). Representación de la dinamica mitocondrial y las proteínas participantes, [Imagen]. www.gacetamedicademexico.com. https://www.gacetamedicademexico.com/files/gmm_3_19_276-283.pdf Diagnóstico VIH+ en personas que usaban drogas inyectadas por región y raza/grupo étnico en Estados Unidos. (2018, 1 enero). [Imagen]. www.cdc.gov. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2018-updated-vol-31.pdf>
- 5) AMIIF. (2021, agosto 6). *Hechos y cifras 2021: La industria farmacéutica y la salud global*. AMIIF. <https://amiif.org/hechos-y-cifras-2021-la-industria-farmaceutica-y-la-salud-global/>

- 6) *Amodiaquina*. (s/f). Aeped.es. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/amodiaquina>
- 7) Arroyo-Rodríguez, J., González-Young, F., Hernández-Vega, R., Lizano-Quirós, C., Quesada-Murillo, J., & Mora-Román, J. J. (2020). Quimiogenómica y Quimiogenética: Definiciones, técnicas y aplicaciones en el ámbito farmacéutico. *Revista Tecnología en Marcha*, ág. 3-16. <https://doi.org/10.18845/tm.v33i1.5017>
- 8) Bagby, G. J., Amedee, A. M., Siggins, R. W., Molina, P. E., Nelson, S., & Veazey, R. S. (2015). Alcohol and HIV Effects on the Immune System. *Alcohol research : current reviews*, 37(2), 287–297.
- 9) Bayigga, L., Kateete, D. P., Anderson, D. J., Sekikubo, M., & Nakanjako, D. (2019). Diversity of vaginal microbiota in sub-Saharan Africa and its effects on HIV transmission and prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(2), 155–166. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.014>
- 10) Bayoumy, A. B., de Boer, N. K. H., Ansari, A. R., Crouwel, F., & Mulder, C. J. J. (2020). Unrealized potential of drug repositioning in europe during COVID-19 and beyond: a physcian’s perspective. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 13(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s40545-020-00249-9>
- 11) *Cancer Resources from OncoLink, & Treatment, Research, Coping, Clinical Trials, Prevention*. (s/f). *Alpelisib (Piqray®)*. *Oncolink.org*. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://es.oncolink.org/tratamiento-del-cancer/oncolink-rx/alpelisib-piqray-r>
- 12) Carretro Colomer, M. (2005). Enfuvirtida. *Offarm*, 24(1), 98–100. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-enfuvirtida-13070738>
- 13) Ciclo vital del VIH. (s/f). *Gtt-vih.org*. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <http://gtt-vih.org/book/print/1781>
- 14) Cid Silva, P. (2019). Inhibidores de la integrasa: eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con infección por VIH.
- 15) Comisión Nacional contra las Adicciones. (s/f). *El consumo de alcohol y el VIH/sida*. gob.mx. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.gob.mx/salud/conadic/es/articulos/el-consumo-de-alcohol-y-el-vih-sida?idiom=es>
- 16) *COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 698/21 29 DE NOVIEMBRE DE 2021 PÁGINA 1/5 ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL VIH/SIDA (1 DE DICIEMBRE)*. (s/f). *Org.mx*. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHAVSSIDA_21.pdf
- 17) *Cómo lograr un procesamiento y análisis más eficiente de los datos de detección*. (2020, 26 marzo). *www.addlink.es*. Recuperado 26 de marzo de 2022, de <https://www.addlink.es/noticias/chemoffice/2975-como-lograr-un-procesamiento-y-analisis-mas-eficiente-de-los-datos-de-deteccion>
- 18) Dailey, A., Gant, Z., Johnson, S., Li, J., Wang, S., Hawkins, D., Chong, M., Adih, W., Hu, X., Wu, B., Yu, C., Jin, C., Fountain, C., Chen, M., Gerstle, J., Friend, M., Johnson, A. S., Siddiqi, A., & Hernandez, A. (s/f). *Confidential information, referrals, and educational material on HIV infection CDC-INFO 1-800-232-4636 (in English, en Español) 1-888-232-6348 (TTY) http://wwwn.cdc.gov/dcs/ContactUs/Form This*

- report was prepared by the following CDC staff and contractors.* Cdc.gov. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2018-updated-vol-31.pdf>
- 19) Defunciones registradas por el virus de inmunodeficiencia humana, por sexo según grupo de edad 2020. (2021, 29 noviembre). [Imagen]. www.inegi.org.mx. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHAVSSIDA_21.pdf
 - 20) Del Castillo-Frias, M. P., Doig, A. J., & Khan, F. Estrategias de reposicionamiento de medicamentos para enfermedades raras y huérfanas. *Enfermedades raras*, 134.
 - 21) Delgado, R. (2011). Características virológicas del VIH. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 29(1), 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.10.001>
 - 22) Diagnósticos VIH+ en cohorte poblacional de individuos que se administran drogas inyectables por sexo, raza/etnia. (2018, 1 enero). [Imagen]. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2018-updated-vol-31.pdf>. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2018-updated-vol-31.pdf>
 - 23) Diagnóstico VIH+ en personas que usaban drogas inyectadas por región y raza/grupo étnico en Estados Unidos. (2018, 1 enero). [Imagen]. www.cdc.gov. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2018-updated-vol-31.pdf>
 - 24) Distribución de personas VIH+ en los países del mundo. (2019, 16 julio). [Imagen]. DW.COM. <https://www.dw.com/es/el-n%C3%BAmero-de-muertes-asociadas-al-sida-cae-un-tercio-desde-2010/a-49605340>
 - 25) Distribución porcentual de las defunciones registradas por el virus de inmunodeficiencia humana, por sexo según institución de afiliación del fallecido 2020. (2021, 29 noviembre). [Imagen]. www.inegi.org.mx. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHAVSSIDA_21.pdf
 - 26) El ciclo de vida del VIH. (s/f). Nih.gov. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/el-ciclo-de-vida-del-vih>
 - 27) *El gasto en salud superará el crecimiento del PIB en 2030 - OECD.* (s/f). *Oecd.Org*. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.oecd.org/centrodemexico/medios/elgastoensaludsuperaraelcrecimientodelpiben2030.htm>
 - 28) *enrichments, J. Comput. Aided. Mol. Des.* 27 (2013) 221–234.
 - 29) *FENOTEROL EN VADEMECUM IQB.* (s/f). *Iqb.es*. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f012.htm>
 - 30) Ferrer, P., Rodríguez, C., Tordecilla, R., Guzmán, M., & Afani, A. (2012). Antagonistas de CCR5 en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): aspectos generales y tropismo viral. *Rev Hosp Clín Univ Chile*, 23, 346-353.

- 31) *Formoterol*. (s/f). *Aeped.es*. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/formoterol>
- 32) Franco, María Liliana, Cediel, Juan Fernando, & Payán, César. (2008). Breve historia de la bioinformática. *Colombia Médica*, 39(1), 117-120. Retrieved March 22, 2022, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342008000100015&lng=en&tlng=es.
- 33) G. Madhavi Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, R. Annabhimoju, W. Sherman, *Protein*
- 34) Galiano, A. (s/f). *ALVIMOPAN EN VADEMECUM*. Iqb.es. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a137.htm>
- 35) Ha, B., Larsen, K. P., Zhang, J., Fu, Z., Montabana, E., Jackson, L. N., Chen, D.-H., & Puglisi, E. V. (2021). High-resolution view of HIV-1 reverse transcriptase initiation complexes and inhibition by NNRTI drugs. *Nature Communications*, 12(1), 2500. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22628-9>
- 36) Hernández, M., Quijada, N. M., Rodríguez-Lázaro, D., & Eiros, J. M. (2020). Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico. *Revista Argentina de microbiología*, 52(2), 150–161. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.06.003>
- 37) *HIV & AIDS*. (s/f). Theglobalfund.org. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.theglobalfund.org/en/hivaids/>
- 38) Hiv.Gov, C. I. (2022). Esquema de acción de la transcriptasa inversa del VIH vs inhibición de la transcriptasa inversa del VIH [Imagen]. clinicalinfo.hiv.gov. <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/inhibidor-de-la-transcriptasa-inversa-analogo-de-los-nucleosidos-itin>
- 39) Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. (s/f). Unaid.org. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
- 40) Hu, W.-S., & Hughes, S. H. (2012). HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(10), a006882–a006882. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006882>
- 41) Imami, AS, McCullumsmith, RE y O'Donovan, SM (2021). Estrategias para identificar candidatos a fármacos reutilizables: tratamiento de COVID-19 como ejemplo de caso. *Psiquiatría traslacional* 11 (1), 591. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01724-w>
- 42) *Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)*. (s/f). Aeeh.es. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v1n5a62pdf001.pdf>
- 43) Kumar, S., Rao, P. S. S., Earla, R., & Kumar, A. (2015). Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(3), 343–355. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.996546>
- 44) Lesko, C. R., Nance, R. M., Lau, B., Fojo, A. T., Hutton, H. E., Delaney, J. A. C., Crane, H. M., Cropsey, K. L., Mayer, K. H., Napravnik, S., Geng, E., Mathews, W. C., McCaul, M. E., Chander, G., & CNICS. (2021). Changing patterns of alcohol use and probability of unsuppressed viral load among treated patients

- with HIV engaged in routine care in the United States. *AIDS and Behavior*, 25(4), 1072–1082. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-03065-z>
- 45) Lillis, C. (2022, enero 11). Tipos de medicamentos para el VIH: Cómo funcionan. Medicalnewstoday.com. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/lista-de-medicamentos-contr-el-vih>
- 46) Madhavi Sastry, G., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., & Sherman, W. (2013). Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *Journal of computer-aided molecular design*, 27(3), 221-234.
- 47) Maliwal, D., Pissurlenkar, R. R., & Telvekar, V. (2021). Identification of Novel Potential Anti-Diabetic Candidates targeting Human Pancreatic α -Amylase and Human α -Glycosidase: An Exhaustive Structure-based Screening. *Canadian Journal of Chemistry*, (ja).
- 48) *Mediclopedia*. (s/f). PENTAMIDINA EN VADEMECUM. *Iqb.es*. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p063.htm>
- 49) Molina, P. E., Amedee, A. M., Winsauer, P., Nelson, S., Bagby, G., & Simon, L. (2015). Behavioral, Metabolic, and Immune Consequences of Chronic Alcohol or Cannabinoids on HIV/AIDs: Studies in the Non-Human Primate SIV Model. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 10(2), 217–232. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9599-8>
- 50) Montoya JL, Cattie J, Morgan E, Woods SP, Cherner M, Moore DJ, Atkinson JH, Grant I; Translational Methamphetamine Aids Research Center (TMARC) Group. The impact of age, HIV serostatus and seroconversion on methamphetamine use. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016 Mar;42(2):168-77. doi: 10.3109/00952990.2015.1114625. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26837461; PMCID: PMC4842208.
- 51) Molina, P. E. (2015a, marzo 21). Dominios principales de la interacción del alcohol y los cannabinoides con la enfermedad por VIH/VIS [Imagen]. www.ncbi.nlm.nih.gov. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470723/>
- 52) Muñiz, P. (2011). Tecnologías ómicas y bioinformática para la investigación biomédica. *Electron J Biomed*, 3, 6-8.
- 53) ONUSIDA. (2019). *Hoja informativa: Estadísticas mundiales sobre el VIH*. Ginebra, Suiza: Programa conjunto de las Naciones Unidas Sobre el VIH/SIDA.
- 54) Pantziarka, P., Pirmohamed, M., & Mirza, N. (2018). New uses for old drugs. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 361, k2701. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2701>
- 55) *PROSPECTO NEBIVOLOL PENZA 5 mg COMPRIMIDOS EFG*. (s/f). Aemps.es. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/71271/P_71271.html
- 56) Rosa, S. G. V., & Santos, W. C. (2020). *Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment*. *Revista Panamericana de Salud Publica [Pan American Journal of Public Health]*, 44, e40. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>
- 57) Saldivar Gonzales, F. I., & Medina Franco, J. L. (2020). *NUEVOS USOS A MEDICAMENTOS: El reposicionamiento de fármacos y su importancia en crisis sanitarias*. *Entorno UDLAP*, 14(digital), 4–14.

- <https://entorno.udlap.mx/nuevos-usos-a-medicamentos-el-reposicionamiento-de-farmacos-y-su-importancia-en-crisis-sanitarias/>
- 58) Saldívar González, F. I., & Medina-Franco, J. L. (2021, 8 enero). Flujo de trabajo general para el reposicionamiento de fármacos. [Imagen]. Entorno UDLAP. <https://entorno.udlap.mx/nuevos-usos-a-medicamentos-el-reposicionamiento-de-farmacos-y-su-importancia-en-crisis-sanitarias/>
- 59) Secretaria de Salud-Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles. (2020). *Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/sida* (Informe histórico VIH-SIDA 2do trimestre 2020). Ciudad de México, México: Gobierno de la República.
- 60) Secretaria de Salud-Dirección General de Epidemiología & CENSIDA. (2019). *Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de*. (Informe histórico VIH-SIDA actualización al cierre 2019). Ciudad de México, México: Gobierno de la República.
- 61) Sierra Garcia, A. (2018). La era de los inhibidores de integrasa en el tratamiento del VIH/Sida. *Infectio: revista de la Asociacion Colombiana de Infectologia*, 23(1), 58. <https://doi.org/10.22354/in.v23i1.760>
- 62) Simón Ruíz, A. (2020, 27 agosto). Las ventas de medicamentos en farmacia en época de pandemia [Imagen]. https://cincodias.elpais.com/cincodias/2020/08/26/companias/1598468860_202887.html
- 63) Sitio Web “Acercando el IMSS al Ciudadano”. (s/f). Gob.mx. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <http://www.imss.gob.mx/pivihimss>
- 64) Soontornniyomkij, V., Kesby, J. P., Morgan, E. E., Bischoff-Grethe, A., Minassian, A., Brown, G. G., Grant, I., & Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group (2016). Effects of HIV and Methamphetamine on Brain and Behavior: Evidence from Human Studies and Animal Models. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 11(3), 495–510. <https://doi.org/10.1007/s11481-016-9699-0>
- 65) Spain, V. V. (2016, junio 17). *Linezolid*. Vademecum.es; Vidal Vademecum. <https://www.vademecum.es/principios-activos-linezolid-j01xx08>
- 66) Spain, V. V. (2019, mayo 23). *Mirabegrón*. Vademecum.es; Vidal Vademecum. <https://www.vademecum.es/principios-activos-mirabegron-g04bd12-us>
- 67) Spain, V. V. (2020, agosto 7). *Dacomitinib*. Vademecum.es; Vidal Vademecum. <https://www.vademecum.es/principios-activos-dacomitinib-l01eb07>
- 68) Spinelli, F. M. (2014). Caracterización funcional de glicoproteínas de envoltura provenientes de aislamientos de HIV-1 de un paciente infectado por transmisión vertical. Universidad de Belgrano - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales - Licenciatura en Ciencias Biológicas.
- 69) Szabo, G., & Saha, B. (2015). Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol research : current reviews*, 37(2), 159–170.
- 70) The Global Fund. (2020). *Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la Malaria*. Ginebra, Suiza.: The Global Fund. Recuperado de: <https://www.theglobalfund.org/en/hiv aids/>

- 71) ¿Qué es la bioinformática y qué aplicaciones tiene en biomedicina? (s/f). Iscii.es. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.iscii.es/InformacionCiudadanos/DivulgacionCulturaCientifica/DivulgacionISCIIE/Paginas/Divulgacion/Bioinformatica.aspx>
- 72) (S/f). Actasanitaria.com. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.actasanitaria.com/uploads/static/acta-sanitaria/wp-content/uploads/2014/03/er-retos-y-oportunidades-libro.pdf#page=144>
- 73) (S/f). Interaccionesvih.com. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <http://www.interaccionesvih.com/docs/Mecanismo%20de%20acci%C3%B3n%20de%20los%20ARV.pdf>
- 74) (S/f). Uninet.edu. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://biomed.uninet.edu/2011/n3/editorial-es.html>
- 75) (S/f-b). Gob.mx. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/685221/VIH-Sida_3erTrim_2021.pdf
- 76) Tasa de mortalidad por el virus de inmunodeficiencia humana según sexo 2011-2020. (2021, 29 noviembre). [Imagen]. www.inegi.org.mx. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHAVSSIDA_21.pdf
- 77) Tasa de mortalidad por el virus de inmunodeficiencia humana según entidad federativa de residencia habitual de la persona fallecida 2020. (2021, 29 noviembre). [Imagen]. www.inegi.org.mx. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHAVSSIDA_21.pdf
- 78) Tendencia de mortandad por VIH con cobertura vs sin cobertura de TAR. (2022). [Imagen]. <https://www.theglobalfund.org/en/hiv aids/>. <https://www.theglobalfund.org/en/hiv aids/>
- 79) Tendencia de nuevos casos de VIH en el periodo 2000-2020 considerando la cobertura TAR. (2022). [Imagen]. <https://www.theglobalfund.org/en/hiv aids/>. <https://www.theglobalfund.org/en/hiv aids/>
- 80) Vademecum, V. (2015, enero 1). *hexamidine di isetionate gel 0.1%*. Vademecum. https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-hexamidine+di+isetionate+gel+0.1%25-estado+del+vaticano-d08ac04--va_1
- 81) Vademecum. (s/f). Iqb.es. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d055.htm>
- 82) Verbaanderd, C., Rooman, I., & Huys, I. (2021). Exploring new uses for existing drugs: innovative mechanisms to fund independent clinical research. *Trials*, 22(1), 322. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05273-x>
- 83) Virus replication. (s/f). Immunology.org. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/replicaci%C3%B3n-viral>

- 84) Vivas, M. A. (2020, agosto 27). *Así cierran el semestre las diferentes farmacéuticas del mundo*. CONSULTORSALUD. <https://consultorsalud.com/asi-cierran-semester-diferentes-farmaceuticas/>
- 85) Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., ... & Wilson, M. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research*, 46(D1), D1074-D1082.
- 86) XARELTO - *Medicamento*. (s/f). PR Vademecum. Recuperado el 22 de marzo de 2022, de <https://mx.prvademecum.com/medicamento/xarelto-13744/>
- 87) Xue, H., Li, J., Xie, H., & Wang, Y. (2018). *Review of Drug Repositioning Approaches and Resources*. *International journal of biological sciences*, 14(10), 1232–1244. <https://doi.org/10.7150/ijb.s.24612>
- 88) Xue, H. (2018, 13 julio). Medicamentos aprobados por la FDA y costos de I+D entre 1995 y 2015 [Imagen]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097480/figure/F1/>
- 89) Zhang, Z., Zhou, L., Xie, N., Nice, E. C., Zhang, T., Cui, Y., & Huang, C. (2020). *Overcoming cancer therapeutic bottleneck by drug repurposing*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 113. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00213-8>