

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA

**Título:**

“Análisis del potencial de la rilpivirina en un reposicionamiento de fármaco antiviral como tratamiento del virus del zika mediante modelos predictivos de anclaje molecular *in silico* en la UIA durante el 2025”

**Nombre del estudiante:**

Ileana Monge Quesada

**Tutora:**

Clemencia Cruz Dyachkov

**SEDE:**

ARANJUEZ, SAN JOSÉ, COSTA RICA

AGOSTO, 2025

## I. Resumen

El virus del Zika (ZIKV) representa una amenaza significativa para la salud pública, debido a su asociación con malformaciones congénitas y complicaciones neurológicas como el *síndrome de Guillain-Barré* (SGB). Actualmente, no existen tratamientos antivirales específicos aprobados contra el ZIKV, lo que ha motivado la exploración de estrategias alternativas como el reposicionamiento de fármacos. Esta investigación tuvo como objetivo analizar el potencial de la *rilpivirina* (RPV), un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa utilizado contra el VIH, como posible antiviral contra el ZIKV mediante modelos *in silico* de anclaje molecular.

El estudio se enfocó en evaluar la afinidad de la RPV hacia la proteína NS5 del ZIKV, particularmente su dominio ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), que es esencial para la replicación viral. Se emplearon herramientas de modelado molecular para simular la interacción entre el fármaco y el sitio activo de la proteína, por lo que se consideraron aspectos estructurales, farmacocinéticos y fisicoquímicos del ligando. Además, se contextualizó la relevancia del reposicionamiento farmacológico como estrategia eficaz y económica en comparación con el desarrollo de nuevos medicamentos, especialmente en escenarios de emergencia sanitaria.

Los resultados obtenidos sugieren que la RPV posee propiedades que podrían permitirle alcanzar tejidos clave afectados por el ZIKV, como el sistema nervioso central, la placenta y el sistema reproductor. Las simulaciones computacionales muestran una afinidad potencial por la proteína NS5, lo que respalda su viabilidad como candidato para futuras investigaciones preclínicas. En conclusión, este trabajo aporta evidencia preliminar que respalda el estudio de la RPV como antiviral alternativo frente al ZIKV, destacando el valor de los modelos *in silico* en la identificación de nuevas indicaciones terapéuticas para fármacos ya aprobados.

## II. Agradecimientos

Este trabajo representa la culminación de una etapa importante en mi vida, y no habría sido posible sin el apoyo de muchas personas a quienes deseo agradecer sinceramente. En primer lugar, a Dios por permitirme llegar hasta este punto de mi vida y de mi carrera universitaria.

Agradezco también a los profesores y profesoras de la Universidad Internacional de las Américas, por compartir sus conocimientos y contribuir de manera significativa a mi formación profesional.

A mi familia, por ser mi motor y mi refugio. A mis padres, por estar siempre presentes; y a todos los que creyeron en mí, incluso cuando yo dudaba.

A mis amigos y amigas, gracias por estar, por escucharme, por acompañarme en los momentos de estrés, y por recordarme que no estaba solo/a en este proceso.

A mi tutora de tesis, Clemencia Cruz Dyachkov, por su guía, paciencia y confianza. Sus aportes académicos y su orientación constante fueron fundamentales para el desarrollo de esta investigación.

Finalmente, agradezco a la vida por las oportunidades, a los desafíos por las lecciones, y a mí mismo/a por no rendirme.

### III. Dedicatoria

A mis padres,

Por haberme enseñado, con su ejemplo, que el esfuerzo, la honestidad y la perseverancia son las bases para alcanzar cualquier meta.

A ustedes dedico este logro, porque sin su apoyo incondicional, sus palabras de aliento en los momentos difíciles y su amor constante, este camino habría sido mucho más difícil.

Gracias por ser mi mayor inspiración.

#### IV. Tabla de contenido

CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN.....	12
1.1 Introducción .....	13
1.2 Planteamiento del Problema.....	14
1.3 Objetivos .....	16
1.3.1 Objetivo General .....	16
1.3.2 Objetivos Específicos .....	16
1.4 Justificación.....	17
1.5 Antecedentes .....	20
1.5.1. Antecedentes históricos .....	21
1.5.2. Antecedentes Internacionales .....	25
1.5.3. Antecedentes Nacionales .....	33
CAPÍTULO II – MARCO TEORICO .....	37
2.1. Virus del Zika.....	38
2.1.1. Generalidades.....	38
2.1.2. Epidemiología .....	38
2.1.3. Zika en Costa Rica .....	40
2.1.4. Transmisión .....	41
2.1.5. Replicación viral .....	43
2.1.6. Proteína estructural NS5 y su rol en la replicación viral .....	44
2.1.7. Respuesta inmune.....	45
2.1.8. Manifestaciones clínicas.....	48
2.1.9. Manejo de los síntomas .....	49
2.1.10 Complicaciones .....	49
2.2. Rilpivirina .....	50

2.2.1. Mecanismo de acción .....	50
2.2.2. Farmacocinética y farmacodinámica.....	52
2.2.3. Absorción de rilpivirina e influencia de los alimentos.....	54
2.2.4. Efectos adversos y reacciones secundarias.....	55
2.2.5. Insuficiencia hepática y renal .....	55
2.2.6. Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas del fármaco .....	56
2.2.7. Propiedades ADMET del fármaco .....	58
2.3. Reposicionamiento de un fármaco .....	59
2.3.1. Métodos y estrategias de reposicionamiento .....	59
2.3.2. Fármacos reposicionados en la historia de la medicina .....	60
2.4. Cribado virtual (Modelaje por anclaje molecular o docking) .....	61
2.4.1. Procedimientos de búsqueda y funciones de puntuación (“Scoring”) .....	62
2.4.2. Representaciones moleculares .....	63
2.4.3. Programas de Modelaje por Anclaje Molecular .....	64
2.4.4. Filtros utilizados para la elección de moléculas con propiedades como prototipo y como fármaco (“Lead likeness” y “Drug likeness”).....	67
<b>CAPÍTULO III - MARCO METODOLOGICO .....</b>	<b>70</b>
3.1. Tipo de Investigación.....	71
3.2. Fuentes de Información.....	71
3.2.1. Fuentes de Información Primaria .....	71
3.2.2. Fuentes de Información Secundaria .....	71
3.3. Variables del estudio.....	72
3.4. Población y muestra.....	74
3.5. Instrumentos de recolección de datos .....	74
3.6. Procedimientos .....	75

3.6.1. Preparación de las proteínas y ligandos: .....	75
3.6.2. Simulaciones de acoplamiento molecular: .....	75
3.6.3. Simulaciones de acoplamiento molecular .....	75
3.7 Métodos de Análisis de Datos .....	76
CAPÍTULO IV – ANALISIS DE RESULTADOS .....	77
4.1. Análisis de las condiciones estructurales y estereoquímicas que rigen la afinidad de la rilpivirina por su diana original .....	78
4.1.1 Análisis de los modelos de unión.....	79
4.2. Evaluación del potencial de reposicionamiento de la rilpivirina como antiviral frente al ZIKV mediante análisis fisicoquímico, farmacocinético y computacional .....	81
4.3. Estudio comparativo de la interacción de la rilpivirina con la proteína NS5 del ZIKV mediante anclaje molecular in silico .....	82
4.3.1 Análisis de interacciones de los modelos VIH-RPV .....	82
4.3.2 Análisis de interacciones de los modelos ZIKV-RPV .....	87
4.3.3 Análisis de los sitios de unión en las proteínas diana .....	91
4.4. Análisis de propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de rilpivirina.....	95
CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	98
5.1. Conclusiones .....	99
5.2. Recomendaciones .....	100
CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	101
6.1. Referencias .....	102

## V. Tabla de Figuras

Figura 1. <i>Mono Rhesus (Macaca mulatta)</i> <sup>35</sup> .....	38
Figura 2. <i>Mapa de propagación mundial del ZIKV (1947-2014)</i> <sup>37</sup> .....	40
Figura 3. <i>Ciclo de vida de los mosquitos Aedes</i> <sup>39</sup> .....	41
Figura 4. <i>Ciclos de transmisión del ZIKV</i> <sup>36</sup> .....	42
Figura 5. <i>Replicación del ZIKV</i> <sup>41</sup> .....	44
Figura 6. (a) <i>Representación de cinta que muestra la disposición de los dominios MT y RdRp de ZIKV NS5. (b) Representación esquemática de ZIKV NS5 que muestra la ubicación de los residuos clave y los motivos estructurales.</i> <sup>43</sup> .....	45
Figura 7.(a) <i>Inmunidad intrínseca y cómo el ZIKV la evade: El ZIKV usa sus proteínas NS4A y NS4B para bloquear una vía celular (AKT-mTOR) que normalmente evita la autofagia. Esto activa un proceso donde la célula forma compartimentos que el virus puede usar para entrar y liberar su ARN, ayudando así a la infección. (b) La proteína NS4B también puede afectar las mitocondrias, causando la liberación de citocromo c, lo que activa proteínas que provocan la muerte celular programada (apoptosis) desde el interior de la célula. (c) Además, señales externas como el TNF-<math>\alpha</math> pueden activar otra vía de apoptosis mediante receptores en la superficie celular (FAS y TNFR1), lo que también lleva a la muerte de células infectadas.</i> <sup>44</sup> .....	47
Figura 8. <i>Estructura química de RPV: C22H18N6.</i> <sup>46</sup> .....	51
Figura 9. <i>Estructuras cocrystalinas de VIH-1 RT con RPV</i> <sup>48</sup> .....	52
Figura 10. <i>Sitios de acoplamiento en las proteínas de A) VIH y B) ZIKV</i> .....	79
Figura 11. <i>Modelo de unión 1 entre VIH y RPV</i> .....	83
Figura 12. <i>Modelo de unión 2 entre VIH y RPV</i> .....	84
Figura 13. <i>Modelo de unión 3 entre VIH y RPV</i> .....	85
Figura 14. <i>Modelo de unión 1 entre ZIKV y RPV</i> .....	87
Figura 15. <i>Modelo de unión 2 entre ZIKV y RPV</i> .....	88
Figura 16. <i>Modelo de unión 3 entre ZIKV y RPV</i> .....	88
Figura 17. <i>Sitio de unión del VIH (vista hidrofóbica)</i> .....	92
Figura 18. <i>Sitio de unión del VIH (vista polar)</i> .....	93
Figura 19. <i>Sitio de unión del ZIKV (vista hidrofóbica)</i> .....	94
Figura 20. <i>Sitio de unión del ZIKV (vista polar)</i> .....	95

## VI. Tabla de tablas

Tabla 1. <i>Perfil farmacocinético y farmacodinámico de RPV</i> .....	53
Tabla 2. <i>Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de la RPV</i> .....	57
Tabla 3. <i>Ejemplos de reposicionamiento exitoso de fármacos y enfoque utilizado</i> .....	60
Tabla 4. <i>Conceptos, instrumentos y parámetros de las variables en estudio</i> .....	72
Tabla 5. <i>Software y Herramientas Utilizadas</i> .....	74
Tabla 6. <i>Preparación de proteínas y ligandos</i> .....	75
Tabla 7. <i>Simulaciones de acoplamiento molecular</i> .....	75
Tabla 8. <i>Análisis de resultados</i> .....	76
Tabla 9. <i>Métodos de Análisis de Datos</i> .....	76
Tabla 10. <i>Resultados entre los modelos de unión entre VIH/ZIKV y RPV</i> .....	81
Tabla 11. <i>Diagramas 2D de las interacciones receptor-ligando entre VIH y RPV</i> .....	85
Tabla 12. <i>Diagramas 2D de las interacciones receptor-ligando entre ZIKV y RPV</i> .....	89
Tabla 13. <i>Polaridades de los sitios activos</i> .....	91

## VII. Lista de abreviaturas

1. **ADMET** – Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad
2. **ADN** – Ácido Desoxirribonucleico
3. **AKT-mTOR** – Vía de señalización celular involucrada en proliferación y supervivencia celular
4. **ARN** – Ácido Ribonucleico
5. **ARNi** – ARN de interferencia
6. **CDC** – Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades)
7. **DENV3** – Serotipo 3 del virus del Dengue
8. **ETR** – Etravirina
9. **EFV** – Efavirenz
10. **FAS / TNFR1** – Receptores de muerte celular
11. **FDA** – Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.)
12. **INNTI** – Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa
13. **ITIAN** – Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos
14. **JEV** – Virus de la Encefalitis Japonesa (Japanese Encephalitis Virus)
15. **LogP** – Logaritmo del coeficiente de partición octanol/agua
16. **MTasa / MT** – Metiltransferasa
17. **NS5** – Proteína no estructural 5 del ZIKV (con dominios MTasa y RdRp)
18. **OMS** – Organización Mundial de la Salud
19. **OPS** – Organización Panamericana de la Salud
20. **PDB** – Protein Data Bank
21. **PI3K** – Fosfatidilinositol 3-cinasa
22. **RdRp** – ARN Polimerasa Dependiente de ARN (RNA-dependent RNA polymerase)
23. **RPV** – Rilpivirina
24. **SAH** – S-adenosil-L-homocisteína
25. **SGB** – Síndrome de Guillain-Barré

26. **SMILES** – Simplified Molecular Input Line Entry System (Sistema simplificado de entrada de línea para estructuras moleculares)
27. **SNC** – Sistema Nervioso Central
28. **TNF- $\alpha$**  – Factor de Necrosis Tumoral alfa
29. **VIH** – Virus de Inmunodeficiencia Humana
30. **VIH-1** – Subtipo 1 del Virus de Inmunodeficiencia Humana
31. **ZIKV** – Virus del Zika

## CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

## 1.1 Introducción

El virus del Zika (ZIKV) es un flavivirus transmitido por mosquitos que puede causar microcefalia devastadora y otros síndromes congénitos en bebés nacidos de mujeres embarazadas infectadas, así como el síndrome de Guillain-Barré (SGB) en adultos infectados<sup>1</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incluido recientemente el ZIKV en la lista de R&D Blueprint (*Research and Development Blueprint*) de enfermedades prioritarias con tratamientos desatendidos y con el potencial de causar una emergencia de salud pública<sup>2</sup>.

La infección por ZIKV es asintomática en la mayoría de los casos, con una tasa de mortalidad de 20 por cada 1,003,509 casos en las Américas entre 2015 y 2017<sup>3</sup>. Sin embargo, sus síntomas pueden incluir fiebre, dolor retroorbitario, conjuntivitis, dolor en las articulaciones y los músculos, así como erupción cutánea. De hecho, el SGB puede estar asociado con la infección por ZIKV<sup>2</sup>. Actualmente, no existen tratamientos específicos clínicamente aprobados para la infección por ZIKV, lo que pone de manifiesto la urgencia del desarrollo de nuevas terapias. Las pautas actuales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) sugieren el tratamiento de los síntomas, el descanso, la hidratación y el uso de paracetamol para la fiebre y el dolor para el manejo de la infección por ZIKV<sup>4</sup>.

A pesar de la necesidad por un tratamiento, el descubrimiento y desarrollo de fármacos es un negocio costoso, lento y arriesgado. El costo promedio de llevar un nuevo medicamento al mercado se estima en \$1,240,000,000. Las estrategias tradicionales de desarrollo de fármacos se dividen aproximadamente en cuatro etapas: descubrimiento de fármacos, estudios preclínicos, ensayos clínicos y seguimiento de la seguridad posterior a la comercialización<sup>5</sup>.

Debido a los requisitos reglamentarios relativos a la seguridad, la eficacia y la calidad en la investigación con animales y los ensayos clínicos, el tiempo necesario para desarrollar un nuevo fármaco es de aproximadamente de 12 a 17 años<sup>6</sup>. No obstante, el proceso de reposicionamiento de fármacos ahorra significativamente el tiempo de desarrollo. A los investigadores solo les cuesta aproximadamente de 3 a 12 años desarrollar un medicamento antiguo para un nuevo tratamiento<sup>7</sup>.

El reposicionamiento de fármacos —también conocido como reutilización, reperfilado de fármacos, expansión de indicaciones o cambio de indicación— se refiere a la identificación de nuevos usos terapéuticos para medicamentos ya existentes, incluidos aquellos comercializados, discontinuados, en pausa o candidatos clínicos aún no investigados<sup>8</sup>. Es probable que las historias exitosas de reutilización de medicamentos hayan contribuido al interés en la expansión de la indicación. Por ejemplo, el sildenafil se investigó originalmente para el tratamiento de la hipertensión y la cardiopatía isquémica, pero adquirió un estatus de éxito de taquilla como tratamiento para la disfunción eréctil. La aspirina amplió sus indicaciones terapéuticas y hoy se usa mucho para prevenir infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares en pacientes con enfermedades cardiovasculares existentes<sup>7</sup>.

En la actualidad, el ZIKV presenta una problemática moderada para la población costarricense, ya que, si bien no es letal en la mayoría de los casos, puede significar una carga para la salud pública del país. El tratamiento que requieren los pacientes representa recursos que se podrían ahorrar si hubiera un tratamiento más directo o incluso preventivo. Aunque los casos de Zika han disminuido en los últimos años, sigue habiendo picos de infección ocasionales<sup>8</sup>, por no mencionar que una mutación en el virus podría volverlo más letal o contagioso. Debido a estos factores, se quiere realizar un reposicionamiento de fármaco en esta investigación, la cual se llevó a cabo en la Universidad Internacional de las Américas durante el 2025.

## **1.2 Planteamiento del Problema**

Como se mencionó en el apartado anterior, el ZIKV carece de un tratamiento directo, pero esta falta de tratamiento se debe a una variedad de factores. Primero hay que establecer que, pese a que el virus ha visto una reducción en casos, no deja de ser una posible amenaza. En 2016, Brasil fue el país más afectado, con 205.578 casos probables de Zika, según su Ministerio de Salud. Los casos han disminuido desde finales de 2016, y ahora el virus está circulando en niveles bajos en América Latina, así como en el sur y sudeste de Asia. Sin embargo, India tuvo un brote de Zika a finales de 2021 que, en gran medida, no se informó porque la atención del mundo todavía se centraba en el COVID-19, y los investigadores que publicaron en junio de 2022 en *Frontiers in Microbiology* les preocupa que el virus se esté propagando silenciosamente por todo el país<sup>9</sup>.

Las estrategias actuales utilizadas para desarrollar vacunas o tratamientos contra el ZIKV siguen métodos probados que han sido utilizados contra otros flavivirus. Desafortunadamente, el ZIKV conlleva muchos desafíos únicos, como la necesidad de dirigir los medicamentos y las vacunas a las poblaciones inmunodeprimidas (madres embarazadas y fetos), el riesgo de estimular respuestas inmunitarias dañinas (ya sea autoinmune o dependiente de anticuerpos para aumentar la infección en aquellos con exposición previa al flavivirus), infección frecuentemente silenciosa que puede retrasar el tratamiento y aumentar el riesgo de transmisión a otras personas, al igual que múltiples vías de transmisión (artrópodos vectores, sexuales, transmitidos por la sangre y, potencialmente, otros fluidos corporales)<sup>10</sup>.

Otro desafío en el desarrollo de un tratamiento ha sido, irónicamente, la caída masiva de casos. En 2018, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (NIAID, por sus siglas en inglés) en Bethesda, Maryland, lanzó un ensayo de vacuna en 17 sitios en nueve países, pero como el virus había desaparecido en gran medida en las Américas, no había muchas infecciones que prevenir<sup>9</sup>.

En este contexto, la pregunta de investigación se vuelve pertinente sería: ¿Cómo contribuyen los modelos de anclaje molecular *in silico* a la evaluación del potencial de reposicionamiento de la RPV como fármaco antiviral contra el ZIKV? Los modelos *in silico*, que utilizan simulaciones computacionales para predecir las interacciones moleculares entre fármacos y virus, podrían ofrecer una vía eficiente para explorar medicamentos existentes, como la RPV, un antiviral utilizado contra el VIH, y evaluar su potencial para combatir el ZIKV. Este enfoque no solo podría acelerar la identificación de tratamientos eficaces, sino que también podría ayudar a sortear algunos de los desafíos mencionados, como la falta de infecciones actuales para realizar ensayos clínicos convencionales. De este modo, el uso de modelos de anclaje molecular podría representar una herramienta valiosa en el diseño y repotenciación de terapias para el ZIKV, especialmente en un escenario de bajas tasas de incidencia y recursos limitados para nuevas investigaciones clínicas

## **1.3 Objetivos**

### ***1.3.1 Objetivo General***

Analizar el potencial de la RPV en el reposicionamiento como fármaco antiviral contra el ZIKV mediante modelos predictivos de anclaje molecular *in silico*.

### ***1.3.2 Objetivos Específicos***

- Identificar las condiciones estructurales y estereoquímicas que determinan la afinidad de la RPV por su sitio activo en la diana original, estableciendo criterios para la predicción de su interacción con la proteína NS5 del ZIKV.
- Determinar la viabilidad del reposicionamiento de la RPV como antiviral contra el ZIKV, analizando su perfil fisicoquímico, farmacocinético y su potencial de inhibición de la replicación viral a través de modelos computacionales.
- Evaluar la interacción entre la RPV y la proteína NS5 del ZIKV mediante modelos predictivos de anclaje molecular *in silico*, contrastando sus resultados con la diana original

## 1.4 Justificación

El ZIKV es una enfermedad relativamente nueva en la conciencia pública, pero fue observada en humanos desde 1952<sup>11</sup>, desde entonces el virus ha atravesado varios periodos de resurgimiento, mostrando que está lejos de poder considerarse una enfermedad del pasado. La primera reaparición del virus se produjo en las islas Yap de Micronesia en 2007, con 49 individuos reportados con síntomas clínicos. Posteriormente, se identificó un brote de ZIKV en la Polinesia Francesa en 2013, que se manifestó en más de 8000 casos clínicos de la enfermedad<sup>2,12</sup>. Se recibieron informes de síntomas que se convertirían en característicos de los brotes que se avecinaban: defectos congénitos en niños nacidos de madres infectadas y una correlación de la infección viral con el desarrollo de SGB neuro inflamatorio.<sup>2,12</sup>

El ZIKV surgió en Brasil a finales de 2013 o principios de 2014, y la propagación continua del virus a través de América del Sur y Central continuó a lo largo de 2014. Se reportó un gran número de casos de microcefalia y síntomas como erupción cutánea, artralgia y malformaciones oculares durante 2015 y 2016, con el mayor pico de infección en el primer trimestre de 2016. El 1 de febrero de 2016, la OMS declaró una emergencia de salud pública de importancia internacional como consecuencia del brote de ZIKV y sus manifestaciones clínicas asociadas. Brasil se vio particularmente afectado por este brote, con 1950 casos de microcefalia relacionada con el ZIKV reportados solo durante este período, y más del 70 % de estos casos ocurrieron en la región noreste del país.<sup>12</sup>

En una investigación realizada en 2016, se reportaron los hallazgos oftálmicos de tres niños con microcefalia nacidos después del brote de ZIKV en Brasil. Estos lactantes tenían calcificaciones cerebrales detectadas por tomografías computarizadas y una presunta infección por ZIKV intrauterino. Una de las madres reportó erupción cutánea y artralgia en el primer trimestre. Se descartó toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple, sífilis y VIH en todos los casos (maternos e infantiles), de modo que se cumplió con los criterios del Ministerio de Salud para la infección vertical por ZIKV.<sup>11</sup>

Otras organizaciones, como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportaron que, entre 2015 y 2017, hubo 3,715 casos confirmados del síndrome congénito por el ZIKV (SCZ) en las Américas, incluidos 99 casos en Estados Unidos, 140 en

Guatemala, 248 en Colombia y 2.952 en Brasil. El SCZ incluye microcefalia y otras complicaciones, incluso en ausencia de microcefalia, a saber, anomalías oculares, desproporción craneofacial y algunos miembros o deformidades articulares.<sup>2</sup>

La utilidad de investigar tratamientos para el ZIKV por medio de modelos *in silico* parte del hecho que las terapias dirigidas específicamente a detener los efectos teratogénicos del ZIKV son difíciles de estudiar, dado que los mecanismos por los cuales el virus atraviesa la placenta y causa la destrucción del tejido neuronal fetal apenas se han dilucidado. Los experimentos en ratones han demostrado que el ZIKV infecta las células progenitoras corticales, induciendo la apoptosis y la autofagia que conduce a la microcefalia.<sup>10</sup>

Aunque existen modelos de ratón de microcefalia inducida por el ZIKV para los que se podrían probar fármacos, es probable que la detección de la seguridad y la eficacia en las mujeres embarazadas lleve años. Lo más probable es que las poblaciones destinatarias sean las mujeres en edad fértil y sus parejas que estén en riesgo en zonas endémicas o que planeen viajar a zonas endémicas.<sup>10</sup>

Otro aspecto para contemplar es el factor económico, por lo que es importante considerar el elevado costo de desarrollar un fármaco desde cero. Se ha estimado que el proceso de creación de un nuevo medicamento puede superar los \$800.000.000. Además, debido a los estrictos requisitos regulatorios en cuanto a seguridad, eficacia y calidad, el tiempo necesario para desarrollar un fármaco de novo varía entre 10 y 17 años.<sup>5,10</sup>

En contraste, el reposicionamiento de fármacos se ha convertido en una estrategia cada vez más atractiva en el descubrimiento de medicamentos, debido a su bajo costo y alta eficiencia. Un análisis exhaustivo de los candidatos identificados para reposicionamiento muestra que, aunque algunos fármacos no ofrecen ventajas claras en sus indicaciones originales, pueden tener efectos mucho más significativos en otras enfermedades. Incluso, ciertos fármacos pueden actuar sinérgicamente, mejorando su eficacia clínica cuando se utilizan en combinación.<sup>5,10</sup>

Aún desde una perspectiva económica, hay que mencionar que el tratamiento de un cuadro viral, aun cuando se trate solamente de tratamiento sintomático, inevitablemente costará dinero. Y esto es asumiendo que el virus se mantenga en su estado actual y no se

observe un resurgimiento de infecciones. Estudios realizados durante el auge de la pandemia del ZIKV elucidan la clase de inversión económica a la que se podrían enfrentar los países si el virus presenta un resurgimiento de casos.

Un estudio realizado en Estados Unidos mostró cómo los costos médicos directos, los costos de *Medicaid*, las pérdidas de productividad y los costos totales para la sociedad pueden variar con diferentes tasas de ataque en los seis estados que corren el mayor riesgo de contraer el ZIKV (Alabama, Florida, Georgia, Luisiana, Mississippi y Texas) y las circunstancias en las que pueden exceder ciertos umbrales (por ejemplo, las asignaciones de fondos para la prevención y el control del ZIKV que fueron debatidas por el gobierno de los EE. UU.). Una tasa de ataque del ZIKV del 0,3 % en los seis estados resultaría en costos totales que superarían los 500 millones de dólares, una tasa de ataque del 1 % superaría los 1.000 millones de dólares y una tasa de ataque del 2 % superaría los 2,000 millones de dólares.<sup>13</sup>

Un informe realizado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) en 2017, acerca de América Latina y el Caribe, sugirió que, a corto plazo, el costo de una epidemia de ZIKV tendría un costo estimado entre 7.000 y 18.000 millones de dólares en tres años, o bien en un costo medio aproximado de 1.000 millones de dólares por cada incremento del 5 % en la tasa de infección.<sup>14</sup>

El mayor costo a largo plazo son los gastos directos e indirectos asociados a la microcefalia y al SGB. El cálculo del costo total en la región durante la vida de los pacientes se aproxima a los 8.000 millones de dólares para los casos de microcefalia y a los 3.000 millones para los casos de SGB. De estos costos totales, la parte más sustancial la representa la pérdida de ingresos de las personas con microcefalia, que quizá no puedan incorporarse al mercado laboral.<sup>14</sup>

El informe también menciona una capa adicional a la problemática a nivel económico, y es que el impacto del ZIKV es desproporcional en los países más pobres de la región, así como en los grupos más desfavorecidos y vulnerables, sobre todo en las mujeres pobres de comunidades periurbanas. Si bien se prevé que las economías más grandes como, por ejemplo, Brasil asumirán la mayor parte del costo absoluto, las mayores repercusiones se percibirán en los países más pobres, que pueden perder cada año un 1,13 % (Haití) y un 1,19 % (Belice) del PIB del país.<sup>14</sup>

La rápida urbanización de la región, acompañada de malas condiciones sanitarias y de infraestructuras deficientes en algunas zonas, ofrecen condiciones favorables para que el mosquito *Aedes aegypti* se multiplique, por lo tanto, se genere un aumento el riesgo de transmisión del ZIKV. La evaluación destaca que, hoy en día, las comunidades y los hogares más pobres ya sufren de un acceso desigual a los servicios de salud, al agua potable y a unas buenas condiciones sanitarias y, además, su participación en el mercado laboral es inferior. Por todo ello, son más vulnerables a los impactos del ZIKV.<sup>14</sup>

A nivel de Costa Rica, se puede considerar pertinente todo lo anterior tomando en cuenta que es un país con zonas de alta densidad del vector transmisor del virus zika, y que desde enero del 2016 se confirmó la circulación autóctona de la infección en el país. Un documento publicado por el Ministerio de Salud menciona que en marzo del 2016 se implementó, la primera versión de un protocolo de vigilancia de microcefalia y síndrome congénito asociado a ZIKV en Costa Rica, el cual fue posteriormente actualizado en 2023.<sup>15</sup>

La actualización toma en cuenta la nueva evidencia de los defectos congénitos y el síndrome malformativo relacionado con la infección por ZIKV, según el documento “Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications” de OMS y OPS, así como sus posteriores actualizaciones. Además, responde a las lecciones aprendidas después de 5 años de implementación del primer Protocolo de vigilancia de microcefalia y síndrome congénito asociado a Zika.<sup>15</sup>

## **1.5 Antecedentes**

La infección por el virus del ZIKV ha emergido como un problema de salud pública a nivel mundial debido a sus graves consecuencias, como la microcefalia en recién nacidos y el SGB. Esta sección aborda los antecedentes relacionados con la evolución de la enfermedad, sus consecuencias y las investigaciones previas sobre métodos de prevención y tratamiento, así como también antecedentes asociados al reposicionamiento de fármacos como una práctica para el descubrimiento y desarrollo de tratamientos innovadores. Adicionalmente, se van a abordar investigaciones que utilizaron modelos *in silico* como su método experimental.

### ***1.5.1. Antecedentes históricos***

En el estudio de la biología molecular del ZIKV, la caracterización de la proteína NS5 ha sido fundamental debido a su papel en la replicación viral y la evasión del sistema inmunológico. En 2017, Wang et al. publicaron un artículo<sup>18</sup> en el que resolvieron la estructura cristalina completa de NS5 en complejo con S-adenosil-L-homocisteína (SAH) a una resolución de 3,3 Å. Esta investigación permitió identificar la conformación de la proteína y la interacción entre sus dos dominios principales: el dominio metiltransferasa (MTasa), responsable de la encapsulación del ARN, y el dominio ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), esencial para la síntesis del material genético viral.

Comparaciones con proteínas NS5 de otros flavivirus, como el virus de la encefalitis japonesa (JEV) y el virus del dengue (DENV3), revelaron diferencias estructurales en la orientación de los dominios MTasa y RdRp, lo que sugiere que estas proteínas pueden adoptar conformaciones alternativas con implicaciones en la replicación del ARN y la evasión inmune. Además, mediante ensayos de RdRp de novo, los investigadores confirmaron la actividad enzimática de NS5 y señalaron un sitio potencial de unión a inhibidores, similar al de DENV3 NS5, lo que representa una posible vía para el desarrollo de antivirales específicos contra ZIKV.

Este estudio es un referente clave para la investigación actual, ya que la proteína NS5 constituye la diana principal en los ensayos *in silico* dirigidos al descubrimiento de fármacos contra ZIKV. Sus hallazgos no solo profundizan en la comprensión de la dinámica estructural de NS5, sino que también abren nuevas oportunidades para el diseño de terapias antivirales innovadoras.

En 2017, McCoy et al.<sup>17</sup> establecieron paralelismos entre la pandemia del VIH/SIDA y la epidemia del ZIKV, resaltando similitudes en sus modos de transmisión, su propagación global y los desafíos que han supuesto para los sistemas de salud pública. Ambas enfermedades fueron inicialmente subestimadas: el VIH se transmitía a través de transfusiones de sangre y contacto sexual, mientras que el ZIKV, aunque se propagaba principalmente por picaduras de mosquitos, también mostró capacidad de transmisión sexual. La preocupación por el ZIKV aumentó cuando se identificó su impacto en mujeres embarazadas y los defectos congénitos que provocaba en sus hijos.

El estudio también compara las primeras etapas de ambas enfermedades, señalando que la falta de información y el subregistro inicial dificultaron una respuesta rápida y efectiva. La rápida expansión del ZIKV en las Américas y sus consecuencias en la salud infantil generaron alarma y urgencia, evocando la crisis del VIH/SIDA. Este paralelismo destaca la importancia de la vigilancia epidemiológica y de estrategias de respuesta temprana para evitar la propagación de enfermedades emergentes.

Finalmente, el artículo subraya la necesidad de continuar con la investigación para el desarrollo de vacunas y tratamientos para ambas enfermedades. En el caso del ZIKV, los esfuerzos científicos buscan no solo comprender mejor su impacto, sino también identificar enfoques terapéuticos eficaces. Esta investigación ha explorado la posibilidad de utilizar tratamientos contra el VIH como alternativa viable para combatir el ZIKV, al plantear nuevas oportunidades en la lucha contra esta enfermedad.

Xie y Shi, en 2019<sup>1</sup>, describen un estudio en el que se evaluó el potencial de los medicamentos antirretrovirales aprobados por la FDA para tratar el ZIKV. Los investigadores identificaron que la RPV —un fármaco utilizado en el tratamiento del VIH— presenta una actividad inhibitoria significativa contra el ZIKV. Este hallazgo es relevante, ya que demuestra que los tratamientos aprobados para otras enfermedades pueden ser efectivos contra patógenos emergentes, lo que representa una estrategia prometedora en la lucha contra enfermedades virales.

El estudio determinó que la RPV actúa inhibiendo la ARN-polimerasa dependiente de ARN (RdRp) del ZIKV, una enzima esencial para la replicación del virus. Mediante ensayos en cultivos celulares y modelos murinos, se comprobó que el fármaco reducía la carga viral y limitaba la propagación del virus en organismos vivos. Estos resultados respaldan el potencial de la RPV como un posible tratamiento para el ZIKV y resaltan su eficacia en la inhibición de la replicación viral.

Este estudio enfatiza la importancia de la reutilización de medicamentos, un enfoque que permite acelerar el desarrollo de tratamientos para enfermedades emergentes al utilizar fármacos con perfiles de seguridad ya establecidos. Dado que la RPV está aprobada y disponible en el mercado, su aplicación en el tratamiento del ZIKV podría reducir significativamente el tiempo necesario para implementar una terapia efectiva. Este artículo

fue clave para la presente investigación, dado que definió el fármaco específico utilizado en los modelos *in silico*.

Sariyer et al. en 2019<sup>18</sup> respaldan el uso de RPV en el tratamiento del ZIKV, al demostrar su capacidad para suprimir la infección en el cerebro. Los investigadores observaron que el fármaco inhibe eficazmente la replicación del ZIKV en astrocitos humanos primarios, células clave del sistema nervioso central. Esta acción se evidenció tanto en cultivos celulares como en modelos murinos, lo que refuerza su potencial terapéutico en infecciones virales que afectan el cerebro.

Además de reducir la replicación viral, la RPV mostró un efecto protector en el sistema nervioso, al disminuir la inflamación asociada a la infección por ZIKV. Esto sugiere que el fármaco podría ser útil no solo en el contexto del VIH, sino también en el tratamiento de enfermedades virales neurológicas. Según los investigadores, estas propiedades podrían abrir nuevas posibilidades para combatir patologías en las que tanto la inflamación como la replicación viral comprometen el tejido cerebral.

El estudio resalta la importancia del reposicionamiento de medicamentos como estrategia para acelerar la disponibilidad de tratamientos contra enfermedades emergentes. Dado el impacto del ZIKV en el sistema nervioso, especialmente en fetos y recién nacidos, la RPV podría representar una alternativa terapéutica viable, al contribuir a la búsqueda de soluciones más rápidas y eficaces para combatir esta enfermedad.

En el año 2015, Cruz llevó a cabo una investigación<sup>19</sup> pionera en el uso de técnicas de anclaje molecular *in silico* en Costa Rica, con el objetivo de identificar posibles inhibidores de la proteasa NS3/NS2B del virus del dengue. Esta investigación se basó en el aprovechamiento de la biodiversidad costarricense como fuente de compuestos bioactivos, al aplicar herramientas computacionales avanzadas para modelaje molecular, como el cribado virtual. Su trabajo representó un esfuerzo significativo en la integración de la bioinformática y la química de productos naturales en la búsqueda de tratamientos antivirales.

Durante el estudio, se construyó una biblioteca virtual con productos naturales reportados en Costa Rica, que se usó para evaluar la afinidad de distintas moléculas hacia la proteasa viral. Se implementaron filtros de farmacocinética y biodisponibilidad, al permitir

la selección de los compuestos con mayor potencial terapéutico. A partir de estos análisis, se identificaron moléculas con una afinidad significativa por la diana proteica, lo que sugería su posible utilidad en el diseño de nuevos fármacos contra el dengue.

Este estudio marcó un hito en la investigación científica costarricense, al resaltar la importancia de validar los resultados computacionales mediante estudios experimentales *in vitro*. Asimismo, fomentó la necesidad de fortalecer la investigación en el área de modelaje molecular, área central para la presente investigación. Esta investigación es un referente importante para las técnicas que se van a utilizar con el modelaje molecular *in silico*.

Un artículo publicado por García-Barrantes et al. en 2013<sup>20</sup>, realizado entre la Universidad de Costa Rica y la Universidad de Salamanca en España, explora la síntesis y evaluación biológica de nuevos compuestos híbridos basados en 1,4-naftoquinona y ferroceno, diseñados como posibles agentes antipalúdicos. Se desarrolló un método de acoplamiento eficiente utilizando reacciones "on-water", lo que permitió la síntesis de una serie de derivados con rendimientos moderados a altos. Estos compuestos fueron evaluados contra cepas sensibles y resistentes a la cloroquina de *Plasmodium falciparum*, lo que mostró una actividad significativa en la inhibición del parásito, sin afectar la biomineralización de la ferriprotoporfirina IX, un mecanismo de acción clave de otros antipalúdicos.

Los resultados indicaron que algunos de los compuestos sintetizados, especialmente aquellos con sustituyentes pequeños en la posición C-3 de la naftoquinona, mostraron una mejor actividad contra *P. falciparum* y un índice de selectividad favorable frente a células de mamíferos. Se realizaron estudios de acoplamiento molecular (*docking*) con la subunidad b del citocromo bc1 mitocondrial del parásito, lo que sugiere que estos compuestos podrían actuar de manera similar a la atovacuona, un conocido fármaco antimalárico. Se observó que los compuestos con menores sustituyentes tenían una mejor orientación de acoplamiento y energías de unión comparables o superiores a las de la atovacuona.

Este estudio destaca la utilidad de herramientas computacionales como el anclaje molecular como una estrategia prometedora en la búsqueda de nuevos fármacos. La combinación de herramientas experimentales e *in silico*, junto con la validación funcional frente a un blanco molecular conocido, refleja una estrategia análoga a la empleada en el

reposicionamiento farmacológico, donde se busca optimizar la eficacia terapéutica de compuestos existentes o estructuralmente relacionados mediante la identificación de nuevas dianas o usos clínicos.

### ***1.5.2. Antecedentes Internacionales***

A nivel internacional, la investigación sobre el ZIKV ha cobrado gran relevancia en los últimos años. Un estudio estadounidense realizado en 2020 por Bernatchez et al.<sup>12</sup> analizó los esfuerzos en la búsqueda de tratamientos contra este flavivirus, asociado con graves complicaciones como el síndrome congénito de Zika y el SGB. A pesar de la ausencia de una vacuna o un tratamiento clínicamente aprobado, se han identificado candidatos prometedores mediante estrategias como la reutilización de fármacos, el cribado de alto rendimiento y el diseño de nuevos compuestos. Este auge en la investigación se vio incentivado por la declaración de emergencia de salud pública emitida por la OMS en 2016.

El estudio examinó la biología y los mecanismos de replicación del ZIKV, lo que ha permitido identificar objetivos clave para el desarrollo de tratamientos antivirales. Además, ofrece una visión detallada del panorama actual en el descubrimiento de fármacos, al resaltar los avances y los desafíos existentes en la búsqueda de opciones terapéuticas eficaces. La falta de tratamientos antivirales específicos resalta la necesidad urgente de continuar con la inversión en investigación, a fin de mejorar la respuesta ante posibles brotes futuros.

La investigación en curso busca identificar medicamentos seguros y eficaces, al tiempo que aborta tanto el tratamiento antiviral directo como la mitigación de los síntomas asociados. Este trabajo también proporciona una lista de fármacos viables para estudios adicionales, entre los cuales se seleccionó el compuesto empleado en las pruebas de anclaje *in silico* de la presente investigación. Adicionalmente, los objetivos identificados resultan de utilidad para orientar las pruebas a realizar con el fármaco.

El reposicionamiento de fármacos ha emergido como una estrategia prometedora en la investigación biomédica. Un estudio realizado por Hua et al. en 2022 en China<sup>5</sup> analiza esta metodología, al destacar sus ventajas frente al desarrollo convencional de nuevos medicamentos. Mientras que la creación de fármacos desde cero implica altos costos y largos períodos de investigación, el reposicionamiento permite reutilizar medicamentos ya aprobados para nuevas indicaciones, lo que reduce significativamente tanto el tiempo como

los recursos necesarios. Esta estrategia ha adquirido especial importancia en contextos de emergencia sanitaria, como la pandemia de COVID-19.

Los investigadores resumieron sistemáticamente varias aplicaciones y estrategias notables de reposicionamiento de fármacos en diferentes tipos de enfermedades, incluidas enfermedades neurológicas, cáncer, infecciones microbianas y virales. Para el Alzheimer, se identificaron nueve candidatos con indicaciones previas, cuya seguridad depende de la dosificación y vía de administración. En oncología, la mayoría de los fármacos revisados están aprobados, excepto ciglitazone y ácido clofíbrico, que aún requieren estudios adicionales. En infecciones microbianas, aunque todos los fármacos revisados están aprobados, algunos como flupentixol y tioridazina fueron retirados por efectos adversos. Para infecciones virales, compuestos como emricasan y suramina requieren más investigación sobre mecanismos, dosis y seguridad.

A pesar de sus beneficios, los autores también señalaron los desafíos que enfrenta esta estrategia, como la identificación de nuevos objetivos terapéuticos, la necesidad de estudios clínicos adicionales y las barreras regulatorias. No obstante, esta investigación sirve como referencia para llevar a cabo el proceso de reposicionamiento de un fármaco, tomando en cuenta los obstáculos demostrados, el cual es crucial para esta investigación.

Un estudio publicado por El Bairi et al. en 2020<sup>21</sup>, como parte de una investigación conjunta entre varias instituciones de Marruecos, Italia y Portugal, analiza la reutilización de fármacos anticancerígenos para combatir esta enfermedad. Dado que las opciones terapéuticas disponibles para la COVID-19 son limitadas y, en su mayoría, se centran en cuidados de apoyo, la reutilización de medicamentos aprobados ha surgido como una vía prometedora para acelerar el desarrollo de tratamientos efectivos. Desde el inicio de la pandemia, varios fármacos anticancerígenos han sido investigados en ensayos clínicos o propuestos para su evaluación en el contexto del SARS-CoV-2.

La metodología empleada en esta investigación se basa en una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible. Los autores recopilaron y analizaron datos preclínicos y clínicos sobre diversos fármacos anticancerígenos que podrían tener actividad contra el SARS-CoV-2, el virus causante de COVID-19. Entre los fármacos analizados se encuentran inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de proteasomas, moduladores de la apoptosis

y agentes que afectan la metilación del ADN. La selección de estos medicamentos se basó en su potencial para inhibir procesos vitales del ciclo de vida del virus o para mitigar respuestas inflamatorias exacerbadas asociadas a la enfermedad.

Si bien la reutilización de medicamentos ofrece ventajas significativas, es fundamental garantizar que los tratamientos sean seguros y efectivos antes de su implementación clínica, razón por la cual para la presente investigación se eligió un fármaco ya aprobado por la FDA. Además, esta publicación ofrece un caso real de cómo opera el proceso de reposicionamiento de fármacos que se pueda utilizar como referencia en la elaboración de esta investigación.

Un estudio realizado por Kutkat et al. en 2022<sup>22</sup> en Egipto, explora el potencial antiviral de varios antidepresivos de uso común, que incluye la amitriptilina, la imipramina, la paroxetina y la sertralina. A través de estudios *in vitro*, los investigadores determinaron que estos fármacos pueden inhibir la replicación de ciertos virus, lo que sugiere su posible reutilización en el tratamiento de infecciones virales. Esta estrategia representa una alternativa viable para reducir tanto el tiempo como los costos asociados al desarrollo de nuevos medicamentos.

Durante el estudio se evaluaron ocho antidepresivos ya autorizados por la FDA para determinar su capacidad antiviral *in vitro* e *in silico* frente a SARS-CoV-2 y MERS-CoV. Se emplean estudios de *anclaje molecular (docking)* para analizar la afinidad de fármacos como amitriptilina, imipramina, paroxetina y sertralina hacia los sitios activos de la proteína spike y la proteasa principal de ambos coronavirus. Los resultados *in vitro* e *in silico* muestran que estos antidepresivos presentan actividad antiviral significativa, tanto en SARS-CoV-2 (amitriptilina y paroxetina) como en MERS-CoV (imipramina, sertralina y paroxetina).

Este estudio aporta evidencia valiosa sobre el uso de medicamentos existentes para tratar enfermedades distintas a sus indicaciones originales, lo que refuerza el valor del reposicionamiento de fármacos en la lucha contra infecciones virales, que al mismo tiempo ofrece una referencia del proceso necesario para el reposicionamiento de fármacos como el que se va a llevar a cabo en la presente investigación.

Un estudio realizado por Yuen et al. en 2022<sup>23</sup> en Singapur analiza la posibilidad de reutilizar fármacos aprobados por la FDA para tratar el virus de la viruela del mono. Al utilizar técnicas avanzadas de cribado virtual y dinámica molecular, los investigadores evaluaron la capacidad de distintos compuestos para unirse a proteínas virales esenciales en la replicación del virus. Como resultado, identificaron varios fármacos con potencial para inhibir la proteína de la cápside D13L, cuya inhibición ha sido vinculada con la reducción de la replicación viral.

Se estudiaron cinco proteínas del poxvirus (A48R, A50R, D13L, F13L e I7L) que otros trabajos han sugerido como buenos objetivos para tratar la infección. Luego, los autores identificaron las partes activas de estas proteínas en el virus de la viruela del mono usando comparaciones de secuencias. Con base en esto, propusieron ocho medicamentos que podrían reutilizarse: NMCT y rutaecarpina para A48R, nilotinib para A50R, simeprevir para D13L, hipericina y naldemedina para F13L, y fosdagrocorat y lixivaptan para I7L.

El estudio destacó la relevancia del reposicionamiento de medicamentos en la respuesta a crisis sanitarias, lo que permite reducir los costos y tiempos asociados a la investigación y aprobación de nuevas terapias. Además, resalta el papel clave de las herramientas computacionales en la identificación de candidatos terapéuticos, optimizando la búsqueda de tratamientos efectivos. Esta investigación aporta una referencia valiosa sobre el potencial del reposicionamiento de fármacos en enfermedades virales emergente y también ofrece un modelo metodológico para estudios en este campo como la presente investigación.

La aplicación de técnicas de acoplamiento molecular ha sido clave en la búsqueda de tratamientos para enfermedades virales. Un ejemplo de ello es la tesis realizada por González en 2021<sup>24</sup> en México, que se enfoca en la identificación de fármacos aprobados por la FDA con potencial para inhibir la replicación del virus del dengue tipo 2 (DENV-2). En este estudio, se exploró la inhibición de la proteasa NS3, una enzima esencial para la replicación del virus, como una estrategia terapéutica viable. Dado que el DENV-2 es un patógeno transmitido por mosquitos Aedes y puede provocar desde fiebre hasta complicaciones graves como el síndrome de shock por dengue, la identificación de inhibidores efectivos representa una prioridad en salud pública.

La investigación se basó en el uso de acoplamiento molecular *in silico* para predecir la interacción de fármacos con la proteasa NS3. Se emplearon bases de datos de fármacos aprobados por la FDA y simulaciones computacionales para evaluar la afinidad de distintos compuestos hacia el sitio activo de la enzima. Este enfoque permitió identificar fármacos con perfiles de seguridad ya conocidos, lo que podría acelerar su reposicionamiento como tratamientos contra el dengue sin la necesidad de largos procesos de desarrollo.

Los resultados del estudio destacaron varios compuestos con potencial inhibitorio sobre la proteasa NS3 del DENV-2. Aunque estos hallazgos requieren validación experimental, el trabajo de González subraya la importancia del reposicionamiento de fármacos y el uso de modelos computacionales para optimizar la búsqueda de tratamientos antivirales. Esta investigación aporta un referente metodológico en la aplicación del acoplamiento molecular para la identificación de nuevas terapias, ofreciendo una guía para la elaboración de la presente investigación.

Un estudio desarrollado por Gahlawat et al. en 2020<sup>25</sup> en India aplicó el cribado virtual basado en la estructura para identificar posibles inhibidores de la proteasa principal del SARS-CoV-2. A partir de la estructura cristalina de esta enzima, se evaluaron bibliotecas de compuestos que incluían productos naturales, antivirales previamente reportados contra coronavirus y fármacos aprobados por la FDA. Estos compuestos fueron sometidos a un protocolo de acoplamiento molecular (*docking*) con el fin de estimar su afinidad hacia el sitio activo de la proteína viral.

El cribado virtual, técnica central en esta investigación, representa una herramienta clave dentro de los enfoques *in silico* para la identificación de compuestos con potencial bioactivo. Su utilidad es seleccionar moléculas con características estructurales compatibles con un blanco biomolecular específico, lo que resulta relevante en estudios de reposicionamiento de fármacos y diseño racional de inhibidores.

Los ligandos con las mejores puntuaciones de acoplamiento fueron seleccionados para un análisis más profundo, agrupándolos según su similitud estructural con el fin de identificar andamiajes químicos recurrentes con potencial farmacológico. Después, los complejos proteína-ligando más prometedores se sometieron a simulaciones de dinámica

molecular, lo que permitió evaluar la estabilidad de las interacciones bajo condiciones fisiológicas, calcular energías de unión y observar el comportamiento conformacional en el tiempo.

En un estudio reciente publicado por Zhou et al. en 2024<sup>26</sup>, en Estados Unidos, los autores presentaron una plataforma de cribado virtual basada en inteligencia artificial denominada RosettaVS, diseñada para acelerar el descubrimiento de fármacos. Este sistema mejora la predicción de poses y afinidades de unión de compuestos a proteínas mediante la modelación de la flexibilidad del receptor, superando a los métodos tradicionales en diversos estudios de referencia (*benchmark*). Además, la plataforma es de código abierto, lo que facilita el cribado de bibliotecas químicas a gran escala, permitiendo evaluar miles de millones de compuestos en tiempos significativamente reducidos.

La eficacia de RosettaVS fue validada mediante cribados virtuales dirigidos a dos objetivos biológicos clave: la ligasa de ubiquitina KLHDC2 y el canal de sodio humano Nav1.7. En menos de siete días, se identificaron múltiples compuestos con actividad contra estos objetivos, obteniendo tasas de éxito del 14 % y 44 %, respectivamente, con afinidades de unión en el rango de micromolar de un solo dígito. Estos resultados ponen en relieve la capacidad de la plataforma para identificar compuestos prometedores de manera rápida y eficiente, de modo que optimizan el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.

Este estudio demuestra que la integración de inteligencia artificial en plataformas de cribado virtual puede acelerar significativamente la exploración del espacio químico, facilitando la identificación de nuevas moléculas con potencial terapéutico y contribuyendo al desarrollo de tratamientos innovadores en la industria farmacéutica. Este tipo de publicaciones sirve como referencia sobre el uso de herramientas innovadoras en las investigaciones que emplean cribados virtuales y eficiencia de dichos estudios.

Un artículo relevante sobre diseño de fármacos *in silico* es el realizado en 2020 en Australia por Chang et al.<sup>27</sup>. En él, los autores analizan diversas metodologías computacionales, con énfasis en el uso del anclaje molecular para predecir interacciones entre fármacos y proteínas diana. Asimismo, se examinan los avances recientes en estas herramientas y su contribución a la mejora de la eficiencia en el descubrimiento de fármacos,

al destacar cómo estas técnicas pueden reducir costos y tiempos en el desarrollo de nuevos tratamientos.

Los autores mencionan que una vez identificados y validados los objetivos, se llevan a cabo ensayos de cribado de compuestos para descubrir nuevos compuestos de impacto (fase *hit-to-lead*). Existen varias estrategias que se pueden utilizar en este cribado, que involucran métodos físicos, como la espectrometría de masas, el cribado de fragmentos, el cribado mediante resonancia magnética nuclear (RMN), las bibliotecas químicas codificadas por ADN, el cribado de alto rendimiento (HTS) (como proteínas o células) o métodos *in silico*, como el cribado virtual (VS). Una vez identificados los compuestos afectados, se deben tener en cuenta y optimizar propiedades como la absorción, la distribución, el metabolismo, la excreción (ADME) y la toxicidad, especialmente en las primeras fases del proceso de descubrimiento de fármacos.

El artículo proporciona una visión integral sobre cómo el uso de técnicas computacionales como el *anclaje molecular (docking)* puede complementar los enfoques tradicionales en el diseño de fármacos. Esta investigación ofrece un recurso valioso para la elaboración de la presente investigación, ya que el *anclaje molecular (docking)* es una de las herramientas utilizadas.

Giuseppe Floresta et al.<sup>28</sup>, en un estudio realizado en el Reino Unido en 2024, exploran una estrategia computacional innovadora para el diseño y descubrimiento de compuestos relacionados estructuralmente con el fentanilo, mediante un enfoque conocido como *scaffold-hopping*. Esta técnica permite identificar nuevas moléculas con potencial actividad farmacológica, conservando características clave de la estructura base, pero introduciendo modificaciones que puedan mejorar su perfil terapéutico o reducir efectos adversos. Aunque el objetivo del trabajo se centra en el análisis de derivados del fentanilo, la metodología es plenamente aplicable al reposicionamiento de fármacos, dado que permite la generación de nuevos candidatos terapéuticos a partir de estructuras ya conocidas y validadas clínicamente.

El enfoque del estudio combina herramientas de modelado molecular, predicción de propiedades farmacológicas y cribado computacional de una biblioteca virtual compuesta por

más de 3.000 compuestos. A través de un modelo de consenso, se logró priorizar aquellas moléculas con mayor probabilidad de interacción favorable con receptores específicos, lo que representa un proceso altamente eficaz para la identificación de nuevas aplicaciones terapéuticas de compuestos existentes. Esta metodología resulta especialmente útil en el contexto del reposicionamiento de fármacos, ya que permite acelerar las fases iniciales de descubrimiento, reducir costos asociados a pruebas preclínicas, y aumentar la tasa de éxito al partir de compuestos con perfiles farmacocinéticos ya conocidos.

Además, el estudio demuestra cómo la aplicación de enfoques *in silico* puede complementar o incluso reemplazar etapas tempranas del desarrollo tradicional de medicamentos. La versatilidad de la técnica propuesta no solo permite el descubrimiento de nuevos análogos de uso potencial, sino también la reorientación clínica de fármacos previos mediante análisis estructural racional. En este sentido, el trabajo se presenta como un antecedente valioso para investigaciones centradas en el reposicionamiento de fármacos, al proveer una base metodológica replicable y efectiva, adaptable a distintas patologías y clases farmacológicas.

Menacer, et al.<sup>29</sup> presentan, en un estudio realizado en 2024 en Algeria, una nueva forma de descubrir medicamentos usando computadoras. Los investigadores combinaron dos métodos: uno llamado QSAR inverso (que predice qué estructuras químicas pueden tener cierta actividad) y otro conocido como *anclaje molecular (docking)*, que analiza la posible interacción entre un compuesto y una proteína del virus.

Este trabajo es útil para el reposicionamiento de fármacos, porque demuestra cómo es posible partir de estructuras químicas ya conocidas y modificarlas de forma precisa para darles una nueva función terapéutica. En lugar de probar miles de compuestos al azar, el estudio usa modelos matemáticos predictivos para identificar qué derivados de los flavonoides podrían presentar una mayor eficacia. Esto ahorra tiempo y dinero, y permite enfocarse en los compuestos con mayor probabilidad de éxito desde el inicio del proceso.

Además, los autores realizaron simulaciones que confirman que al menos uno de los nuevos compuestos permanece unido de forma estable a la proteína del virus durante un largo periodo. Esto respalda su posible uso como medicamento. En conjunto, el estudio es un buen

ejemplo de cómo se pueden aplicar herramientas computacionales modernas para modificar y redirigir compuestos existentes. Por ello, representa un antecedente significativo para investigaciones centradas en el reposicionamiento de fármacos.

El artículo publicado por Islam y Mahmud<sup>30</sup> en 2025 en Bangladesh explora cómo usar métodos computacionales para descubrir medicamentos para tratar la rinitis alérgica. Empleando farmacología de redes, acoplamiento molecular (docking), análisis ADMET y modelos cuánticos, los autores examinan cómo los medicamentos existentes interactúan con las rutas biológicas relacionadas con esta enfermedad. Este enfoque permite seleccionar, a priori, los compuestos más prometedores, reduciendo así la necesidad de realizar pruebas de laboratorio extensas en las etapas iniciales del desarrollo farmacológico.

Los investigadores identificaron varias proteínas clave en la rinitis alérgica que pueden ser bloqueadas o moduladas por fármacos ya aprobados. Posteriormente, simularon *in silico* la interacción de medicamentos conocidos con esas proteínas, evaluando su afinidad de unión y propiedades farmacológicas, como absorción, distribución y toxicidad. Este enfoque permite reducir la lista a unos pocos candidatos con buen perfil y potencial terapéutico realista.

Este tipo de estudio es muy relevante para el reposicionamiento de fármacos, dado que demuestra cómo es posible aprovechar herramientas digitales para dar nuevos usos a medicamentos ya existentes. Es un ejemplo claro de cómo combinar diferentes técnicas computacionales para acelerar la búsqueda de tratamientos y reducir costos. En este sentido, el trabajo es un antecedente útil esta investigación, dado que se enfoca en redescubrir fármacos para nuevas enfermedades a partir de estrategias digitales.

### ***1.5.3. Antecedentes Nacionales***

En una tesis desarrollada por Zhen<sup>31</sup> en la Universidad Internacional de las Américas en 2025, se estudió la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico, un compuesto derivado de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, sobre células de cáncer de mama MCF-7. Este compuesto ha demostrado, en diversos estudios *in vitro*, una notable capacidad para reducir la viabilidad celular, inhibir la migración y proliferación de las células tumorales, así

como potenciar la acción de otros medicamentos, como el tamoxifeno, mediante un efecto sinérgico.

Además de los ensayos experimentales, la investigación incorporó un análisis *in silico* que permitió identificar la diana farmacológica del ácido pentadecanoico. Por medio de técnicas de acoplamiento molecular (*docking*), se demostró que dicho compuesto actúa sobre un sitio alostérico, bloqueando la proliferación celular. Adicionalmente, se analizaron propiedades farmacocinéticas, toxicológicas y de química medicinal, con el fin de predecir su seguridad y eficacia potencial como candidato terapéutico.

El uso de herramientas computacionales en esta investigación refuerza su valor como antecedente metodológico relevante para estudios orientados al reposicionamiento de fármacos. Aunque el ácido pentadecanoico no es un medicamento aprobado, su evaluación computacional, combinada con evidencia experimental previa, ilustra cómo es posible identificar nuevas aplicaciones terapéuticas a partir de compuestos bioactivos ya conocidos. La integración de modelos *in silico* para la predicción de afinidades fármaco-diana y análisis de perfiles ADMET, permite avanzar hacia estrategias más eficientes y racionales en la búsqueda de nuevos tratamientos, posicionando esta investigación como un referente importante en el desarrollo y reposicionamiento de terapias.

En un trabajo final de graduación realizado por Hernández <sup>32</sup> en la Universidad Internacional de las Américas en 2024, se evaluó la actividad inhibitoria de compuestos naturales sobre la enzima acetilcolinesterasa (AChE), una diana terapéutica clave en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. La investigación empleó herramientas *in silico*, como el *anclaje molecular (docking)*, para estudiar la interacción entre la enzima y distintos compuestos derivados de fuentes naturales. Se analizaron aspectos como la energía de unión, las interacciones con residuos activos y el tipo de unión (hidrofóbica, electrostática, entre otras), con el objetivo de identificar compuestos con potencial inhibitorio.

El uso de simulaciones computacionales permitió seleccionar compuestos con características prometedoras sin necesidad de realizar ensayos biológicos en las primeras etapas del proceso. Además del análisis de afinidad, se incluyeron evaluaciones de propiedades farmacocinéticas (ADMET) y de toxicidad, lo que refuerza la utilidad de este

enfoque como estrategia racional para la selección y optimización de candidatos terapéuticos. Este tipo de análisis es esencial en proyectos de reposicionamiento de fármacos, ya que permite predecir de forma eficiente la viabilidad de uso de compuestos existentes o previamente caracterizados para nuevas aplicaciones clínicas.

Este estudio representa un ejemplo claro de cómo los métodos *in silico* pueden ser utilizados no solo para el descubrimiento de nuevos fármacos, sino también para el redireccionamiento de compuestos hacia nuevas indicaciones terapéuticas. Aunque enfocado en compuestos naturales, la metodología empleada —acoplamiento molecular (*docking*), predicción de propiedades ADMET y análisis estructural detallado— resulta altamente replicable en investigaciones de reposicionamiento de fármacos. Por tanto, este trabajo ofrece una base metodológica y conceptual útil para este proyecto de investigación.

En una tesis de licenciatura elaborada por Peña<sup>33</sup> en la Universidad Internacional de las Américas en 2025, se estudió el potencial terapéutico de la moringina, un compuesto presente en *Moringa oleifera*, sobre células de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231). A través de un enfoque *in silico*, se analizaron las interacciones moleculares del compuesto con proteínas clave implicadas en la progresión del cáncer, especialmente STAT3, una proteína asociada con la proliferación celular, la invasión y la resistencia a terapias. Se realizaron estudios de anclaje molecular (*docking*) para predecir la afinidad de la moringina hacia esta diana, demostrando una unión estable y específica.

El estudio no solo evaluó la afinidad ligando-receptor, sino que también abordó aspectos esenciales del desarrollo de nuevos fármacos, como la predicción de propiedades farmacocinéticas (ADME) y de toxicidad, mediante el uso de herramientas bioinformáticas. Este tipo de análisis resulta altamente pertinente en el contexto del reposicionamiento de compuestos bioactivos, ya que permite anticipar si un compuesto previamente caracterizado, como la moringina, podría adaptarse a una nueva indicación terapéutica. Al evitar las etapas iniciales de síntesis y experimentación, el uso de plataformas computacionales contribuye a optimizar los recursos y a acelerar el proceso de selección de candidatos terapéuticos.

Esta tesis sirve como un ejemplo del valor de las herramientas computacionales en la investigación farmacológica, al combinar el estudio de compuestos naturales con métodos *in*

*silico* que predicen eficacia, seguridad y viabilidad como posibles tratamientos. Aunque la moringina aún no es un fármaco aprobado, este tipo de análisis apoya su consideración dentro de estrategias de reposicionamiento, al demostrar cómo moléculas ya conocidas pueden ser redirigidas hacia nuevas aplicaciones terapéuticas con un sustento racional y estructurado.

## CAPÍTULO II – MARCO TEORICO

## 2.1. Virus del Zika

### 2.1.1. Generalidades

El ZIKV es un arbovirus perteneciente al género *Flavivirus* (familia *Flaviviridae*), filogenéticamente muy cercano a otros virus como los del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la fiebre del Nilo Occidental. Es un virus ARN transmitido por mosquitos, principalmente del género *Aedes*. Fue aislado por primera vez en 1947, a partir de un mono *Rhesus*, durante un estudio sobre la transmisión de la fiebre amarilla selvática en los bosques de Zika, Uganda.<sup>34</sup>

Figura 1. *Mono Rhesus (Macaca mulatta)*<sup>57</sup>



El primer aislamiento de ZIKV en humanos se dio durante la investigación de una epidemia de ictericia en el este de Nigeria en 1952. El virus permaneció en relativa oscuridad por casi 70 años, hasta que se introdujo en Brasil desde las islas del Pacífico en marzo de 2015, tras lo cual se propagó rápidamente por el continente americano en un lapso de dos años. Hasta mayo de 2017, la epidemia se ha extendido a 48 países y territorios de América.<sup>34</sup>

### 2.1.2. Epidemiología

La propagación de la infección por el ZIKV a nivel mundial causó pánico, especialmente en países de América Latina y el Caribe, registrándose entre 440.000 a

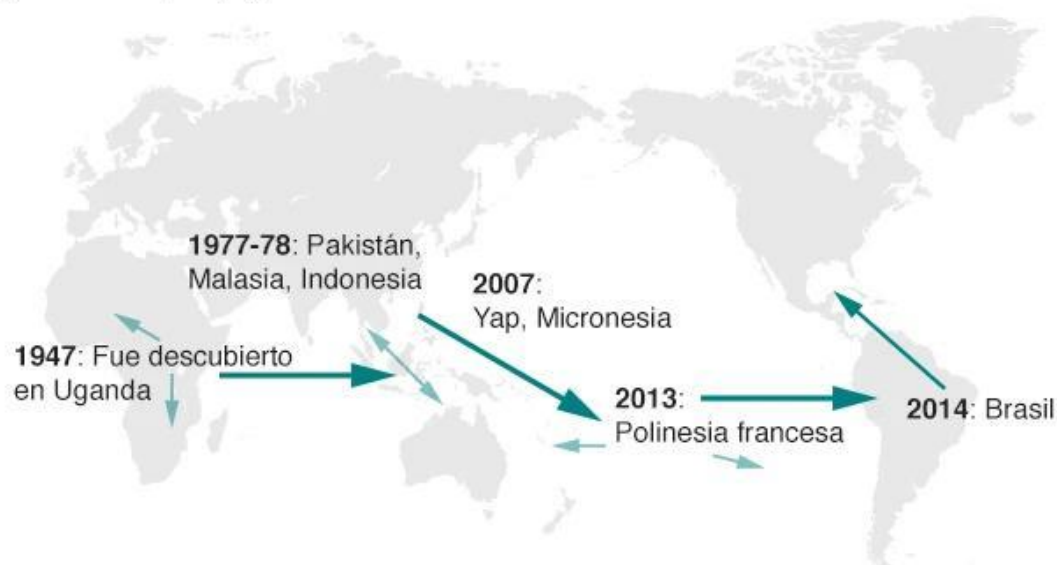
1.300.000 casos en Brasil durante el brote de 2016. Además, el ZIKV continuó propagándose de forma descontrolada y, al 21 de julio de ese año, 60 países y territorios reportaron transmisión activa del ZIKV. En este contexto, la OMS declaró al ZIKV como “una emergencia de salud pública de angustia mundial” el 1 de febrero de 2016, y enfatizó la necesidad de implementar acciones drásticas para disminuir su infección, especialmente en mujeres en edad fértil y embarazadas.<sup>36</sup>

El virus fue identificado por primera vez en 1947, en un mono *Rhesus*, en el bosque Zika de Kampala, Uganda. Cinco años más tarde, se documentó su propagación de forma salvaje a lo largo del continente africano. Posteriormente, el virus migró a Asia en la década de 1980, presentando una cepa diferente de la de África. Además, la cepa asiática fue responsable de brotes aislados fuera de Asia, lo que resultó en brotes mayores en la Polinesia Francesa durante 2007, 2013 y 2014.<sup>36</sup>

El brote de ZIKV más grande de la historia hasta la fecha ocurrió en mayo de 2015 en el noreste de Brasil, y alcanzó proporciones pandémicas. Los casos del virus alcanzaron su pico máximo en las regiones del Pacífico, América y en territorios de la costa occidental de África, con un estimado de alrededor de 1,62 millones de personas infectadas en más de 70 países de todo el mundo.<sup>36</sup>

**Figura 2.** Mapa de propagación mundial del ZIKV (1947-2014)<sup>37</sup>

### ¿Cómo se propagó el virus desde África?



#### 2.1.3. Zika en Costa Rica

El clima tropical de Costa Rica, junto con factores socioeconómicos asociados a enfermedades transmitidas por mosquitos, establece un escenario propicio para la transmisión de arbovirus durante gran parte del año, especialmente en identificadas con alta densidad del vector *Aedes aegypti*. Costa Rica confirmó sus primeros casos autóctonos de ZIKV en 2016, y se registró un nuevo brote a mediados de 2018.<sup>15</sup>

El país implementó medidas de vigilancia epidemiológica y control vectorial para contener la propagación del virus, enfocándose en la eliminación de criaderos de mosquitos y campañas de concienciación a la población. Las autoridades sanitarias también establecieron protocolos para el manejo de casos sospechosos y confirmados, especialmente en mujeres embarazadas, debido al riesgo de malformaciones congénitas asociadas con la infección por ZIKV. La versión más reciente de este protocolo fue publicada por el Ministerio de Salud en 2023<sup>15</sup>.

### 2.1.4. Transmisión

La enfermedad por ZIKV es típicamente una enfermedad vectorial, transmitida principalmente por mosquitos del género *Aedes*, como *Aedes aegypti*, pero también *Aedes albopictus* (conocido como mosquito tigre y ampliamente extendido por Italia). Otras especies de mosquitos del mismo género, como *A. africanus*, *A. luteocephalus*, *A. furcifer* y *A. taylor*, también han demostrado poder transmitir el virus. Aunque el reservorio natural del ZIKV aún no se ha confirmado, se considera razonable suponer que los primates no humanos, particularmente los monos, podrían cumplir este papel.<sup>38</sup>

**Figura 3.** Ciclo de vida de los mosquitos *Aedes*<sup>39</sup>

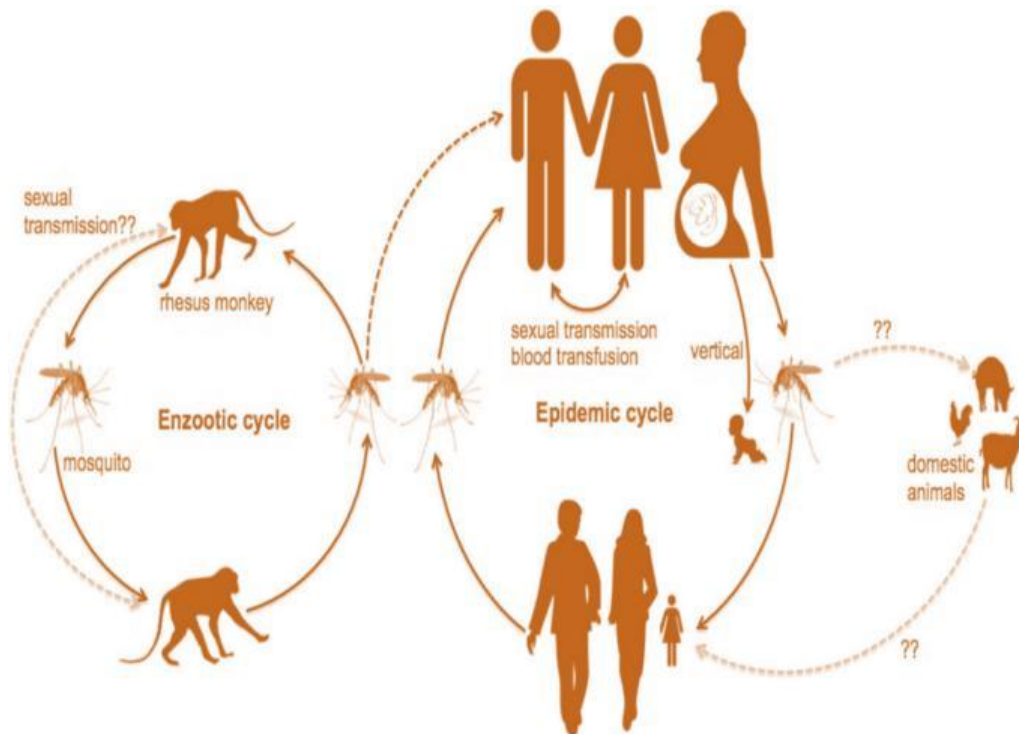


Aunque la transmisión primaria del ZIKV ocurre a través de vectores, se han documentado otras formas de transmisión —aunque en un porcentaje reducido de casos— como la sexual, por transfusión sanguínea, trasplantes y la transmisión intrauterina de madre a feto con infección congénita. Se ha detectado ARN viral en varios fluidos corporales, incluyendo plasma, líquido cefalorraquídeo, así como fluidos seminales y vaginales de uno a diez días después de la infección. La persistencia del ARN-ZIKV en el esperma se ha reportado hasta 9-10 semanas desde el inicio clínico de la enfermedad, aunque la ventana de transmisión sexual aún es incierta. Asimismo, la presencia de ARN-ZIKV en secreciones vaginales se ha identificado hasta seis meses después del inicio de la enfermedad, un período mucho más prolongado que en otros fluidos biológicos.<sup>38</sup>

Además de causar viremia en la sangre del huésped, se ha detectado el ZIKV en la orina humana. El *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus* son susceptibles a las infecciones por el virus cuando se reproducen en ambientes acuáticos contaminados con orina infectada. Las larvas y pupas de estas dos especies pueden infectarse con el virus a través de dicho entorno, lo que puede resultar en mosquitos hembra adultos infectados y, en consecuencia, la propagación del virus.<sup>36</sup>

Además, el ZIKV se propaga dentro de un ciclo enzoótico entre primates no humanos y mosquitos en hábitats selváticos. Estos mosquitos infectados pueden actuar como vectores y transmitir el virus a los humanos, dando origen a un ciclo epidémico. Asimismo, el virus puede ser introducido en la comunidad humana a través de la picadura de mosquitos *Aedes* infectados, ya sea provenientes de regiones con brotes activos o en entornos selváticos donde el virus circula de forma natural.<sup>36</sup>

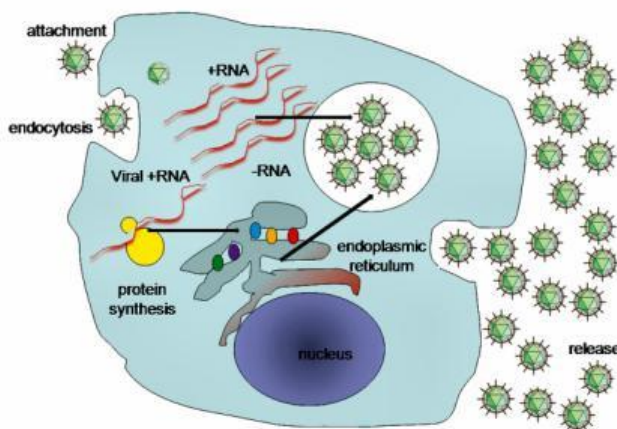
**Figura 4.** Ciclos de transmisión del ZIKV<sup>36</sup>



### ***2.1.5. Replicación viral***

ZIKV, al igual que otros flavivirus, ingresa a las células huésped mediante endocitosis mediada por receptores. Una vez dentro, el ARN viral se libera en el citoplasma, donde es traducido en una poliproteína viral que posteriormente se escinde en proteínas estructurales y no estructurales. La replicación del ARN viral ocurre en complejos asociados al retículo endoplásmico, donde se sintetizan nuevas copias del genoma viral. Posteriormente, las partículas virales se ensamblan y maduran en el aparato de Golgi, para finalmente ser liberadas por exocitosis.<sup>40</sup>

**Figura 5.** *Replicación del ZIKV*<sup>41</sup>



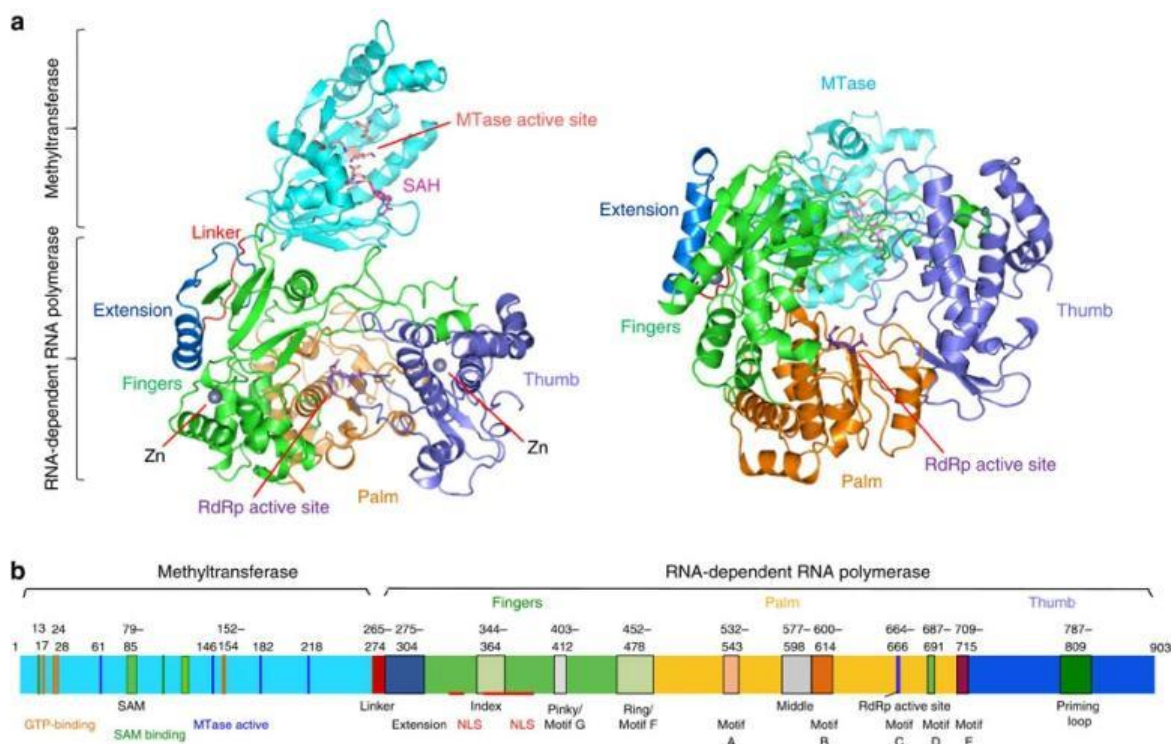
### **2.1.6. Proteína estructural NS5 y su rol en la replicación viral**

La proteína NS5 de ZIKV es la más grande de las proteínas no estructurales del virus y cumple un rol central en el ciclo replicativo, al participar en funciones clave como la replicación del ARN viral, el *capping* del ARN y la supresión de la respuesta antiviral del hospedador. Su dominio N-terminal actúa como metiltransferasa (MTase), catalizando la adición del cap 5'-7-metilguanosa, esencial para la estabilidad y traducción del ARN. Por su parte, el dominio C-terminal funciona como ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), sintetizando nuevas cadenas genómicas.<sup>42,43</sup>

La caracterización estructural reciente ha permitido realizar comparaciones detalladas entre los dominios MTase y RdRp de NS5 del ZIKV y de otros flavivirus. Estas comparaciones han resaltado residuos críticos en los sitios activos, los cuales regulan la actividad enzimática y determinan mecanismos de reconocimiento molecular específicos. Por ejemplo, la estructura cristalina del dominio RdRp, resuelta a 1,9 Å, proporciona una base sólida para el diseño de compuestos inhibidores, mediante enfoques de química dirigida y modelado estructural.<sup>42,43</sup>

Además, NS5 participa en la evitación de la respuesta inmune del hospedador, interfiriendo con la vía del interferón tipo I mediante la interacción con STAT2 y promoviendo su degradación por proteasoma. Este mecanismo permite al virus esquivar la respuesta antiviral innata del hospedador y facilita la replicación sostenida del ZIKV. Por último, se están explorando inhibidores pequeños que tienen como blanco tanto la MTase como la RdRp, no solo en ZIKV, sino también en flavivirus relacionados, lo que subraya el potencial terapéutico de NS5 como diana de antivirales.<sup>42,43</sup>

**Figura 6.** (a) Representación de cinta que muestra la disposición de los dominios MT y RdRp de ZIKV NS5. (b) Representación esquemática de ZIKV NS5 que muestra la ubicación de los residuos clave y los motivos estructurales.<sup>43</sup>



### 2.1.7. Respuesta inmune

La respuesta antiviral temprana frente al ZIKV se basa en la inmunidad innata como en la inmunidad intrínseca, las células actúan para defender a la células contra la infección. Las defensas intrínsecas permiten que las células respondan más rápida que las respuestas innatas, ya que no dependen de la síntesis de proteínas de *novo*. En cambio, estas defensas intrínsecas son moléculas que ya están presentes en niveles lo suficientemente altos como

para actuar directa y casi inmediatamente después de la infección o que pueden activarse rápidamente ante una señal, lo que ayuda a interferir con el ciclo de replicación viral. Estos mecanismos incluyen la autofagia, la apoptosis y el ARN de interferencia (ARNi). Sin embargo, como es el caso de otras respuestas inmunitarias, el ZIKV puede manipular estas defensas intrínsecas del huésped para mejorar la replicación y la patogénesis.<sup>44</sup>

La evidencia reciente sugiere que la autofagia puede desempeñar un papel importante tanto en la promoción de la replicación del virus como en la defensa del huésped contra el ZIKV. La autofagia es un mecanismo celular que ocurre en las células de mamíferos y tiene muchos efectos sobre la inmunidad y los procesos inflamatorios. La autofagia es una vía muy compleja que desempeña un papel importante en la digestión y degradación de patógenos intracelulares a través de los lisosomas, incluidos los virus, que promueven respuestas antivirales. Una vía de autofagia implica la inhibición de la quinasa AKT y el complejo mTORC1, lo que permite el reclutamiento de factores autofágicos y la formación del autofagosoma/lisosoma que puede degradar los virus engullidos.<sup>44</sup>

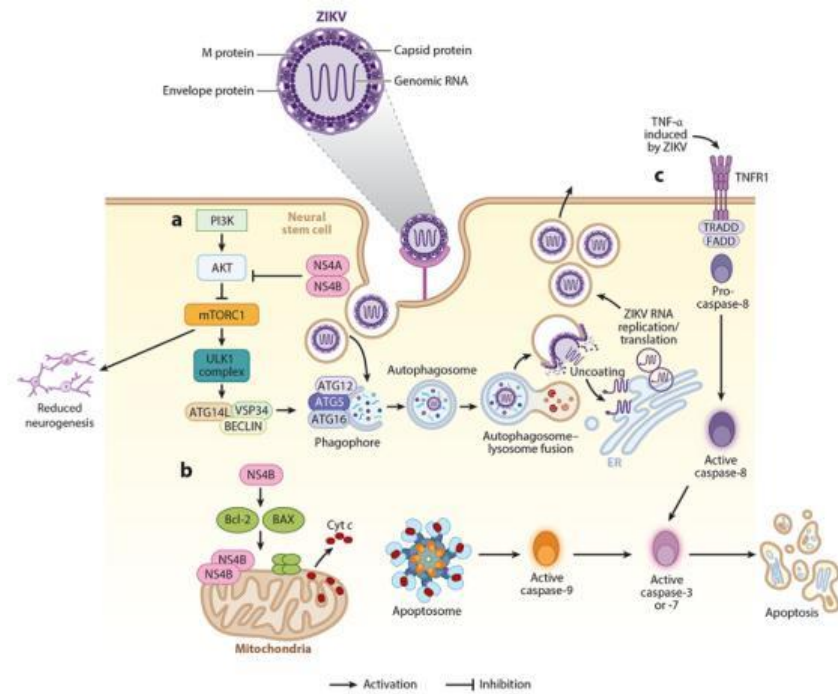
Aunque la autofagia puede promover la eliminación de infecciones intracelulares, los diversos flavivirus han desarrollado mecanismos para manipular las vías de autofagia para amplificar sus ciclos de replicación. En el caso del ZIKV, las proteínas NS4A y NS4B inducen la autofagia mediante la supresión de la vía de señalización AKT-mTOR del hospedador en células madre neurales fetales humanas (*fNSC*), mediante la inhibición de la actividad de PI3K y, posiblemente, a través de la modulación de las modificaciones postraduccionales de AKT. Dado que la vía PI3K-AKT también desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro, su inhibición por el ZIKV puede contribuir a una neurogénesis defectuosa.<sup>44</sup> (ver Figura 7)

Al igual que la autofagia, la apoptosis es otro proceso celular fundamental que regula continuamente la homeostasis celular. Se trata de un mecanismo antiviral bien establecido, que limita la replicación y diseminación viral de las células adyacentes. No obstante, algunas cepas del ZIKV han demostrado la capacidad de inducir apoptosis para aumentar la replicación, como se ha observado en líneas celulares de neuroblastoma humano SH-SY5Y.<sup>44</sup>

La infección por ZIKV puede activar la vía apoptótica mitocondrial clásica, caracterizada por el reclutamiento de la proteína proapoptótica Bax a las mitocondrias. Es posible que durante la infección por ZIKV, la proteína NS4B se acumule en la membrana mitocondrial externa para permeabilizar y liberar factores proapoptóticos, como el citocromo c, para luego activar la caspasa-3 y la caspasa-9, lo que finalmente conduce a la muerte celular. La infección por ZIKV de las células progenitoras neurales humanas puede provocar la muerte celular a través de la apoptosis a través de la activación de las caspasas-3, -7, -8 y -9.<sup>44</sup> (Figura 7)

**Figura 7.***(a) Inmunidad intrínseca y cómo el ZIKV la evade: El ZIKV usa sus proteínas NS4A y NS4B para bloquear una vía celular (AKT-mTOR) que normalmente evita la autofagia. Esto activa un proceso donde la célula forma compartimentos que el virus puede usar para entrar y liberar su ARN, ayudando así a la infección. (b) La proteína NS4B también puede afectar las mitocondrias, causando la liberación de citocromo c, lo que activa proteínas que provocan la muerte celular programada (apoptosis) desde el interior de la célula. (c) Además, señales externas como el TNF- $\alpha$  pueden activar otra vía de apoptosis mediante*

receptores en la superficie celular (*FAS* y *TNFR1*), lo que también lleva a la muerte de células infectadas.<sup>44</sup>



### 2.1.8. Manifestaciones clínicas

La mayoría de las personas con infección por el ZIKV son asintomáticas o tienen una enfermedad clínica leve. Este patrón fue especialmente común durante los brotes ocurridos entre las décadas de 1960 y 1980. Sin embargo, la infección durante el embarazo puede causar microcefalia congénita y otros defectos cerebrales, así como un mayor riesgo de SGB, mortinatos y abortos espontáneos. Además, la evidencia serológica reveló que la infección por ZIKV se puede asociar con trastornos neurológicos, como el aumento de la presión intraocular, lo que puede resultar en daño a los nervios ópticos que desencadena una relación casual con el glaucoma.<sup>36</sup>

Aunque la mayoría de los pacientes con ZIKV no muestran síntomas, se estima que alrededor del 20 % al 25 % suelen desarrollar manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen erupciones cutáneas, cefalea, fiebre, artralgia y conjuntivitis, con un período de incubación de aproximadamente una semana. Además, algunos pacientes también pueden presentar vómitos, diarrea, hiperemia conjuntival, debilidad, edema, dolor abdominal,

pérdida de apetito e incluso hematospermia. El virus se dirige a cerebros inmaduros, como las células progenitoras neurales humanas específicas del prosencéfalo, las células embrionarias fetales y los organoides cerebrales embrionarios, lo que puede provocar necrosis celular y desregulación cíclica celular.<sup>36</sup>

### **2.1.9. Manejo de los síntomas**

No existe un tratamiento antiviral específico para el ZIKV. El manejo se centra en el alivio de los síntomas mediante el uso de antipiréticos y analgésicos, evitando el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos hasta descartar infecciones por dengue, debido al riesgo de hemorragias. Se recomienda reposo, hidratación adecuada y medidas para prevenir la picadura de mosquitos, especialmente en áreas endémicas.<sup>45</sup>

### **2.1.10 Complicaciones**

La infección por el virus de Zika durante el embarazo puede causar microcefalia y otras malformaciones congénitas del bebé, como contracturas de las extremidades, un hipertonia muscular, anomalías oculares y pérdida de audición. Estas manifestaciones clínicas se agrupan bajo el nombre de *síndrome congénito por el virus de Zika*. El riesgo exacto de malformaciones congénitas tras la infección durante el embarazo sigue siendo desconocido; se estima que entre el 5 % y el 15 % de los bebés nacidos de mujeres infectadas durante el embarazo presentan complicaciones relacionadas al virus. Estas malformaciones congénitas se pueden producir tanto en casos de infección sintomática como asintomática.<sup>45</sup>

La infección por el virus de Zika durante el embarazo también puede causar complicaciones como muerte intrauterina, muerte perinatal y parto prematuro. Asimismo, la infección se ha identificado como un desencadenante del SGB, así como de neuropatías y mielitis, especialmente en adultos y niños mayores. Actualmente, se están investigando el riesgo y los efectos de la infección por el virus de Zika en los resultados del embarazo, así como las estrategias de prevención y control, y sus posibles efectos en otros trastornos neurológicos en poblaciones pediátricas y adultas.<sup>45</sup>

## **2.2. Rilpivirina (RPV)**

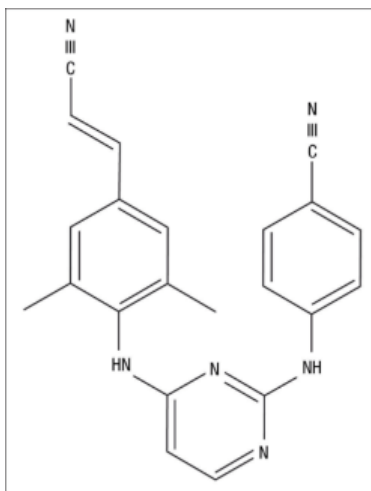
La RPV es un fármaco antirretroviral perteneciente a la familia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), con eficacia demostrada en pacientes *naïve* y una excelente tolerabilidad. Comparte con efavirenz (EFV) algunas de sus características farmacocinéticas favorables, como una vida media muy prolongada, así como ciertas limitaciones relacionadas a su metabolización a través del citocromo P450. En el presente artículo se expondrán el mecanismo de acción y las principales características farmacocinéticas de RPV.<sup>46</sup>

### **2.2.1. Mecanismo de acción**

RPV es un INNTI diarilpirimidínico (figura 8) que inhibe la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) mediante un mecanismo no competitivo. Al igual que otros INNTI, se une a la transcriptasa inversa cerca del sitio activo de la enzima, en el interior de un pequeño “bolsillo” hidrofóbico. RPV induce cambios en la conformación de la enzima, los cuales dependen de su estructura química específica, tamaño y forma de unión. Estos cambios conformacionales inhiben la catálisis del ARN-viral y su transformación en ADN-viral que realiza la transcriptasa, consiguiendo disminuir la capacidad replicativa del VIH-1. Cabe destacar que RPV no inhibe las ADN polimerasas humanas  $\alpha$ ,  $\beta$  ni  $\gamma$ , por lo que no se asocia con la toxicidad mitocondrial típica de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIAN).<sup>46</sup>

Los INNTI de segunda generación, como etravirina (ETR) y RPV, presentan una estructura flexible que les permite adaptarse a los cambios en el sitio de unión a la enzima, incluso cuando estos cambios son producto de mutaciones que confieren resistencia a los INNTI de primera generación, como EFV y NVP. La eficacia de ETR y RPV frente a transcriptasas inversas mutadas se debe a su gran flexibilidad entre los anillos aromáticos, lo que les otorga la plasticidad estructural necesaria para adoptar múltiples conformaciones.<sup>46</sup>

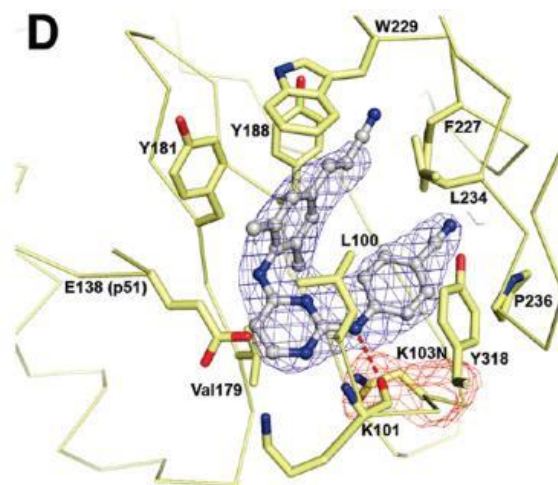
**Figura 8.** Estructura química de RPV:  $C_{22}H_{18}N_6$ .<sup>46</sup>



Estudios estructurales, incluyendo cristalografías de alta resolución, han identificado diversos aminoácidos que conforman el bolsillo hidrofóbico al que se acopla la RPV. Entre los principales residuos involucrados en la interacción se encuentran Tyr181, Tyr188, Phe227, Trp229, Val106, Leu100, Lys101, Gly190, Val179, His235 y Pro236 (Figura 9). Estas interacciones están mediadas en gran medida por fuerzas hidrofóbicas, aunque también pueden incluir puentes de hidrógeno y otras interacciones no covalentes que estabilizan la unión del fármaco al sitio alostérico.<sup>47</sup>

La importancia de estos aminoácidos radica también en su relación con la resistencia a los INNTI. Mutaciones en residuos como Tyr181, Tyr188 o Gly190 pueden reducir la afinidad del fármaco por la enzima, disminuyendo su eficacia clínica. Por ello, el conocimiento detallado de estos sitios de interacción no solo permite comprender el mecanismo molecular del fármaco, sino que también proporciona una base para el diseño de nuevos inhibidores más efectivos y resistentes a mutaciones.<sup>47</sup>

**Figura 9.** Estructuras cocrystalinas de VIH-1 RT con RPV<sup>48</sup>



### 2.2.2. Farmacocinética y farmacodinámica

Los datos farmacocinéticos disponibles de RPV para la dosis oral recomendada de 25 mg diarios (v.o.) provienen de tres estudios realizados en pacientes con infección por VIH-1 que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo. El primero fue un estudio con administración de dosis múltiples escalonadas (n = 8); el segundo, un ensayo clínico fase IIb, aleatorizado, que evaluó distintas dosis de RPV (n = 89); y el tercero, un análisis farmacocinético poblacional basado en muestras obtenidas de los estudios pivotaes de fase III con RPV (n = 679). Adicionalmente, se han obtenido datos complementarios a partir de estudios realizados en voluntarios sanos no infectados por VIH, en los que se utilizó RPV marcada radiactivamente.<sup>46</sup>

**Tabla 1.** Perfil farmacocinético y farmacodinámico de RPV.

<i>Mecanismo de acción</i>	
Clase farmacológica	INNTI de 2. <sup>a</sup> generación
Mecanismo de acción	Inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa del VIH-1
Actividad antiviral in vitro	Activa frente a:
	– VIH-1 cepa <i>wild-type</i>
	– Subtipos A, B, C, D, F, G, H (grupo M)
	– VIH-1 con mutación <i>K103N</i>
	– VIH-1 con otras mutaciones asociadas a resistencia a EFV o NVP
	Menor actividad frente a VIH-1 grupo O
	No actividad frente a VIH-2
<i>Dosis y administración</i>	
Dosis	25mg
Vía de administración	Oral
Frecuencia de administración	Una vez al día
Forma de administración	Con comida
<i>Farmacocinética de RPV</i>	
Absorción v.o.	– Dependiente del pH
	– Absorción: 40% en ayunas
	– Absorción: 50% con bebida hiperproteica
Distribución	Unión a proteínas: 99,7%
Biotransformación	Metabolismo oxidativo
	Sustrato e inductor del CYP 3A4
Eliminación	Heces y orina
	En orina < 1% de RPV activa
<i>Parámetros farmacocinéticos de RPV 25mg v.o. administrada con comida</i>	
Concentración plasmática 24h — media—	80,0ng/ml

<i>Mecanismo de acción</i>	
AUC concentración plasmática -media- (0–24h)	2.397ng-h/ml
Tiempo hasta la Cmax plasmática	4–5h
Aclaramiento oral	11,8l/h
Vida media de eliminación	≈45h

Nota: AUC: área bajo la curva; Cmax: concentración máxima; EFV: efavirenz; INNTI: inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa; NVP: nevirapina; RPV: rilpivirina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; v.o.: vía oral.

Fuente: Elaboración propia basada en la referencia <sup>46</sup>

### **2.2.3. Absorción de RPV e influencia de los alimentos**

Tras la administración oral de RPV, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza en un intervalo de 4 a 5 horas. Luego de siete días de tratamiento con RPV a una dosis diaria de 25 mg, se observó una  $C_{max}$  de 263 ng/ml, un área bajo la curva plasmática de 0 a 24 horas de 3.659 ng·h/ml, y una mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) de 4 horas. RPV permanece detectable en plasma en la mayoría de los pacientes hasta 168 horas después de la última administración.<sup>46</sup>

La absorción de RPV depende del pH gástrico, siendo mayor en medios ácidos. La coadministración con antiácidos o inhibidores de la secreción ácida gástrica reduce significativamente su absorción, por lo que no se recomienda su uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP). En caso de utilizar antiácidos o antagonistas  $H_2$ , se debe espaciar adecuadamente la administración de ambos fármacos.<sup>46</sup>

RPV debe administrarse siempre junto con alimentos para asegurar una absorción adecuada. La exposición sistémica al fármaco disminuye aproximadamente un 40 % cuando se administra en ayunas, en comparación con una comida estándar (533 kcal) o una comida hipercalórica y rica en grasas (928 kcal). Estos datos indican que no es necesario ingerir una comida hipercalórica o con alto contenido graso para garantizar su absorción.<sup>46</sup>

Sin embargo, cuando RPV se administra únicamente con una bebida nutricional rica en proteínas, la exposición sistemática se reduce en un 50 % respecto a la administración con comida. Por lo tanto, se recomienda firmemente que RPV se tome con una comida, ya que la administración en ayunas o junto con suplementos hiperproteicos puede reducir su concentración plasmática y comprometer su eficacia terapéutica.<sup>46</sup>

#### ***2.2.4. Efectos adversos y reacciones secundarias***

RPV puede asociarse a diversos efectos adversos, entre los que se incluyen alteraciones hematológicas, como la disminución del recuento de leucocitos y plaquetas, así como descenso de la hemoglobina. A nivel metabólico, se han observado elevaciones del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en ayunas, hipertrigliceridemia y disminución del apetito.<sup>49</sup>

En el ámbito neuropsiquiátrico, se han reportado insomnio, sueños anormales, depresión, trastornos del sueño y estado de ánimo deprimido. También se han documentado síntomas neurológicos como cefalea, mareos y somnolencia. Entre los efectos gastrointestinales destacan náuseas, vómitos, dolor o molestias abdominales, sequedad bucal y elevación de las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa). En cuanto a la función hepática, puede producirse elevación de transaminasas y bilirrubina. Finalmente, se han documentado casos de exantema y sensación generalizada de cansancio.<sup>49</sup>

#### ***2.2.5. Insuficiencia hepática y renal***

RPV se metaboliza y elimina principalmente a través del hígado. En un estudio que comparó la farmacocinética de RPV en pacientes con insuficiencia hepática, se observó que la exposición al fármaco tras la administración de dosis múltiples fue un 47 % mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y un 5 % mayor en aquellos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), en comparación con sus respectivos controles pareados. Aunque no se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una monitorización clínica estrecha debido al riesgo de toxicidad. Dado que no existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), el uso de RPV no está recomendado en este grupo.<sup>46</sup>

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes coinfectados con los virus de la hepatitis B o C mostró que la coinfección con virus hepatotrópicos no altera de manera clínicamente significativa la exposición a RPV.<sup>46</sup>

La farmacocinética de RPV no ha sido específicamente evaluada en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, dado que su eliminación renal es mínima, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En casos de insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, se recomienda precaución, ya que podrían producirse aumentos en la concentración plasmática de RPV debido a alteraciones en la absorción, distribución o metabolismo del fármaco asociadas a la disfunción renal.<sup>46</sup>

En estos pacientes, el uso concomitante de RPV con inhibidores potentes del citocromo CYP3A solo debe considerarse si el beneficio potencial supera los riesgos asociados. Dado que RPV presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, no se espera que su eliminación se vea significativamente afectada por procedimientos como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.<sup>46</sup>

#### ***2.2.6. Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas del fármaco***

La RPV es un compuesto con baja solubilidad en agua, estimada en 0.0116 mg/mL, lo que puede limitar su disolución en medios acuosos. Presenta una elevada lipofilia, con valores de logP reportados de 3.8 y 5.47, lo que sugiere una alta afinidad por entornos lipídicos. Su solubilidad logarítmica (logS) es de -4.5, lo cual confirma su escasa solubilidad en agua. En cuanto a su comportamiento ácido-base, RPV tiene un pKa ácido más fuerte de 11.43 y un pKa básico de 4.44, lo que implica que, en condiciones fisiológicas, se mantiene en su forma neutra, con una carga fisiológica neta de cero.<sup>50</sup>

Desde el punto de vista estructural, la RPV contiene 6 aceptores y 2 donadores de hidrógeno, con un área polar superficial de 97.42 Å<sup>2</sup>, lo que influye en su permeabilidad y capacidad de formar enlaces de hidrógeno. Presenta cinco enlaces rotables y una estructura conformada por tres anillos, lo que proporciona cierta rigidez estructural. Además, tiene una refractividad de 111.74 m<sup>3</sup>/mol y una polarizabilidad de 40.63 Å<sup>3</sup>.<sup>50</sup>

En términos de propiedades farmacocinéticas y filtrado por reglas de optimización de fármacos, la RPV muestra una biodisponibilidad completa (valor de 1). Sin embargo, no cumple con la regla de Lipinski ("Rule of Five"), ni con la regla de Veber o la MDDR-like rule, aunque sí pasa el filtro de Ghose, lo que sugiere un perfil mixto respecto a criterios de "drug-likeness".<sup>50</sup>

**Tabla 2.** *Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de la RPV*

Propiedad	Valor	Descripción / Implicación
Masa Molar	366.4 g/mol	Masa molar moderadamente alta, puede dificultar el paso del fármaco a través de las membranas celulares
Solubilidad en agua	0.0116 mg/mL	Baja solubilidad, puede limitar su absorción en medios acuosos
logP	3.8 / 5.47	Alta lipofilia, favorece la permeabilidad a través de membranas lipídicas
logS	-4.5	Confirma su escasa solubilidad en agua
pKa ácido más fuerte	11.43	Poca ionización en pH fisiológico
pKa básico más fuerte	4.44	Parcialmente protonable a pH fisiológico
Carga fisiológica	0	Molécula neutra a pH fisiológico
Aceptores de hidrógeno	6	Participa en enlaces de hidrógeno como aceptor
Donadores de hidrógeno	2	Participa en enlaces de hidrógeno como donador
Área polar superficial	97.42 Å <sup>2</sup>	Afecta permeabilidad y capacidad de formar enlaces de hidrógeno
Enlaces rotables	5	Flexibilidad moderada de la molécula
Refractividad	111.74 m <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	Indicador del volumen electrónico del compuesto
Polarizabilidad	40.63 Å <sup>3</sup>	Capacidad de deformar su nube electrónica
Número de anillos	3	Confiere rigidez estructural
Biodisponibilidad	1	Alta disponibilidad sistémica tras administración oral
Regla de Lipinski	No	No cumple todos los criterios para "drug-likeness" oral según Lipinski
Filtro de Ghose	Sí	Cumple con propiedades consideradas adecuadas para fármacos orales
Regla de Veber	No	No cumple con criterios de flexibilidad y polaridad para buena absorción oral

Regla tipo MDDR	No	No cumple con esta regla de "drug-likeness" derivada de bases de datos
-----------------	----	--

Fuente: Elaboración propia basada en las referencias <sup>50,51</sup>

### 2.2.7. *Propiedades ADMET del fármaco*

Las propiedades ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad) predichas para la RPV muestran un perfil favorable en varios aspectos. Se espera que la RPV tenga una excelente absorción intestinal humana. Además, tiene una probabilidad alta de atravesar la barrera hematoencefálica y una permeabilidad moderada en las células Caco-2, lo cual es indicativo de una buena absorción intestinal.<sup>50</sup>

En cuanto a la interacción con la P-glicoproteína, RPV no actúa como sustrato ni inhibidor de esta, y también se espera que no inhiba el transportador de cationes orgánicos renales. Respecto al metabolismo mediado por el sistema CYP450, RPV no es sustrato de las isoenzimas CYP450, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ni CYP1A2, aunque se muestra como un inhibidor débil de la CYP1A2. Además, no se espera que inhiba las isoenzimas CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 ni CYP 3A4, con probabilidades superiores al 0.9.<sup>50</sup>

En términos de toxicidad, la RPV no es considerada tóxica en la prueba de Ames, ni carcinogénica. Tampoco se espera que no sea biodegradable, con una puntuación de 1.0, lo que indica que no está lista para su biodegradación. En cuanto a la toxicidad aguda en ratas, se registra un valor de LD<sub>50</sub> de 2.8139 mol/kg, aunque no es aplicable a humanos. Finalmente, se observa que la RPV actúa como un inhibidor débil del canal hERG, lo que podría tener implicaciones en la toxicidad cardíaca, aunque la probabilidad de inhibición significativa es moderada.<sup>50</sup>

## 2.3. Reposicionamiento de un fármaco

El reposicionamiento de fármacos, también conocido como *drug repurposing* o *drug repositioning*, se refiere a la identificación de nuevas aplicaciones terapéuticas para medicamentos que ya han sido aprobados para otras indicaciones. Esta estrategia representa una alternativa eficaz en el desarrollo farmacéutico, debido a que permite reducir los costos, el tiempo y los riesgos asociados a la introducción de nuevos tratamientos en el mercado. Dentro del reposicionamiento, es posible distinguir dos enfoques principales: el experimental y el computacional.<sup>52</sup>

### 2.3.1. Métodos y estrategias de reposicionamiento

El enfoque computacional ha cobrado especial relevancia en los últimos años, gracias al avance de las tecnologías de la información y la biología de sistemas. Entre sus estrategias más representativas se encuentran aquellas basadas en datos clínicos o fenotípicos, que permiten detectar nuevas indicaciones a partir del análisis de efectos adversos, reacciones cruzadas o patrones observados en pacientes. Otro enfoque se fundamenta en el uso de datos ómicos, como la transcriptómica, genómica y proteómica, para relacionar perfiles moleculares con la acción de determinados fármacos.<sup>52</sup>

Asimismo, las estrategias basadas en redes utilizan modelos de interacción entre proteínas, genes, enfermedades y compuestos químicos, permitiendo inferir nuevos usos terapéuticos a partir de la conectividad biológica. A esto se suma el modelado molecular, especialmente mediante técnicas de *docking*, que simulan *in silico* la interacción entre un fármaco y su posible blanco molecular. Finalmente, el aprendizaje automático y la inteligencia artificial han emergido como herramientas clave en la predicción de nuevos usos para fármacos existentes, al analizar grandes volúmenes de datos clínicos, moleculares y estructurales.<sup>52</sup>

### 2.3.2. Fármacos reposicionados en la historia de la medicina

El ejemplo más antiguo de reposicionamiento de fármacos es, sin duda, el ácido acetilsalicílico, comercializado inicialmente por Bayer en 1899 como analgésico. La aspirina fue reposicionada por primera vez en la década de 1980, en dosis bajas, como fármaco antiagregante plaquetario. Actualmente, se utiliza ampliamente en esta segunda indicación para prevenir eventos cardiovasculares.<sup>53</sup>

Otro ejemplo bien conocido es el sildenafil, desarrollado originalmente para tratar la angina de pecho, pero posteriormente reposicionado con éxito para el tratamiento de la disfunción eréctil, y más tarde para la hipertensión arterial pulmonar. Asimismo, la talidomida, inicialmente introducida como sedante y retirada del mercado debido a sus efectos teratogénicos, fue redescubierta como tratamiento eficaz en enfermedades como el mieloma múltiple y el eritema nodoso leproso, gracias a su actividad inmunomoduladora. Otro caso relevante es el del minoxidil, un antihipertensivo que fue reutilizado para el tratamiento de la alopecia androgénica, debido a su efecto secundario de estimular el crecimiento del cabello.<sup>53</sup>

Estos ejemplos ilustran la versatilidad de muchos compuestos farmacológicos y destacan el valor del reposicionamiento como una vía estratégica complementaria en la innovación terapéutica. Además, con el apoyo de herramientas computacionales modernas y bases de datos clínicas, el reposicionamiento ha evolucionado desde una práctica empírica a un proceso cada vez más racional y basado en datos.<sup>53</sup> Para extender un poco más en esta área se listarán más ejemplos en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Ejemplos de reposicionamiento exitoso de fármacos y enfoque utilizado

Fármaco	Indicación original	Nueva indicación	Año de aprobación	Enfoque de reposicionamiento
Zidovudina	Cáncer	VIH/SIDA	1987	Cribado in vitro de bibliotecas de compuestos
Minoxidil	Hipertensión	Pérdida de cabello	1988	Análisis clínico retrospectivo (efecto adverso de crecimiento capilar)

<b>Fármaco</b>	<b>Indicación original</b>	<b>Nueva indicación</b>	<b>Año de aprobación</b>	<b>Enfoque de reposicionamiento</b>
Sildenafil	Angina	Disfunción eréctil	1998	Análisis clínico retrospectivo
Talidomida	Náuseas en el embarazo	Eritema nodoso leproso y mieloma	1998 y 2006	Uso fuera de etiqueta y análisis farmacológico
Celecoxib	Dolor e inflamación	Pólipos adenomatosos familiares	2000	Análisis farmacológico
Atomoxetina	Parkinson	TDAH	2002	Análisis farmacológico
Duloxetina	Depresión	Incontinencia urinaria de esfuerzo	2004	Análisis farmacológico
Rituximab	Cáncer	Artritis reumatoide	2006	Análisis clínico retrospectivo
Raloxifeno	Osteoporosis	Cáncer de mama	2007	Análisis clínico retrospectivo
Fingolimod	Rechazo de trasplante	Esclerosis múltiple	2010	Análisis farmacológico y estructural
Dapoxetina	Analgésico y antidepresivo	Eyacuación precoz	2012	Análisis farmacológico
Topiramato	Epilepsia	Obesidad	2012	Análisis farmacológico
Ketoconazol	Infecciones fúngicas	Síndrome de Cushing	2014	Análisis farmacológico
Aspirina	Analgésico	Cáncer colorrectal	2015	Análisis clínico retrospectivo y farmacológico

Fuente: Elaboración propia basada en la referencia <sup>54</sup>

#### **2.4. Cribado virtual (Modelaje por anclaje molecular o docking)**

El cribado virtual es una técnica computacional ampliamente utilizada en el descubrimiento de fármacos, que permite evaluar grandes bibliotecas de compuestos mediante simulaciones de su interacción con una diana molecular, generalmente una proteína. Su objetivo es identificar aquellas moléculas que poseen una alta probabilidad de unirse eficazmente al sitio activo de la proteína objetivo, reduciendo así el número de compuestos que deben evaluarse experimentalmente.<sup>55</sup>

Dentro del cribado virtual, el *anclaje molecular (docking)* se ha consolidado como una metodología clave. Este procedimiento modela la unión entre un ligando (pequeña molécula) y una macromolécula (como una enzima o receptor) mediante simulaciones que predicen la orientación, conformación y afinidad de unión del ligando con la diana. Se fundamenta en el principio de complementariedad estérica y electrostática entre ambas moléculas, lo que permite predecir interacciones moleculares relevantes para la actividad biológica del compuesto.<sup>55</sup>

#### **2.4.1. Procedimientos de búsqueda y funciones de puntuación (“Scoring”)**

Los procedimientos de búsqueda están diseñados para explorar el espacio conformacional del ligando dentro del sitio de unión de la proteína. Existen diversas estrategias para realizar esta exploración, que incluyen algoritmos deterministas, estocásticos o híbridos. Los métodos estocásticos como algoritmos genéticos, *simulated annealing* y algoritmos de Monte Carlo permiten una exploración eficiente del espacio de posibles orientaciones y conformaciones. En contraste, los métodos sistemáticos examinan exhaustivamente combinaciones posibles, pero son computacionalmente más costosos. La eficiencia del procedimiento de búsqueda es crítica para lograr un equilibrio entre el tiempo de cómputo y la precisión de las predicciones.<sup>55</sup>

Una vez generadas múltiples poses o conformaciones del ligando, se emplean funciones de puntuación (*Scoring Functions*) para estimar la afinidad de unión entre la proteína y el ligando. Estas funciones evalúan la estabilidad del complejo en función de parámetros energéticos y estéricos.<sup>55</sup> Las funciones de puntuación se pueden dividir en tres categorías principales.

1. Empíricas: se basan en parámetros que se ajustan a partir de datos experimentales sobre la afinidad de unión.
2. Basadas en conocimiento: derivan potenciales estadísticos a partir de bases de datos estructurales.
3. Mecánicas moleculares: emplean ecuaciones físicas para calcular las energías de interacción, teniendo en cuenta fuerzas como las de van der Waals, los enlaces de hidrógeno, y las interacciones electrostáticas, entre otras.

Cada tipo de función de puntuación tiene fortalezas y limitaciones. Las empíricas son rápidas, pero pueden carecer de generalización, mientras que las basadas en física pueden ser más precisas, pero computacionalmente intensivas.<sup>55</sup>

#### **2.4.2. Representaciones moleculares**

En el contexto del modelado molecular, las representaciones moleculares son fundamentales para simular con precisión la interacción entre compuestos químicos y blancos biológicos. Estas representaciones pueden clasificarse en bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D). Las estructuras 2D se utilizan principalmente para la identificación y organización de compuestos en bases de datos, ya que reflejan la conectividad de átomos sin considerar la geometría espacial. Por su parte, las representaciones 3D son imprescindibles en estudios de anclaje molecular (*docking*), ya que permiten modelar la disposición espacial de los átomos, la flexibilidad conformacional y la orientación relativa del ligando frente al sitio activo de una proteína.<sup>56</sup>

Para ello, se emplean formatos estandarizados como SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) y archivos .mol o .pdb, que permiten almacenar y compartir estructuras químicas digitalmente. Estos modelos son refinados mediante métodos de minimización energética para representar el estado más estable del compuesto antes del análisis de interacción molecular.<sup>49</sup>

El modelado tridimensional requiere considerar aspectos como la geometría molecular, los enlaces rotables, la distribución de carga electrónica y la topología, lo que permite simular con mayor realismo el acoplamiento entre el ligando y el sitio activo. Además, los modelos deben ser minimizados energéticamente para reflejar el estado más estable del sistema, proceso que se realiza mediante algoritmos de optimización computacional.

Durante el proceso de *docking*, se debe considerar la flexibilidad conformacional de los compuestos. En la mayoría de los programas disponibles, como AutoDock o DOCK, se permite la flexibilidad del ligando, mientras que se asume que la proteína diana permanece rígida, con base en su estructura cristalina. Esta simplificación reduce el coste computacional, aunque limita el realismo biológico. La flexibilidad del ligando se determina principalmente

por el número de enlaces rotables, lo que afecta directamente la diversidad de conformaciones posibles. Sin embargo, algunos algoritmos avanzados permiten también modelar la flexibilidad de la diana, lo que incrementa notablemente la complejidad del cálculo y el tiempo de simulación.<sup>57</sup>

Existen distintos enfoques para tratar la flexibilidad del ligando. Estos se pueden clasificar en tres grandes categorías:

1. Métodos sistemáticos: Estos enfoques buscan explorar de manera exhaustiva todos los grados de libertad posibles. Entre estos se incluyen estrategias como la construcción incremental y el uso de bases de datos conformacionales. Aunque precisos, estos métodos enfrentan el problema de la explosión combinatoria, lo que hace inviable su aplicación a ligandos con muchos grados de libertad.<sup>58</sup>
2. Métodos aleatorios o estocásticos: En este caso, se introducen variaciones al azar en una o más configuraciones del ligando, utilizando algoritmos como Monte Carlo o los algoritmos genéticos. Estas nuevas configuraciones son evaluadas con base en una función de probabilidad o de energía, seleccionando las que mejor se ajusten al sitio activo. Programas como AutoDock, DOCK y GOLD implementan variantes de estos algoritmos para mejorar la exploración del espacio conformacional.<sup>58</sup>
3. Métodos de simulación: Particularmente la dinámica molecular, permiten simular en el tiempo la interacción entre el ligando y la diana considerando la física de movimientos atómicos. Esta técnica es valiosa para observar procesos de unión y cambios estructurales, pero presenta limitaciones, como la imposibilidad de cruzar barreras de energía elevadas dentro de tiempos razonables de simulación. Para superar esta dificultad, se han desarrollado estrategias como la simulación a múltiples temperaturas o desde múltiples posiciones iniciales del ligando.<sup>58</sup>

#### ***2.4.3. Programas de Modelaje por Anclaje Molecular***

El acoplamiento molecular (*docking*) constituye una metodología esencial en el diseño racional de fármacos y en la identificación de compuestos bioactivos mediante cribado virtual. Esta técnica permite predecir la orientación óptima y la afinidad de unión de una molécula pequeña (ligando) cuando se enlaza con un receptor macromolecular, comúnmente una proteína blanco.

Entre las herramientas más utilizadas en esta área, AutoDock Vina se ha consolidado como una de las plataformas más robustas y eficientes, destacando por sus mejoras significativas en términos de precisión, velocidad de cálculo y facilidad de uso en comparación con su predecesor, AutoDock 4.<sup>59</sup>

AutoDock Vina fue desarrollado por Trott y Olson en 2010, con el objetivo de superar las limitaciones técnicas que presentaban versiones anteriores del software, AutoDock, particularmente en relación con los tiempos de ejecución prolongados y la precisión limitada en la predicción de las poses de unión. Para ello, Vina implementó una arquitectura innovadora basada en *multithreading*, que permite ejecutar múltiples procesos en paralelo y aprovechar al máximo los recursos de hardware disponibles. Esta mejora resulta especialmente útil cuando se realiza cribado virtual de bibliotecas extensas de compuestos, ya que reduce significativamente el tiempo necesario para completar los análisis.<sup>59</sup>

Uno de los elementos clave que distingue a AutoDock Vina es su función de puntuación (*scoring function*), la cual constituye el núcleo del proceso de acoplamiento. Esta función se encarga de evaluar cada una de las posibles conformaciones del ligando en el sitio activo de la proteína, asignando un valor numérico que refleja la energía estimada de interacción.<sup>59</sup>

A diferencia de AutoDock 4, cuya función de puntuación estaba basada exclusivamente en principios fisicoquímicos, AutoDock Vina adopta un enfoque híbrido, que combina términos empíricos derivados de la física molecular con componentes estadísticos basados en datos estructurales extraídos de complejos proteína-ligando cristalizados. Este enfoque híbrido permite una evaluación más precisa y realista de la interacción molecular, mejorando la capacidad predictiva del software. La función de puntuación de Vina considera varios factores relevantes, entre ellos Haga clic o pulse aquí para escribir texto.:<sup>59</sup>

- Las fuerzas de van der Waals: describen interacciones atractivas y repulsivas entre átomos no enlazados.
- Los enlaces de hidrógeno: contribuyen a la estabilidad de la unión.
- Las interacciones hidrofóbicas: favorecen el reconocimiento molecular en medios acuosos.

- Penalizaciones por colisiones atómicas o superposiciones estéricas: que resultarían en una unión físicamente inviable.

Otro aporte fundamental de AutoDock Vina es su sistema de optimización eficiente, el cual emplea algoritmos refinados que permiten explorar de manera inteligente el espacio conformacional del ligando. Este proceso busca minimizar la energía de interacción y localizar la pose más favorable, lo que mejora la calidad de los resultados como la automatización de análisis, lo que reduce la necesidad de realizar ajustes manuales complejos durante la preparación del sistema.<sup>59</sup>

En estudios comparativos, AutoDock Vina ha demostrado una mayor precisión en la predicción de la orientación del ligando en el sitio activo, al lograr una mayor proporción de predicciones con un desvío cuadrático medio (RMSD) inferior a 2 Å, en comparación con estructuras cristalográficas reales. Asimismo, se ha reportado que Vina puede ser hasta 100 veces más rápido que AutoDock 4 en ciertas condiciones, lo que representa un avance considerable en cuanto a eficiencia computacional.<sup>59</sup>

Más allá de sus ventajas técnicas, AutoDock Vina introduce mejoras significativas en la interfaz y facilidad de uso. Por ejemplo, automatiza procesos que anteriormente requerían intervención manual, como la generación de mapas de grilla para cada tipo de átomo y la agrupación de resultados. Esto facilita su integración en flujos de trabajo automatizados de cribado virtual, y lo convierte en una herramienta especialmente útil para investigadores sin experiencia previa en modelado molecular.<sup>59</sup>

Desde su publicación, AutoDock Vina ha sido ampliamente adoptado en la comunidad científica y ha servido de base para el desarrollo de otras herramientas derivadas como QuickVina, Smina o GNINA, algunas de las cuales incorporan aprendizaje automático o soporte para unidades gráficas de procesamiento (GPU). Gracias a su naturaleza de código abierto y su compatibilidad multiplataforma, AutoDock Vina continúa siendo una de las herramientas más utilizadas en el campo del descubrimiento de fármacos asistido por computadora.<sup>59</sup>

#### 2.4.4. Filtros utilizados para la elección de moléculas con propiedades como prototipo y como fármaco (“Lead likeness” y “Drug likeness”)

En el diseño racional de fármacos, la aplicación de filtros basados en propiedades fisicoquímicas que permiten seleccionar compuestos viables con mayor probabilidad de éxito en fases posteriores del desarrollo. Los conceptos de "*drug-likeness*" y "*lead-likeness*" son importantes pues permiten discriminar entre moléculas prometedoras y aquellas que probablemente no tengan éxito en etapas posteriores del desarrollo.

El término "*drug-likeness*" describe la similitud de un compuesto con las características típicas de los fármacos orales, basándose en reglas como la de Lipinski, lo cual establece que un compuesto con:

- Peso molecular menor a 500 Da,
- $\log P \leq 5$ ,
- no más de 5 donadores,
- 10 aceptores de enlaces de hidrógeno,

Tiene más probabilidad de ser biodisponible por vía oral. Por otro lado, la "*lead-likeness*" se refiere a compuestos con estructuras más simples y propiedades menos optimizadas, pero adecuadas para ser punto de partida en la modificación estructural. Generalmente, con peso molecular  $< 350$  Da y  $\log P < 3$  se considera lead-like, ya que presenta mayor flexibilidad para modificaciones químicas orientadas a mejorar su potencia, selectividad y perfil ADMET.<sup>60</sup>

Adicionalmente, se han establecido filtros basados en las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, que buscan asegurar una óptima biodisponibilidad oral, así como un equilibrio entre solubilidad, permeabilidad y estabilidad metabólica. Dos de los filtros más utilizados son los propuestos por Lipinski y Veber.

El filtro de Lipinski, también conocido como "Regla de las cinco" (*Rule of Five*), fue propuesto por Lipinski<sup>60</sup> en 1997 como resultado del análisis de más de 2000 medicamentos orales aprobados. Este conjunto de reglas empíricas ayuda a predecir si un compuesto posee características compatibles con una buena absorción intestinal en humanos. Según esta regla,

un compuesto tiene una mayor probabilidad de ser oralmente activo si cumple con al menos tres de los siguientes cuatro criterios:

1. Peso molecular (MW)  $\leq 500$  Da. Los compuestos con mayor masa tienden a presentar problemas de absorción y difusión a través de membranas biológicas.
2. LogP  $\leq 5$ . El logaritmo del coeficiente de partición octanol/agua (logP) es una medida de lipofilia. Valores elevados se asocian con baja solubilidad en agua, mientras que valores demasiado bajos pueden comprometer la permeabilidad.
3. No más de 5 donadores de enlaces de hidrógeno (HBD) (átomos de hidrógeno unidos a N o O). Un número elevado de grupos HBD puede dificultar el paso del compuesto a través de las membranas celulares.
4. No más de 10 aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA) (átomos de N u O). Un número alto de aceptores también reduce la permeabilidad.

Estas reglas no son absolutas, pero permiten eliminar compuestos con baja probabilidad de éxito en la fase de desarrollo oral, lo que reduce significativamente el costo computacional y experimental.

Por su parte, Veber et al.<sup>61</sup> propusieron en 2002 un conjunto complementario de criterios que enfatizan la flexibilidad molecular y la superficie polar accesible (PSA) como factores claves en la biodisponibilidad oral. Según esta propuesta, un compuesto es más probable que sea absorbido eficientemente por vía oral, si cumple con las siguientes condiciones:

1.  $\leq 10$  enlaces rotables. La flexibilidad molecular excesiva disminuye la probabilidad de atravesar membranas biológicas debido a la pérdida de entropía en la unión a transportadores o receptores.
2. Superficie polar accesible (PSA)  $\leq 140 \text{ \AA}^2$  o  $\leq 12$  átomos de oxígeno y nitrógeno combinados (HBA + HBD). Esta métrica cuantifica la capacidad del compuesto de formar enlaces de hidrógeno. Un PSA bajo se asocia con mejor permeabilidad intestinal.

La regla de Veber es especialmente útil cuando se estudian moléculas que, aunque cumplen con la regla de Lipinski, muestran variaciones en flexibilidad o polaridad que pueden afectar su comportamiento farmacocinético.

Ambos filtros se aplican ampliamente en estudios de cribado virtual, tanto en la selección de moléculas con características de prototipo ("*lead-like*") como en aquellas con propiedades propias de un fármaco ("*drug-like*"). Estas reglas permiten priorizar candidatos que, además de mostrar afinidad por la diana terapéutica, presentan perfiles fisicoquímicos compatibles con una buena biodisponibilidad y tolerabilidad, de modo que reduce el riesgo de fracaso en etapas clínicas posteriores.

No obstante, es importante considerar que existen excepciones. Por ejemplo, muchos antibióticos, antifúngicos o inhibidores de proteasas no cumplen la regla de Lipinski, debido a sus características estructurales particulares<sup>62</sup>. Por ello, el uso de estos filtros debe entenderse como una guía flexible, no como un criterio definitivo de exclusión.

### CAPÍTULO III - MARCO METODOLOGICO

### **3.1. Tipo de Investigación**

La presente investigación tiene un enfoque cuantitativo, debido a que se debió realizar análisis de los datos que conforman las propiedades de las moléculas, así como los resultados de las pruebas de modelaje por anclaje molecular. El enfoque cuantitativo utiliza la recolección y el análisis de datos para contestar preguntas de investigación y probar hipótesis previamente realizadas, confía en la medición numérica, el conteo y frecuentemente en el uso de estadística para establecer con exactitud patrones de comportamiento en una población.<sup>63</sup>

Además, el estudio es descriptivo, pues se recolectaron datos sobre las moléculas para referirse a sus características y su comportamiento durante el modelaje por anclaje molecular. Una investigación descriptiva busca especificar propiedades, características y rasgos importantes de cualquier fenómeno que se analice.<sup>63</sup>

### **3.2. Fuentes de Información**

#### ***3.2.1. Fuentes de Información Primaria***

Este tipo de fuentes proporciona datos de primera mano, mediante documentos que incluyen los resultados de los estudios correspondientes, desde libros, antologías, artículos de publicaciones periódicas, monografías, tesis y disertaciones, documentos oficiales, reportes de asociaciones, trabajos presentados en conferencias o semanarios.<sup>63</sup>

Los datos numéricos fueron obtenidos por medio de herramientas virtuales y softwares, como Marvin Sketch (ChemAxon 2022, versión 24.3.126), Discovery Studio (Dassault Systèmes. 2021, versión 25.1.0.24284), UCSF Chimera (University of California. 2024, versión 1.18) y Auto Dock Vina acoplado a Swiss Dock (The Scripps Research Institute 1999-2011, versión 4.2.6).

#### ***3.2.2. Fuentes de Información Secundaria***

Estas contienen información primaria, sintetizada y reorganizada. Están especialmente diseñadas para facilitar y maximizar el acceso a las fuentes primarias o a sus contenidos<sup>64</sup>. Estos datos se encuentran en enciclopedias, diarios, publicaciones periódicas y otros materiales.

### 3.3. Variables del estudio

**Tabla 4.** *Conceptos, instrumentos y parámetros de las variables en estudio*

N.º	Variable	Concepto	Instrumento	Parámetro
1	Masa Molecular	Representa la suma de las masas atómicas en una molécula.	Biblioteca de Compuestos	Cumplimiento Filtros: Lipinski Similitud a prototipo
2	Logaritmo del coeficiente de reparto entre agua y n-octanol (LogP)	Es una relación de concentraciones de un compuesto no ionizado en dos fases de disolventes inmiscibles (agua y n- octanol) en equilibrio. logP es la medida logarítmica en base 10 del coeficiente.	Biblioteca de Compuestos	Cumplimiento Filtros: Lipinski
3	Área Polar Superficial	Está formado por los átomos polares de una molécula. Muestra una buena correlación con el transporte molecular pasivo a través de membranas, y así permite la estimación de las propiedades de transporte de fármacos.	Biblioteca de Compuestos	Cumplimiento Filtros: Veber
4	Número de Donadores de Puentes de Hidrógeno	Es el cálculo de los donadores y aceptores atómicos de hidrógeno. Se toman microespecies y proporciones de donadores y aceptores según diferentes valores de pH.	Biblioteca de Compuestos	Cumplimiento Filtros: Lipinski Similitud a prototipo
5	Número de Aceptores de Puentes de Hidrógeno		Biblioteca de Compuestos	
6	Número de enlaces rotables	El enlace rotable se define como cualquier enlace sencillo, que no está en un anillo, unido a un átomo pesado no terminal.	Biblioteca de Compuestos	Cumplimiento Filtros: Similitud a prototipo Veber

N.º	Variable	Concepto	Instrumento	Parámetro
7	Número de Anillos	Un anillo es un compuesto cuyos átomos están conectados para formar un ciclo.	Biblioteca de Compuestos	Cumplimiento Filtros: Similitud a prototipo
8	Solubilidad en agua experimental	Es la composición analítica de una solución saturada, expresada en términos de la proporción de un soluto en un disolvente designado. En este caso se refiere a la solubilidad de las moléculas en agua	Biblioteca de Compuestos	Solubilidad
9	Docking (Anclaje molecular)	Es un término utilizado para los esquemas computacionales, en el cual se intenta encontrar el mejor acople entre la diana y el ligando. <sup>2</sup> El proceso comienza con la aplicación de algoritmos de acoplamiento que enlazan las moléculas en el sitio activo de la diana.	Modelaje por Anclaje Molecular	Modelo de unión con la diana
10	Scoring	Función que predice la actividad biológica a través de la evaluación de las interacciones entre los compuestos y las dianas potenciales y se basan en las interacciones de los compuestos mediante aproximaciones de la estructura y sus propiedades electrostáticas.	Modelaje por Anclaje Molecular	Energía de unión con la diana

Fuente: Elaboración propia basada en las referencias<sup>58,61,65-68</sup>

### 3.4. Población y muestra

En estudios *in silico*, la población y la muestra no se definen en términos de sujetos biológicos, sino en función de las moléculas y estructuras biomoleculares analizadas. Para esta investigación, la población de estudio es el conjunto total de proteínas NS5 del ZIKV y compuestos farmacológicos con potencial actividad antiviral, mientras que la muestra del estudio es la proteína diana: La estructura cristalográfica de la proteína NS5 del ZIKV, obtenida de la base de datos PDB y la molécula analizada: RPV, obtenida de PubChem.

### 3.5. Instrumentos de recolección de datos

Los programas utilizados para las simulaciones y análisis son:

- **Marvin Sketch:** Para la visualización y optimización de la estructura de la RPV.
- **Discovery Studio:** Para la preparación y análisis de las proteínas y el ligando, incluyendo la eliminación de agua y visualización de interacciones.
- **AutoDock Vina acoplado a Swiss Dock:** Para las simulaciones de acoplamiento molecular.
- **UCSF Chimera:** Para la visualización y análisis de las polaridades de los sitios activos de las proteínas

**Tabla 5.** *Software y Herramientas Utilizadas*

Software/Herramienta	Versión	Propósito	Fuente/Proveedor
Marvin Sketch	24.3.126	Visualización y optimización de la estructura química	ChemAxon
Discovery Studio	25.1.0.24284	Preparación y análisis de proteínas y ligandos	Dassault Systèmes
AutoDock Vina acoplado a Swiss Dock	2025	Simulaciones de acoplamiento molecular	Chemaxon
UCSF Chimera	1.18	Visualización y análisis de sitios activos en proteínas	University of California

Fuente: Elaboración propia

### 3.6. Procedimientos

#### 3.6.1. Preparación de las proteínas y ligandos:

1. Descarga y preparación: Obtener la estructura cristalográfica de NS5 desde la base de datos PDB y la estructura de la RPV desde PubChem
2. Optimización de RPV: Uso de Marvin Sketch para optimizar el ligando con el formato de archivo correcto.
3. Optimización de las proteínas: Uso de Discovery Studio para optimización estructural, así como prepararlas en el formato de archivo correcto.

**Tabla 6.** Preparación de proteínas y ligandos

Paso	Descripción
Descarga de estructuras	Obtener estructuras cristalinas de PDB y PubChem
Optimización de RPV	Uso de Marvin Sketch para optimización
Optimización de las proteínas	Uso de Discovery Studio para optimización estructural

Fuente: Elaboración propia

#### 3.6.2. Simulaciones de acoplamiento molecular:

**Configuración y ejecución:** Configurar y ejecutar las simulaciones de acoplamiento molecular con AutoDock Vina acoplado a Swiss Dock, al evaluar las energías de acoplamiento y seleccionar los complejos con las energías más baja.

#### 3.6.3. Simulaciones de acoplamiento molecular

**Configuración y ejecución:** Configurar y ejecutar las simulaciones de acoplamiento molecular con AutoDock Vina acoplado a Swiss Dock, de modo que se evalúan las energías de acoplamiento y se seleccionan los complejos con las energías más bajas.

**Tabla 7.** Simulaciones de acoplamiento molecular

Paso	Descripción
Configuración de simulaciones	Ajuste de parámetros en AutoDock Vina acoplado a Swiss Dock

Paso	Descripción
Ejecución de simulaciones	Realización de simulaciones para evaluar energías de acoplamiento
Selección de complejos	Selección de complejos con energías de acoplamiento más bajas

Fuente: Elaboración propia

#### 3.6.4. Análisis de resultados:

**Visualización:** Se utilizó Discovery Studio para visualizar y analizar las interacciones moleculares, de modo que se compararon los resultados con estudios previos, así como la revisión de la literatura disponible.

**Tabla 8.** *Análisis de resultados*

Paso	Descripción
Visualización	Uso de Discovery Studio para visualizar interacciones moleculares y UCSF Chimera para visualizar las polaridades de los sitios de unión
Comparación	Comparación de resultados con estudios previos y revisión de la literatura disponible

Fuente: Elaboración propia

### 3.7 Métodos de Análisis de Datos

Los datos obtenidos se analizaron de manera cuantitativa, por lo que se evaluaron las energías de acoplamiento y las interacciones moleculares para determinar la afinidad de la RPV con la proteína NS5 del ZIKV.

**Tabla 9.** *Métodos de Análisis de Datos*

Método	Descripción
Análisis de Energía Libre	Evaluar la estabilidad de las interacciones moleculares
Simulación de Acoplamiento Molecular	Analizar el comportamiento del complejo fármaco-proteína
Modelo de unión Ligando-Diana	Visualizar el modelo de anclaje molecular ligando-diana relacionado con la energía de unión.

Fuente: Elaboración propia

## CAPÍTULO IV – ANALISIS DE RESULTADOS

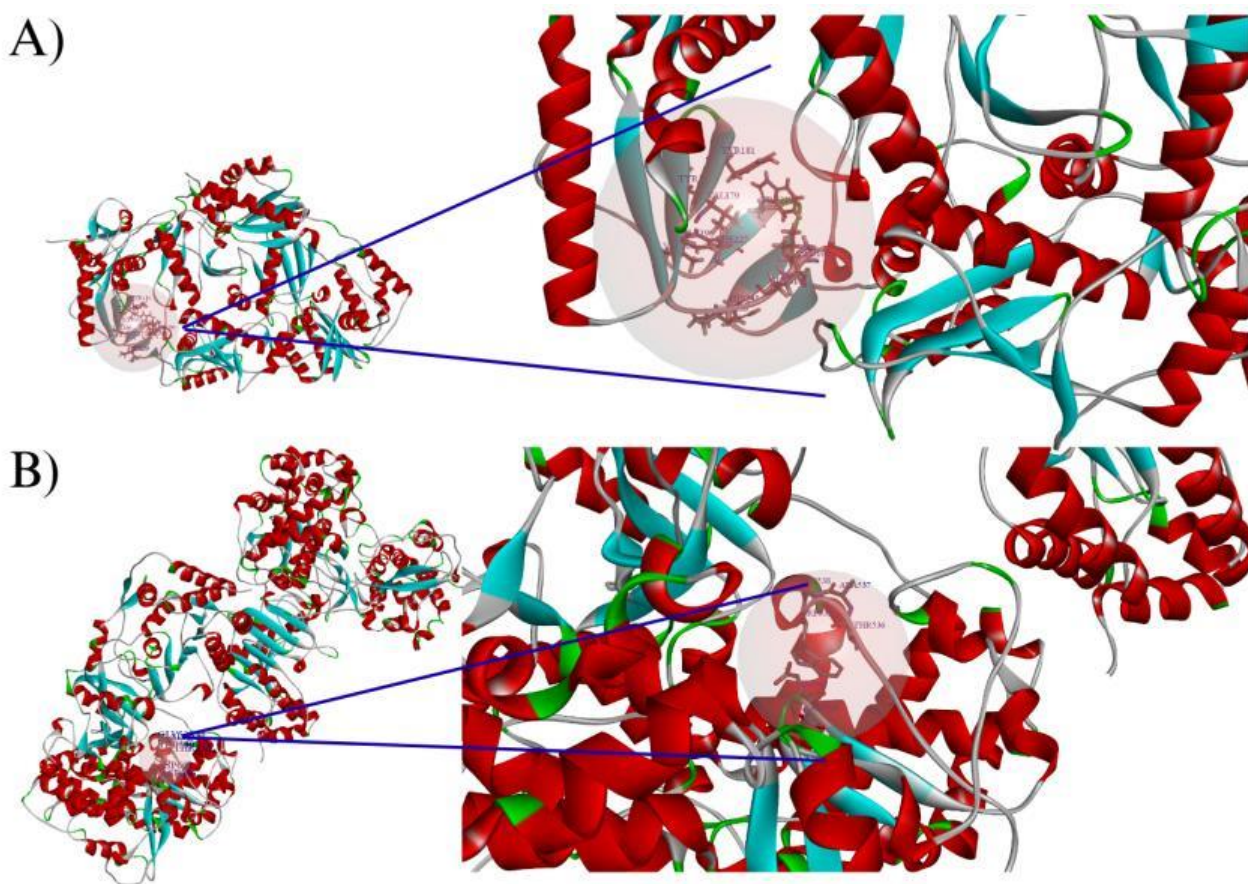
#### **4.1. Análisis de las condiciones estructurales y estereoquímicas que rigen la afinidad de la RPV por su diana original**

Tras obtener la estructura cristalográfica de las proteínas del VIH (4G1Q)<sup>69</sup> y del el ZIKV, (5U0B)<sup>16</sup> desde la base de datos PDB y prepararlas utilizando Discovery Studio, se procedió con el análisis estructural detallado de ambas, así como del Ligando (Rilpavirina). Estos pasos iniciales fueron fundamentales para asegurar que tanto las macromoléculas como el ligando estén en un formato adecuado y correctamente optimizados para las simulaciones computacionales, de esta forma se eliminan posibles errores derivados de estructuras incompletas, residuos mal definidos o configuraciones no fisiológicamente relevantes.

Posteriormente, y con base en la literatura científica existente, se identificaron los sitios de acoplamiento (Figura 10) que contienen los aminoácidos de interés en cada proteína. Este paso resulta esencial, ya que dirigir el anclaje hacia regiones específicas permite evaluar si el ligando interactúa con residuos clave previamente asociados a la actividad enzimática o la inhibición viral. De este modo, se garantiza que el análisis se centre en zonas funcionalmente relevantes de la proteína, lo cual aumenta la probabilidad de obtener resultados biológicamente significativos.

Una vez definidos los sitios activos, se establecieron las coordenadas espaciales para realizar el anclaje molecular *in silico*, proceso que fue llevado a cabo utilizando el software AutoDock Vina acoplado a SwissDock. Estas herramientas permitieron predecir la conformación más probable del complejo ligando-receptor y calcular la afinidad de unión, lo cual proporcionó información crítica para evaluar el potencial de la RPV como fármaco reposicionado contra ambos virus. Así, cada etapa del protocolo garantizó la solidez y fiabilidad del estudio de acoplamiento molecular.

**Figura 10.** Sitios de acoplamiento en las proteínas de A) VIH y B) ZIKV



Fuente: Elaboración propia

#### **4.1.1 Análisis de los modelos de unión**

Con el objetivo de explorar el potencial de la RPV como antiviral más allá de su uso aprobado contra el VIH-1, se llevaron a cabo estudios de acoplamiento molecular dirigidos a comparar su afinidad de unión con las proteínas blanco: la transcriptasa reversa del VIH-1 y la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp) de la proteína NS5 del ZIKV. Esta aproximación permitió evaluar la capacidad del fármaco para interactuar con un blanco alternativo mediante un enfoque *in silico*, como parte de una estrategia de reposicionamiento farmacológico.

A través del análisis de diferentes modelos de docking, se determinaron las energías de unión asociadas a cada complejo proteína-ligando, lo cual proporcionó información inicial sobre la estabilidad relativa de la interacción en ambos contextos virales. Los resultados

obtenidos permiten establecer comparaciones cuantitativas de afinidad y ofrecen una base estructural preliminar para considerar la RPV como posible inhibidor de la replicación del ZIKV.

En un análisis estructural de la RdRp del ZIKV realizado en 2018<sup>70</sup>, se identificaron varios residuos clave en el sitio catalítico a partir del modelo descrito en el artículo. Este modelo, generado mediante simulaciones computacionales tipo mecánica cuántica/mecánica molecular (QM/MM) y basado en las estructuras cristalográficas del ZIKV (PDB: 5TFR) y del virus de la hepatitis C, permitió delimitar con precisión los componentes del entorno catalítico.

Dentro de esta región se incluyeron los aminoácidos Asp535, Asp665 y Asp666, que pertenecen a los motivos catalíticos A y C, fundamentales para la coordinación de iones  $Mg^{2+}$  y la catálisis de la síntesis de ARN. Asimismo, se incorporaron residuos como Thr536, Ala537, Gly538 y Trp539, que participan en la conformación estructural del sitio activo.<sup>70</sup>

Aunque el estudio citado no evaluó directamente la interacción entre la RPV y la RdRp del ZIKV, la caracterización del sitio catalítico permite inferir regiones con potencial de unión para moléculas inhibitoras. Considerando la capacidad de la RPV para inhibir la replicación del ZIKV observada en estudios previos, se planteó la hipótesis de que este compuesto podría interactuar con residuos cercanos al sitio activo, particularmente aquellos implicados en la coordinación de los iones metálicos y en la orientación del ARN viral.

Estas observaciones ofrecen una base estructural para el análisis de acoplamiento y dinámica moleculares del presente estudio, dirigidos a validar la interacción de RPV con la proteína NS5 del ZIKV, y sustentan la posibilidad de que su mecanismo de acción implique la alteración de la función catalítica de la RdRp a través de la unión directa o alostérica a estos residuos clave.

## 4.2. Evaluación del potencial de reposicionamiento de la RPV como antiviral frente al ZIKV mediante análisis fisicoquímico, farmacocinético y computacional

Se realizaron estudios de acoplamiento molecular (*docking*) entre la RPV y sus potenciales dianas en dos virus distintos: la transcriptasa reversa del VIH-1 y la RdRp de la proteína NS5 del virus del ZIKV. Se seleccionaron tres modelos por cada sistema, y se compararon sus energías de unión ( $\Delta G$ ) como indicador de la afinidad del ligando por la proteína blanco.

En el caso del VIH-1, los valores de energía de unión obtenidos fueron de  $-9,175$  kcal/mol para el modelo 1,  $-8,767$  kcal/mol para el modelo 2 y  $-8,547$  kcal/mol para el modelo 3. Estos resultados reflejan una alta afinidad de RPV por la transcriptasa reversa, lo cual es consistente con su uso clínico aprobado como inhibidor no nucleósido de esta enzima.

Para el ZIKV, la interacción con la proteína NS5 (RdRp) arrojó energías de unión inferiores en magnitud, con  $-6,879$  kcal/mol,  $-6,824$  kcal/mol y  $-6,532$  kcal/mol para los modelos 1, 2 y 3, respectivamente. Aunque estas cifras indican una afinidad menor comparada con la observada en el sistema del VIH-1, siguen siendo valores compatibles con una posible interacción funcional, sobre todo considerando que no se trata de su diana natural.

**Tabla 10.** Resultados entre los modelos de unión entre VIH/ZIKV y RPV

Virus	Modelo	Energía de unión (kcal/mol)
VIH	1	-9,175
	2	-8,767
	3	-8,547
ZIKV	1	-6,879
	2	-6,824
	3	-6,532

Fuente: Elaboración propia

La diferencia entre los valores obtenidos para ambas proteínas sugiere que, si bien RPV presenta una unión más estable y específica hacia la transcriptasa reversa del VIH-1, también tiene la capacidad de interactuar con la RdRp del ZIKV, lo cual respalda su potencial como fármaco candidato para el reposicionamiento antiviral. Estos resultados justifican la

posibilidad de estudios posteriores, como simulaciones de dinámica molecular, para explorar la estabilidad de los complejos y los residuos específicos involucrados en la interacción con la proteína del ZIKV.

Con respecto al ZIKV, cabe mencionar que en los modelos generados para el complejo entre RPV y la RdRp del virus, se observó que el ligando interactuó de manera específica únicamente con los residuos Asp665 y Asp666. Estos residuos forman parte del motivo catalítico C, que está altamente conservado en las polimerasas virales y es esencial para la coordinación de los iones metálicos involucrados en la catálisis. Esta observación sugiere que RPV tiene la capacidad de posicionarse en una región funcionalmente relevante del sitio activo.

Sin embargo, al comparar estos resultados con lo reportado en la literatura, se identificó una discrepancia en cuanto a la extensión del sitio de unión. Estudios previos han descrito que, además de Asp665 y Asp666, otros residuos como Asp535, Thr536, Ala537, Gly538 y Trp539<sup>70</sup> también participan en la conformación del sitio catalítico y en la interacción con ligandos o nucleótidos del ARN viral. La ausencia de interacciones con estos residuos en los modelos obtenidos podría explicarse por diversas razones técnicas y estructurales.

Entre los factores que podrían haber influido en esta diferencia, se encuentra la naturaleza estática y rígida del modelo de *docking*, el cual no permite evaluar la flexibilidad de la proteína ni el ajuste conformacional que podría producirse tras la unión del ligando. Asimismo, la forma y la orientación espacial de RPV podrían haber favorecido una localización más cercana a los residuos Asp665 y Asp666, que se encuentran en una región más accesible y con potencial electrostático adecuado para la interacción.

### **4.3. Estudio comparativo de la interacción de la RPV con la proteína NS5 del ZIKV mediante anclaje molecular *in silico***

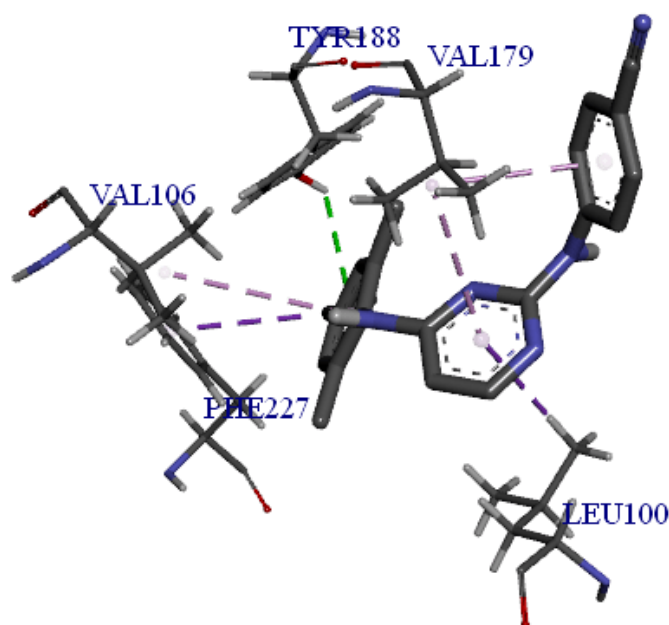
#### ***4.3.1 Análisis de interacciones de los modelos VIH-RPV***

Se analizaron las interacciones moleculares de tres complejos ligando-proteína obtenidos por acoplamiento molecular con un blanco del VIH. Los modelos fueron

visualizados mediante Discovery Studio para identificar las interacciones no covalentes predominantes entre el ligando y los residuos del sitio activo de la proteína.

En el Modelo 1, se observaron interacciones clave con los residuos Tyr188, Leu100, y Phe227, las cuales incluyen principalmente puentes de hidrógeno y contactos electrostáticos. Asimismo, se identificaron interacciones  $\pi$ -catión con residuos aromáticos como Val106 y Val179, que podrían contribuir significativamente a la estabilización del complejo.

**Figura 11.** Modelo de unión 1 entre VIH y RPV

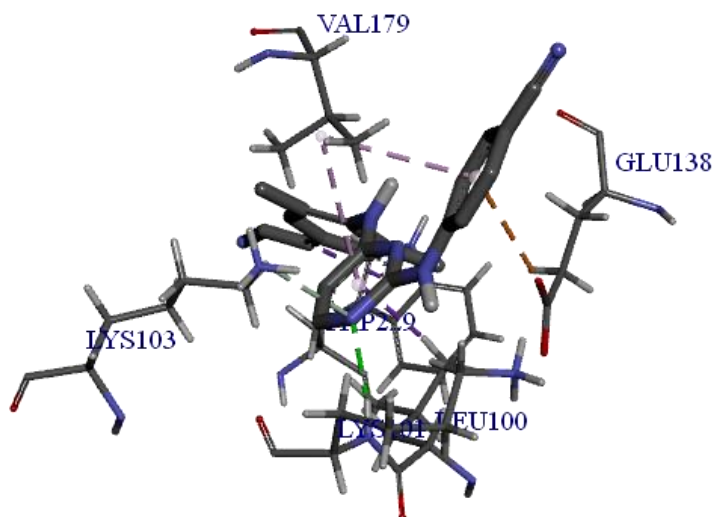


Fuente: Elaboración propia

En el Modelo 2, el ligando mostró una orientación diferente, pero conservó varias interacciones relevantes con los residuos Val179, Glu138 y Lys103, manteniéndose dentro del mismo sitio activo. Se registraron puentes de hidrógeno (líneas verdes) y contactos tipo iónicas (líneas naranjas), además de interacciones hidrofóbicas con las cadenas laterales de residuos alifáticos. La interacción entre el sistema aromático del ligando y Val179 sugiere una posible estabilización mediante contactos  $\pi$ -alquilo. La diversidad de las interacciones

observadas en este modelo también sugiere una conformación favorable, aunque con menor participación de residuos cargados en comparación con el Modelo 1.

**Figura 12.** *Modelo de unión 2 entre VIH y RPV*



Fuente: Elaboración propia

El Modelo 3 presentó una disposición más superficial del ligando, al establecer puentes de hidrógeno con Tyr181 y Val106, además de múltiples interacciones tipo van der Waals y contactos electrostáticos con Lys103 y Val179. En este caso, predominan las interacciones de tipo polar no cargado, lo cual podría indicar una menor afinidad comparada con los modelos anteriores, aunque el número y geometría de las interacciones sigue siendo aceptable. Este modelo parece aprovechar un entorno más amplio, pero menos profundo del sitio activo.



Modelo	Diagrama
2	
3	
Leyenda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puentes de hidrógeno Representados con líneas verdes discontinuas. Indican interacciones dirigidas entre un átomo donador y un aceptor de hidrógeno. Son clave para la especificidad y estabilidad del complejo ligando–receptor.</li> <li>• Interacciones hidrofóbicas Indicadas con líneas naranjas discontinuas. Corresponden a contactos entre grupos apolares del ligando y residuos alifáticos o aromáticos de la proteína. Contribuyen significativamente a la afinidad de unión.</li> <li>• Interacciones electrostáticas atractivas Representadas con líneas púrpura discontinuas. Se dan entre grupos de carga opuesta, como amonios (positivos) y carboxilatos (negativos). Aportan fuerza de unión adicional mediante atracción iónica.</li> <li>• Interacciones <math>\pi</math>-<math>\pi</math> stacking y <math>\pi</math>-cation Mostradas con líneas rosadas (punteadas o continuas). Ocurren entre anillos aromáticos o entre un anillo y un grupo cargado positivamente. Estabilizan el ligando en el sitio activo a través de interacciones de tipo orbital.</li> </ul>

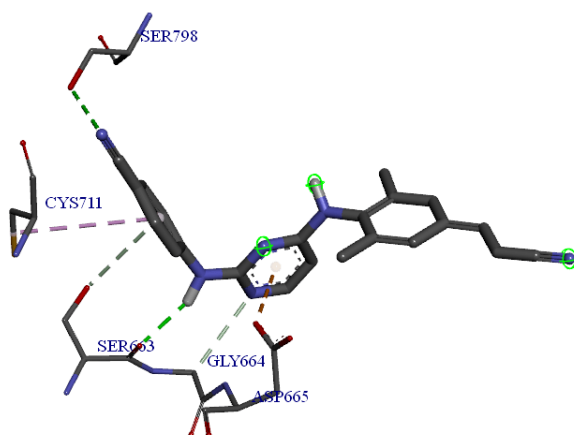
Fuente: Elaboración propia

#### 4.3.2 Análisis de interacciones de los modelos ZIKV-RPV

Se evaluaron las interacciones moleculares de tres modelos de acoplamiento entre el ligando y la proteína blanco del ZIKV, se utilizaron herramientas de visualización y análisis estructural en Discovery Studio. Las interacciones observadas incluyen puentes de hidrógeno, contactos hidrofóbicos, interacciones halógenas y contactos específicos con residuos clave del sitio activo.

En el Modelo 1, se identificaron interacciones predominantes con los residuos Ser798, Cys711 y Gly664, principalmente a través de puentes de hidrógeno. Adicionalmente, se observaron interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$  apilamiento entre el sistema aromático del ligando y residuos aromáticos del bolsillo de unión, lo que sugiere una contribución importante a la estabilidad del complejo. La presencia de átomos halogenados en el ligando permitió la formación de interacciones halógenas, lo cual puede incrementar la especificidad del reconocimiento molecular.

**Figura 14.** Modelo de unión 1 entre ZIKV y RPV

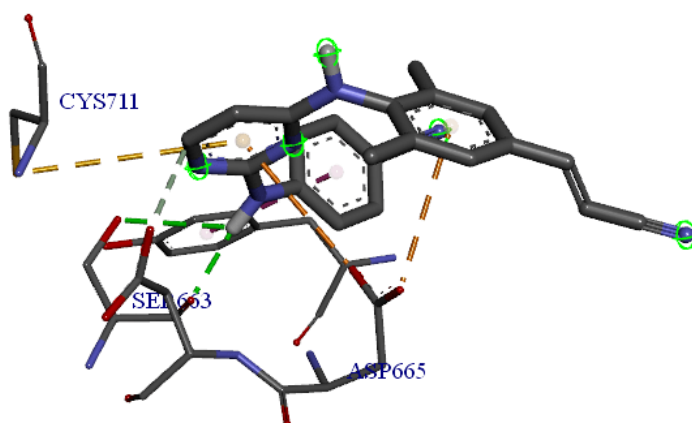


Fuente: Elaboración propia

El Modelo 2 presentó una red de interacciones más densa y diversa, que incluyó puentes de hidrógeno con Ser663, Cys711 y Gly664, así como interacciones hidrofóbicas con residuos alifáticos del entorno (probablemente Leu, Val o Ile). También se identificaron interacciones  $\pi$ -sulfur, particularmente con el residuo cys711, lo que sugiere una afinidad mejorada por efectos de polarizabilidad y complementariedad electrónica. La distribución y

variedad de estas interacciones apuntan a una conformación particularmente estable del complejo ligando-receptor.

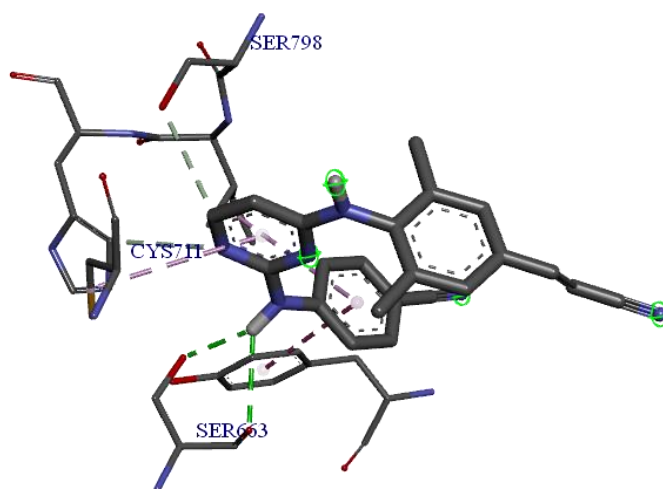
**Figura 15.** Modelo de unión 2 entre ZIKV y RPV



Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, el Modelo 3 mostró un patrón de interacción centrado en puentes de hidrógeno con los mismos residuos clave que en los modelos anteriores, y una interacción electrostática atractiva con Cys711, posiblemente entre un grupo electronegativo del ligando y el átomo de azufre del residuo. Aunque en este caso se observaron menos interacciones hidrofóbicas, la orientación del ligando dentro del sitio activo sugiere una buena complementariedad estérica y espacial.

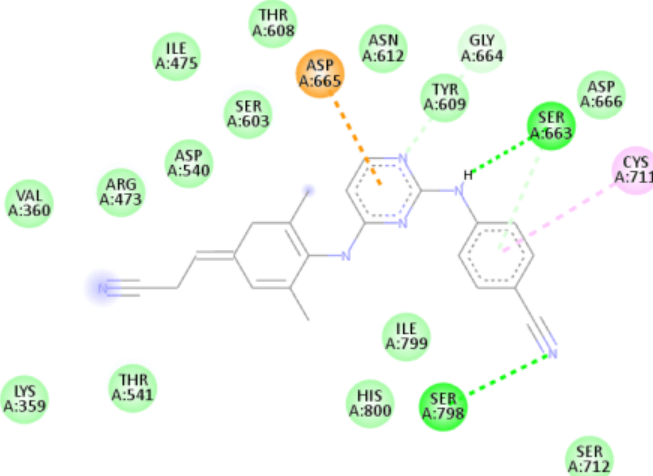
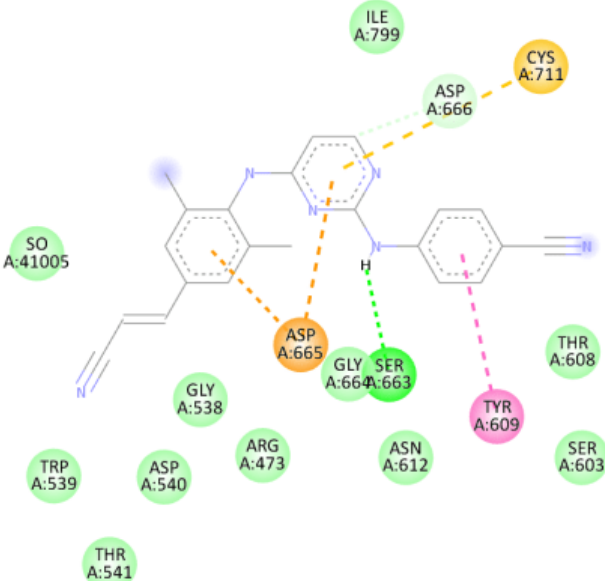
**Figura 16.** Modelo de unión 3 entre ZIKV y RPV



Fuente: Elaboración propia

En conjunto, los tres modelos mostraron una consistencia significativa en la localización del sitio de unión, involucrando de forma reiterada los residuos Ser663, Cys711 y Gly664. Sin embargo, el modelo 2 destaca por presentar la mayor cantidad y diversidad de interacciones no covalentes, lo que sugiere una posible mayor afinidad del ligando hacia el blanco viral en esta conformación específica.

**Tabla 12.** Diagramas 2D de las interacciones receptor-ligando entre ZIKV y RPV

Modelo	Diagrama
1	
2	

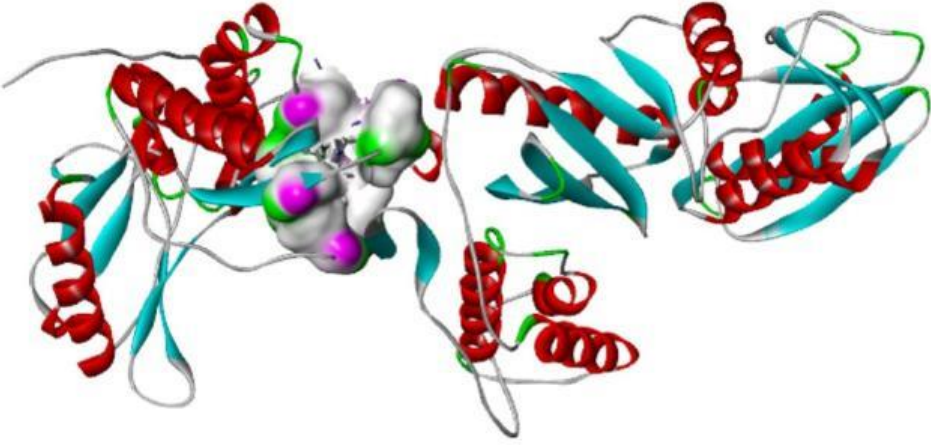
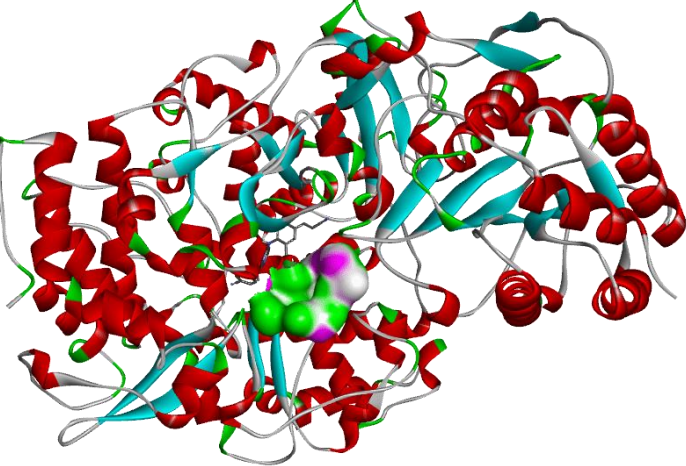
Modelo	Diagrama
3	
Leyenda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puentes de hidrógeno Representados con líneas verdes discontinuas. Indican interacciones dirigidas entre un átomo donador y un aceptor de hidrógeno. Son clave para la especificidad y estabilidad del complejo ligando–receptor.</li> <li>• Interacciones hidrofóbicas Indicadas con líneas naranjas discontinuas. Corresponden a contactos entre grupos apolares del ligando y residuos alifáticos o aromáticos de la proteína. Contribuyen significativamente a la afinidad de unión.</li> <li>• Interacciones electrostáticas atractivas Representadas con líneas púrpura discontinuas. Se dan entre grupos de carga opuesta, como amonios (positivos) y carboxilatos (negativos). Aportan fuerza de unión adicional mediante atracción iónica.</li> <li>• Interacciones <math>\pi</math>–<math>\pi</math> stacking y <math>\pi</math>–cation Mostradas con líneas rosadas (punteadas o continuas). Ocurren entre anillos aromáticos o entre un anillo y un grupo cargado positivamente. Estabilizan el ligando en el sitio activo a través de interacciones de tipo orbital.</li> </ul>

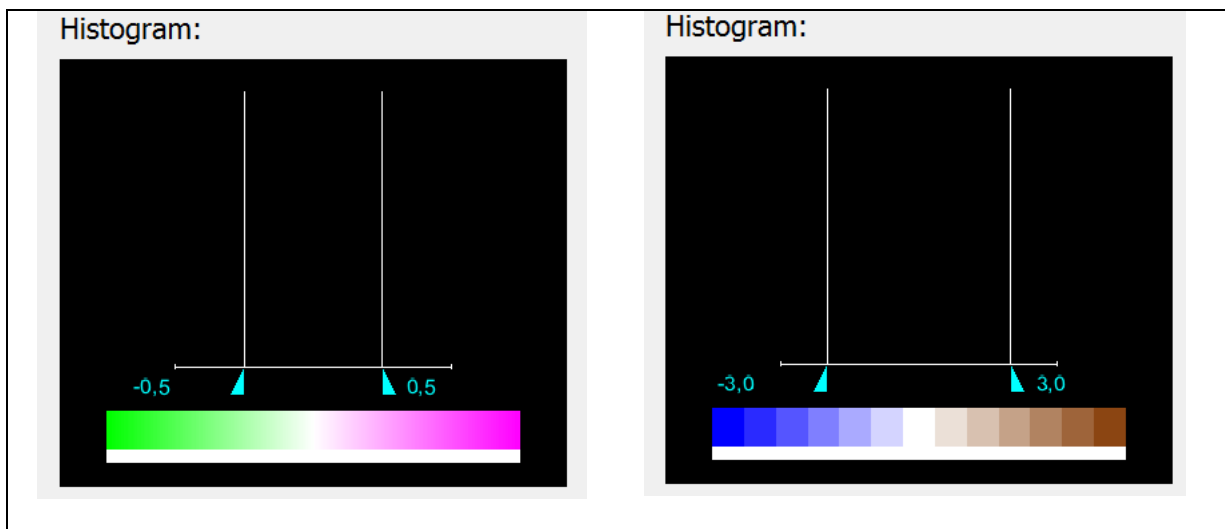
Fuente: Elaboración propia

### 4.3.3 Análisis de los sitios de unión en las proteínas diana

La caracterización estructural de los sitios activos de proteínas virales es fundamental para comprender su modo de acción y diseñar inhibidores efectivos. En este análisis, se estudiaron dos proteínas virales: una del VIH y otra del ZIKV. A través de representaciones tridimensionales y mapas de propiedades moleculares, se evaluaron las interacciones potenciales que estos sitios activos pueden establecer con ligandos.

**Tabla 13.** Polaridades de los sitios activos

Proteína	Sitio activo
VIH RT	
ZIKV NS5	
Histogramas	
Polar	Hidrofóbico

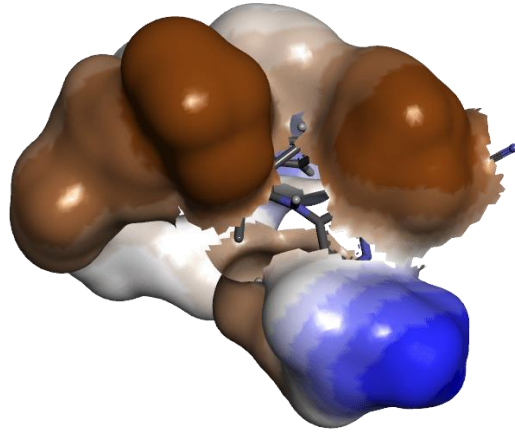


Fuente: Elaboración propia

La estructura de la proteína del VIH (Tabla 13) analizada muestra una disposición compleja de hélices alfa (en rojo), láminas beta (en cian) y regiones desordenadas (en gris), en cuyo centro se encuentra un ligando pequeño representado mediante una superficie molecular coloreada. Este sitio activo fue examinado desde dos perspectivas: la hidrofobicidad y la polaridad.

Desde el punto de vista hidrofóbico (Figura 17), el análisis indica la presencia de regiones marcadamente marrones en la superficie del sitio activo, lo cual evidencia zonas altamente hidrofóbicas. Estas áreas están en contacto directo con el ligando, lo que sugiere que la unión entre ambos está mediada, en gran parte, por interacciones no polares, como apilamiento aromático o fuerzas de Van der Waals. Estas interacciones suelen ser responsables de una fuerte afinidad del ligando con el sitio activo, aunque no necesariamente de su especificidad.<sup>71</sup>

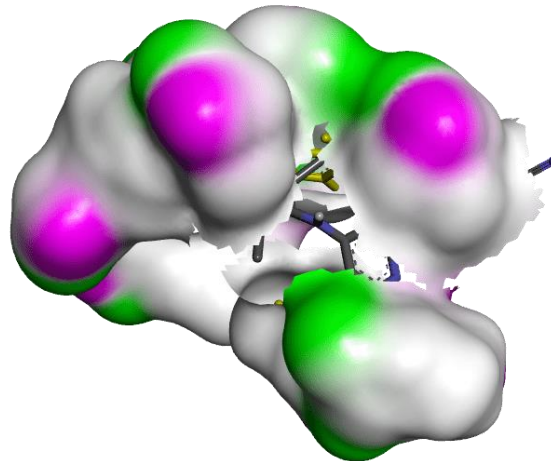
**Figura 17.** Sitio de unión del VIH (vista hidrofóbica)



Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, la visualización desde el enfoque polar (Figura 18) revela la coexistencia de regiones donadoras (verde) yceptoras (magenta) de puentes de hidrógeno. Estas zonas indican que también existen interacciones específicas entre el ligando y aminoácidos polares del sitio activo, lo cual refuerza la idea de que este sitio no sólo permite una unión fuerte, sino también altamente específica<sup>71</sup>. En conjunto, se puede concluir que el sitio activo de esta proteína del VIH tiene una naturaleza mixta, donde las interacciones hidrofóbicas predominan, pero están complementadas por contactos polares estratégicos, una combinación ideal para el diseño racional de inhibidores antivirales.

**Figura 18.** *Sitio de unión del VIH (vista polar)*



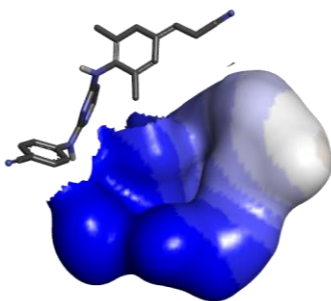
Fuente: Elaboración propia

La segunda proteína analizada pertenece al ZIKV. Su estructura (Tabla 13) también exhibe elementos típicos de una proteína enzimática viral, con un ligando ubicado en el

centro del sitio activo. El análisis hidrofóbico del sitio (Figura 19) muestra una superficie predominantemente azul, lo cual indica un carácter mayormente hidrofílico. Esto contrasta con la proteína del VIH, donde las zonas hidrofóbicas eran más marcadas.

El ligando, en este caso, evita en su mayoría regiones marrones (hidrofóbicas), lo que sugiere que las interacciones hidrofóbicas son mínimas o poco relevantes en esta unión. Esto es indicativo de un entorno químico más polar, que puede ser más selectivo, pero a menudo menos estable en términos de energía de unión si no se aprovechan adecuadamente los contactos polares.<sup>71</sup>

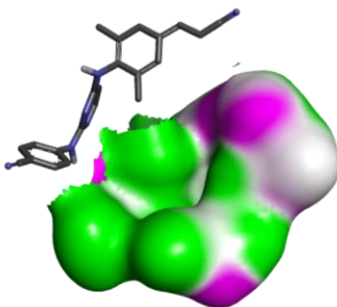
**Figura 19.** Sitio de unión del ZIKV (vista hidrofóbica)



Fuente: Elaboración propia

Al observar la superficie polar (Figura 20), se revela un patrón complejo de zonas donadoras yceptoras de puentes de hidrógeno, evidenciado por las manchas verdes y magentas sobre la superficie de contacto. Esto sugiere que el mecanismo dominante de reconocimiento molecular en el sitio activo del ZIKV es a través de puentes de hidrógeno.<sup>71</sup> La disposición geométrica de estas zonas permite al ligando establecer múltiples contactos específicos, lo que podría ser aprovechado para optimizar la selectividad de los fármacos diseñados contra esta proteína.

**Figura 20.** Sitio de unión del ZIKV (vista polar)



Fuente: Elaboración propia

Estas interacciones, aunque menos predominantes que las hidrofóbicas, pueden jugar un papel importante en la orientación del ligando y la especificidad del reconocimiento molecular. En conjunto, los datos visuales y el análisis fisicoquímico sugieren que el sitio activo de esta proteína del ZIKV está evolutivamente configurada para favorecer la unión de compuestos hidrofóbicos, mientras que pequeñas zonas polares estabilizan y especifican el ligando.

Este perfil hace de esta proteína un blanco atractivo para el diseño racional de fármacos antivirales que imiten estas propiedades, lo que permite una interacción estable sin interferir en funciones esenciales del hospedador, al mismo tiempo que abre la puerta al desarrollo de inhibidores selectivos y efectivos.

#### **4.4. Análisis de propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de RPV**

Como ya se estableció con anterioridad, la RPV es un fármaco indicado para tratar el VIH, por lo que lo se puede tomar de referencia para valorar el alcance del fármaco en el cuerpo. Este virus no se limita a una única localización anatómica, sino que infecta principalmente células del sistema inmunológico, en particular los linfocitos T CD4+. Estas células se encuentran distribuidas en diversos compartimentos del organismo, incluyendo los ganglios linfáticos, el tejido linfoide asociado a mucosas (especialmente en el tracto gastrointestinal), la sangre periférica, el bazo y, en fases avanzadas de la infección, el cerebro. La presencia del virus en estos sitios establece reservorios virales que complican su erradicación completa.

Con respecto a la RPV, se identificaron varias propiedades farmacológicas que favorecen su llegada a dichos compartimentos. Se trata de un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) con alta lipofilia, lo que le permite atravesar membranas celulares con facilidad y alcanzar los linfocitos infectados. Además, presenta buena biodisponibilidad oral, especialmente cuando se administra con alimentos, y una amplia distribución tisular, lo que le permite llegar a sitios de replicación viral en tejidos linfoides, mucosas y sangre.<sup>46</sup>

Aunque su penetración en el sistema nervioso central es limitada, puede alcanzar concentraciones terapéuticas en sangre y tejidos periféricos. También muestra una alta afinidad por proteínas plasmáticas, lo que se traduce en una vida media prolongada de aproximadamente 50 horas. Finalmente, su estructura molecular flexible le permite unirse eficazmente al sitio hidrofóbico de la transcriptasa inversa, incluso en presencia de ciertas mutaciones.<sup>46</sup>

El ZIKV, a diferencia del VIH, presenta un tropismo específico hacia ciertos tejidos, a pesar de ser también un virus ARN. Se identificó que el ZIKV se aloja principalmente en el sistema nervioso central (SNC), donde puede atravesar la barrera hematoencefálica y causar neuropatías, incluyendo el SGB y microcefalia en fetos.

Además, se detectó la presencia viral en el sistema reproductor, incluyendo semen, vagina, testículos y próstata, lo cual persiste semanas después de la infección aguda, esto sugiere la existencia de reservorios virales en estos tejidos. El virus también puede atravesar la barrera placentaria, infectando tejidos fetales en desarrollo, particularmente el cerebro fetal. Finalmente, como virus sistémico, circula en sangre e infecta células inmunes como monocitos, macrófagos y células dendríticas en tejidos periféricos.

En cuanto a la RPV, aunque fue desarrollada como un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa para el VIH, sus propiedades farmacocinéticas y estructurales pueden favorecer su acceso a los sitios anatómicos donde se encuentra el ZIKV. Destacan su alta lipofilia, que facilita la difusión pasiva a través de membranas celulares y la acumulación en tejidos con barreras biológicas como el SNC y el aparato reproductor. Además, presenta una

buena distribución tisular, con capacidad para alcanzar tejidos genitales y posiblemente tejido cerebral, aunque en este último su concentración es menor que en plasma.

Su vida media prolongada, cercana a 50 horas, favorece el mantenimiento de concentraciones terapéuticas prolongadas en reservorios virales como testículos, sistema nervioso o placenta. Por último, su baja afinidad por transportadores de eflujo como la P-glicoproteína puede facilitar su acceso al SNC, especialmente en condiciones donde la barrera hematoencefálica está comprometida por inflamación viral.

En conjunto, este análisis sugiere que la RPV podría alcanzar los sitios anatómicos donde el ZIKV se aloja y ejercer un posible efecto antiviral, especialmente considerando la afinidad observada por la proteína viral NS5 en los modelos *in silico* elaborados y analizados en las secciones anteriores. Estas propiedades respaldan la justificación para evaluar su potencial en ensayos de reposicionamiento farmacológico contra el ZIKV.

## CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## 5.1. Conclusiones

La presente investigación permitió evaluar, mediante modelos *in silico*, el potencial de la RPV como candidato para el reposicionamiento farmacológico contra el ZIKV. A través del análisis estructural de la proteína NS5 y la simulación de interacciones moleculares, se evidenció una posible afinidad entre este fármaco, originalmente desarrollado para tratar el VIH, y el dominio ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) del ZIKV, lo que representa una oportunidad para su reorientación terapéutica.

Los resultados sugieren que la RPV posee características farmacocinéticas y fisicoquímicas favorables, como su alta lipofilia, buena distribución tisular y prolongada vida media, que podrían permitirle alcanzar sitios anatómicos donde el ZIKV establece sus reservorios, al tiempo que incluye el sistema nervioso central, el sistema reproductor y la placenta. Estas propiedades respaldan su posible utilidad como agente antiviral en contextos clínicos donde el tratamiento específico para el ZIKV aún no está disponible.

Asimismo, se destaca que el uso de modelos computacionales de anclaje molecular constituye una herramienta eficiente, económica y segura para la evaluación preliminar de candidatos terapéuticos. Esta metodología permite acortar tiempos de investigación y reducir el uso de recursos experimentales, lo que facilita la identificación de moléculas con potencial antiviral, como se evidenció en este estudio con la RPV.

En síntesis, aunque los resultados obtenidos son prometedores, se requiere la validación experimental mediante estudios *in vitro* e *in vivo* para confirmar la eficacia de la RPV contra el ZIKV. No obstante, este trabajo constituye un aporte significativo en el campo del reposicionamiento de fármacos y refuerza el valor del enfoque *in silico* en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas frente a enfermedades virales emergentes.

## 5.2. Recomendaciones

1. Los resultados obtenidos mediante modelado *in silico* sugieren un posible efecto antiviral de la RPV contra el ZIKV; sin embargo, es indispensable validar estas predicciones en futuras investigaciones mediante estudios experimentales en cultivos celulares y modelos animales, que confirmen su eficacia y seguridad en un contexto biológico real.
2. Dado el tropismo del ZIKV por la placenta y el tejido fetal, se recomienda realizar estudios específicos que analicen el perfil de seguridad de la RPV durante el embarazo, incluyendo su teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo fetal, para considerar su uso en poblaciones vulnerables.
3. Aunque la presente investigación se centró en la proteína NS5, futuras investigaciones podrían evaluar la interacción de la RPV con otras dianas del ZIKV, como NS3 o E (proteína de envoltura), de modo que se amplían las posibilidades terapéuticas del fármaco.
4. A partir de los resultados obtenidos en el modelado molecular, se recomienda desarrollar análogos estructurales de la RPV mediante técnicas de química computacional, como *scaffold-hopping* o modificación de grupos funcionales, preferiblemente grupos polares. El objetivo sería optimizar la interacción con residuos clave del sitio activo de la proteína NS5 del ZIKV, lo que incrementa la afinidad y especificidad del ligando. Este enfoque permitiría conservar el núcleo farmacológicamente activo del compuesto original, de manera que mejora su eficacia antiviral sin comprometer su perfil farmacocinético favorable.
5. Para una comprensión más profunda de la estabilidad del complejo fármaco-proteína, se recomienda complementar los análisis de anclaje molecular con simulaciones de dinámica molecular y cálculos de energía libre, que aporten mayor precisión a los resultados obtenidos.

## CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 6.1. Referencias

1. Xie X, Shi PY. Repurposing an HIV Drug for Zika Virus Therapy. *Molecular Therapy* [Internet]. 2019;27(12):2064–6. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6904818/>
2. Rosa SGV, Fierro IM, Santos WC. Repositioning and investigational drugs for Zika virus infection treatment: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* [Internet]. el 1 de noviembre de 2020;30(11):847–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32842803/>
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Cumulative Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas, 2015-2017*. [Internet]. Washington, D.C; OPS; 2017 dic. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-dec-21-phe-ZIKV-cases.pdf>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. 2025. Treatment and Prevention of Zika Virus Disease.
5. Hua Y, Dai X, Xu Y, Xing G, Liu H, Lu T, et al. Drug repositioning: Progress and challenges in drug discovery for various diseases. *Eur J Med Chem* [Internet]. abril de 2022 [citado el 18 de julio de 2025];234:114239. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35290843/>
6. Tobinick EL. The value of drug repositioning in the current pharmaceutical market. *Drug News Perspect* [Internet]. 2009;22(1):119. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19330170/>
7. Bellera CL, Di Ianni ME, Sbaraglini ML, Castro EA, Blanch LEB, Talevi A. Knowledge-based drug repurposing: a rational approach towards the identification of novel medical applications of known drugs. *Frontiers in Computational Chemistry*: Vol. 1 Sharjah: Bentham Science Publishers; 2015. p. 44–81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9781608058655500022>
8. Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Zika: la epidemia desconocida y la rápida respuesta de la OPS*. [Internet]. Washington, D.C; OPS; 2022 oct. Disponible en: <https://www.paho.org/es/historias/zika-epidemia-desconocida-rapida-respuesta-ops>

9. Joi P. *Zika hasn't disappeared – here's why it should stay on our radar* [Internet]. Gavi, the Vaccine Alliance; 2023. Disponible en: <https://www.gavi.org/vaccineswork/zika-hasnt-disappeared-heres-why-it-should-stay-our-radar#:~:text=across%20the%20country,-,Now%2C%20scientists%20have%20found%20major%20clues%20of%20how%20Zika%20virus,is%20to%20find%20a%20vaccine>
10. Quanquin N, Wang L, Cheng G. Potential for treatment and a Zika virus vaccine. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(1):114–21.
11. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *The Lancet* [Internet]. 2016 enero;387(10015):228. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26775125/>
12. Bernatchez JA, Tran LT, Li J, Luan Y, Siqueira-Neto JL, Li R. Drugs for the Treatment of Zika Virus Infection. *J Med Chem* [Internet]. 2020 23 de enero;63(2):470–89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549836/>
13. Lee BY, Alfaro-Murillo JA, Parpia AS, Asti L, Wedlock PT, Hotez PJ, et al. The potential economic burden of Zika in the continental United States. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 abril 27;11(4):e0005531. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448488/>
14. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. *Evaluación del impacto socioeconómico del virus del Zika en América Latina y el Caribe* [Internet]. 2017 abr. Disponible en: <https://www.isglobal.org/documents/10179/5808947/Informe+Impacto+Socio-Economico+Zika+ES.pdf/90c517e0-5b76-44f4-ae2a-bd55e8031f3e?t=1495446992000>
15. Ministerio de Salud Pública de Costa Rica. *Protocolo de vigilancia de microcefalia y síndrome congénito asociado a virus del Zika en Costa Rica* [Internet]. 2023. Disponible en: [https://www.inciensa.sa.cr/wp-content/uploads/simple-file-list/Unidad-Enfermedades-Congenitas/Protocolo-vigilancia-microcefalia-y-zika-congenito-en-Costa-Rica\\_-V4-2023.pdf](https://www.inciensa.sa.cr/wp-content/uploads/simple-file-list/Unidad-Enfermedades-Congenitas/Protocolo-vigilancia-microcefalia-y-zika-congenito-en-Costa-Rica_-V4-2023.pdf)

16. Wang B, Tan XF, Thurmond S, Zhang ZM, Lin A, Hai R, et al. The structure of Zika virus NS5 reveals a conserved domain conformation. *Nat Commun* [Internet]. 2007 marzo 27;8(1):14763. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29423529/>
17. Bengoa JA, McCoy CB, Foley BT, Puri S, Mendez AJ, Shapshak P. Zika Virus and HIV/AIDS. En: *Global Virology II - HIV and NeuroAIDS* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017. p. 731–50. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7122085/>
18. Sariyer IK, Gordon J, Burdo TH, Wollebo HS, Gianti E, Donadoni M, et al. Suppression of Zika Virus Infection in the Brain by the Antiretroviral Drug Rilpivirine. *Molecular Therapy* [Internet]. 2019;27(12):2067–79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31653397/>
19. Cruz Dyachkov C. *Identificación de un inhibidor de la proteasa NS3/NS2B en productos naturales descritos en la biodiversidad costarricense por técnicas de modelaje molecular para el diseño de un potencial prototipo de fármaco para el tratamiento del virus del dengue* [Tesis de licenciatura]. [San José, Costa Rica]: Universidad Internacional de las Américas; 2015.
20. García-Barrantes PM, Lamoureux G V., Pérez AL, García-Sánchez RN, Martínez AR, San Feliciano A. Synthesis and biological evaluation of novel ferrocene–naphthoquinones as antiplasmodial agents. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2013;70:548–57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523413006521>
21. El Bairi K, Trapani D, Petrillo A, Le Page C, Zbakh H, Daniele B, et al. Repurposing anticancer drugs for the management of COVID-19. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020;141:40–61. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7508523/>
22. Kutkat O, Moatasim Y, Al-Karmalawy AA, Abulkhair HS, Gomaa MR, El-Taweel AN, et al. Robust antiviral activity of commonly prescribed antidepressants against emerging coronaviruses: in vitro and *in silico* drug repurposing studies. *Sci Rep* [Internet]. 2022 julio 18;12(1):12920. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-17082-6>

23. Lam HYI, Guan JS, Mu Y. *In Silico* Repurposed Drugs against Monkeypox Virus. *Molecules* [Internet]. 2022 agosto 18;27(16):5277. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/16/5277>
24. González Sierra L. *Identificación de inhibidores de la replicación de DENV-2 mediante acoplamiento molecular de fármacos aprobados por la FDA, dirigidos contra la proteasa NS3* [Tesis de maestría]. [Ciudad de México, México]: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional; 2021. Disponible en: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/3618/SSIT0016671.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
25. Gahlawat A, Kumar N, Kumar R, Sandhu H, Singh IP, Singh S, et al. Structure-Based Virtual Screening to Discover Potential Lead Molecules for the SARS-CoV-2 Main Protease. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2020 diciembre 28;60(12):5781–93. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.0c00546>
26. Zhou G, Rusnac DV, Park H, Canzani D, Nguyen HM, Stewart L, et al. An artificial intelligence accelerated virtual screening platform for drug discovery. *Nat Commun* [Internet]. 2024 septiembre 5;15(1):7761. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-52061-7>
27. Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, Groundwater PW, Hibbs DE, Lai F. A Guide to *In Silico* Drug Design. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022 diciembre 23;15(1):49. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9867171/>
28. Floresta G, Catalani V, Abbate V. Evidence-based successful example of a structure-based approach for the prediction of designer fentanyl-like molecules. *Emerging Trends in Drugs, Addictions, and Health* [Internet]. 2024 diciembre;4:100143. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667118224000023>
29. Menacer R, Bouchekioua S, Meliani S, Belattar N. New combined Inverse-QSAR and molecular docking method for scaffold-based drug discovery. *Comput Biol Med* [Internet]. 2024 septiembre;180:108992. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39128176/>

30. Islam KMT, Mahmud S. In-silico exploring pathway and mechanism-based therapeutics for allergic rhinitis: Network pharmacology, molecular docking, ADMET, quantum chemistry and machine learning based QSAR approaches. *Comput Biol Med* [Internet]. 2025 marzo;187:109754. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010482525001040>
31. Zhen Feng K. *Actividad citotóxica in vitro del compuesto activo Ácido pentadecanoico, extraído de la esponja marina Xestospongia testudinaria, sobre células de cáncer de mama MCF-7 y su examinación in silico, desde septiembre de 2024 a abril de 2025* [Tesis de licenciatura en Farmacia]. Universidad Internacional de las Américas; 2025.
32. Hernandez Murillo MC. *Análisis del modelado in silico, basado en la relación estructura - actividad como estrategia para la predicción de la actividad biológica de análogos de curcumina para el tratamiento de la enfermedad de alzheimer, en el período de mayo a diciembre del 2024* [Tesis de licenciatura en Farmacia]. Universidad Internacional de las Américas; 2024.
33. Peña Castro V. *Análisis de la influencia de las variantes alélicas del Gen CYP2C9 sobre el metabolismo de la Warfarina para el establecimiento de una terapia personalizada en pacientes de 65 a 90 años anticoagulados en un periodo de mayo a diciembre del 2024* [Tesis de licenciatura en Farmacia]. Universidad Internacional de las Américas; 2024.
34. León-Mayorga Y, Baldassarri-Ortego LF, Nellen-Hummel H, Halabe-Cherem J. Zika: un problema de salud pública. *Atención Familiar* [Internet]. 2017;24(3):131–5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1405887117300433>
35. Alberto Vazquez. *INVDES*. 2017. El virus Zika puede contagiarse entre los monos por vía oral. Disponible en: <https://invdes.com.mx/salud/virus-zika-puede-contagiarse-los-monos-via-oral/>
36. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, Dama MF, Zhou M, Huang Y, et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology* [Internet]. 2020 abril;543:34–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056845/>

37. BBC Mundo. Cómo el virus zika se volvió tan peligroso cuando llegó a América Latina. *BBC Mundo* [Internet]. 2016 enero 17; Disponible en: [https://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/01/160126\\_zika\\_virus\\_mutacion\\_america\\_africa\\_asia\\_men](https://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/01/160126_zika_virus_mutacion_america_africa_asia_men)
38. Scotto G, Massa S, Spirito F, Fazio V. Congenital Zika Virus Syndrome: Microcephaly and Orofacial Anomalies. *Life* [Internet]. 2023 diciembre 28;14(1):55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38255670/>
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ciclo de vida de los mosquitos Aedes. *CDC* [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mosquitoes/es/about-mosquito-bites/ciclo-de-vida-de-los-mosquitos-aedes.html>
40. Lee I, Bos S, Li G, Wang S, Gadea G, Desprès P, et al. Probing Molecular Insights into Zika Virus–Host Interactions. *Viruses* [Internet]. 2018 mayo 2;10(5):233. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5977226/>
41. AskScientific. Zika virus life cycle and pathogenicity in humans. *AskScientific* [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.askscientific.com/zika-virus-life-cycle-pathogenicity-humans/4/>
42. Wang B, Thurmond S, Hai R, Song J. Structure and function of Zika virus NS5 protein: perspectives for drug design. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. el 8 de mayo de 2018;75(10):1723–36. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5911220/>
43. Zhao B, Yi G, Du F, Chuang YC, Vaughan RC, Sankaran B, et al. Structure and function of the Zika virus full-length NS5 protein. *Nat Commun* [Internet]. el 27 de marzo de 2017;8(1):14762. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms14762>
44. Giraldo MI, Gonzalez-Orozco M, Rajsbaum R. Pathogenesis of Zika Virus Infection. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* [Internet]. el 24 de enero de 2023;18(1):181–203. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10893765/>

45. Organización Mundial de la Salud. Virus de Zika. *Organización Mundial de la Salud* [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>
46. Portilla J, Estrada V. Mecanismo de acción y farmacocinética de rilpivirina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013 [citado el 18 de julio de 2025];31:2–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-mecanismo-accion-farmacocinetica-rilpivirina-S0213005X13701368>
47. Singh AK, Das K. Insights into HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Inhibition and Drug Resistance from Thirty Years of Structural Studies. *Viruses*. 2022;14(5):1027.
48. Lansdon EB, Brendza KM, Hung M, Wang R, Mukund S, Jin D, et al. Crystal Structures of HIV-1 Reverse Transcriptase with Etravirine (TMC125) and Rilpivirine (TMC278): Implications for Drug Design. *J Med Chem*. 2010;53(10):4295–9.
49. Vademecum.es. Rilpivirina (J05AG05). *Vademecum.es*. 2025 [Internet]. Disponible en: <https://www.vademecum.es>
50. DrugBank. Rilpivirine. *DrugBank*. [Internet]. 2025. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08864>
51. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6451164, Rilpivirine. *PubChem* [Internet]. 2025. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rilpivirine>
52. Smith SJ, Pauly GT, Akram A, Melody K, Rai G, Maloney DJ, et al. Rilpivirine analogs potently inhibit drug-resistant HIV-1 mutants. *Retrovirology*. 2016;13(1):11.
53. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):41–58.
54. Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *J Pharm Pharmacol*. 2020;72(9):1145–51.
55. Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2011;7(2):146–57.

56. Walters WP, Murcko MA. Prediction of 'drug-likeness'. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(3):255–71.
57. Reddy AS, Pati SP, Kumar PP, Pradeep HN, Sastry GN. Virtual Screening in Drug Discovery - A Computational Perspective. *Curr Protein Pept Sci.* 2007;8(4):329–51.
58. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(11):935–49.
59. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 2010;31(2):455–61.
60. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings IPII of original article: S0169-409X(96)00423-1. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2001;46(1–3):3–26.
61. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J Med Chem.* 2002;45(12):2615–23.
62. Ivanović V, Rančić M, Arsić B, Pavlović A. Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Popular Scientific Article.* 2023;3.
63. Hernández Sampieri R, Baptista Lucio M del P, Fernández Collado C. *Metodología de la investigación.* 6.<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill; 2014.
64. Silvestrini Ruiz M, Vargas Jorge J, de Fuentes D. Fuentes de información primarias, secundarias y terciarias. 2008.
65. Chang R, Goldsby K. Química. 12a ed. McGraw-HILL; 2016.
66. Chemaxon. *Drug Discovery Filtering* [Internet]. 2023 [citado el 11 de julio de 2025]. Disponible en: [https://docs.chemaxon.com/display/docs/jchem-for-office\\_drug-discovery-filtering.md](https://docs.chemaxon.com/display/docs/jchem-for-office_drug-discovery-filtering.md)
67. Smith M, March J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure.* 6.<sup>a</sup> ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2007.

68. Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. Gold V, McNaught A, editores. Research Triangle Park, NC: International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC); 2025.
69. Kuroda DG, Das K, Bauman JD, Challa JR, Patel D, Troxler T, et al. Crystal structure of HIV-1 reverse transcriptase (RT) in complex with Rilpivirine (TMC278, Edurant), a non-nucleoside rt-inhibiting drug [Internet]. Worldwide Protein Data Bank. 2013. Disponible en: <https://www.rcsb.org/structure/4G1Q>
70. Šebera J, Dubankova A, Sychrovský V, Ruzek D, Boura E, Nencka R. The structural model of Zika virus RNA-dependent RNA polymerase in complex with RNA for rational design of novel nucleotide inhibitors. *Sci Rep*. 2018;8(1):11132.
71. Silverman R, Holladay M. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* [Internet]. Elsevier; 2014. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780123820303/the-organic-chemistry-of-drug-design-and-drug-action>