



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO EL HOMBRE Y SU AMBIENTE

LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

PARA OBTENER EL GRADO DE

LICENCIADO(A) EN BIOLOGÍA

**“Reposicionamiento de antibióticos en el tratamiento de
infecciones virales”**

QUE PRESENTA EL ALUMNO (A):

JAIR ISIDORO BRACHO GALLARDO

MATRICULA

2153063651

ASESORES

Dr. Jaime Amadeo Bustos Martínez

Laboratorio de Microbiología y Biología
Molecular

Depto. de Atención a la Salud

No. Eco. 8758

Dra. Aida Hamdan Partida

Laboratorio de Microbiología y Biología
Molecular

Depto. de Atención a la Salud

No. Eco. 26343

Ciudad de México, octubre de 2021

INDICE

INTRODUCCION	4
MARCO TEÓRICO	6
Clase de antibióticos	6
Mecanismos de acción de los antibióticos	7
Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana	8
Daño a la membrana celular	9
Inhibición de la síntesis de proteínas	11
Inhibición en el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	13
Antimicrobianos que bloquean mecanismos de resistencia	14
Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos	15
Características generales de los virus	17
Reposicionamiento de los antibióticos en infecciones virales	18
PROBLEMA	19
HIPOTESIS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS PARTICULARES	19
MATERIAL Y METODOS	20
RESULTADOS	20
Macrólidos (azitromicina y claritromicina)	20
Glicopéptido (teicoplanina)	26
Tetraciclinas (doxiciclina, eravaciclina)	28
Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, moxifloxacina y levofloxacina)	31
Aminoglucósidos	33
Cefalosporinas (cefuroxima)	34
DISCUSION	35
CONCLUSIÓN	36
REFERENCIAS	38

RESUMEN

La reutilización de fármacos, también conocida como reposicionamiento de fármacos, es un enfoque probado en el tiempo y en el descubrimiento de fármacos mediante el cual se están estableciendo nuevos usos médicos para fármacos ya conocidos. Los antibióticos se encuentran entre los agentes farmacológicos que se están investigando para detectar posibles actividades antivirales. Los antibióticos se utilizan para resolver infecciones bacterianas. En este trabajo, nuestro objetivo fue estudiar el reposicionamiento de los antibióticos en el tratamiento de infecciones virales. Esta revisión de literatura se realizó a partir de una búsqueda metódica en PubMed y Web of Science sobre los antibióticos utilizados en infecciones virales. El macrólido y específicamente la azitromicina es el antibiótico más utilizado en el tratamiento clínico de infecciones virales. Los otros antibióticos utilizados son teicoplanina, claritromicina, doxiciclina, tetraciclinas, levofloxacina, moxifloxacina, ciprofloxacina y cefuroxima. Dichos antibióticos se utilizan por sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antivirales. No se ha determinado los mecanismos antivirales precisos de la mayoría de estos antibióticos. Además, el uso de algunos de estos antibióticos contra la infección virales sigue siendo muy controvertido y no está ampliamente aceptado. El uso inapropiado e intensivo de los antibióticos podría empeorar la crisis de la resistencia a los antibióticos. Por ello se debe fortalecer los estudios sobre la reutilización de los antibióticos en infecciones virales y tratar de buscar vías que no perjudiquen la salud humana.

Palabras clave: reutilización de fármacos, antibióticos, replicación viral

INTRODUCCION

Los antibióticos son un elemento clave para combatir las enfermedades infecciosas causadas por bacterias y desde su aparición han permitido disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a diferentes patologías de forma muy significativa (Alvo et al., 2016). Los antibióticos se pueden clasificar en grupos, de acuerdo a su origen y composición química. Aunque cada antibiótico posee características propias en cuanto a su farmacología y espectro de acción microbiana, es necesario tener en cuenta su clasificación para tener una visión general respecto a su utilidad clínica, dentro de esta clasificación se encuentran los betalactámicos, glicopéptidos, macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos, quinolonas, entre otros (Nau et al., 2010).

A pesar de la gran variedad y contribución de los antibióticos, no han traspasado completamente la frontera para ser aplicados en las enfermedades infecciosas causadas por otros microorganismos, entre ellos los virus, debido en parte al hecho de que los estudios de bacterias y virus se han dividido durante mucho tiempo (Sharma et al., 2016). El tratamiento de las infecciones virales han resultado ser un reto, debido a que son una seria amenaza para los seres humanos en todo el mundo, porque existen muchos agentes virales causantes de infecciones, los cuales presentan de forma recurrente la ausencia de antivirales eficaces para su prevención, control y cura. Esto se ha ejemplificado sucesivamente en el siglo XXI por la escasez de terapias antivirales para el SARS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo), el MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio), el virus Chikungunya, el virus del Ébola y el virus del Zika (Bekerman, 2016) y recientemente la falta de antivirales contra el SARS-CoV-2.

En general, los caminos hacia terapias antivirales eficientes han sido mucho menos fructíferos que para las bacterias. Las características particulares del estilo de vida del virus, entre las que se encuentran la replicación intracelular, la asociación con la maquinaria celular, las altas tasas de replicación y mutación, la integración en el

DNA del hospedero y el acceso limitado del fármaco a los reservorios, pueden explicar esta diferencia (Churchill et al., 2015) . Si pensamos de manera más amplia, podemos observar que el descubrimiento de fármacos ha seguido diferentes rutas para bacterias y virus.

Sin embargo, diversos grupos de antibióticos, han sido puestos a prueba contra diferentes tipos de virus que causan enfermedades infecciosas severas, tal y como lo menciona Wang et al., 2016, ellos observaron que la teicoplanina, un glicopéptido semisintético utilizado en la clínica por su actividad contra bacterias Gram positivas, podría inhibir los virus pseudotipados con envoltura del Ébola. Detectaron que la teicoplanina inhibía significativamente la infección de células Vero por virus pseudotipados del Ébola. Al igual observaron que este fármaco era inactivo contra tres picornavirus, que son virus sin envoltura, y que no inhibió el virus pseudotipado del Ébola cuando se probó después de la adsorción viral a la superficie celular. En conjunto, estos datos sugirieron que la teicoplanina bloquea el paso de entrada viral.

Los estudios antes mencionados fueron solo los primeros pasos hacia un posible uso de los antibióticos en las infecciones virales, lo cual puede ser beneficiosos para el reposicionamiento de fármacos (Churchill et al., 2015). Este reposicionamiento de fármacos es una estrategia que consiste en encontrar nuevas utilidades para fármacos comercializados ya conocidos usados en diversos entornos clínicos. Estos hallazgos nos abren un nuevo campo en la lucha contra las infecciones virales. Destacan el hecho de que la investigación en bacteriología y virología a veces no debe separarse estrechamente y muestra que pueden compartirse, como se ha estado haciendo con los antibióticos (Colson y Raoult, 2016).

Por otro lado, también se deben considerar las limitaciones del reposicionamiento de medicamentos. Lo cual implica: a) desafíos técnicos y requisitos legales, como los derechos de propiedad intelectual, que podrían obstaculizar todo el proceso y a menudo, son difíciles de superar b) un problema grave en el desarrollo de microorganismos resistentes debido al consumo de un medicamento para una variedad de enfermedades c) eliminar el concepto de selectividad, es difícil identificar un fármaco que pueda curar o tratar dos enfermedades diferentes por sí

solo. Sin embargo, el reposicionamiento de medicamentos es solo una parte de la solución para el número cada vez mayor de nuevas enfermedades y su tratamiento. Además, es bastante difícil reemplazar la forma común de identificar nuevos candidatos a fármacos.(Pillaiyar et al., 2020). Es por ello que el objetivo de este trabajo es estudiar el reposicionamiento de los antibióticos en el tratamiento de infecciones virales, a través de una revisión bibliográfica tomando en cuenta la utilización de antibióticos en la inhibición de la replicación viral y estudiar los mecanismos mediante los cuales se realiza esta acción.

MARCO TEÓRICO

Clase de antibióticos

Dentro de la gran variedad que comprenden los medicamentos, se encuentran los antibióticos, compuestos que en pequeñas concentraciones del orden de $\mu\text{g/mL}$, son capaces de inhibir el crecimiento o producir la muerte de las bacterias (Alvo et al., 2016). Las bacterias son organismos microscópicos que existen como células aisladas o asociadas (Gajdács, 2019). Para la destrucción de las bacterias, los antibióticos ejercen su acción en algunas de las siguientes estructuras o funciones bacterianas: inhiben la síntesis de la pared celular, alteran la integridad de la membrana citoplasmática, inhiben metabolitos, bloquean la síntesis o las funciones de los ácidos nucleicos (actúan sobre la DNA girasa y RNA polimerasa) e impiden la síntesis proteica (inhibidores de las subunidades 30S, 50S del ribosoma y del tRNA) (Brugueras & García, 1998).

Los criterios de clasificación son diversos: según su estructura química, el espectro de actividad, el efecto antimicrobiano y el mecanismo de acción. Se agrupan en familias, con propiedades generales similares como aquellos que actúan sobre la pared celular (β -lactámicos, glucopéptidos), pueden afectar su síntesis (fosfomicina, cicloserina). Los principales derivados que afectan a la membrana citoplasmática son las polimixinas y la daptomicina. La síntesis proteica puede

bloquearse por una amplia variedad estructural de compuestos que afectan a algunas de las fases de este proceso: activación (mupirocina), iniciación (oxazolidinonas, aminoglucósidos), fijación del complejo aminoácido-tRNA al ribosoma (tetraciclinas, glicilciclinas) o elongación (anfencicolas, lincosamidas, macrólidos, cetolidos, estreptograminas o ácido fusídico). El metabolismo de los ácidos nucleicos puede verse afectado en la RNA polimerasa dependiente de DNA (rifamicinas) o en el proceso de enrollamiento/desenrollamiento del DNA (quinolonas); algunos compuestos afectan directamente al DNA (nitroimidazoles, nitrofuranos). El trimetoprim y las sulfamidas (con frecuencia usados en combinación) son los representantes de los antimicrobianos que bloquean las vías metabólicas de la bacteria. Algunos compuestos, aun siendo incapaces de inhibir o matar las bacterias, pueden bloquear sus mecanismos de resistencia, por lo que usados en combinación con otros antimicrobianos potencian la acción de estos últimos; de este grupo de sustancias solo se emplean en clínica algunos inhibidores de β -lactamasas (ácido clavulánico) (Cuadro1) (Calvo y Martínez-Martínez, 2009).

Otra de las características importantes sobre su clasificación es su efecto antimicrobiano, divididos en bacteriostáticos y bactericidas. Los bacteriostáticos bloquean el desarrollo y la multiplicación de las bacterias, pero no las lisan, por lo que, al retirar el antibiótico, su efecto es reversible. Éste es el caso de las sulfamidas, trimetoprim, cloranfenicol, macrólidos y lincosamidas. En comparación con los bactericidas provocan la muerte bacteriana y, por consiguiente, el proceso es irreversible, comprenden los siguientes: β -lactámicos, aminoglucósidos, fosfomicina, nitrofurantoínas, polipéptidos glucopeptidos, quinolinas, rifampicina y vancomicina (Martínez-Martínez, 2008).

Mecanismos de acción de los antibióticos

Desde el punto de vista molecular, los antimicrobianos de uso clínico ejercen su acción en algunas de las siguientes estructuras o funciones bacterianas: inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, alterando la integridad de la membrana citoplasmática, impidiendo la síntesis proteica o bloqueando la síntesis o las funciones de ácidos nucleicos. Hay también otros antimicrobianos cuya función es

proteger las enzimas hidrolíticas bacterianas, como es el caso de los inhibidores de β -lactamasas (García et al., 2010).

Antimicrobianos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana

La síntesis de la pared celular se desarrolla en tres etapas, sobre cada una de las cuales pueden actuar diferentes compuestos: la etapa citoplasmática, donde se sintetizan los precursores del peptidoglucano; el transporte a través de la membrana citoplasmática y la organización final de la estructura del peptidoglucano, que se desarrolla en la parte más externa de la pared (Calvo & Martínez-Martínez, 2009). La pared celular es una estructura de polisacárido esencial que rodea a la mayoría de las células bacterianas y protege su membrana citoplasmática de la rotura osmótica. Está construida a partir del polímero peptidoglucano (PG), que consta de cadenas de glucanos con péptidos unidos que se utilizan para reticular peptidoglucanos adyacentes para formar una estructura de matriz (Minasyan, 2019).

La inhibición de la síntesis de la pared bacteriana tiene habitualmente un efecto bactericida. En la primera etapa se forma el UDP-N-acetilmuramil-pentapéptido en el citoplasma bacteriano. En la segunda etapa, se polimerizan el UDP-N-acetilmuramil-pentapéptido y la N-acetilglucosamina que son transportados a través de la membrana citoplasmática y se unen al punto de crecimiento de la pared bacteriana. Por último, las cadenas de peptidoglucano, una vez fuera de la célula, quedan entrelazadas transversalmente y dan lugar a la formación de un polímero tridimensional, esta etapa, también conocida como reacción de transpeptidación es inhibida por los β -lactámicos.

Los β -lactámicos son compuestos bactericidas que inhiben las fases finales de la síntesis del peptidoglucano, en la que intervienen activamente las enzimas conocidas como proteínas fijadoras de penicilina (PBP, del inglés: penicillin binding proteins) (Calvo & Martínez-Martínez, 2009). En esta etapa, los precursores de peptidoglucano se ensamblan con la ayuda de PBP. También tienen su acción los glucopéptidos y los β -lactámicos (Figura 1).

Los β -lactámicos representan el grupo más numeroso y de mayor uso en clínica. Su nombre deriva de la presencia de un anillo lactámico en su estructura, con un oxígeno en posición β con respecto a un nitrógeno. En función de los radicales que se unen a este anillo se distinguen varios subgrupos, de los más importantes son: penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas (Asbel y Levison, 2000).

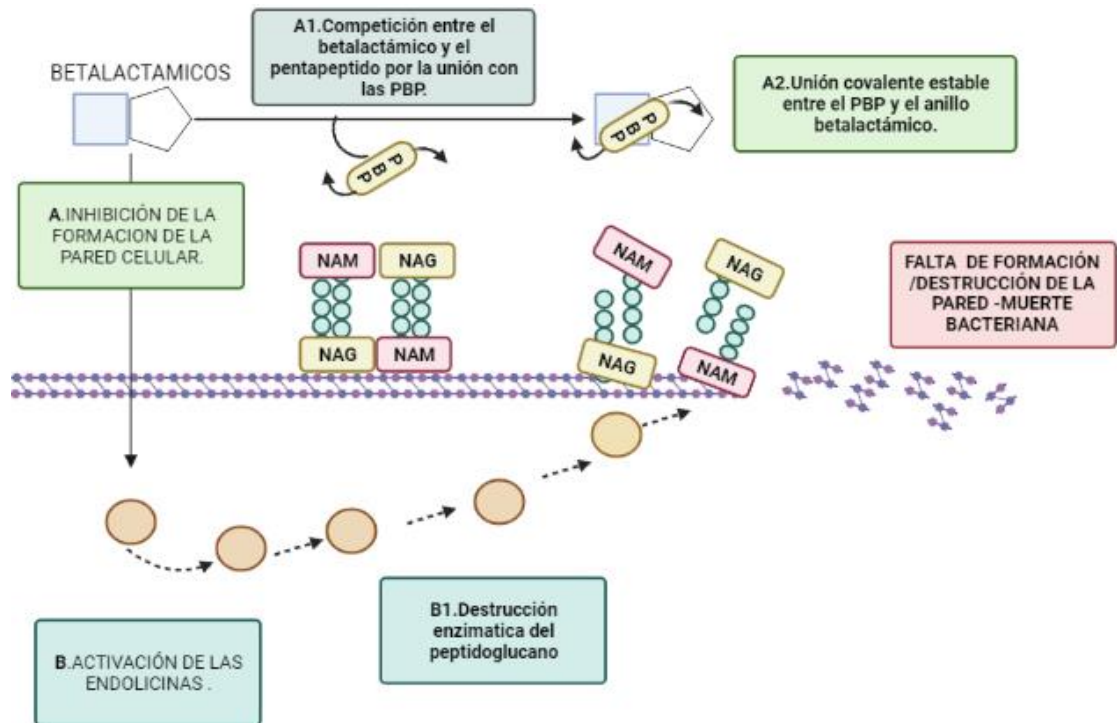


Figura 1. Mecanismos de acción de los betalactámicos. **NAG:** Acido-N acetilglucosamina, **NAM:** Acido-N-acetilmurámico, **PBP:** Proteína de unión a la penicilina. El anillo betalactámico presenta una similitud estructural con la región del pentapéptido al que se unen estas enzimas, por lo que es capaz de unirse a ellas de forma covalente e impedir así la formación de la pared celular. Es por eso que estas enzimas se llaman también PBP (penicillin binding protein 'proteína ligada a la penicilina'). Sin la pared, la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión osmótica.

Daño a la membrana celular

La membrana celular de las bacterias es una de las principales puntos donde los antibióticos tienen su efecto, para ello es importante conocer su estructura y funcionamiento, tal es el caso de las bacterias Gram negativas, dicha membrana la

rodea una fina capa de peptidoglucano comprende una arquitectura exclusiva que se diferencian de las bacterias Gram positivas Su estructura le permite ser una potente barrera de permeabilidad selectiva frente a moléculas nocivas (Silhavy et al., 2010).

La composición química de la membrana externa es heterogénea, con fosfolípidos, LPS (lipopolisacárido), proteínas de la membrana externa y lipoproteínas. Esta mezcla de componentes químicos está dispuesta asimétricamente, donde existe una bicapa de fosfolípidos, similar a otras membranas biológicas, en la parte interna, y LPS en la parte externa, con lipoproteínas ancladas y proteínas de la membrana externa (May & Silhavy, 2017).

Uno de los antibióticos que actúa a nivel de la membrana son las polimixinas, su mecanismo de acción está basado en el daño a la membrana externa, el cual se centra en una serie de pasos: (1) la captación inicial de polimixina en la membrana externa bacteriana. En este proceso, las polimixinas, con afinidad catiónica por LPS al menos tres veces mayor que la de los cationes divalentes nativos, calcio y magnesio, desplazan competitivamente estos iones y al ser voluminosos, alteran la propiedad de barrera normal de la membrana externa. Se cree que la membrana externa afectada desarrolla "grietas" temporales, que permiten el paso de varias moléculas, entre las que se encuentra la captación de la polimixina en sí (Laloux & Collet, 2017). (2) Después de esta absorción, se produce una interacción electrostática entre el residuo de la polimixina cargada positivamente en un lado y los grupos fosfato del lípido A cargado negativamente, lo que hace que el lípido A sea el principal objetivo de unión de polimixina en la membrana externa de bacterias Gram negativas (Velkov et al., 2010). (3) Los cationes divalentes de calcio y magnesio se desplazan de los grupos fosfato cargados negativamente de los lípidos de la membrana y este desplazamiento permite que la cola de acilo graso hidrófobo de la molécula de polimixina se inserte en la membrana externa (Laloux & Collet, 2017). (4) Dicha inserción debilita el empaquetamiento de las cadenas de acilo graso del lípido A adyacentes, lo que provoca la expansión de la membrana externa (Velkov et al., 2010). (5) Eventualmente, tal expansión facilita la formación de áreas

desestabilizadas a través de las cuales la polimixina cruza la membrana externa. Finalmente, las polimixinas destruyen la integridad física de la bicapa de fosfolípidos de la membrana citoplasmática (interna) y el contenido intracelular comienza a filtrarse, lo que resulta en la muerte celular (Trimble et al., 2016) (Figura 2).

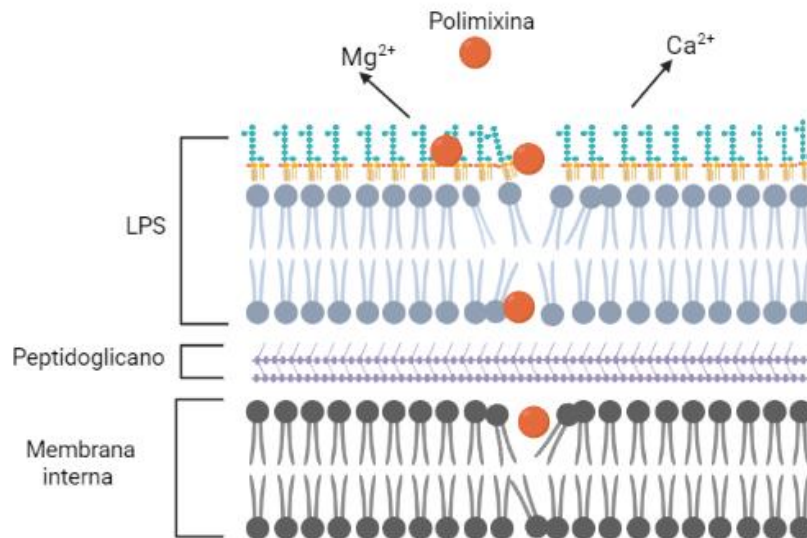


Figura 2. La polimixina y el modo probable de interacción de la membrana. La polimixina B interactúa con la porción de lípido A de la membrana externa de lipopolisacárido (LPS). Los péptidos atraviesan la membrana externa a través de una "autopromoción captación" y luego interactúan con la membrana citoplasmática para inhibir la activación celular y posiblemente cause la inhibición de la división celular y/o la permeabilización de la membrana citoplasmática y la subsecuente muerte celular.

Inhibición de la síntesis de proteínas

La síntesis proteica es uno de los procesos más frecuentemente afectados por la acción de los antimicrobianos y su inhibición selectiva es posible gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas procariontes y eucariontes. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades (30S y 50S), que contienen RNA ribosomal y diversas proteínas llamadas S (small o pequeña, en la subunidad 30S) o L (large o grande, en la subunidad 50S). En esta estructura

diferentes componentes pueden ser sitios de unión para los antimicrobianos (Kaczanowska & Ryde, 2007).

La síntesis proteica se desarrolla en diferentes fases, las cuales son caracterizadas por la acción de diferentes antibióticos. Entre los principales grupos se encuentra la mupirocina, molécula capaz de inhibir la fase de activación de las proteínas, inhibiendo la enzima isoleucil-tRNA sintetasa, con lo cual no puede incorporarse el aminoácido isoleucina al péptido en formación y la síntesis de proteínas se interrumpe (Ward et al., 1986). Otras familias involucradas en la inhibición de la síntesis de proteínas son oxazolidinonas, aminoglucósidos, tetraciclinas, anfenicoles, lincosamidas, macrólidos, estreptograminas y ácido fusídico; moléculas capaces de inhibir el inicio de la síntesis de proteínas y prevenir la formación de complejos entre elementos de traducción (subunidad 30S, mRNA, factores de iniciación y formilmetionil-tRNA). La inactivación del complejo de iniciación o la inhibición del alargamiento de la proteína conduce a la muerte celular (Kavčič et al., 2020).

Dentro de los antibióticos que actúan sobre la unidad 50S se encuentra el cloranfenicol y su derivado, el tiamfenicol, son antibióticos bacteriostáticos que bloquean la síntesis proteica bacteriana uniéndose reversiblemente a la proteína L16 localizada en la subunidad 50S. Esta proteína es la que media la fijación del tRNA a la enzima peptidiltransferasa y por tanto, su bloqueo por el cloranfenicol evita la formación de los enlaces peptídicos (Zanolli et al., 2020).

Otro de los antibióticos que actúan en la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 50S son las lincosamidas, como la clindamicina, un derivado semisintético de la lincosamida, aminoácido unido a un amino azúcar. Actúa inhibiendo la síntesis proteica tras unirse reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma, en un lugar próximo al del cloranfenicol o los macrolidos, impidiendo la acción de la peptidiltransferasa (Hodille et al., 2018).

Los macrolidos y cetolidos forman un grupo de antimicrobianos que se caracteriza por la presencia de un anillo lactónico macrocíclico al que se unen uno o varios azúcares. La eritromicina fue el primer macrólido utilizado en clínica, a partir del cual

se introdujeron modificaciones en su estructura química que dieron lugar a derivados semisintéticos con mejores propiedades farmacocinéticas, aunque, salvo excepciones, no presentaban mejoras en su actividad antimicrobiana. La clasificación que presentan es de acuerdo a su número de elementos contenidos en el anillo, se clasifican en: macrólidos de 14 átomos de carbono como eritromicina, claritromicina, roxitromicina. etc.; macrólidos de 15 átomos de carbono como la azitromicina, en la que se incorpora un átomo de nitrógeno entre los carbonos 9 y 10 que da lugar a una estructura nueva conocida como azalido; macrólidos de 16 átomos de carbono como espiramicina, josamicina, midecamicina, etc. Los cetólidos, como la telitromicina, son un grupo nuevo de antibióticos derivados de la eritromicina, en los que el azúcar unido al carbono 3 se sustituye con un grupo cetónico. Se unen de forma reversible al dominio V del centro peptidiltransferasa, en el rRNA 23S de la subunidad 50S del ribosoma, interfiriendo así el proceso de elongación de la síntesis proteica. Además, los cetólidos interacciona también con el dominio II del rRNA 23S por lo que la afinidad de los cetólidos por el ribosoma es mucho mayor que el resto de los macrólidos. Estos lugares de unión se sitúan en el orificio de entrada al túnel ribosómico por donde sale la proteína en formación, de manera que al unirse los macrólidos o los cetólidos, se bloquea este canal, impidiendo estéricamente el crecimiento del péptido. También se ha descrito en los cetólidos, una inhibición de la formación de los ribosomas 50S al evitar el ensamblaje de los rRNA 5S y 23S con las riboproteínas, con lo que se impide el inicio de la síntesis (Arguedas Mohs et al., 2005).

Inhibición en el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos

El genoma bacteriano contiene información para la síntesis de proteínas que se transmite a través del RNA mensajero producido a partir del molde de DNA (transcripción) y para la síntesis de RNA ribosómico que formara parte de los ribosomas bacterianos. La información del DNA debe duplicarse (replicación) cuando la bacteria se divide, para transmitir esta información a la descendencia. La replicación y la transcripción del DNA se realizan en varias fases con la participación

de diferentes enzimas y sustratos, además del DNA molde, que constituyen dianas para la acción de diversos antibióticos (Calvo y Martínez-Martínez, 2009).

Las sustancias que modifican el metabolismo del ácido nucleico bacteriano, son las rifamicinas (rifampicina y rifabutina), que inhiben a la polimerasa de RNA y las quinolonas, que inhiben las topoisomerasas (Chambers H., 2005).

Actúan por este mecanismo al inhibir de forma selectiva a la enzima RNA polimerasa dependiente del DNA, lo cual cataliza la transcripción de la información genética contenida en el RNA mensajero y se convierte así en un potente bactericida. La inhibición de la replicación del DNA puede provocarse por antimicrobianos que inhiben la actividad de la DNA girasa, involucrada en el rompimiento y reunión de cadenas de DNA (Madigan y Martinko, 2004).

Las rifamicidas inhiben la síntesis de RNA ribosómico y mensajero al bloquear la subunidad beta de la RNA polimerasa dependiente de DNA bacteriana codificada por el gen rpoB28. Impiden el inicio del proceso de transcripción, pero carecen de efecto antimicrobiano si la transcripción ya se ha iniciado. La rifampicina, derivado semisintético de la rifamicina B, es el antibiótico representativo de este grupo y tiene actividad bactericida frente a microorganismos Gram positivos (Villain-Guillot et al., 2007).

Antimicrobianos que bloquean mecanismos de resistencia

Los más importantes son los inhibidores de β -lactamasas de serina, que incluyen ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam (Georgopapadakou, 2004)

Carecen (habitualmente) de acción antibacteriana intrínseca de verdadera importancia clínica, pero se unen irreversiblemente a algunas β -lactamasas, protegiendo de su acción a los antibióticos β -lactámicos. El sulbactam, además, es activo frente a *Acinetobacter baumannii*. Aunque se conocen sustancias que bloquean in vitro las bombas de expulsión activa o las enzimas modificadoras de aminoglicosidos, ninguna de ellas ha podido introducirse en terapéutica (Tooke et al., 2019).

Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos

Los antimetabolitos, como trimetoprim y las sulfonamidas, bloquean a ciertas enzimas esenciales del metabolismo del folato (Chambers H., 2005).

Las sulfonamidas son fármacos estructuralmente relacionados con el ácido p-aminobenzoico (PABA), por ello el mecanismo de acción que explica el efecto antibacteriano depende del antagonismo competitivo que las sulfonamidas ejercen con el PABA sobre la enzima dihidropteroato sintetasa (enzima necesaria para la síntesis del ácido fólico en la bacteria) e inhiben la incorporación del PABA al ácido fólico. El ácido fólico está formado por PABA, pteridina y glutamato. El ácido fólico interviene en la síntesis de timidina, purinas y metionina, moléculas que son necesarias para la síntesis de DNA, RNA y proteínas, necesarias para el crecimiento bacteriano. (Ministerio de Salud Pública, 2010).

Tabla1. Principales grupos de antimicrobianos y representantes de éstos.

Mecanismos de acción	Grupos		Antimicrobianos representativos
Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	β-lactámicos	Penicilinas	Naturales: penicilina G, penicilina V Resistentes a penicilinasas: cloxacilina, oxacilina, meticilina Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina Ureidopenicilinas: piperacilina, mezlocilina
		Cefalosporinas	1ª generación: cefazolina, cefalotina 2ª generación: cefuroxima, cefoxitinaa, cefotetána, cefaclor, cefamandol 3ª generación: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima 4ª generación: cefepima, cefpiroma
		Monobactams	Aztreonam
		Carbapenems	Imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem
		Glucopéptidos	Vancomicina, teicoplanina
		Bacitracina	Bacitracina
		Isoxazolidinonas	Cicloserina
Fosfonopéptidos	Fosfomicina		

Alteración de la membrana citoplásmica		Polimixinas	Polimixina B, polimixina E (colistina)
		Lipopéptidos	Daptomicina
		Ionóforos	Tirocidinas
		Formadores poros	Gramicidinas
Inhibición de la síntesis protéica	Ácido fusídico		Ácido fusídico
	Aminoglucósidos		Gentamicina, tobramicina, ampicacina, netilmicina
	Anfenicoles		Cloranfenicol, Tiamfenicol
	Estreptograminas		Quinupristina-Dalfopristina
	Lincosamidas		Clindamicina, lincomicina
	Macrólidos		14 átomos carbono: eritromicina, claritromicina, roxitromicina 15 átomos carbono: azitromicina (aza´ lidos) 16 átomos carbono: espiamicina, josamicina, midecamicina Cetólidos: telitromicina
	Mupirocina		Mupirocina
	Oxazolidinonas		Linezolid
	Tetraciclinas		Tetraciclina, doxiciclina, minociclina
	Glicilciclinas		Tigeciclina
Alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	Quinolonas		1ª generación: ácido nalidíxico, ácido pipemídico 2ª generación: norfloxacino 3ª generación: ciprofloxacino, levofloxacino 4ª generación: moxifloxacino, gemifloxacino
	Rifamicinas		Rifampicina
	Nitroimidazoles		Metronidazol, ornidazol, tinidazol
	Nitrofuranos		Nitrofurantoína, furazolidona
Bloqueo de la síntesis de factores metabólicos	Sulfonamidas	Trimetoprim	Cotrimoxazol
	Diaminopirimidinas	sulfametoxazol	

Inhibidores de β -lactamasas		Ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam	
------------------------------------	--	--	--

Características generales de los virus

De acuerdo a los análisis metagenómicos, los virus son las entidades biológicas universales más abundantes de la biósfera con un estimado de 1031 tipos de virus (Breitbart y Rohwer, 2005). Los virus presentan propiedades peculiares que los definen como agentes infecciosos intracelulares que dependen de la maquinaria enzimática celular para replicarse. Se caracterizan por tener una arquitectura muy simple que puede resguardar a un genoma de DNA o de RNA en una cubierta llamada cápside (icosaédrica, helicoidal o compleja) y que, en algunos casos, adicionalmente presenta una membrana lipídica. Las partículas virales de la progenie infecciosa, llamadas viriones, se forman por el autoensamblaje de novo a partir de los componentes recién sintetizados en la célula durante su ciclo infeccioso (Flint, et al., 2015). Algunas características son equivalentes a las de las células como la posesión de genes, la capacidad de crear múltiples copias de sí mismos y la habilidad de evolucionar por selección natural (Domingo E., 2016). Sin embargo, ellos no realizan autopoiesis (por sí mismos no pueden autoreplicarse porque no tienen ribosomas ni tienen un metabolismo propio) (Koonin et al., 2015).

El sistema de clasificación que maneja el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, por sus siglas en inglés) ,se basa en la naturaleza química de ácido nucleico del genoma viral (DNA o RNA, circular o lineal, de una o dos cadenas, segmentado o no), en la arquitectura y dimensión de la cápside y en la presencia o ausencia de una membrana lipídica (Flint, et al, 2015). El ICTV también hace uso de la clasificación de Baltimore (1971) que se basa en la manera en que los virus producen su RNA mensajero que será traducido por los ribosomas de sus hospederos. Así, existen siete tipos de genomas para todas las familias virales: de DNA de doble cadena (dsDNA) y de cadena sencilla (ssDNA); de RNA de doble cadena (dsRNA), de cadena sencilla positiva [(+)ssRNA] y de cadena sencilla

negativa [(-)ssRNA] y retrovirus de RNA (ssRNA-RT) y de DNA (dsDNA-RT) (Baltimore, 1971). Los virus tienen distintos tipos de interacción con sus respectivos hospederos desde un nivel bioquímico y celular hasta un nivel ecológico para poder infectar, replicarse y diseminarse. A nivel molecular y celular, existen determinantes específicos que permiten una exitosa infección viral como puede ser la unión a la célula hospedera mediada por proteínas virales unidas a receptores celulares tales como proteínas membranales, lípidos, carbohidratos, glicoproteínas, polisacáridos, glicoesfingolípidos y lipopolisacáridos, entre otros. Dicha unión determina la entrada del genoma viral a la célula a través de su captación y tráfico intracelular y, en última instancia, la penetración al citoplasma. Esto ocasionará que, en algunos casos, como los virus que infectan vertebrados, puedan tener efectos citopáticos (habilidad para matar células a través de proteínas virales citotóxicas, inhibición de la síntesis de proteínas celulares, alteración del metabolismo celular o apoptosis y lisis celular) En otros casos, como algunos virus que infectan vertebrados y algunos que infectan procariontes, pueden recurrir a un estado de latencia ya sea a través de la integración de su genoma al de la célula o de la formación de un episoma (Grove & Marsh, 2011).

Los tratamientos que existen para virus, aun son pocos y se está bajo investigación debido a la falta de comprensión de su funcionamiento. Sin embargo, la reutilización de medicamentos como los antibióticos ha sido una de las estrategias tempranas para tratar dicho problema, tomando en cuenta la comprensión de sus mecanismos de acción y su posible efecto sobre ellos. Por lo tanto, se necesita reutilizar medicamentos con una formulación adecuada para mejorar la seguridad y eficacia (Kumar et al., 2020).

Reposicionamiento de los antibióticos en infecciones virales

La reutilización de fármacos, también denominada reposicionamiento, modificación del perfil o cambio terapéutico de fármacos, es una forma innovadora de encontrar nuevas indicaciones para fármacos existentes y ahora se considera una de las

principales estrategias para mejorar la productividad en la investigación y el desarrollo farmacéutico (Cavalla, 2019).

En los últimos años las infecciones bacterianas o virales han representado un serio problema de salud público, ya que representan casi una quinta parte de la cifra de muertos en todo el mundo (Lozano et al., 2012). Otro de los problemas es la alta tasa de resistencia de los patógenos a los medicamentos, debido a ello se ha vuelto un desafío para tratar enfermedades infecciosas. La falta de tratamientos efectivos para las bacterias resistentes a los medicamentos y los brotes recientes de infecciones virales se han convertido en un problema de salud pública mundial (Ashley et al., 2014). Los antibióticos que han sido aprobados recientemente han tenido una disminución en las últimas décadas en comparación con décadas anteriores. Debido a este problema se buscan contrarrestar estas amenazas y desafíos, para ellos es necesario buscar estrategias que nos ayuden a mitigar esta problemática, para ello la reutilización de fármacos ha surgido como un enfoque alternativo para la identificación de terapias eficaces para tratar enfermedades infecciosas causadas por los virus (Sun, 2019).

PROBLEMA

¿Se pueden utilizar los antibióticos contra infecciones virales?

HIPOTESIS

Los antibióticos se pueden utilizar para evitar algunas infecciones virales.

OBJETIVO GENERAL

Estudiar el reposicionamiento de los antibióticos en el tratamiento de infecciones virales.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar una revisión bibliográfica de la utilización de antibióticos en el tratamiento de infecciones virales
- Determinar los mecanismos por los que un antibiótico puede inhibir la replicación viral.

MATERIAL Y METODOS

La investigación se llevó a cabo de manera bibliográfica en la cual la búsqueda se realizó de manera metódica en PubMed, Web of Science, Springer link, Scielo, BASE, y Science Research para identificar los artículos publicados que involucraban estudios sobre la reutilización de antibióticos para el manejo de las enfermedades virales.

Se utilizaron los siguientes términos para buscar artículos en las fuentes antes mencionadas: reutilización de fármacos, reperfilado de fármacos y reubicación de fármacos, agentes infecciosos, replicación viral, antibióticos. Además, también se realizaron búsquedas en Google Scholar de artículos con las palabras clave adecuadas. También se realizaron búsquedas en las referencias identificadas.

RESULTADOS

Macrólidos (azitromicina y claritromicina)

Los macrólidos son una clase de antibióticos de amplio espectro de gran tamaño molecular, que incluyen, entre otros, eritromicina, claritromicina y azitromicina. Los macrólidos tienen generalmente un buen perfil de tolerabilidad. Los fármacos de esta clase se utilizan principalmente para tratar infecciones tanto locales como sistémicas, incluidas las infecciones de la piel, los ojos, el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal y el tracto genital (Bahal & Nahata, 1992). Con respecto a su mecanismo de acción antimicrobiana, los macrólidos son inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas. Esto se logra mediante la unión reversible de estos agentes al sitio P de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. La interacción macrólido/ribosoma tiene varias consecuencias aparentes, todas las cuales dan como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. Estos son (I) interferencia con la peptidiltransferasa, que previene el alargamiento de la cadena polipeptídica; (II) inhibición de la translocación ribosómica; y (III) desprendimiento prematuro de peptidil-tRNA del ribosoma (Steel et al., 2012). Además de sus actividades antibacterianas, se ha demostrado que numerosos antibióticos macrólidos poseen actividades antivirales considerables (Madrid et al., 2016).

La azitromicina ha sido uno de los antibióticos más utilizados para tratar enfermedades virales. Dicho antibiótico ha sido considerado como de amplio espectro al igual que tiene una vida prolongada media y una excelente penetración en los tejidos (Girard et al., 1987).

Una variedad de estudios in vitro e in vivo en humanos proporcionan evidencia de la actividad antiviral de los macrólidos en una amplia gama de especies y familias virales. Se tienen reportes del uso de la azitromicina en el tratamiento de varias clases de virus, incluidos el rinovirus, la influenza A, el virus del Zika, el Ébola, los enterovirus y los coronavirus, a través de varios mecanismos (Oliver y Hinks, 2021).

En el caso de las exacerbaciones del asma causadas por rinovirus, de acuerdo a un estudio sugiere que los antibióticos macrólidos tienen efectos antiinflamatorios y antivirales; sin embargo, se desconoce el mecanismo. Dicho estudio menciona que la azitromicina tiene actividad anti-rinoviral en las células epiteliales bronquiales y durante la infección por rinovirus, aumentando la producción de genes estimulados por interferón. La azitromicina reduce significativamente la replicación y liberación de rinovirus. Las proteínas IL-6 e IL-8 inducidas por rinovirus y la expresión de mRNA no se redujeron significativamente mediante el pretratamiento con azitromicina. Demostrando que la azitromicina tiene actividad anti-rinoviral en las células epiteliales bronquiales durante la infección por rinovirus, se encontró que aumenta la producción de genes estimulados por interferón reduciendo significativamente la replicación y liberación de rinovirus.(Gielen et al., 2010).

Los virus que se dirigen al tracto respiratorio tienen un impacto clínico significativo en la enfermedad pulmonar por fibrosis quística. En la mayoría de los casos las exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística son provocadas por virus respiratorios. Dentro de los más predominantes que exacerbaban la enfermedad pulmonar por fibrosis quística son los rinovirus humanos (Asner et al., 2012). Hasta la fecha, solo existen unas pocas opciones terapéuticas para tratar o prevenir las exacerbaciones de la fibrosis quística inducidas por virus (Flume et al., 2009). La azitromicina ha sido utilizado ampliamente para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística colonizados (Asner et al., 2012). De acuerdo a un estudio donde se

evaluaron las propiedades antivirales de la azitromicina en las células epiteliales de las vías respiratorias con fibrosis quística demostró que la replicación por rinovirus se redujo siete veces mediante el tratamiento con azitromicina en las células bronquiales de la fibrosis quística en comparación con las células no tratadas, así como también se encontró que la acción antiviral de la azitromicina en las células bronquiales de la fibrosis quística se asocia con la estimulación de mecanismos antivirales a través del aumento de interferón (IFN), del gen estimulado por interferón (ISG) y el receptor de reconocimiento de patrones (PRR) como TLR2 / 3, el gen 1 inducible por ácido retinoico (RIG-I) y la proteína asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5) (Jang et al., 2006).

Otro de los antibióticos macrólidos que ha tenido un efecto sobre los rinovirus es la claritromicina, en la cual se ha encontrado que suprime la producción de IL-1 β , IL-6, IL-8, y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Fujita et al., 2000), así como para reducir la expresión génica de ICAM-1 (molécula de adhesión celular) en fibroblastos nasales (Asner et al., 2012). Dado que ICAM-1 es el receptor de los principales rinovirus, y dado que IL-1 β , IL-6 e IL-8 desempeñan funciones importantes en la fisiopatología de la infección por rinovirus (van Kempen et al., 1999), la claritromicina puede modular los procesos inflamatorios durante la infección por rinovirus (Asner et al., 2012).

El virus del Zika es un flavivirus transmitido por mosquitos, el cual se ha asociado con anomalías fetales y microcefalias las cuales se relacionan con el daño de células cerebrales susceptibles a dicha infección (Vazquez, 2017). De acuerdo a un estudio, se reporta el uso de la azitromicina para el tratamiento del Zika, donde se utilizó tejido humano primario para mostrar que la glía radial y los astrocitos son más susceptibles a la infección que las neuronas, un patrón que se correlaciona con la expresión de un receptor de entrada viral putativo, AXL (receptor tirosina quinasa). La azitromicina reduce la proliferación viral en células gliales y se completa su actividad con daptomicina y sofosbuvir, dos fármacos adicionales con actividad anti-Zika. Se desconocen los mecanismos de inhibición por los cuales se evita la proliferación viral (Retallack et al., 2016). Otro de los hallazgos reportados es que

actúa en una etapa tardía del ciclo de vida viral. Además, regula al alza la expresión de los interferones de tipo I y III del hospedero y varios de sus genes estimulados por interferón α abajo en respuesta a la infección por Zika. Se encontró que azitromicina regula positivamente la expresión de MDA5 y RIG-I (receptores de reconocimiento de patógenos inducidos por la infección por Zika) y aumenta los niveles de TBK1 (quinasa 1 de unión a TANQUE) e IRF3 (factor regulador de interferón 3) fosforilados. Curiosamente, el tratamiento con azitromicina aumentó la fosforilación de TBK1 sin inducir la fosforilación de IRF3 por sí mismo. Estos hallazgos destacan el uso potencial de azitromicina como un agente antiviral amplio para combatir la infección viral y prevenir problemas clínicos devastadores asociados con el Zika, como la microcefalia congénita (Li et al., 2019).

La enfermedad mano-pie-boca (HFMD) es una enfermedad viral común en niños pequeños, causada principalmente por enterovirus A71 (EV-A71) y coxsackie virus A16 (CV-A16). Los antibióticos macrólidos espiramicina (SPM) y azitromicina (AZM) poseen actividades antivirales contra EV-A71 y CV-A16, reduciendo significativamente los niveles de ARN y proteínas de EV-A71, muy probablemente al interferir con la replicación del ARN viral. Las variantes de EV-A71 resistentes a espiramicina mostraron una resistencia similar a azitromicina, lo que indica un mecanismo anti-EV-A71 similar por el cual estos dos fármacos ejercen sus funciones. Los experimentos con animales demostraron que azitromicina posee una eficacia antiinfecciosa más fuerte que espiramicina, aliviando en gran medida los síntomas de la enfermedad y aumentando la tasa de supervivencia en un modelo de ratón gravemente infectado con EV-A71. De tal modo se sugiere que la azitromicina sea una opción de tratamiento potencial para la HFMD inducida por EV-A71, cuya seguridad probada para bebés y niños lo hace aún más prometedor (Zeng et al., 2019).

En la actual pandemia por SARS-CoV-2 uno de los antibióticos utilizados contra la COVID-19, fue la azitromicina. En el tratamiento de COVID-19, la azitromicina se usa sola o en combinación con hidroxiclороquina (Ohe et al., 2020). Para utilizar este antibiótico se recomienda su uso en las primeras etapas de la enfermedad

antes de que desarrollen complicaciones. Sin embargo, los estudios han demostrado que la eficacia de la azitromicina sola o en combinación con hidroxiclороquina en COVID-19 sigue siendo muy controvertida y no está ampliamente aceptada (Schwartz & Suskind, 2020).

Se desconoce el mecanismo por el cual la azitromicina ejerce su actividad antiviral. Sin embargo, se han propuesto diversos mecanismos. Uno de ellos propone que la azitromicina puede inhibir la acidificación del endosoma durante la replicación viral y la infección (Tyteca et al., 2002). Como base débil, la azitromicina se acumula en vesículas endosomales, aumentando el nivel de pH. Se requieren procesos de acidificación y escisión endosomal para la replicación e infección viral. Otro posible objetivo de la azitromicina es el paso de la liberación del material genético durante la infección viral. Este paso en el ciclo de vida del virus también requiere un ambiente ácido. Además, sobre la base de sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, la azitromicina se ha propuesto como una opción para pacientes con infecciones virales y base inflamatoria (Brugueras & García, 1998). La azitromicina reduce la producción de citocinas proinflamatorias como las interleucinas 8 (IL-8), IL-6, factor necrótico tumoral alfa (TNF- α), metaloproteinasas de matriz (MMP). También reduce el estrés oxidativo y modula las funciones de linfocitos T-helper (Pani et al., 2020)..

La claritromicina ha sido el segundo antibiótico utilizado para tratar pacientes con COVID-19 (Arikata et al., 2019). Un estudio reciente ha demostrado que la claritromicina en combinación con cloroquina mejoró significativamente el estado clínico de un paciente con infecciones por SARS-CoV-2 y el paciente dio negativo en la prueba rRT-PCR en menos de 14 días (Millán-Oñate et al., 2020).

De la misma manera que la azitromicina, no se ha determinado un mecanismo antiviral exacto para la claritromicina. Sin embargo, se podría decir que la claritromicina suprime la inflamación relacionada con la infección y reduce la hiperpermeabilidad vascular al suprimir la inducción de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y las metaloproteinasas de matriz-9 (MMP-9)" (Takahashi et al., 2018). (Figura 3)

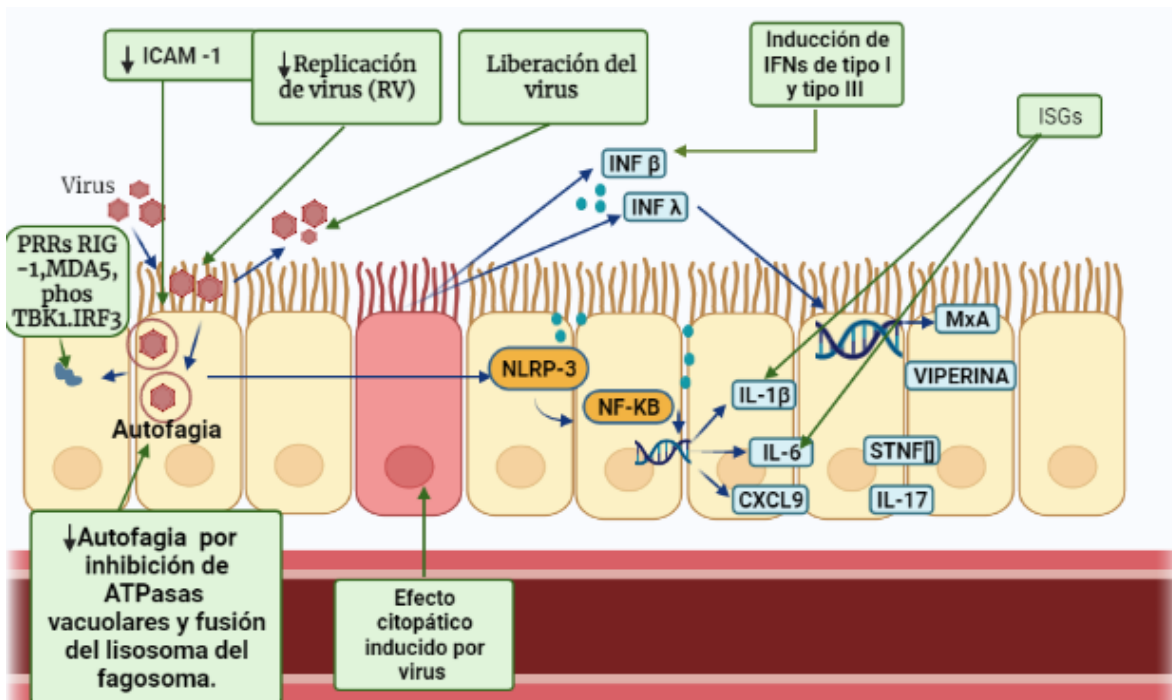


Figura 3. Efectos antivirales. Se muestran los principales mecanismos propuestos de las actividades antivirales (verde) de la acromicina. AZM , tiene efecto en IFN de tipo I y III inducido por virus mejorado que conduce a una reducción de la replicación y liberación del Rasí como el aumento de la presentación RV PRR, induce viperina y MxA antivirales de ISG , reduce notablemente la proliferación viral y los efectos citopáticos inducidos por virus , regula al alza las respuestas de interferón de tipo I y III , regula al alza los receptores de reconocimiento de patógenos virales MDA5 y RIG - 1 aumenta los niveles de TBK1 e IRF3 fosforilados, y una reducción de IL - 6, IL - 8, IL - 17, CXCL9, sTNF y CRP. **AZM**, azitromicina; **CXCL**, ligando de quimiocina con motivo C - X - C/CAM1, molécula de adhesión celular intracelular 1; **IFN**, interferón; **IL**, interleucina; **IRF3**, factor regulador de interferón 3; **ISG**, gen estimulado por interferón; **MDA5**, proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma; **MxA**, proteína 1 de resistencia al mixoma; **NFκB**, factor nuclear kappa B; **NLRP3**, dominio de oligomerización de unión a nucleótidos; **phosTBK1**, cinasa 1 de unión a TANK fosforilada; **PRR**, receptor de reconocimiento de patrones; **RIG - I**, gen I inducible por ácido retinoico; **RV**, rinovirus; TNF, factor de necrosis tisular (soluble). Modificado de (Oliver & Hinks, 2021).

Glicopéptido (teicoplanina)

Los glicopéptidos son un grupo de antibióticos que se encargan de inhibir la transglicopeptidación y la transpeptidación de la última etapa de la biosíntesis de peptidoglucanos de la pared celular bacteriana. Dentro de este grupo de antibióticos se incluye a la vancomicina y teicoplanina (Kahne et al., 2005). La vancomicina es utilizada para tratar infecciones graves causadas por patógenos Gram positivos resistentes a múltiples fármacos. Además de sus propiedades antibacterianas, se ha demostrado que los glicopeptidos, específicamente la teicoplanina actúa en importantes actividades antivirales (Wang et al., 2016).

Se tienen reporte de la teicoplanina y sus derivados, los cuales inhiben varios virus como el VIH, el cual de acuerdo a un estudio menciona que a través de un análisis de citometría de flujo y los estudios de unión de anticuerpos monoclonales y un ensayo basado en PCR muestran que la teicoplanina interrumpen el proceso de entrada viral.(Preobrazhenskaya & Olsufyeva, 2006).Así como también ,para la influenza, derivados lipofílicos de pseudoaglicona de teicoplanina probados, aproximadamente la mitad mostró una amplia actividad contra los virus de la influenza A y B, y algunos de ellos tenían una citotoxicidad razonable o nula(Szűcs et al., 2018),el virus del dengue y otros flavivirus,se reporta que la teicoplanina ejercen *in vitro* contra varios flavivirus y lo hace al interferir con un paso temprano en el ciclo de replicación viral.(De Burghgraeve et al., 2012), y los coronavirus que incluyen SARS-CoV y ebola la teicoplanina reprime la entrada de los virus los cuales requieren transporte a los endo / lisosomas para liberar sus genomas. Tomando en cuenta que varios factores del huésped son esenciales para la infección por el virus del Ébola y el SARS-CoV (Zhou et al., 2016)

El uso de la teicoplanina en las enfermedades virales ha tenido una respuesta significativa, como lo reporta un estudio donde se evaluó la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C, a través de derivados semisintéticos de antibióticos glicopéptidos, mostrando que derivados de la teicoplanina aglicona provocaron actividad anti-VHC selectiva en replicones, así como en sistemas de cultivo de células infecciosas, siendo LCTA-949 (análogo de aglycon del antibiótico

teicoplanina) el derivado más potente (Zhou et al., 2016). LCTA-949, en contraste con varios antivirales de acción directa para el VHC, es eficaz para limpiar las células de sus replicones. Cuando se combinó LCTA-949 con inhibidores de la proteasa o polimerasa del VHC, se observó un efecto aditivo general. Asimismo, LCTA-949 fue equipotente contra replicones de tipo salvaje, así como contra replicones resistentes a inhibidores de polimerasa y proteasa (Obeid et al., 2011).

El uso de la teicoplanina y sus derivados han tenido una respuesta muy significativa, previniendo de manera potente la entrada de virus pseudotipados de la envoltura del Ébola en el citoplasma. Además, la teicoplanina puede bloquear la entrada de virus pseudotipados de la envoltura del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Los derivados de teicoplanina como dalbavancina, oritavancina y telavancina también pueden inhibir la entrada de los virus Ébola, MERS y SARS. Los estudios mostraron que la teicoplanina bloquea la entrada del virus del Ébola al inhibir específicamente la actividad de la catepsina L (Balzarini et al., 2003).

La actividad potencial de la teicoplanina contra el SARS-CoV-2 fue postulada por primera vez por (Baron et al., 2020). En otro estudio, se encontró que la teicoplanina a una dosis de 6 mg/kg cada 24 h durante 10 días era eficaz y segura para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 (Ceccarelli et al., 2020).

Tampoco se ha determinado el mecanismo antivírico preciso de la teicoplanina. Sin embargo, se ha sugerido que la teicoplanina bloquea de forma potente la entrada de SARS-CoV-2 mediante la inhibición de la actividad enzimática de la catepsina L (Figura 4). Sobre esta base, los autores recomendaron el uso de teicoplanina tanto en la profilaxis como en el tratamiento terapéutico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (Zhang, 2020). Sin embargo, la organización de la salud no a autorizado en ningún manual de práctica clínica a un antibiótico en específico para ser utilizado en la infección por SARS-CoV-2. Hasta el momento se ha realizado un ensayo llamado Solidaridad PLUS el cual representa la mayor colaboración mundial entre los Estados Miembros de la OMS. En él participan miles de investigadores en más de 600 hospitales de 52 países, 16 países más que en la primera fase de

ensayos. Gracias a eso, en el ensayo pueden evaluarse múltiples tratamientos al mismo tiempo utilizando un solo protocolo, reclutando a miles de pacientes para obtener estimaciones sólidas sobre los efectos (incluso los moderados) que un fármaco puede tener sobre la mortalidad (OMS,2021).

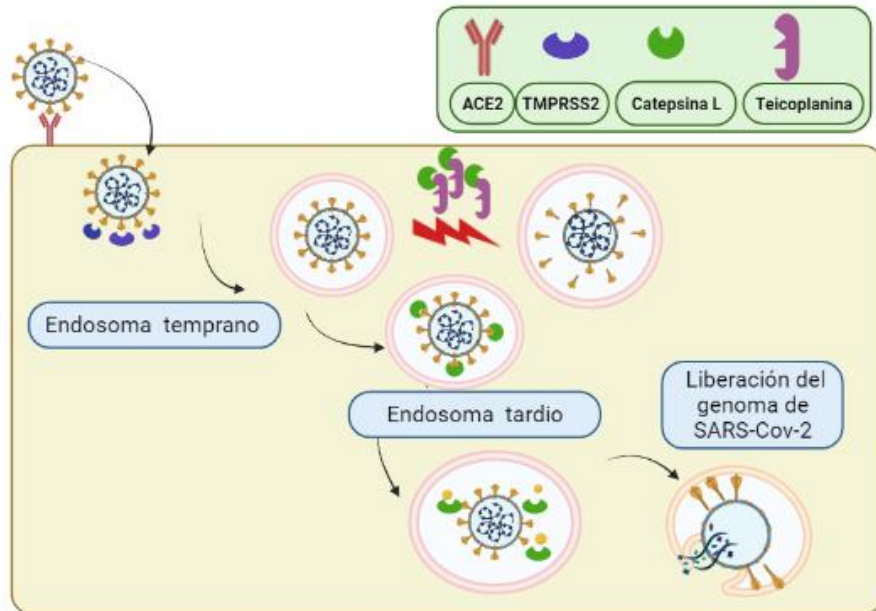


Figura 4. Esquema de teicoplanina que bloquea la entrada de SARS-CoV-2. Se observa la entrada de SARS-CoV-2 en las células blanco. Después de la unión del virus al receptor celular ACE2, el proceso proteolítico fue iniciado por TMPRSS2 en la membrana celular. Los viriones se incorporarán a los endosomas, donde la proteína S se activa adicionalmente mediante la escisión con la cisteína proteasa catepsina L. La escisión de la proteína S por la catepsina L puede bloquearse significativamente por la teicoplanina (Modificado de Baron et al., 2020).

Tetraciclinas (doxiciclina, eravaciclina)

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos y lipofílicos de amplio espectro con alta penetración tisular en los pulmones. Estos fármacos ejercen su actividad uniéndose a los ribosomas bacterianos e interactúan con la región conservada del rRNA 16S bacteriano, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas, al evitar la asociación de aminoacil-tRNA con el ribosoma bacteriano. Los antibióticos tetraciclinas tienen una alta actividad contra bacterias Gram

positivas y negativas, espiroquetas, bacterias intracelulares obligadas y parásitos protozoarios (Chopra & Roberts, 2001). Además de esto, las tetraciclinas tienen varios efectos que incluyen actividades antivirales sustanciales (Sturtz, 1998).

La actividad antiviral de las tetraciclinas fue descrita por primera vez por Sturtz, et al., 1998, estudió el efecto retroviral de la doxiciclina. En dicho estudio se incubó una línea celular productora de retrovirus murino (psi CRIP-pXT1) en concentraciones variables de doxiciclina. El título retroviral disminuyó significativamente en un 70% cuando las células de empaquetamiento se incubaron con 25 μ M de doxiciclina a 37° C. El mecanismo de este efecto aún está por definirse (Sturtz, 1998).

Los estudios sobre el efecto de la doxiciclina han tenido un efecto prometedor en una serie de virus, tal y como lo demuestra un estudio donde se probó la actividad antiviral de la doxiciclina contra el virus del dengue in vitro, dicho estudio mostro la inhibición de la serina proteasa del virus del dengue (DENV2 NS2B-NS3pro). La actividad antiviral de la doxiciclina se probó primero a diferentes concentraciones contra DENV2 utilizando un ensayo de formación de placa. El título del virus disminuyó significativamente después de aplicar doxiciclina a niveles inferiores a su concentración citotóxica del 50% (CC50). La doxiciclina inhibió significativamente la entrada viral y la replicación postinfección de cuatro serotipos del dengue, con inhibición específica del serotipo (alta actividad contra DENV2 y DENV4 en comparación con DENV1 y DENV3) (Rothan et al., 2014). Otro estudio muestra que la proteasa del virus Zika (ZIKV) NS2B-NS3 es crucial para la replicación del virus, al escindir la poliproteína viral en varias uniones para liberar proteínas virales y causar efectos citotóxicos en las células infectadas por Zika. Dicho estudio muestra la inhibición eficaz con la doxiciclina de la proteasa viral NS2B-NS3. La replicación del virus se redujo considerablemente al aumentar la concentración de doxiciclina. Se observó una reducción de aproximadamente el 50% en la replicación del virus y también redujo los efectos citopáticos. Este estudio muestra que la doxiciclina se une a la proteasa de ZIKV e inhibe su actividad catalítica en un rango de concentración micromolar baja. El tratamiento del fibroblasto de piel humana con

doxiciclina eliminó la infección por ZIKV y protegió las células contra los efectos citopáticos de la infección (Teoh et al., 2021).

Otro de los hallazgos del uso de la doxiciclina ha sido en el virus de la estomatitis vesicular (VSV) in vitro, la cual demostró tener actividad antiviral en células H1299 cultivadas. La doxiciclina a concentraciones de 1.0-2.0 $\mu\text{g/ml}$ inhibió significativamente la replicación del VSV y el efecto citopático inducido por el VSV dependiendo de la dosis, lo que sugiere que la doxiciclina puede tener una actividad más amplia en la inhibición de la replicación viral, además de su acción bacteriostática bien definida. La doxiciclina ejerció su efecto antiviral en la etapa temprana-media de la infección por VSV, lo que sugiere que no interfirió con la infectividad, adsorción o entrada de VSV en las células blanco (Wu et al., 2015).

Los efectos que tiene la doxiciclina puede tener varios mecanismos, sin embargo, se reportan que puede deberse a la regulación positiva de la proteína antiviral con dedos de zinc (ZAP), la cual previene la acumulación de RNA viral en el citoplasma (Bick et al., 2003). Dentro de las otras características de la doxiciclina como fármaco senolítico podría inhibir la síntesis de proteínas, el fenotipo secretor y prevenir la fibrosis pulmonar (Sargiacomo et al., 2020). Además podría ejercer un efecto antiinflamatorio en pacientes con infección viral al inhibir las citosinas proinflamatorias, incluidas la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) (Fredeking et al., 2015). Tomando en cuenta la infección por el SARS-CoV2, una de sus complicaciones es la neumonía, ocasionado altas tasas de morbilidad, la cual se ha asociado a la hiperinflamación y la tormenta de citosinas (Quartuccio et al., 2020). Un modelo computacional reveló que la doxiciclina es un candidato potencial para tratar el SARS-CoV-2, ya que puede inhibir la proteasa principal del SARS-CoV-2 (M^{pro}), también conocida como proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CL $^{\text{pro}}$) (Singh et al., 2020). La 3CL $^{\text{pro}}$ juega un papel importante en el procesamiento de poliproteínas virales, esencialmente en la replicación de virus de RNA, incluido el SARS-CoV (De Clercq, 2006). En otro estudio computacional se ha mostrado que la eravaciclina un antibiótico sintético de la clase de la tetraciclina halogenada, es el

segundo mejor candidato a fármaco reutilizado para la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Wang, 2020).

Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, moxifloxacina y levofloxacina)

Las fluoroquinolonas son una clase de antibióticos sintéticos de alto espectro. Las fluoroquinolonas inhiben las actividades de la DNA girasa procarionota, la topoisomerasa II y la topoisomerasa IV, que son esenciales para la replicación y transcripción del DNA. Esta clase de antibióticos tiene una alta actividad contra bacterias Gram negativas y Gram positivas, micobacterias y bacterias anaerobias (Ezelerab et al., 2018). Además de sus efectos antibacterianos, se ha observado una propiedad antiviral potencial de las fluoroquinolonas contra virus de DNA y RNA (Sharma et al., 2011).

De acuerdo a un estudio se descubrió que la ciprofloxacina, la ofloxacina, la levofloxacina y la gatifloxacina son clínicamente eficaces en el tratamiento del Virus de Hepatitis C (VHC) de RNA monocatenario y del poliomavirus BK de DNA encapsulado y no envuelto. Los pacientes con hepatitis crónica inducida por VHC y cirrosis hepática compensada, fueron tratados con una dosis de 100 a 900 mg de ofloxacina por día durante una a ocho semanas. Dichos pacientes con hepatitis crónica y con cirrosis hepática compensada, el RNA del VHC disminuyó al menos en un título logarítmico (Tsutsumi et al., 1996).

Un estudio reciente en nueve receptores de trasplante de riñón con infección persistente por poliomavirus BK reveló que, tres meses después del tratamiento con ciprofloxacina con 250 mg dos veces al día durante 30 días, la carga viral se eliminó por completo en tres pacientes y disminuyó en más del 50% en otros tres pacientes (Arroyo et al., 2014). Otro estudio demostró la efectividad de las fluoroquinolonas inhibiendo la replicación del poliomavirus BK in vitro. La ofloxacina y la levofloxacina inhibieron la replicación de poliomavirus BK en las células primarias de riñón humano de una manera dependiente de la dosis, produciendo su inhibición de aproximadamente el 90% con 150 µg/mL. La replicación del genoma del virus BK se redujo en un 77% a las 48 h después de la infección de las células renales. En

las células infectadas, 150 mg/L de ofloxacinina produjeron una inhibición del 26% de la replicación del DNA celular y 6% de la actividad metabólica total. La ciprofloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, ofloxacinina, gatifloxacina y norfloxacina inhibieron la replicación del virus BK al 50% en concentraciones que oscilaban entre 66.7 y 266.6 mg/L. Concluyendo que la ofloxacinina y la levofloxacina inhiben, pero no erradican la replicación del BKV en las células epiteliales del túbulo proximal renal humano (RPTEC). La ofloxacinina produce una inhibición de aproximadamente el 90% en la carga de BKV y evita citotoxicidad significativa (Sharma et al., 2011).

Como se dijo anteriormente las fluoroquinolonas representan un potente grupo de antibióticos por su inhibición de la actividad de la girasa por quinolonas implicando la interacción de estos fármacos con el componente helicasa de la girasa bacteriana. Los virus tumorales de DNA también codifican helicasas que son esenciales para la replicación de su DNA en el hospedero. Un estudio evaluó el efecto de las fluoroquinolonas en la replicación del ADN viral utilizando el virus vacuolado del simio (SV40). Se probaron cuatro fluoroquinolonas diferentes, a saber, levofloxacina, trovafloxacina, ciprofloxacina y ofloxacinina, para determinar su capacidad para inhibir la replicación del DNA viral, mostrando que las cuatro quinolonas fueron efectivas en la inhibición de la formación de placa por SV40 y la replicación del DNA en células CV1-P. Además, se encontró que cada una de estas quinolonas era inhibidora de la actividad helicasa del antígeno tumoral mayor de SV40. Por tanto, las fluoroquinolonas y sus derivados han resultado ser útiles en el tratamiento y/o prevención de la infección por virus de DNA humano homólogos a SV40 que codifican la actividad helicasa para su supervivencia (Ali et al., 2007). Con respecto a la actual pandemia los estudios han demostrado la acción potencial de las fluoroquinolonas para el tratamiento de la neumonía asociada al SARS-CoV-2 y han pedido ensayos clínicos aleatorizados de fluoroquinolonas respiratorias como ciprofloxacina, moxifloxacina y levofloxacina (Karampela y Dalamaga, 2020). Curiosamente, estos fármacos también se recomendaron en el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria en pacientes con COVID-19 (Metlay y Waterer, 2020).

Un derivado químico de la quinolona, el pródrómo, el fármaco antipalúdico ha demostrado su eficacia en pacientes con COVID-19, por lo que las fluoroquinolonas pueden ejercer actividad antiviral en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 (Lansbury et al., 2020). La ciprofloxacina y la moxifloxacina pueden unirse a la 3CLpro del SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación del virus (Marciniec et al., 2020). Además, las fluoroquinolonas también tienen actividad inmunomoduladora que conduce a la atenuación de la respuesta de las citocinas, por lo que pueden usarse para el síndrome de la tormenta de citosinas (Dalhoff y Shalit, 2003).

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son una de las clases más antiguas de antibióticos. Los aminoglucósidos ejercen actividad antibacteriana al unirse específicamente al sitio aminoacilo del rRNA 16S dentro de la subunidad ribosómica 30S e interfieren con la síntesis de proteínas (Gold y Moellering, 1996). Los aminoglucósidos tienen una frecuencia relativamente alta de nefrotoxicidad y ototoxicidad. La gentamicina, la tobramicina y la amikacina son los aminoglucósidos más prescritos en la práctica clínica. Estos antibióticos bactericidas tienen una alta actividad contra bacterias y micobacterias Gram positivas y Gram negativas (Krause et al., 2016). Además, los aminoglucósidos tienen varios usos terapéuticos no antibacterianos probados, incluidas las propiedades antivirales (Gopinath et al., 2018).

El estudio de los aminoglucosido como tratamiento antiviral se ha usado para el VIH, ya que estos antibióticos interfieren con la replicación del virus de inmunodeficiencia humana al interrumpir los contactos esenciales de RNA-proteína (Wa, 2000). Otro de los hallazgos que se han tenido actualmente, es su efecto sobre el SARS-CoV-2, el cual puede deberse a la producción de retrociclinas, un péptido funcional producido a partir de defensinas theta humanas, que inhibe la fusión celular y la agregación del SARS-CoV-2 (Chalichem et al., 2020). Dichas defensivas ejercen una actividad antiviral bien documentada contra virus con o sin envoltura (Khurshid et al., 2018).

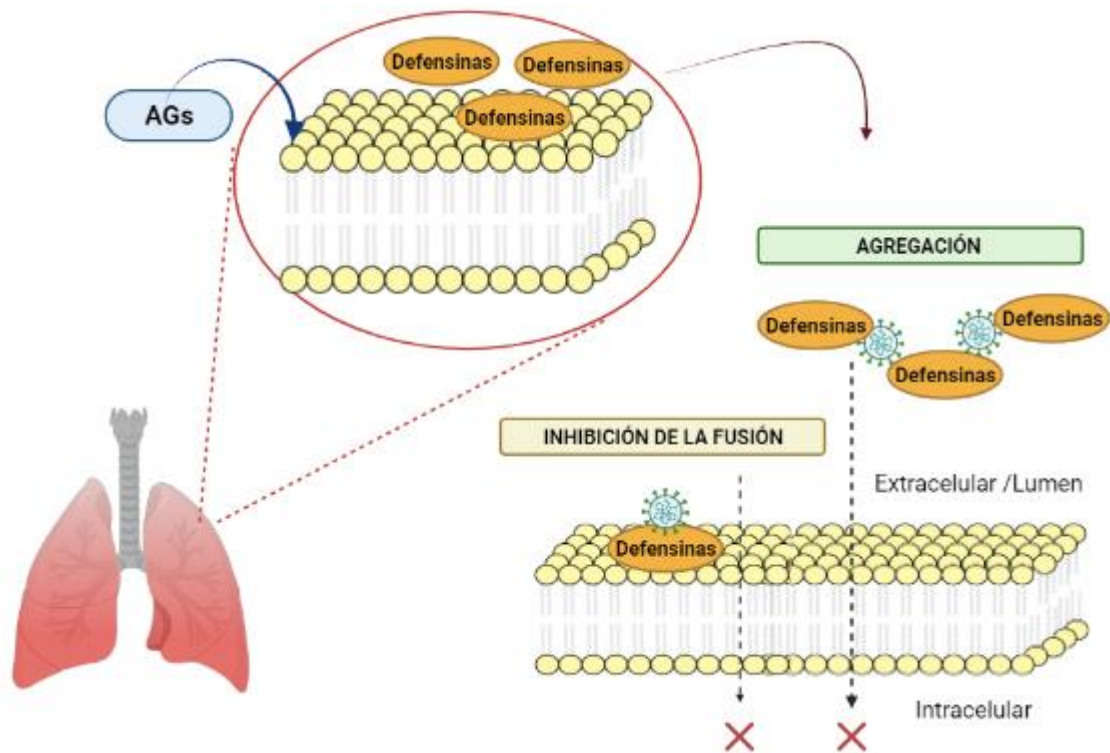


Figura 5. Mecanismo plausible de los aminoglucósidos en la inhibición de COVID-19 a través de defensinas. Las defensinas theta existen como pseudo genes (no se pueden expresar) debido a la presencia de un codón de terminación prematura. Sin embargo, se cree que los aminoglucósidos (**AGs**) producen péptidos funcionales a partir de defensinas theta (llamadas retrociclinas) que inhiben la fusión del virus, con lo que se plantea que la adición de AG al régimen terapéutico de COVID-19 podría ser beneficiosa.

Desafortunadamente, el impacto adverso de la infección por SARS-CoV-2 en el olfato agrava la conocida ototoxicidad asociada con el uso de aminoglucósidos. Por lo cual, se desaconsejó el uso clínico de aminoglucósidos en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2 (Izquierdo-Dominguez et al., 2020).

Cefalosporinas (cefuroxima)

El uso de las cefalosporinas en combinación con inhibidores de la betalactamasas, habitualmente son utilizados en pacientes de edad avanzada con neumonía extrahospitalaria (Thiem et al., 2011). La cefuroxima es un antibiótico cefalosporínico de segunda generación con actividad de amplio espectro. Generalmente tiene buenos perfiles de tolerabilidad y seguridad y se usa para tratar

infecciones del tracto respiratorio y genitourinario y la enfermedad de Lyme. cefuroxima inhibe el tercer y último paso de la síntesis de la pared bacteriana al unirse a unas proteínas específicas de la pared bacteriana llamadas proteínas de unión a la penicilinas (PBP) (Al-Abduljabbar & Stone, 2017). En una revisión reciente, los autores han mostrado evidencia in-silico de la acción potencial de la cefuroxima contra tres proteínas del SARS-CoV-2, incluida la proteasa principal, la RNA polimerasa dependiente de RNA y el complejo de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) -Spike. (Durojaiye et al., 2021). Sin embargo, no se ha realizado ningún ensayo clínico in vitro o en humanos para establecer las propiedades de este hallazgo.

DISCUSION

En los resultados encontrados vemos a la reutilización de antibióticos como una de las estrategias empleadas para el tratamiento de infecciones virales. Sin embargo, hay algunos mecanismos moleculares subyacentes a la replicación y patogénesis del virus, así como a las interacciones virus-hospedeo, que siguen siendo desconcertantes para varios patógenos virales conocidos y también representan el principal desafío contra futuros virus emergentes (Mercorelli et al., 2018). Los macrólidos y en particular el azitromicina, con su larga vida media terapéutica, buen perfil de seguridad y una base de evidencia muy sólida en enfermedades bacterianas, son moléculas fascinantes. Sin duda, los macrólidos tienen propiedades antivirales de amplio espectro in vitro. AZM surge constantemente como una molécula candidata en las pruebas de detección de fármacos antivirales contra virus respiratorios y hasta la fecha hay indicios tentadores de eficacia clínica en los estudios clínicos. Las propiedades antiinflamatorias adicionales que muestran algunos macrólidos, incluido el AZM, pueden resultar clínicamente importantes para reducir la inmunopatología en algunas enfermedades virales, entre otras cosas contra los betacoronavirus pandémicos, en donde la activación de una cascada inflamatoria exuberante parece ser fundamental para la mortalidad. Sin embargo, actualmente no hay pruebas suficientes para justificar su uso clínicamente, sino más bien un mandato claro para realizar ensayos aleatorios bien

diseñados y realizados en pacientes con trastornos crónicos de las vías respiratorias y aquellos con virus respiratorios pandémicos que incluyen influenza A, SARS-CoV-2 y en futuras pandemias de nuevos coronavirus, que cada vez más parecen ser una perspectiva inevitable (Oliver & Hinks, 2021). En el caso de la teicoplanina como se mencionó anteriormente, no se conoce el mecanismo que describa como evita la entrada de los virus a las células. Sin embargo, para dilucidar los mecanismos moleculares que subyacen a este proceso, hay que estudiar como reprime la entrada de los virus del Ébola y el SARS-CoV (Zhou et al., 2016). La teicoplanina reprime la entrada de estos virus, que requieren transporte a los endolisosomas para liberar sus genomas junto con varios factores del hospedero que son esenciales para la infección por el virus del Ébola y el SARS-CoV (J. Wang, 2020). El uso de la teicoplanina en la práctica clínica, aun se sigue considerando, aunque algunos artículos mencionan que debido a su baja toxicidad podrían usarse en la clínica, especialmente en el caso de requisitos de emergencia durante brotes de infecciones virales graves (Obeid et al., 2011). Sin embargo, varios artículos manifiestan que el uso de los antimicrobianos y su efecto sobre los virus, aún necesita seguirse estudiando, ya que son solo los primeros pasos a un posible uso de antibióticos y fármacos como antivirales, esto puede representar otro ejemplo de los beneficios de la reutilización de fármacos (Varghese et al., 2016). Se recomiendan que los resultados de estos estudios deben confirmarse y debe determinarse de una manera cuidadosa si se pueden utilizar concentraciones dentro del rango terapéutico para los virus diana y tener un resultado seguro que sugiera el uso de dicho antibiótico contra infecciones virales. (Jourdan et al., 2020).

CONCLUSIÓN

La reutilización de antibióticos es una de las nuevas estrategias terapéuticas que se emplean en el tratamiento clínico de enfermedades virales. Esto tiene como objetivo la resolución de cualquier infección bacteriana que coexista o la explotación de sus posibles propiedades antivirales. Aunque algunos de estos antibióticos han

mostrado resultados prometedores, su uso sigue siendo controvertido y no está ampliamente aceptado. Además, aún no se ha determinado el mecanismo antiviral preciso de la mayoría de estos antibióticos. Sin embargo, es necesario seguir estudiando de manera adecuada y con todas las pruebas requeridas el reposicionamiento de los antibióticos como agentes antivirales.

REFERENCIAS

- Al-Abduljabbar, K. A., & Stone, D. U. (2017). Risks of Cefuroxime prophylaxis for postcataract Endophthalmitis. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 24(1), 24–29. https://doi.org/10.4103/meajo.MEAJO_255_16
- Ali, S. H., Chandraker, A., & DeCaprio, J. A. (2007). Inhibition of Simian virus 40 large T antigen helicase activity by fluoroquinolones. *Antiviral Therapy*, 12(1), 1–6.
- Alvo V. A., Téllez G. V., Sedano M. C., & Fica C. A. (2016). Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología. *Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*, 76(1), 136-147. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162016000100019>.
- Arguedas Mohs, Adriano, Aguilar Morales, Lara, & Soley Gutiérrez, Carolina. (2005). Ketolidos: Una nueva familia de antibióticos. *Acta Pediátrica Costarricense*, 19(2), 36-40. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00902005000200005&lng=en&tlng=es
- Arikata, M., Itoh, Y., Shichinohe, S., Nakayama, M., Ishigaki, H., Kinoshita, T., Le, M. Q., Kawaoka, Y., Ogasawara, K., & Shimizu, T. (2019). Efficacy of clarithromycin against H5N1 and H7N9 avian influenza A virus infection in cynomolgus monkeys. *Antiviral Research*, 171, 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104591>
- Arroyo, D., Chandran, S., Vagefi, P. A., & Wojciechowski, D. (2014). Adjuvant Ciprofloxacin for persistent BK Polyomavirus infection in kidney transplant recipients. *Journal of Transplantation*, 3(5), 171-174. <https://doi.org/10.1155/2014/107459>
- Asbel, L. E., & Levison, M. E. (2000). Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. *Infectious Disease Clinics of North America*, 14(2), 435–447. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70256-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70256-7)

- Ashley, E. A., Dhorda, M., Fairhurst, R. M., Amaratunga, C., Lim, P., Suon, S., Sreng, S., Anderson, J. M., Mao, S., Sam, B., Sopha, C., Chuor, C. M., Nguon, C., Sovannaroeth, S., Pukrittayakamee, S., Jittamala, P., Chotivanich, K., Chutasmit, K., Suchatsoonthorn, C., ... White, N. J. (2014). Spread of Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria . *New England Journal of Medicine*, 371(5), 411–423. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1314981>
- Asner, S., Waters, V., Solomon, M., Yau, Y., Richardson, S. E., Grasemann, H., Gharabaghi, F., & Tran, D. (2012). Role of respiratory viruses in pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 11(5), 433–439. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.04.006>
- Bahal, N., & Nahata, M. C. (1992). The new macrolide antibiotics: Azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Annals of Pharmacotherapy*, 26(1), 46–55. <https://doi.org/10.1177/106002809202600112>
- Baltimore, D. (1971). Expression of animal virus genomes. *Bacteriological Reviews*, 35(3), 235–241. <https://doi.org/10.1128/br.35.3.235-241.1971>
- Balzarini, J., Pannecouque, C., De Clercq, E., Pavlov, A. Y., Printsevskaya, S. S., Miroshnikova, O. V, Reznikova, M. I., & Preobrazhenskaya, M. N. (2003). Antiretroviral activity of semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(13), 2755–2764. <https://doi.org/10.1021/jm0300882>
- Baron, S. A., Devaux, C., Colson, P., Raoult, D., & Rolain, J. M. (2020). Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19?. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(4),105-112. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105>
- Bekerman, E., & Einav, S. (2015). Infectious disease. Combating emerging viral threats. *Science*, 348(6232), 282–283. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3778>
- Bick, M. J., Carroll, J. W., Gao, G., Goff, S. P., Rice, C. M., & MacDonald, M. R. (2003). Expression of the zinc-finger antiviral protein inhibits alphavirus

- replication. *Journal of Virology*, 77(21), 11555–11562.
<https://doi.org/10.1128/jvi.77.21.11555-11562.2003>
- Breitbart, M., & Rohwer, F. (2005). Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends in Microbiology*, 13(6), 278–284.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.04.003>
- Brugueras, M. C., & García, M. M. (1998). Antibacterianos de acción sistémica. Parte I. Antibióticos betalactámicos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 14(4), 347–361.
- Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>
- Cavalla, D. (2019). Using human experience to identify drug repurposing opportunities: theory and practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(4), 680–689. <https://doi.org/10.1111/bcp.13851>
- Ceccarelli, G., Alessandri, F., d'Ettorre, G., Borrazzo, C., Spagnolello, O., Oliva, A., Ruberto, F., Mastroianni, C. M., Pugliese, F., Venditti, M., & Intensive Care COVID-19 Study Group of Sapienza University (2020). Is teicoplanin a complementary treatment option for COVID-19? The question remains. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106-112.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106029>
- Chalichem, N. S. S., Bethapudi, B., & Mundkinajeddu, D. (2020). Aminoglycosides can be a better choice over macrolides in COVID-19 regimen: Plausible mechanism for repurposing strategy. *Medical Hypotheses*, 52(3), 120-126.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020>.
- Chambers H F. (2005). Antibióticos β -lactámicos y otros inhibidores de la síntesis de la pared celular". En: *Farmacología básica y clínica, El Manual Moderno*. México, pp 731-748.
- Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action,

applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 65(2), 232-60. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>

Churchill, M. J., Deeks, S. G., Margolis, D. M., Siliciano, R. F., & Swanstrom, R. (2015). HIV reservoirs: What, where and how to target them. *Nature Reviews Microbiology*, 14(1), 55–60. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.5>

Colson, P., & Raoult, D. (2016). Fighting viruses with antibiotics: an overlooked path. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(4), 349–352. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.07.004>

Dalhoff, A., & Shalit, I. (2003). Immunomodulatory effects of quinolones. *The Lancet. Infectious Diseases*, 3(6), 359–371. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00658-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00658-3)

De Burghgraeve, T., Kaptein, S. J., Ayala-Nunez, N. V., Mondotte, J. A., Pastorino, B., Printsevskaya, S. S., de Lamballerie, X., Jacobs, M., Preobrazhenskaya, M., Gamarnik, A. V., Smit, J. M., & Neyts, J. (2012). An analogue of the antibiotic teicoplanin prevents flavivirus entry in vitro. *PloS One*, 7(5), e37244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037244>

De Clercq E. (2006). Potential antivirals and antiviral strategies against SARS coronavirus infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 4(2), 291–302. <https://doi.org/10.1586/14787210.4.2.291>

Domingo E. (2016). Molecular basis of genetic variation of viruses: Error-prone replication. In: *Virus as Populations*. Domingo, E. ed. Academic Press. 35-71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800837-9.00002-2>

Durojaiye, A. B., Clarke, J.-R. D., Stamatiades, G. A., & Wang, C. (2021). Repurposing cefuroxime for treatment of COVID-19: a scoping review of in silico studies. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 39(12), 4547–4554. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1777904>

Ezelarab, H. A. A., Abbas, S. H., Hassan, H. A., & Abuo-Rahma, G. E.D. A. (2018).

Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. *Archives Der Pharmazie*, 351(9), e1800141. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800141>

Flint, S. J., Racaniello, V. R., Rall, G. F., Hatzioannou, T., & Skalka, A. M. (2020). *Principles of Virology, Volume 2: Pathogenesis and control*. John Wiley & Sons. (5th ed.). ASM Press. Washington, DC.

Flume, P. A., Mogayzel, P. J., Jr, Robinson, K. A., Goss, C. H., Rosenblatt, R. L., Kuhn, R. J., Marshall, B. C., & Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee (2009). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(9), 802–808. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>

Fredeking, T. M., Zavala-Castro, J. E., González-Martínez, P., Moguel-Rodríguez, W., Sanchez, E. C., Foster, M. J., & Diaz-Quijano, F. A. (2015). Dengue Patients Treated with Doxycycline Showed Lower Mortality Associated to a Reduction in IL-6 and TNF Levels. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery*, 10(1), 51–58. <https://doi.org/10.2174/1574891x10666150410153839>

Fujita, K., Shimizu, T., Majima, Y., & Sakakura, Y. (2000). Effects of macrolides on interleukin-8 secretion from human nasal epithelial cells. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 257(4), 199–204. <https://doi.org/10.1007/s004050050222>

Gajdács M. (2019). The Concept of an Ideal Antibiotic: Implications for Drug Design. *Molecules*, 24(5), 892. <https://doi.org/10.3390/molecules24050892>

Georgopapadakou, N. H. (2004). β -Lactamase inhibitors: Evolving compounds for evolving resistance targets. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 13(10), 1307–1318. <https://doi.org/10.1517/13543784.13.10.1307>

Gielen, V., Johnston, S. L., & Edwards, M. R. (2010). Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *The European Respiratory Journal*, 36(3), 646–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>

- Girard, A. E., Girard, D., English, A. R., Gootz, T. D., Cimochoowski, C. R., Faiella, J. A., Haskell, S. L., & Retsema, J. A. (1987). Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 31(12), 1948–1954. <https://doi.org/10.1128/AAC.31.12.1948>
- Gold, H. S., & Moellering Jr, R. C. (1996). Antimicrobial-drug resistance. *New England Journal of Medicine*, 335(19), 1445-1453.
- Gopinath, S., Kim, M. V, Rakib, T., Wong, P. W., van Zandt, M., Barry, N. A., Kaisho, T., Goodman, A. L., & Iwasaki, A. (2018). Topical application of aminoglycoside antibiotics enhances host resistance to viral infections in a microbiota-independent manner. *Nature Microbiology*, 3(5), 611–621. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0138-2>
- Hodille, E., Badiou, C., Bouveyron, C., Bes, M., Tristan, A., Vandenesch, F., Lina, G., & Dumitrescu, O. (2018). Clindamycin suppresses virulence expression in inducible clindamycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 17(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0291-8>
- Izquierdo-Dominguez, A., Rojas-Lechuga, M. J., Mullol, J., & Alobid, I. (2020). Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 30(5), 317–326. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0567>
- Jang, Y. J., Kwon, H. J., & Lee, B. J. (2006). Effect of clarithromycin on rhinovirus-16 infection in A549 cells. *The European Respiratory Journal*, 27(1), 12–19. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00008005>
- Jourdan, J.-P., Bureau, R., Rochais, C., & Dallemagne, P. (2020). Drugrepositioning: a brief overview. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(9), 1145–1151. <https://doi.org/10.1111/jphp.13273>
- Kaczanowska, M., & Rydén-Aulin, M. (2007). Ribosome biogenesis and the translation process in *Escherichia coli*. *Microbiology and Molecular Biology*

- Reviews, 71(3), 477–494. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-07>
- Kahne, D., Leimkuhler, C., Lu, W., & Walsh, C. (2005). Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chemical Reviews*, 105(2), 425–448. <https://doi.org/10.1021/cr030103a>
- Karampela, I., & Dalamaga, M. (2020). Could respiratory fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, prove to be beneficial as an adjunct treatment in COVID-19?. *Archives of Medical Research*, 51(7), 741–742. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.004>
- Kavčič, B., Tkačik, G., & Bollenbach, T. (2020). Mechanisms of drug interactions between translation-inhibiting antibiotics. *Nature Communications*, 11(1). 456-462. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17734-z>
- Khurshid, Z., Zafar, M. S., Naseem, M., Khan, R. S., & Najeeb, S. (2018). Human oral defensins antimicrobial peptides: A future promising antimicrobial drug. *Current Pharmaceutical Design*, 24(10), 1130–1137. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180403114615>
- Kojima, H., Kaita, K. D., Hawkins, K., Uhanova, J., & Minuk, G. Y. (2002). Use of fluoroquinolones in patients with chronic hepatitis C virus-induced liver failure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(10), 3280–3282. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.10.3280-3282.2002>
- Koonin, E. V, Krupovic, M., & Yutin, N. (2015). Evolution of double-stranded DNA viruses of eukaryotes: from bacteriophages to transposons to giant viruses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1341(1), 10–24. <https://doi.org/10.1111/nyas.12728>
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(6), 256-264. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- Kumar, S., Zhi, K., Mukherji, A., & Gerth, K. (2020). Repurposing antiviral protease inhibitors using extracellular vesicles for potential therapy of COVID-19.

Viruses, 12(5), 436-442. <https://doi.org/10.3390/v12050486>

Laloux, G., & Collet, J. F. (2017). Major Tom to ground control: How lipoproteins communicate extracytoplasmic stress to the decision center of the cell. *Journal of Bacteriology*, 199(21), 654-664. <https://doi.org/10.1128/JB.00216-17>

Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infection*, 81(2), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>

Li, C., Zu, S., Deng, Y. Q., Li, D., Parvatiyar, K., Quanquin, N., Shang, J., Sun, N., Su, J., Liu, Z., Wang, M., Aliyari, S. R., Li, X. F., Wu, A., Ma, F., Shi, Y., Nielsevn-Saines, K., Jung, J. U., Qin, F. X., Qin, C. F., ... Cheng, G. (2019). Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(12), 789-793. e00394-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00394-19>

Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., AlMazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Barker-Collo, S., Bartels, D. H., ... Murray, C. J. L. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)

Madigan MT, Martinko JM, (2004). *Biología de los Medicamentos* (10a ed). Pearson Educación, S.A. Madrid, España.

Madrid, P. B., Panchal, R. G., Warren, T. K., Shurtleff, A. C., Endsley, A. N., Green, C. E., Kolokoltssov, A., Davey, R., Manger, I. D., Gilfillan, L., Bavari, S., & Tanga, M. J. (2016). Evaluation of Ebola virus inhibitors for drug repurposing. *ACS Infectious Diseases*, 1(7), 317–326. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00030>

- Marciniec, K., Beberok, A., Pęczak, P., Boryczka, S., & Wrześniok, D. (2020). Ciprofloxacin and moxifloxacin could interact with SARS-CoV-2 protease: preliminary in silico analysis. *Pharmacological Reports*, 72(6), 1553–1561. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00169-0>
- Martínez-Martínez, L. (2008). Muerte bacteriana y heterorresistencia a los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26(8), 481–484. <https://doi.org/10.1157/13127451>
- May, K. L., & Silhavy, T. J. (2017). Making a membrane on the other side of the wall. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1862(11), 1386–1393. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.10.004>
- Mercorelli, B., Palù, G., & Loregian, A. (2018). Drug repurposing for viral infectious diseases: How far are we? *Trends in Microbiology*, 26(10), 865–876. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.04.004>
- Metlay, J. P., & Waterer, G. W. (2020). Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 304–305. <https://doi.org/10.7326/M20-2189>
- Millán-Oñate, J., Millan, W., Mendoza, L. A., Sánchez, C. G., Fernandez-Suarez, H., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodríguez-Morales, A. J. (2020). Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19, 16 . <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00358-y>
- Minasyan H. (2019). Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 27, 19. <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0596-4>
- Ministerio de Salud Publica. (2010). Medicamentos: uso racional de medicamentos. Nota Descriptiva N° 338, 1–5. Consultado el 02 de agosto 2021. <http://salud.gob.ar/dels/printpdf/138>

- Nau, R., Sörgel, F., & Eiffert, H. (2010). Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4), 858–883.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00007-10>
- Obeid, S., Printsevskaya, S. S., Olsufyeva, E. N., Dallmeier, K., Durantel, D., Zoulim, F., Preobrazhenskaya, M. N., Neyts, J., & Paeshuyse, J. (2011). Inhibition of hepatitis C virus replication by semi-synthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(6), 1287–1294. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr104>
- Ohe, M., Shida, H., Jodo, S., Kusunoki, Y., Seki, M., Furuya, K., & Goudarzi, H. (2020). Macrolide treatment for COVID-19: Will this be the way forward? *BioScience Trends*, 14(2), 159–160. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.03058>
- Oliver, M. E., & Hinks, T. S. C. (2021). Azithromycin in viral infections. *Reviews in Medical Virology*, 31(2), 1–13. <https://doi.org/10.1002/rmv.2163>
- OMS (2021). Materiales de comunicación , Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)) Consultado el 02 de agosto del 2021
- Pani, A., Lauriola, M., Romandini, A., & Scaglione, F. (2020). Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106-104.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106053>
- Pillaiyar, T., Meenakshisundaram, S., Manickam, M., & Sankaranarayanan, M. (2020). A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (56)195, 112-275. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112275>
- Preobrazhenskaya, M. N., & Olsufyeva, E. N. (2006). Polycyclic peptide and glycopeptide antibiotics and their derivatives as inhibitors of HIV entry. *Antiviral Research*, 71(2-3), 227–236.

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.04.008>

- Quartuccio, L., Semerano, L., Benucci, M., Boissier, M. C., & De Vita, S. (2020). Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine*, 87(3), 191–193. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.03.011>
- Retallack, H., Di Lullo, E., Arias, C., Knopp, K. A., Laurie, M. T., Sandoval-Espinosa, C., Mancía Leon, W. R., Krencik, R., Ullian, E. M., Spatazza, J., Pollen, A. A., Mandel-Brehm, C., Nowakowski, T. J., Kriegstein, A. R., & DeRisi, J. L. (2016). Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(50), 14408–14413. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618029113>
- Rothan, H. A., Mohamed, Z., Paydar, M., Rahman, N. A., & Yusof, R. (2014). Inhibitory effect of doxycycline against dengue virus replication in vitro. *Archives of Virology*, 159(4), 711–718. [https://doi.org/10.1007/s00705-013-1880-](https://doi.org/10.1007/s00705-013-1880-1)
- Sargiacomo, C., Sotgia, F., & Lisanti, M. P. (2020). COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection?. *Aging*, 12(8), 6511–6517. <https://doi.org/10.18632/aging.103001>
- Schroeder, R., Waldsich, C., & Wank, H. (2000). Modulation of RNA function by aminoglycoside antibiotics. *The EMBO Journal*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.1.1>
- Schwartz, R. A., & Suskind, R. M. (2020). Azithromycin and COVID-19: Prompt early use at first signs of this infection in adults and children, an approach worthy of consideration. *Dermatologic Therapy*, 33(4)564-572 <https://doi.org/10.1111/dth.13785>
- Sharma, B. N., Li, R., Bernhoff, E., Gutteberg, T. J., & Rinaldo, C. H. (2011). Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary

- human kidney cells. *Antiviral Research*, 92(1), 115–123.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.07.012>
- Sharma, V., Colson, P., Pontarotti, P., & Raoult, D. (2016). Mimivirus inaugurated in the 21st century the beginning of a reclassification of viruses. *Current Opinion in Microbiology*, 31(54)16–24.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.12.010>
- Silhavy, T. J., Kahne, D., & Walker, S. (2010). The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(5),489-502.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000414>
- Singh, T. U., Parida, S., Lingaraju, M. C., Kesavan, M., Kumar, D., & Singh, R. K. (2020). Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacological reports : PR*, 72(6), 1479–1508. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00155-6>
- Steel, H. C., Theron, A. J., Cockeran, R., Anderson, R., & Feldman, C. (2012). Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *Mediators of Inflammation*, 2012, 584262.
<https://doi.org/10.1155/2012/584262>
- Steven M. Singer Marc Y. Fink, V. V. A. (2019). Drug combination therapy increases successful drug repositioning. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.05.015>
- Sturtz, F. G. (1998). Antimurine retroviral effect of doxycycline. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 20(8), 643–647.
<https://doi.org/10.1358/mf.1998.20.8.487489>
- Sun, W., Sanderson, P. E., & Zheng, W. (2016). Drug combination therapy increases successful drug repositioning. *Drug Discovery Today*, 21(7), 1189–1195. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.05.015>
- Szűcs, Z., Kelemen, V., Le Thai, S., Csávás, M., Róth, E., Batta, G., Stevaert, A., Vanderlinden, E., Naesens, L., Herczegh, P., & Borbás, A. (2018). Structure-activity relationship studies of lipophilic teicoplanin pseudoaglycon derivatives

as new anti-influenza virus agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1(564) 1017–1030. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.058>

Takahashi, E., Indalao, I. L., Sawabuchi, T., Mizuno, K., Sakai, S., Kimoto, T., Kim, H., & Kido, H. (2018). Clarithromycin suppresses induction of monocyte chemoattractant protein-1 and matrix metalloproteinase-9 and improves pathological changes in the lungs and heart of mice infected with influenza A virus. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 56(46), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2017.11.002>

Teoh, T. C., Al-Harbi, S. J., Abdulrahman, A. Y., & Rothan, H. A. (2021). Doxycycline interferes with zika virus serine protease and inhibits virus replication in human skin fibroblasts. *Molecules*, 26(14), 1–8. <https://doi.org/10.3390/molecules26144321>

Thiem, U., Heppner, H.-J., & Pientka, L. (2011). Elderly patients with community-acquired pneumonia: optimal treatment strategies. *Drugs & Aging*, 28(7), 519–537. <https://doi.org/10.2165/11591980-000000000-00000>

Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H. A., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019). β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3472–3500. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>

Trimble, M. J., Mlynářčik, P., Kolář, M., & Hancock, R. E. W. (2016). Polymyxin: Alternative mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(10) 798-802. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025288>

Tsutsumi, M., Takada, A., Takase, S., & Sawada, M. (1996). Effects of combination therapy with interferon and ofloxacin on chronic type C hepatitis: a pilot study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 11(11), 1006–1011. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1996.tb00022.x>

Tyteca, D., Van Der Smissen, P., Mettlen, M., Van Bambeke, F., Tulkens, P. M., Mingeot-Leclercq, M. P., & Courtoy, P. J. (2002). Azithromycin, a

lysosomotropic antibiotic, has distinct effects on fluid-phase and receptor-mediated endocytosis, but does not impair phagocytosis in J774 macrophages. *Experimental Cell Research*, 281(1), 86–100.
<https://doi.org/10.1006/excr.2002.5613>

Van Kempen, M., Bachert, C., & Van Cauwenberge, P. (1999). An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology*, 37(3), 97–103.

Varghese, F. S., Kaukinen, P., Gläsker, S., Beshpalov, M., Hanski, L., Wennerberg, K., Kümmerer, B. M., & Ahola, T. (2016). Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Research*, 126,(854) 117–124.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.12.012>

Vázquez-Calvo, Á., Jiménez de Oya, N., Martín-Acebes, M. A., Garcia-Moruno, E., & Saiz, J. C. (2017). Antiviral properties of the natural polyphenols Delphinidin and Epigallocatechin Gallate against the Flaviviruses West Nile Virus, Zika Virus, and Dengue Virus. *Frontiers in Microbiology*, 8,1314.

Velkov, T., Thompson, P. E., Nation, R. L., & Li, J. (2010). Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(5), 1898–1916. <https://doi.org/10.1021/jm900999h>

Villain-Guillot, P., Bastide, L., Gualtieri, M., & Leonetti, J. P. (2007). Progress in targeting bacterial transcription. *Drug Discovery Today*, 12(5–6), 200–208.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.01.005>

Wang, J. (2020). Fast Identification of Possible Drug Treatment of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) through Computational Drug Repurposing Study. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(6), 3277–3286.
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00179>

Wang, Y., Cui, R., Li, G., Gao, Q., Yuan, S., Altmeyer, R., & Zou, G. (2016). Teicoplanin inhibits Ebola pseudovirus infection in cell culture. *Antiviral Research*, 125,(98) 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.11.003>

- Wang, Y., Cui, R., Li, G., Gao, Q., Yuan, S., Altmeyer, R., & Zou, G. (2016). Teicoplanin inhibits Ebola pseudovirus infection in cell culture. *Antiviral Research*, 125,(98) 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.11.003>
- Ward, A., & Campoli-Richards, D. M. (1986). Mupirocin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 32(5), 425–444. <https://doi.org/10.2165/00003495-198632050-00002>
- Wu, Z. C., Wang, X., Wei, J. C., Li, B. B., Shao, D. H., Li, Y. M., Liu, K., Shi, Y. Y., Zhou, B., Qiu, Y. F., & Ma, Z. Y. (2015). Antiviral activity of doxycycline against vesicular stomatitis virus in vitro. *FEMS Microbiology Letters*, 362(22), fnv195. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv195>
- Zanolli, N., Gaumnitz, J., & Dantas, G. (2020). Conferring bacterial resistance to chloramphenicol. *Cell Chemical Biology*, 26(4), 559–570.
- Zeng, S., Meng, X., Huang, Q., Lei, N., Zeng, L., Jiang, X., & Guo, X. (2019). Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(4), 362–369. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.12.009>
- Zhang, J. (2020). Teicoplanin potently blocks the cell entry of 2019-nCoV. *Revista Colombiana de Nefrologia* 7(2)160-182. <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.935387>
- Zhou, N., Pan, T., Zhang, J., Li, Q., Zhang, X., Bai, C., Huang, F., Peng, T., Zhang, J., Liu, C., Tao, L., & Zhang, H. (2016). Glycopeptide antibiotics potently inhibit cathepsin I in the late endosome/lysosome and block the entry of ebola virus, middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). *Journal of Biological Chemistry*, 291(17), 9218–9232. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.716100>