



# Universidad Zaragoza

## TRABAJO FIN DE GRADO

**Reposicionamiento de fármacos en oncología: una revisión sistemática**

---

**Drug repurposing in oncology: a systematic review**



**AUTOR:** Natalia Lourdes Tobajas Ramos

**DIRECTOR:** Jorge Vicente Romero

**CODIRECTOR:** Ignatios Ioakeim Skoufa

**Facultad de Medicina, Zaragoza**

**Curso 2022-2023**

## ÍNDICE:

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>8</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	<b>9</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>12</b>
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	12
4.2. FÁRMACOS REUTILIZADOS EN ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS .....	14
4.2.1. MEBENDAZOL.....	14
4.2.2. PROPRANOLOL.....	15
4.2.3. METFORMINA .....	16
4.2.4. VALPROATO DE SODIO.....	19
4.2.5. MECLOFENAMATO .....	20
4.2.6. ATORVASTATINA .....	21
4.2.7. DISULFIRAM.....	22
4.3. FÁRMACOS REUTILIZADOS EN ENFERMEDADES NO ONCOLÓGICAS .....	23
4.3.1. COVID-19.....	23
4.3.2. ALZHEIMER.....	25
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>31</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>32</b>
<b>8. ANEXO 1: MATERIAL SUPLEMENTARIO</b> .....	<b>37</b>
<b>9. ANEXO 2: CARTA PARA SU PUBLICACIÓN CON FACTOR DE IMPACTO</b> .....	<b>46</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El reposicionamiento de medicamentos es una técnica estratégica para la utilización de fármacos ya comercializados que se utilizan o se han utilizado con otros fines terapéuticos distintos, considerándose también los medicamentos retirados del mercado o aquellos que no consiguieron alcanzar la fase clínica. Se estima, en los últimos años, el 30% de fármacos y vacunas aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) han sido por reposicionamiento. Esto es debido a que es una estrategia útil y atractiva ya que su coste es más bajo. Además, es capaz de acelerar la aprobación de dicho fármaco en un tiempo menor.

**Objetivo:** Realizar una revisión sistemática sobre el reposicionamiento de fármacos en el tratamiento oncológico que identifique medicamentos previamente comercializados y autorizados con indicaciones no oncológicas y el uso potencial de agentes antineoplásicos en otras condiciones no oncológicas.

**Metodología:** Para la realización del trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura en base de datos MEDLINE acerca del reposicionamiento de fármacos en el tratamiento del cáncer siguiendo las pautas de la declaración de PRISMA.

**Resultados:** Se encontraron 49 publicaciones relevantes excluyendo 11. Se analizaron también siete artículos identificados en la búsqueda de citas. Únicamente, 15 artículos fueron incluidos en la revisión; siendo 8 de ellos protocolos de estudio.

**Discusión:** Nuestro trabajo reveló que sólo unos pocos estudios clínicos sobre el reposicionamiento de fármacos en oncología cumplían el criterio principal de inclusión de esta revisión sistemática, es decir, eran ensayos aleatorizados controlados con placebo o con un estándar de atención únicamente.

**Conclusiones:** La metformina, mebendazol, propranolol, atorvastatina, meclofenamato y disulfiram están siendo estudiados con buenos resultados para utilizarse en distintos tipos de cáncer. Asimismo, algunos agentes antineoplásicos como el imatinib o la leuprolida son objeto de estudio para su utilización en enfermedades no oncológicas como la Covid-19 y la enfermedad de Alzheimer. Las principales limitaciones de estos ensayos clínicos fueron el pequeño tamaño de la muestra, la alta heterogeneidad clínica de los participantes y la falta de consideración de la multimorbilidad. Se necesitan más estudios para valorar la eficacia de los diferentes fármacos reutilizados en el tratamiento de enfermedades oncológicas.

**Palabras clave:** Reposicionamiento de fármacos, cáncer, metformina, mebendazol, propranolol, atorvastatina, meclofenamato, disulfiram, imatinib, leuprolida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Drug repurposing is a strategic technique for the use of already marketed drugs that are used or have been used for other different therapeutic purposes, also considering drugs removed from the market or those that failed to reach the clinical phase. It is estimated, in recent years, that 30% of drugs and vaccines approved by the FDA (Food and Drug Administration) have been by repositioning. This is because it is a useful and attractive strategy and its cost is lower. In addition, it is able to accelerate the approval of the drug in less time.

**Objective:** To do a systematic review about drug repurposing in cancer treatment that identifies previously marketed and authorized drugs with non-oncological indications and the potential use of antineoplastic agents in other non-oncological conditions.

**Methodology:** A systematic review of the literature in MEDLINE about drug repurposing in the treatment of cancer was made following the guidelines of the PRISMA statement.

**Results:** 49 exclusive publications were found, excluding 11. Seven articles identified in the citation search were also analyzed. Only 15 articles were included in the review; 8 of them being study protocols.

**Discussion:** Our work revealed that only a few clinical studies on drug repurposing in oncology met the main inclusion criteria of this systematic review, that is, they were randomized placebo-controlled trials or standard of care only.

**Conclusions:** Metformin, mebendazole, propranolol, atorvastatin, meclufenamate and disulfiram are being studied with good results for use in different types of cancer. Likewise, some antineoplastic agents such as imatinib or leuprolide are being studied for their use in non-oncological diseases such as Covid-19 and Alzheimer's disease. The main limitations of these clinical trials were the small sample size, the high clinical heterogeneity of the participants, and the lack of consideration of multimorbidity and other baseline clinical characteristics. More studies are needed to evaluate the efficacy of the different drugs reused in the treatment of oncological diseases.

**Keywords:** Drug repurposing, cancer, metformin, mebendazole, propranolol, atorvastatin, meclufenamate, disulfiram, imatinib, leuprolide.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas constituyen un importante desafío para los sistemas de salud pública en todo el mundo. (1) Siete de cada diez muertes son atribuidas a enfermedades crónicas. Las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes son responsables de más del 80% de todas las muertes prematuras. (2,3)

Asimismo, el cáncer constituye una de las principales causas de mortalidad, representando la primera o segunda causa de muerte antes de los 70 años. Su incidencia y mortalidad están aumentando rápidamente, si bien, los mecanismos de prevención y las investigaciones del genoma humano están brindando la posibilidad de un mayor conocimiento para abordar el tratamiento del cáncer. (4) En la actualidad, existen una gran variedad de opciones terapéuticas para combatir el cáncer, entre las que se incluye la cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y terapia con agentes biológicos. En los últimos años, se han realizado multitud de estudios orientados a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, entre las que se incluyen fármacos de novo y también moléculas conocidas ya aprobadas que se usan en enfermedades no oncológicas. (5)

Se calcula que, en el año 2025, aproximadamente más de 20 millones de individuos serán diagnosticados de cáncer. (6) Se estima que, en el año 2040, los casos de cáncer colorrectal aumentaran de 1,8 millones de casos diagnosticados en la actualidad, a 3 millones de casos. (7)

En 2013, se invirtieron unos 91.000 millones de dólares solamente en medicamentos oncológicos a nivel mundial. (8) Por otro lado, en 2017 se registraron más de 10.000 ensayos clínicos dirigidos a la investigación e introducción de nuevas alternativas terapéuticas del cáncer. (9) Se sabe que los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) poseen una alta calidad de evidencia científica. Los estudios controlados con placebo o sin intervención clínica pueden aportar evidencia acerca de la eficacia del fármaco en la nueva indicación, evaluar riesgo-beneficio y permite la comparación con estándares.

A pesar de los grandes avances tecnológicos, la industria farmacéutica se enfrenta a grandes desafíos en el desarrollo de nuevos medicamentos, ya que hay una tasa elevada de fallos en los ensayos clínicos y existe un tiempo prolongado para comercializar el nuevo fármaco. Estos factores van a determinar que el proceso de desarrollo del nuevo fármaco tenga un coste elevado.

La introducción de nuevos fármacos es un proceso complejo que necesita una inversión económica que suele estimarse en unos 80 millones de dólares y una limitación en el tiempo, ya que puede requerir entre 10 y 15 años de investigación. (10) Es un largo proceso que requiere varias etapas hasta la comercialización del mismo. La primera etapa viene definida por el descubrimiento del fármaco que suele durar entre 2 y 5 años, a la que le sucede la etapa preclínica, donde se estudian a los candidatos *in vitro* (en células, tejidos y órganos) e *in vivo*, en animales de experimentación. Su duración aproximada suele ser entre 1 y 5 años. A continuación, tiene lugar la etapa clínica en la que se evalúan las moléculas en personas físicas. Se suelen diferenciar en esta etapa diversas fases. Una fase I para estudiar un número reducido de voluntarios sanos y en la que se verifican datos de seguridad y se evalúa la farmacocinética y la biodisponibilidad del fármaco, que tiene como objetivo final la obtención de una dosis segura. En la fase II se sigue analizando la seguridad, eficacia, toxicidad y dosis terapéutica, y una fase III en la que se estudia la efectividad, relación riesgo-beneficio e indicaciones específicas del medicamento. Esta etapa clínica suele durar entre 5 y 7 años. Por último, viene la fase administrativa en la que se aprueba la comercialización del fármaco y posteriormente para terminar el proceso, se van a realizar estudios clínicos post-comercialización. (11,12)

El reposicionamiento de medicamentos es una técnica estratégica para la utilización de medicamentos ya comercializados que se emplean con otros fines terapéuticos distintos, considerándose también los medicamentos retirados del mercado o aquellos que no consiguieron alcanzar la fase clínica. El objetivo general del reposicionamiento de medicamentos es descubrir nuevas indicaciones para fármacos antiguos que han sido anteriormente comercializados con indicaciones establecidas, medicamentos sin indicaciones establecidas con problemas de seguridad en ensayos clínicos o medicamentos suspendidos debido a razones técnicas. (5) Se estima que el 30% de fármacos y vacunas aprobadas por la FDA han sido por reposicionamiento en los últimos años. (13)

El reposicionamiento de medicamentos se compone habitualmente de 3 fases: La primera fase en la que se establece la evaluación de la hipótesis del efecto del medicamento en modelos preclínicos; una segunda fase en la que se produce una evaluación teórica del efecto del medicamento en estudios preclínicos, y una tercera fase en la que se aborda la eficacia en estudios clínicos en fase II. (14)

Para valorar la viabilidad de las moléculas que van a ser empleadas, se pueden utilizar diferentes estrategias de reposicionamiento: estudios computacionales, estudios experimentales y estudios mixtos.

Los estudios computacionales se basan en el análisis de datos a partir de técnicas estadísticas avanzadas y tecnologías emergentes como la inteligencia artificial, con el objetivo de determinar el estudio de la estructura química de los compuestos, el acoplamiento molecular o la identificación de variaciones genéticas con el estudio de los genomas. La inteligencia artificial está permitiendo el aprovechamiento de datos para obtener el proceso de descubrimiento de fármacos y evitar el fracaso en la comercialización de un medicamento. Ésta se nutre de la participación y de la síntesis de conocimientos de diferentes disciplinas como la matemática, estadística, informática, u económica. (14) Los estudios experimentales realizan ensayos laboriosos en la que se pueden determinar los sitios de anclaje para fármacos con procedimientos proteómicos como la cromatografía y la espectrometría o también puede determinarse la fisiopatología del fármaco mediante el cribado fenotípico. Los enfoques mixtos requieren la síntesis y el análisis de los datos obtenidos mediante estudios computacionales y experimentales. (15)

El reposicionamiento de fármacos tiene varias ventajas sobre el desarrollo tradicional del nuevo medicamento. La primera es la minimización del riesgo de fracaso ya que el fármaco se ha aprobado. Además, ha demostrado ser lo suficientemente seguro en modelos preclínicos y humanos y también es más probable que mantenga las condiciones de seguridad y tolerancia. Otra ventaja radica en que el tiempo para el desarrollo de medicamentos puede ser menor debido a que la mayoría del desarrollo preclínico y las evaluaciones de seguridad ya se conocen. A modo de resumen, es muy factible que se requiera menos inversión para el reposicionamiento de un medicamento para aquellos fármacos que se encuentran en estudios preclínicos y los que están en fase I y II.

Se calcula que los gastos derivados para la aprobación de un medicamento reutilizado en el mercado son de unos 300 millones de dólares, en comparación con los 2 a 3 billones de dólares que se invierten para la introducción de un nuevo fármaco, (14) disminuyendo notablemente el tiempo para obtener un fármaco con los métodos tradicionales de 14-15 años a unos 6-7 años de media. (16)

Uno de los desafíos más comunes en el reposicionamiento de fármacos es la identificación de la dosis adecuada de un medicamento para la nueva indicación en estudio, ya que la dosis óptima según seguridad/eficacia puede ser diferente de la dosis recomendada para la indicación ya conocida. Otros aspectos importantes son las patentes y, por último, la gran heterogeneidad de los datos junto a la validación de resultados.

A pesar de ello, el reposicionamiento de medicamentos se ha convertido en una estrategia útil y atractiva debido a que su coste es más bajo y además es capaz de acelerar la aprobación

de dicho fármaco en un tiempo menor. Todas estas características hacen de esta técnica una alternativa muy prometedora en el tratamiento farmacológico contra el cáncer. (5,17)

Varios estudios han permitido identificar más de 200 medicamentos indicados inicialmente para condiciones no oncológicas como potencialmente eficaces en el tratamiento farmacológico de varios tipos de cáncer. Un exponente de esta utilidad es el propranolol que se emplea como un fármaco hipotensor y se ha observado que podría ser beneficioso en el tratamiento de tumores de cabeza de páncreas, así como en el mieloma múltiple, en combinación con otras líneas estratégicas terapéuticas. De igual modo, agentes antineoplásicos pueden ser una óptima alternativa en otras enfermedades no relacionadas con el cáncer como es el caso del imatinib en la Covid-19.

Por todo ello, se está imponiendo como alternativa a la vía clásica de desarrollo de fármacos en el cáncer, un nuevo método que es el reposicionamiento de fármacos que permite la utilización de principios activos ya instaurados, ahorrando sustancialmente tiempo, recursos y costes en su desarrollo y comercialización.

## 2. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:**

- Realizar una revisión sistemática para identificar ensayos clínicos aleatorizados controlados que estudien posibilidades de utilización de medicamentos con indicaciones no oncológicas en el tratamiento farmacológico del cáncer.

- **Objetivos secundarios:**

- Describir las principales ventajas y limitaciones de los ensayos clínicos que estudian el reposicionamiento de medicamentos sobre las demás estrategias farmacológicas.
- Identificar ensayos que estudian el uso potencial de agentes antineoplásicos en otras condiciones no oncológicas.
- Identificar la técnica de reposicionamiento de fármacos como estrategia farmacológica con un futuro prometedor.
- Valorar el proceso de desarrollo tradicional de nuevos fármacos en comparación con el reposicionamiento de medicamentos.

### 3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE acerca del reposicionamiento de fármacos en el tratamiento del cáncer, revisada por pares, siguiendo las pautas de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). (18) Se seleccionó MEDLINE como fuente de datos, ya que comprende más de 35 millones de citas de literatura biomédica y cubre la mayor parte de la literatura de investigación en el campo.

La estrategia de búsqueda empleada combinó algoritmos para reposicionamiento de fármacos y neoplasias, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Algoritmo de búsqueda en MEDLINE.

CONSULTA	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	Nº ARTÍCULOS
#1	("Drug Repositioning"[MeSH Terms] OR "drug reposit*" [Title/Abstract] OR "drug repurpos*" [Title/Abstract] OR "drug resc*" [Title/Abstract] OR ("repurpos*" [Title/Abstract] AND "drug" [Title/Abstract]) OR ("reposit*" [Title/Abstract] AND "drug" [Title/Abstract]) OR "new indication" [Title/Abstract] OR "indication change" [Title/Abstract] OR "change indication" [Title/Abstract] OR "another indication" [Title/Abstract])	13.876
#2	("antineoplastic agents" [MeSH Terms] OR "neoplasms" [MeSH Terms] OR "medical oncology" [MeSH Terms] OR "surgical oncology" [MeSH Terms] OR "carcinoma" [MeSH Terms] OR "hodgkin disease" [MeSH Terms] OR "leukemia, lymphocytic, chronic, b cell" [MeSH Terms] OR "lymphoma" [MeSH Terms] OR "myelodysplastic syndromes" [MeSH Terms] OR "tumo*" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "cancer" [Title/Abstract] OR "cancer*" [Title/Abstract] OR "malignan*" [Title/Abstract] OR "oncolog*" [Title/Abstract] OR "carcinom*" [Title/Abstract] OR "epitheliom*" [Title/Abstract] OR "Hodgkin" [Title/Abstract] OR "lymphom*" [Title/Abstract] OR "leukemia" [Title/Abstract] OR "Leucocythaemia" [Title/Abstract] OR "Leucocythemia" [Title/Abstract] OR "Leukocythemia" [Title/Abstract] OR "sarcoma" [Title/Abstract] OR "Reticulolymphosarcoma" [Title/Abstract] OR "Germinoblastoma" [Title/Abstract] OR "blastoma" [Title/Abstract] OR "myelodyspl*" [Title/Abstract] OR "Dysmyelopoietic" [Title/Abstract] OR "Anticancer" [Title/Abstract] OR "antineoplast*" [Title/Abstract] OR "antitumo*" [Title/Abstract] OR "chemotherap*" [Title/Abstract])	5.170.828
#1 AND #2		4.370

\*Búsqueda bibliográfica realizada el 20 de noviembre de 2022.

En esta búsqueda se incluyeron los artículos siguiendo los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Respuesta a la pregunta de investigación siguiendo el modelo PICO: paciente/población, intervención, comparación y resultados, (19) que se refleja en la figura 1.
- 2) Ensayos clínicos controlados aleatorizados.
- 3) Artículos publicados durante los diez últimos años.
- 4) Disponibilidad de texto completo.
- 5) El trabajo está escrito en inglés o español.

*Figura 1. Aplicación del modelo Paciente/Población, Intervención, Comparación y Resultados (PICO) para evaluar la idoneidad de los artículos identificados para su inclusión en la revisión sistemática.*

Paciente/Población	Intervención	Comparación	Resultados
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Individuos con una neoplasia u otra enfermedad.</li> <li>▪ Sin límite de edad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de un medicamento con autorización de comercialización (aprobado al menos en un país) que actualmente no está indicado para su uso contra el cáncer para tratar pacientes con una enfermedad neoplásica; o</li> <li>• Uso de un agente antineoplásico aprobado para tratar pacientes con condiciones no neoplásicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlado con placebo; o</li> <li>• Únicamente estándar de tratamiento (sin intervención).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguridad (reacciones adversas graves a medicamentos, mortalidad);</li> <li>• Eficacia (supervivencia global, tasa de respuesta general, supervivencia sin progresión, supervivencia sin enfermedad); o</li> <li>• Viabilidad del estudio (tasa de inscripción, adherencia a la medicación).</li> </ul>

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios que sean distintos a ensayos clínicos y ECAS.
- Fármacos con otras indicaciones médicas, diferentes a las oncológicas.
- Estudios que no tengan en cuenta como estrategia, el reposicionamiento de fármacos.

Además, se registró la información que procedía de los protocolos de estudio que incluyeran los ECA sin finalizar. Se revisaron los títulos, resúmenes y texto completo cuando se consideró necesario, en pares, siguiendo un método de doble ciego, para excluir artículos no relevantes. Cuando hubo desacuerdo, la decisión final se tomó por consenso. Los artículos importantes que se citaron en la lista de referencias de los estudios incluidos y cumplieron con todos los criterios de inclusión también se seleccionaron para su inclusión en la revisión sistemática.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura disponible, se elaboró una lista de variables de interés para información a recopilar de los ensayos clínicos identificados e incluidos en la revisión sistemática. La información que se registró de cada artículo fueron: el año de publicación, el país, el período de estudio, la fase del ensayo clínico, el enmascaramiento, la

posible nueva indicación en investigación, el fármaco, la vía de administración, el objetivo del estudio, el período de tiempo, la población objetivo, la edad de los pacientes, el número de individuos inscritos, el grupo de intervención, grupo control, pérdidas durante el seguimiento, mortalidad, resultado, hallazgos principales, reacciones adversas graves al fármaco, conclusiones de los autores, limitaciones y financiamiento, entre otras. Igualmente, registramos si la presencia de multimorbilidad estaba considerada en los ensayos clínicos.

Asimismo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva en la literatura disponible, utilizando palabras clave relevantes, con el fin de sacar información esencial sobre el estado actual de intervenciones y conclusiones e identificar revisiones sistemáticas y metaanálisis ya publicadas en el tema estudiado. Los resultados de la búsqueda bibliográfica se utilizaron para elaborar una lista de información a extraer de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

La búsqueda en MEDLINE, que se muestra en el diagrama de flujo que recoge la figura 2, obtuvo 4.370 resultados, de los cuales se excluyeron 4.315 por herramientas automáticas, 6 publicados hace más de 10 años, y 11 que no trataban sobre reposicionamiento de fármacos. Se obtuvieron 49 publicaciones relevantes. Realizada la selección, se excluyeron 11 publicaciones que no reflejaban el reposicionamiento de un agente antineoplásico aprobada para su nueva indicación no oncológica, o el reposicionamiento de un fármaco utilizado en enfermedades no oncológicas para el tratamiento farmacológico del cáncer.

Se seleccionaron un total de 38 artículos de los cuales 25 no eran ensayos clínicos controlados aleatorizados y 3 no trataban sobre oncología, quedando la búsqueda en 10 estudios incluidos.

Los artículos más importantes que se citaron en la bibliografía de los estudios incluidos y que a su vez cumplieron con los criterios de inclusión, fueron 7, también se seleccionaron en la revisión sistemática. De los cuales, 2 no eran ensayos clínicos controlados aleatorizados, finalizando la revisión con 5 de ellos.

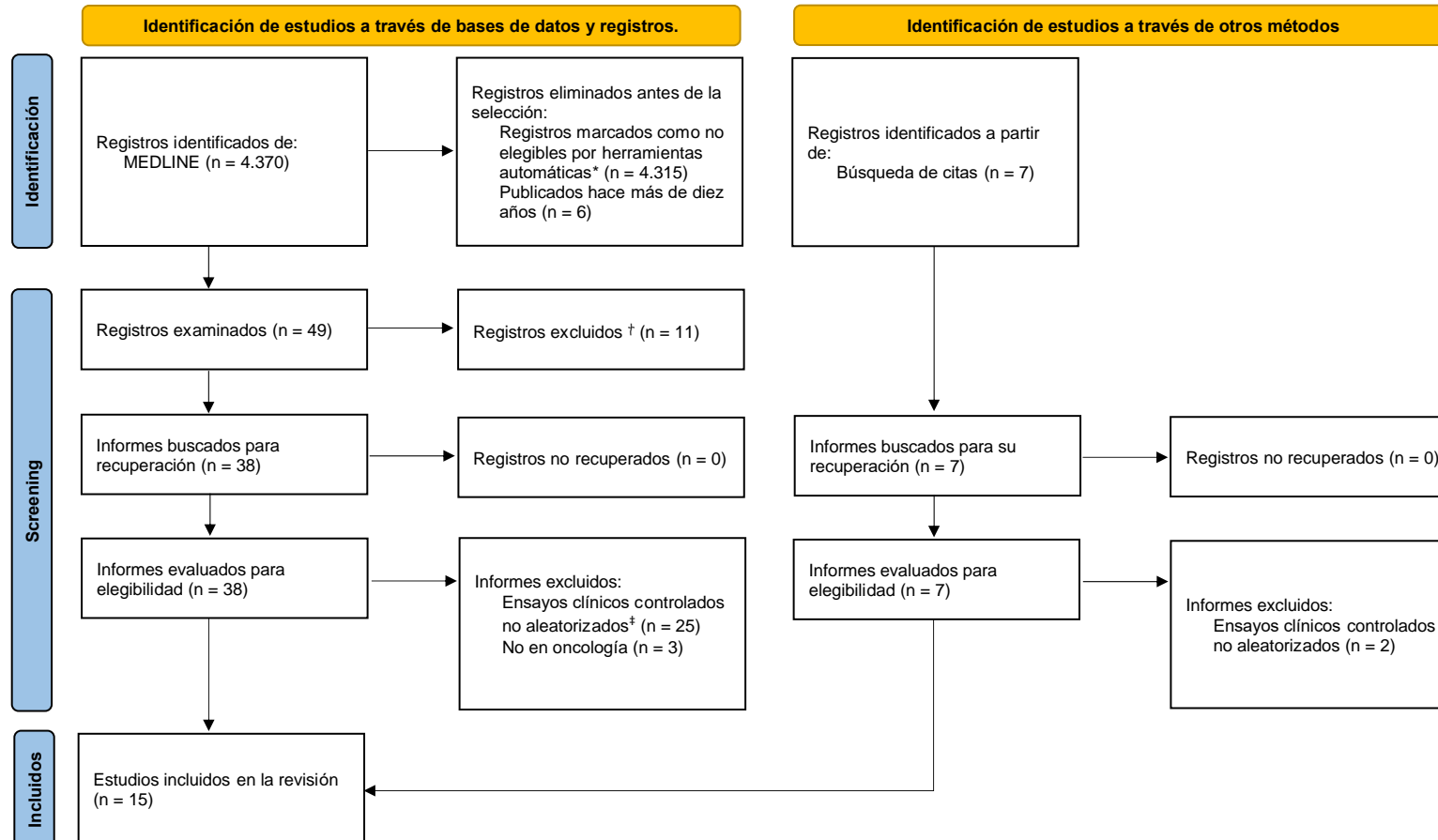
El resultado final de la búsqueda en MEDLINE fueron 15 artículos, siendo 8 de ellos protocolos de estudio.

Muchos ensayos clínicos que se excluyeron no eran ensayos clínicos aleatorizados. La mayoría de los estudios fueron estudios de escalada de dosis, sin un grupo control con placebo o con el estándar de tratamiento. Algunos ejemplos excluidos fueron los ensayos que estudiaron el uso potencial del agente antiparasitario mebendazol (20–22), varios moduladores del sistema renina-angiotensina (23) o disulfiram (24) para los gliomas, el antiprotozoario pirimetamina (25), o el inmunosupresor leflunomida (26) para cánceres hematológicos. Uno de los ensayos clínicos excluidos reveló el potencial del uso del ácido valproico en varios tipos de cáncer pediátrico. (27)

La mayoría de los estudios infirieron un buen perfil de seguridad del fármaco investigado. Sin embargo, los resultados que analizaron la eficacia de los fármacos empleados fueron muy heterogéneos entre los diferentes estudios, es por ello que se necesita de más trabajos de investigación que puedan arrojar resultados más concluyentes.

Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica

PRISMA 2020. Diagrama de flujo para nuevas revisiones sistemáticas que incluyeron búsquedas en bases de datos, registros y otras fuentes.



\* Filtros PubMed; estudios elegibles para selección: Ensayo clínico, Ensayo clínico, Fase I, Ensayo clínico, Fase II, Ensayo clínico, Fase III, Ensayo clínico, Fase IV, Protocolo de ensayo clínico, Ensayo clínico controlado, Ensayo clínico pragmático, Ensayo controlado aleatorizado).

† Revisión humana, por consenso (se excluyeron los registros que no fueran sobre reutilización de fármacos).

‡ Para ser incluido en el estudio, el grupo de control debe ser placebo o ninguna intervención (estándar de atención solo).

De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Para obtener más información, visite: <http://www.prisma-statement.org/>

La mayor parte de ensayos clínicos aleatorizados están realizados en pacientes mayores de 18 años. El número de participantes de los estudios oscilaba entre 25, en los ensayos realizados por Marrone et al. (28) y Shaashua et al. (29) y 400 pacientes como muestra el estudio llevado a cabo por Aman et al. (30) De los 15 estudios incluidos en este trabajo, el país de procedencia de 6 de ellos fue Estados Unidos.

El tiempo de estudio general fue aproximadamente de unos 2 años si bien alguno de ellos, no había finalizado todavía en el momento de la búsqueda bibliográfica. Toda la información registrada de cada ensayo clínico se presenta detalladamente en el Anexo 1.

## 4.2. FÁRMACOS REUTILIZADOS EN ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

El reposicionamiento de fármacos, en enfermedades oncológicas, se define como la identificación y desarrollo de nuevas indicaciones terapéuticas de medicamentos ya conocidos y que no fueron creados para su indicación antineoplásica, pero que han mostrado tener actividad antitumoral. Entre los fármacos más estudiados en los ensayos clínicos analizados se encuentran los que vamos a desarrollar a continuación.

### 4.2.1. MEBENDAZOL

El mebendazol es un agente antiparasitario contra helmintos que ofrece una buena tolerancia, siendo un ejemplo clásico de el reposicionamiento de fármacos. Su mecanismo de acción consiste en la unión a la tubulina lo que inhibe la formación de microtúbulos. Esta pérdida de microtúbulos deteriora la absorción de glucosa de los parásitos, requiriendo otro mecanismo de energía no suficiente para sobrevivir y terminan muriendo. Desde el año 2002 se está investigando su actividad antitumoral, en concreto en el ensayo realizado por Hegazy et al. con 40 pacientes afectos de cáncer colorrectal metastásico reportaron la eficacia del mebendazol como terapia adyuvante a FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino) y bevacizumab. Y además concluyeron que, si el mebendazol se combina con otros agentes anticancerígenos, se pueden obtener mejores resultados. (7)

Autor (Año)	País	Objetivo	Período de tiempo	Posible nueva indicación en investigación	Resultados principales	Conclusiones del autor	Limitaciones
Hegazy S.K. et al. (2022)	Egipto	Actividad antitumoral y seguridad	12 meses (media)	Cáncer colorrectal metastásico (estadio 4)	ORR mejoró 12 semanas después del tratamiento, no significativamente después de 12 meses; SG de un año no mejorado significativamente	Mebendazol fue bien tolerado y mostró actividad antitumoral.	Tamaño de muestra pequeño, alto abandono, no se consideraron las características moleculares del tumor, falta de análisis por intención de tratar

#### 4.2.2. PROPRANOLOL

El propranolol es un antagonista competitivo no selectivo de receptores  $\beta_1$ -y  $\beta_2$ -adrenérgicos, que se utiliza como antiarrítmico, antianginoso y antihipertensivo. Por otra parte, el etodolaco pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la COX (Ciclooxigenasa). Éste es 10 veces más selectivo por la COX2 que el resto de los AINE. Uno de los estudios revisados es el ensayo denominado PROSPER, realizado en 100 pacientes con cáncer de páncreas no metastásico, y que recomienda la utilización de propranolol junto a etodolaco. Se compararán los resultados de un grupo de pacientes en el que se administrará la combinación de propranolol y etodolaco, frente al grupo control que recibirá únicamente placebo. La combinación betabloqueante más inhibidor de COX podría causar un efecto antitumoral y antimetastásico, si bien, los resultados del ensayo todavía no están publicados. (31)

Otro artículo analizado evaluó 25 pacientes, con edades comprendidas entre 18 y 75 años, que recibieron un trasplante autólogo de células hematopoyéticas con diagnóstico de mieloma múltiple. De ellos, 12 pacientes recibieron como terapia adyuvante la administración de propranolol mientras que los 13 pacientes restantes se incluyeron en el grupo control. Se demostró la viabilidad, tolerabilidad y tasa de adherencia en estos pacientes con un porcentaje que osciló entre el 92-94%, lo que pondría de manifiesto que la administración de propranolol puede utilizarse como medicamento antineoplásico adyuvante en el tratamiento del mieloma múltiple. (8)

Además, la utilización del propranolol para prevenir metástasis y recurrencias tumorales se examinó en el estudio realizado por Shaashua et al. donde analizaron 38 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en estadio I-II-III. De manera perioperatoria, la mitad de las pacientes recibieron durante 11 días la combinación de propranolol y etodolaco, comenzando 5 días antes de la cirugía y comparándolo con otro grupo de 19 pacientes que recibieron placebo. Existe evidencia científica que durante la fase perioperatoria se produce un exceso de catecolaminas y prostaglandinas que pueden favorecer la aparición de metástasis y la recurrencia del tumor. Durante la última década algunos autores han descubierto que la inhibición farmacológica de adrenoreceptores  $\beta$  y la síntesis de prostaglandinas puede reducir los efectos prometastásicos e inmunosupresores del estrés antes y después de la cirugía. El tratamiento farmacológico redujo los biomarcadores moleculares tumorales de varias vías de control de la transcripción prometastásica, incluyendo GATA1, GATA2, IL6 y PCR. (29)

Autor (Año)	País	Fármaco	Objetivo	Período de tiempo	Posible nueva indicación en investigación	Resultados principales	Conclusiones del autor	Limitaciones
Knight J.M. et al. (2018)	Estados Unidos	Propranolol	Eficacia, seguridad y factibilidad	100 días	Mieloma Múltiple	Tasa de inscripción 16%, no se informaron RAM graves, MA 94%	Es factible reclutar y tratar pacientes con mieloma múltiple con propranolol durante el TCH, siendo el mayor obstáculo otros ensayos oncológicos en competencia	Tamaño de muestra pequeño, estudio abierto
Shaashua L. et al. (2017)	Israel	Propranolol; etodolaco	Eficacia y seguridad	16 días (media)	Cáncer de mama primario operable estadio I-III	Disminución de la transición epitelial a mesenquimatosas, reducción de la actividad de los factores de transcripción prometastásicos/p roinflamatorios y disminución de los monocitos que infiltran el tumor mientras aumenta las células B que infiltran el tumor	La inhibición perioperatoria de la COX-2 y la señalización b-adrenérgica proporciona una estrategia segura y eficaz para inhibir múltiples vías celulares y moleculares relacionadas con la metástasis y la recurrencia de la enfermedad en el cáncer de mama en estadio temprano	No hay información sobre los resultados clínicos a largo plazo
Hüttner F.J. et al. (2020) (Protocolo)	Alemania	Propranolol; etodolaco	Seguridad, viabilidad y parámetros iniciales de eficacia	24 meses	Resección electiva de la cabeza pancreática	RAM graves, mortalidad posoperatoria, morbilidad asociada al páncreas, MA, OS, DFS, tasas de recurrencia local y a distancia		

### 4.2.3. METFORMINA

La metformina es un medicamento que pertenece al grupo de las biguanidas y que es utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Debido a su bajo coste y los pocos efectos adversos que presenta, hoy en día es considerado el antihiper glucémico oral de mayor uso en el mundo. Tal ha sido su relevancia que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha incluido en la lista de medicamentos esenciales. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la gluconeogénesis y la mejora de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos.

En la última década se ha descrito que la metformina podría estar indicada como fármaco antitumoral ya que consigue la activación de la kinasa LKB1 y la AMPK, proteínas implicadas

en la supresión tumoral. La DM tipo II y el cáncer comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, como son la resistencia a la insulina, la elevación de la glucemia, y la hiperinsulinemia. Además, el aumento de secreción de insulina está íntimamente relacionado con la proliferación celular que puede dar lugar a un proceso de transformación en células cancerosas. (32) Recientemente se ha revisado en un ensayo aleatorizado controlado con placebo que la metformina puede reducir la incidencia del Long Covid-19. (33)

En un estudio elaborado por Marrone et al. en el que se utilizó la metformina junto a paclitaxel/carboplatino/bevacizumab en pacientes con cáncer de pulmón no escamoso avanzado o metastásico, se demostró que la metformina tiene acción antitumoral debido a un mecanismo insulino dependiente como independiente de la insulina. No obstante, existen otros mecanismos celulares directos en los que la metformina es capaz de actuar como son: la interrupción de la glucólisis y la cadena de transporte de electrones en el ciclo del ácido tricarboxílico, lo que conlleva a la producción de radicales de oxígeno, disminución de producción de ATP y de la proporción NAD<sup>+</sup>/NADH y agotamiento del aspartato celular que es fundamental para la síntesis de los nucleótidos. Este trabajo evaluó un total de 60 pacientes no diabéticos con cáncer de pulmón no escamoso avanzado o metastásico sin tratamiento previo con agentes quimioterápicos. El estudio aleatorizó en proporción 3:1 a pacientes con quimioterapia estándar con metformina o sin metformina, respectivamente. En ambos grupos recibieron dosis estándar de carboplatino, paclitaxel, y bevacizumab durante 21 días seguidos, junto con bevacizumab como dosis de mantenimiento durante 3 semanas. El análisis principal reflejó que el uso de la metformina mejoró la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, no fue capaz de disminuir la supervivencia global. (28)

Este es el primer ensayo clínico prospectivo en pacientes con cáncer de pulmón no escamoso en pacientes no diabéticos, que muestra una eficacia clínica significativa con la combinación de metformina más la quimioterapia estándar. Es importante tener en cuenta a la hora de la interpretación de los datos que este estudio tuvo que suspenderse después de valorar a 25 pacientes debido a los cambios en el patrón de tratamiento. (28)

Por otro lado, la metformina fue estudiada por Kordes et al. en pacientes con cáncer de páncreas avanzado. Su objetivo fue evaluar la eficacia de añadir metformina a la terapia sistémica estándar. Se asignaron 61 pacientes en el grupo que recibió gemcitabina IV y erlotinib oral, junto con placebo. Otros 60 pacientes se incluyeron en el grupo que recibió gemcitabina y erlotinib junto a metformina, cuya dosis fue escalándose progresivamente. Se añadió ertotinib a la terapia estándar porque hay evidencia preclínica de la sinergia de

metformina con erlotinib. La acción más importante de la metformina fue inhibir la fosforilación oxidativa lo que produce la disminución de gluconeogénesis. (34)

Los resultados se estimaron con la variable supervivencia global a los 6 meses que fue definida como la proporción de pacientes vivos desde el inicio del estudio hasta su fallecimiento, ya que este estudio no tenía como objetivo la curación sino el retraso de la mortalidad por cáncer. Estos autores concluyeron que no existían diferencias significativas entre el grupo que recibió placebo y el grupo tratado con metformina, por lo que se necesitan más estudios que examinen fármacos inhibidores de la fosforilación oxidativa más potentes. (34)

En otro ensayo realizado por Alghandour R et al. en pacientes con cáncer de próstata hormono-sensible, 124 individuos fueron seguidos durante 22 meses, estudiándose la eficacia de metformina. El grupo de tratamiento recibió los cuidados estándar junto a metformina mientras que el grupo control recibió únicamente cuidados estándar. Los cuidados estándar incluyeron agonistas LHRH y bicalutamida (antiandrógeno). La principal variable del estudio fue el tiempo de progresión del cáncer de próstata resistente a castración, que se determinó analíticamente con los niveles de PSA y también mediante hallazgos radiológicos. La contribución principal fue la mejora de la supervivencia libre de cáncer de próstata resistente a castración. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos y se concluyó que los pacientes con cáncer de próstata metastásico de bajo volumen se benefician más de este tipo de tratamiento. (35)

Autor (Año)	País	Objetivo	Período de tiempo	Posible nueva indicación en investigación	Resultados principales	Conclusiones del autor	Limitaciones
Alghandour R. et al. (2021)	Egipto	Eficacia y seguridad	22 meses (media)	Cáncer de próstata hormono-sensible	La mediana de supervivencia libre de CRPC fue mayor en el grupo de metformina (p = 0,01). En pacientes con enfermedad metastásica no hubo diferencia (p=0,15)	La enfermedad localizada de alto riesgo, metástasis de ganglios linfáticos regionales y aquellos con enfermedad metastásica de bajo volumen tumoral parecen obtener la mayor parte del beneficio.	El grupo de control era el estándar de atención y no una población heterogénea controlada con placebo con intervenciones heterogéneas (como estándares de atención)
Marrone K.A. et al. (2018)	Estados Unidos	Eficacia y seguridad	12 meses	NSCLC avanzado o metastásico	Beneficio significativo en la SLP con el uso de metformina (p=0,024), la SG no fue significativamente diferente	La metformina es un fármaco bien tolerado que, además de la quimioterapia estándar, puede mejorar la supervivencia libre de progresión.	Tamaño de muestra pequeño, el estudio se detuvo debido a cambios en los patrones de práctica para el tratamiento, falta de análisis correlativos, estudio abierto
Kordes S. et al. (2015)	Países Bajos	Eficacia y seguridad	6 meses	Adenocarcinoma de páncreas	La SG a los 6 meses fue mayor en el grupo de placebo (p=0,41). La mediana de SG fue mayor en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos 1,056 [IC del 95 %: 0,72–1,55])	Ninguna ventaja de la adición de metformina a erlotinib y gemcitabina en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado	Sin información sobre biomarcadores tumorales, alta heterogeneidad de pacientes, estudio abierto

#### 4.2.4. VALPROATO DE SODIO

El valproato de sodio es un antiepiléptico cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de las enzimas que catabolizan el GABA o en el bloqueo de su recaptación por el sistema nervioso central.

En la revisión de la literatura acerca del reposicionamiento de fármacos, solamente hemos encontrado un artículo que describe el uso de este medicamento con acción profiláctica. Se trata del estudio SAVER que consiste en la elaboración de un protocolo con 110 pacientes diagnosticados de displasia oral de alto riesgo. De ellos, 73 pacientes recibirán de manera aleatoria valproato de sodio durante 4 meses, mientras que los 37 pacientes del grupo control, no se les administrará ningún tratamiento farmacológico y únicamente se les asignará observación. El valproato es un medicamento económico, en el que ya conocemos sus efectos adversos como aumento de peso, temblores y somnolencia que podrían causar una limitación en este estudio, si bien, se utilizarán dosis bajas para impedir que aparezcan estos efectos

secundarios. Debe existir una estrategia en el manejo de la transformación maligna de la displasia oral, por lo que es importante hacer hincapié en la quimioprevención en el cáncer de cabeza y cuello como se pone de manifiesto en este protocolo que todavía está pendiente de completarse en Julio de 2023. (36)

Autor (Año)	País	Fármaco	Objetivo	Periodo de tiempo	Posible indicación nueva en investigación	Resultados principales
McCarthy C. et al. (2021) (Protocolo)	Inglaterra	Valproato de Sodio	Actividad clínica, mecanismo de acción y viabilidad del estudio	6 meses	Displasia epitelial oral de alto riesgo	Cambios en el tamaño de la lesión, cambios en el grado histológico y pérdida de heterocigosidad

#### 4.2.5. MECLOFENAMATO

El meclofenamato es un fármaco que pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la ciclooxigenasa. Además, es capaz de sensibilizar a las células tumorales del glioblastoma para que no aparezcan fenómenos de toxicidad provocados por la temozolamida, a través de la inhibición del metabolismo intracelular mediado por las uniones gap con las sinapsis AMP cíclicas que integran los circuitos neuronales de las células tumorales y que fomentan el crecimiento maligno de dichas células.

En un protocolo dirigido por Zeyen et al. se evaluará la eficacia del meclofenamato en el tratamiento de la recidiva en los glioblastomas metilados. El glioblastoma es el tumor cerebral primario más frecuente y maligno. El subgrupo de pacientes con metilación del promotor O-6-metilguanina-DNA metiltransferasa representa aproximadamente un tercio de los pacientes. Aún con una respuesta favorable al tratamiento de primera línea, su supervivencia suele ser de un año después de la recidiva. Este grupo de pacientes se benefician de la terapia que consiste en resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia con temozolamida, lomustina o ambas. Existe evidencia que el meclofenamato constituye el primer fármaco dirigido a interactuar contra los microtúbulos tumorales, estructuras que están asociadas a la resistencia con la terapia alquilante. Este estudio se desarrollará en dos fases. Una primera fase en la que el objetivo principal será la determinación de la dosis tóxica límite de la terapia con meclofenamato junto a temozolamida. En la segunda fase, el objetivo primordial será conseguir eficacia de la terapia conjunta con meclofenamato y temozolamida, en el que se valorará la supervivencia libre de progresión. El protocolo de administración consistirá en suministrar conjuntamente meclofenamato y temozolamida de 7-10 días antes de la resección del tumor y finalizará tras 4 semanas de tratamiento. En la fase I habrá un número máximo de

14 pacientes para buscar la dosis estándar de meclofenamato. En la fase II, habrá 30 pacientes en el grupo de tratamiento, y otros 30 pacientes del grupo control, que únicamente recibirán temozolamida. Este ensayo tiene previsto su finalización en febrero de 2024. (37)

Autor (Año)	País	Fármaco	Objetivo	Periodo de tiempo	Posible nueva indicación en investigación	Resultados principales
Zeyen T. et al. (2022) (Protocolo)	Alemania	Meclofenamato	Eficacia, seguridad, tolerabilidad, y calidad de vida	6 meses	Glioblastoma metilado MGMT progresivo	OS, PFS, ADR, QoL

#### 4.2.6. ATORVASTATINA

Las estatinas son los fármacos empleados habitualmente para la reducción de los niveles de colesterol. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa. Un equipo de investigadores ha demostrado que no solamente la atorvastatina sino la fluvastatina y la simvastatina tienen un efecto supresor sobre la transcripción del gen MACC1, que es un biomarcador pronóstico presente en más de 20 tipos de tumores sólidos. Así, el MACC1 es un factor clave del crecimiento tumoral y de la progresión metastásica de los tumores, si bien, se desaconseja la toma de estatinas como medida preventiva para la aparición de cáncer. (38)

En un protocolo realizado por Polster et al. se analizará la eficacia para el tratamiento de los angiomas cavernosos con hemorragia sintomática. Se inscribirán 80 pacientes al azar 1:1 administrando atorvastatina por vía oral o placebo durante 24 meses. El resultado principal de este ensayo será evaluado por mapeo de susceptibilidad cuantitativa (QSM) en imágenes producidas por resonancia magnética. El objetivo principal del ensayo será conseguir la reducción del QSM menor al 20%, lo que reforzaría un beneficio potencial de la atorvastatina. Aunque no exista una terapia comprobada para la prevención del resangrado y las secuelas neurológicas en pacientes con angiomas cavernosos, estos autores proponen el primer ensayo exploratorio destinado a estudiar los angiomas cavernosos con hemorragia sintomática utilizando la atorvastatina. Para poder realizar el estudio tienen como objetivo reclutar 27 sujetos por año durante un periodo de 3 años. (38)

Autor (Año)	País	Fármaco	Objetivo	Periodo de tiempo	Posible nueva indicación en investigación	Resultados principales
Polster S.P. et al. (2019) (Protocolo)	Estados Unidos	Atorvastatina	Eficacia	24 meses	Angiomas cavernosos	Cambio en QSM por año usando un análisis de intención de tratar, permeabilidad vascular, RAM

#### 4.2.7. DISULFIRAM

El disulfiram se descubrió a principios del siglo XX como agente industrial que era capaz de provocar sintomatología en los trabajadores que ingerían alcohol. En la década de los años 50 la FDA aprobó el disulfiram como terapia en programas de deshabituación alcohólica. Tras la ingesta de alcohol, el etanol es transformado en acetaldehído por acción de la enzima alcohol-deshidrogenasa y el acetaldehído es convertido en acetato. El disulfiram debe su mecanismo de acción a la inhibición irreversible de la alcohol-deshidrogenasa, por lo que el acetaldehído no puede metabolizarse y es acumulado en el organismo. Este acúmulo acaba produciendo una sintomatología clínica característica que consiste en sudoración profusa, náuseas, vómitos, erupción cutánea, cefaleas, taquicardia e hipotensión. (39,40)

Estudios recientes describen la potencial actividad antitumoral del disulfiram. Esta propiedad se debería a la inducción de la apoptosis y a la disminución de la división y proliferación celular en varios tumores como el cáncer de pulmón, páncreas, cáncer de mama o glioblastomas. (39–41)

El estudio realizado por Jakola et al. es el primer ensayo controlado aleatorizado que utiliza disulfiram y cobre, como suplemento nutricional adyuvante en el tratamiento del glioblastoma recurrente. El disulfiram actúa inhibiendo la metilguanina metiltransferasa (MGMT) lo que puede potenciar el efecto de la quimioterapia alquilante a través de la inhibición de la reparación del ADN. En este protocolo se incluirán 142 pacientes que se encuentren durante la primera recurrencia de glioblastoma. Esto ayudará a elegir un tratamiento de segunda línea ya que actualmente es limitado y no hay consenso sobre éste. En este estudio se ha elegido el disulfiram debido a su bajo coste y su buena tolerabilidad, en dosis inferiores a 500 mg diarios. El objetivo principal del estudio será evaluar la eficacia y seguridad de suministrar disulfiram junto a un suplemento nutricional de cobre concomitante con la quimioterapia alquilante en un grupo de 71 pacientes. En el grupo control se estudiarán otros 71 pacientes en los que únicamente se administrará quimioterapia alquilante. El criterio de valoración primordial será la evaluación de la supervivencia a los 6 meses y los resultados se obtendrán al finalizar el estudio. (42)

Autor (Año)	País	Fármaco	Objetivo	Periodo de tiempo	Posible indicación nueva en investigación	Resultados principales
Jakola A.S. et al. (2018) (Protocolo)	Noruega, Suecia	Disulfiram	Eficacia, seguridad, calidad de vida relacionada con la salud	24 meses	Glioblastoma recurrente	Supervivencia a los seis meses (variable principal), SG, SLP, seguridad, calidad de vida relacionada con la salud

### **4.3. FÁRMACOS REUTILIZADOS EN ENFERMEDADES NO ONCOLÓGICAS**

En esta revisión sistemática se identificaron estudios y protocolos que tenían como objetivo el estudio del uso potencial de agentes antineoplásicos conocidos contra otras afecciones no oncológicas, exponiendo a continuación, los más importantes y que se refieren a su uso en la Covid-19 y en la Enfermedad de Alzheimer.

#### **4.3.1. COVID-19**

La pandemia por coronavirus ha provocado un aumento en el número de pacientes que presentan como complicación más importante la insuficiencia respiratoria hipoxémica que causa la mayoría de ingresos hospitalarios, intubaciones y muertes por Covid-19. La manifestación clínica más representativa es la afectación pulmonar con neumonitis que a menudo progresa hasta la producción de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los hallazgos radiológicos consisten en opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones sugestivas de edema pulmonar difuso, que en ocasiones se presentan en ambos pulmones. (43)

El arsenal terapéutico incluye tratamiento antiviral y fármacos inmunomoduladores. Al inicio de la pandemia se empleó remdesivir, hidroxiquina, interferón, ritonavir y lopinavir que han mostrado un beneficio clínico escaso. Sin embargo, la dexametasona fue la causante de la reducción de mortalidad en pacientes hospitalizados, así como del ingreso en las unidades de cuidados intensivos. La estrategia más reciente confiere, a la utilización de los anticuerpos monoclonales como el tocilizumab o sarilumab una eficacia en el tratamiento de esta enfermedad viral. (30)

El análisis de las autopsias practicadas en pacientes con Covid-19 revelan la existencia de lesión endotelial pulmonar, con alteración de la barrera endotelial y la consiguiente apoptosis celular, causa de la infección pulmonar responsable de la muerte del paciente. El imatinib es un inhibidor de la tirosin-kinasa BCR/ABL utilizado en la leucemia mieloide crónica y que en estudios realizados in vitro e in vivo han demostrado que protege la barrera endotelial en situaciones de inflamación, verificando la protección contra el edema alveolar presente en pacientes con Covid-19 grave. Basándose en estos hallazgos, se ha llegado a postular la utilización de imatinib como se refleja en el estudio realizado por Aman et al. Estos autores evalúan 400 pacientes, de los cuales 204 pertenecieron al grupo en el que se administró imatinib durante 28 días y el resto de pacientes pertenecían al grupo de placebo. Se analizaron las siguientes variables: tiempo de interrupción de la ventilación y oxígeno suplementario durante más de 48 horas consecutivas, mortalidad, duración de ingreso en la UCI, duración de ventilación mecánica y duración de ingreso hospitalario. El resultado

principal fue que los pacientes hospitalizados y tratados con imatinib no registraron un cambio en el tiempo de la interrupción del oxígeno suplementario y la ventilación en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, las variables: mortalidad, duración de la ventilación mecánica y duración del tiempo ingresado en UCI fue menor que en el grupo placebo. En conclusión, y como resultado del estudio, se desprende que el imatinib podría causar un beneficio clínico en pacientes con Covid-19 y de esta manera argumentar futuros estudios que incluyeran una muestra de población mayor para obtener resultados más concluyentes. (30)

Por otra parte, en el protocolo denominado INVENT Covid se analizarán 90 pacientes mayores de 18 años con síndrome de distrés respiratorio y que requirieron ventilación mecánica en su ingreso en la UCI. Los participantes del estudio serán aleatorizados en una proporción de 1:1, administrando imatinib por vía intravenosa o infusión de un placebo durante 7 días. Se conoce que el imatinib disminuye el edema pulmonar causante de la insuficiencia respiratoria y, por lo tanto, contribuye a la recuperación ventilatoria del paciente. El objetivo principal del estudio será evaluar la eficacia y seguridad del imatinib por vía intravenosa para combatir el edema pulmonar que causa el distrés respiratorio de los pacientes con Covid19. Otros objetivos secundarios serán la evaluación del efecto del imatinib en comparación con el placebo para analizar los resultados sobre el SDRA y también la seguridad y tolerabilidad en comparación con el placebo administrado en estos sujetos con Covid-19. Los autores consideran que el imatinib podría erigirse como una opción válida de tratamiento para el SDRA en el Covid-19. Este ensayo es el primer ensayo controlado aleatorizado que se pone en marcha para investigar la eficacia del imatinib intravenoso, si al terminar el estudio se demuestra que es eficaz, podría generalizarse su uso a otras entidades que provocan SDRA además de la Covid-19. (43)

Otro protocolo de estudio que analiza el uso del imatinib en pacientes con Covid-19 es el realizado por Emadi et al. cuyo objetivo principal consiste en la evaluación de la eficacia y seguridad de la administración oral de imatinib en comparación con un placebo. Los pacientes seleccionados serán aleatorizados en una proporción 1:1 para la administración de imatinib o placebo durante 14 días y se valorarán los resultados utilizando una escala que consta de 8 categorías. El criterio fundamental de valoración será la proporción de pacientes con una mejora de dos puntos en el día en la escala anteriormente descrita. El estudio comenzó en junio de 2020 y todavía está sin concluir, si bien, los autores tienen plena conciencia de que la inscripción mínima deberían ser 200 pacientes. (44)

Autor (Año)	País	Fármaco	Objetivo	Período de tiempo	Posible nueva indicación en investigación	Resultados principales	Conclusiones del autor	Limitaciones
Aman J. et al. (2021)	Países Bajos	Imatinib	Eficacia y seguridad	28 días	COVID-19 con insuficiencia respiratoria hipóxica	No hubo diferencias significativas entre el grupo de intervención y el de control con respecto al tiempo hasta la interrupción del oxígeno suplementario y la ventilación mecánica (HR 1,07, IC del 95 %: 0,62-1,84; p = 0,82; ajustado por las características iniciales)	Imatinib no redujo el tiempo hasta la interrupción de la ventilación y el oxígeno suplementario durante más de 48 horas consecutivas en pacientes con COVID-19 que requirieron oxígeno suplementario	Pérdida durante el seguimiento (en parte debido a reubicaciones de hospitales durante las pandemias), desequilibrios en las características clínicas iniciales de sexo (comorbilidades), el período de tratamiento de diez días se basó en observaciones anteriores y es posible que deba reconsiderarse
Atmowihar djo L. et al. (2022) (Protocolo)	Países Bajos	Mesilato de imatinib	Eficacia, seguridad y tolerabilidad	28 días	COVID-19 con síndrome respiratorio de dificultad aguda	Cambio en el índice de agua pulmonar extravascular entre el inicio (día 1) y el día 4, puntuación SOFA, mortalidad a los 28 días, RAM		
Emadi A. et al. (2020) (Protocolo)	Estados Unidos	Imatinib	Eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética	60 días	COVID-19	Proporción de pacientes con una mejora de dos puntos en el día 14 desde el inicio utilizando una escala ordinal de 8 categorías, mortalidad por todas las causas en el día 28 y en el día 60		

### 4.3.2. ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer tiene un gran impacto económico y social. En la actualidad existen tratamientos en experimentación para combatir esta enfermedad. Se ha constatado que los fármacos que tienen como objetivo la reducción o eliminación del depósito de amiloide no han tenido éxito por lo que se necesitan nuevas estrategias terapéuticas como es el reposicionamiento de fármacos. En concreto, existen estudios que sugieren que el acetato de leuprolida mejora y estabiliza la neuropatología y el rendimiento cognitivo. (45)

La leuprolida es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) que es un péptido de 10 aminoácidos, sintetizados en las neuronas del hipotálamo. El análogo de GnRh interrumpe la secreción de hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) mediante un feedback negativo. Aprovechando esta acción el acetato de leuprolida se emplea

en el tratamiento de cánceres hormono-sensibles como es el caso del cáncer de próstata y también en la endometriosis. Además, está documentado el efecto antiinflamatorio que ejerce la leuprolida.(46)

El protocolo LUCINDA realizado por Butler et al. analizará la efectividad del acetato de leuprolida junto a un inhibidor de la acetilcolinesterasa como es el donepezilo, con el objeto de reducir el deterioro neurológico en la enfermedad de Alzheimer. El mecanismo de sinergia entre leuprolida y donepezilo sigue siendo incierto. El ensayo intentará reclutar a 150 mujeres afectas de enfermedad de Alzheimer leve o moderado y que serán sometidas a la inyección subcutánea de acetato de leuprolida durante 48 semanas, en comparación con el grupo al que se suministrará placebo. Para evaluar el deterioro cognitivo se empleará el test de ADAS-Cog y biomarcadores sanguíneos y de neuroimagen. La asignación en los pacientes tratados con leuprolida o placebo será aleatoria. Se realizará tomografía de emisión de positrones (PET) para realizar la aleatorización por separado para los pacientes positivos para amiloide (estudio principal) y negativos para amiloide (estudio secundario). Los autores consideran que la implementación de los resultados de este ensayo será de gran ayuda para otros investigadores clínicos. (45)

Autor (Año)	País	Fármaco	Objetivo	Periodo de tiempo	Posible indicación nueva en investigación	Resultados principales
Butler T. et al. (2021) (Protocolo)	Estados Unidos	Leuprolida	Eficacia	52 semanas	Enfermedad de Alzheimer	Cambio en la cognición desde el inicio hasta el postratamiento medido por ADAS-Cog

## 5. DISCUSIÓN

El interés por el descubrimiento de fármacos eficaces contra el cáncer ha promovido en la última década una búsqueda de nuevas estrategias en el desarrollo de medicamentos. Muchos investigadores han decidido apostar por el reposicionamiento de fármacos, ya existentes, ante las técnicas de desarrollo convencionales. De hecho, han sido muchos los esfuerzos inferidos en la investigación de nuevos fármacos reutilizados para el tratamiento del cáncer. (47)

Para la OMS los medicamentos esenciales (48) deben examinarse cuidadosamente con ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados. Asimismo, se debe evaluar la posología y las pautas de administración con el objetivo de obtener una adecuada actividad antineoplásica y además una tolerabilidad aceptable. (49)

Nuestro trabajo reveló que sólo unos pocos estudios clínicos sobre el reposicionamiento de fármacos en oncología cumplían el criterio principal de inclusión de esta revisión sistemática, es decir, eran ensayos aleatorizados controlados con placebo o con un estándar de atención únicamente.

El fármaco que más se ha estudiado para su posible uso en algunos tipos de cánceres, en combinación con el tratamiento estándar, ha sido la metformina. Alghandour et al. (35) llevo a cabo un ensayo clínico aleatorizado con 124 pacientes afectos de cáncer de próstata sensible a la hormonoterapia, que presentaban un estadio localmente avanzado y con metástasis a distancia. Se demostró que la metformina junto al tratamiento estándar fue capaz de mejorar la supervivencia de cáncer de próstata resistente a la castración con un tratamiento cuya duración fue de 9 meses y en comparación con el grupo tratado solamente con el tratamiento estándar. La mejoría de la supervivencia se observó claramente en los pacientes que presentaban la enfermedad localizada, mientras que en los pacientes con estadios clínicos avanzados o con metástasis no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Además, tampoco hubo diferencias significativas a la hora de comparar los niveles de PSA ni tampoco en lo que se refiere a la supervivencia global obtenida en ambos grupos. Asimismo, no se evidenció que la diabetes mellitus fuera un predictor de supervivencia más corta tanto en el grupo que recibía metformina como en el grupo control.

Otro ensayo clínico, realizado por Marrone et al. (28) reclutó 25 pacientes no diabéticos que presentaban cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado metastásico y sin quimioterapia previa. Este mostró que la metformina tiene la capacidad de mejorar la supervivencia libre de progresión a los 3 meses cuando se administra de manera combinada

con quimioterapia en comparación con el uso de quimioterapia sola, no apreciando diferencia significativa con relación a la supervivencia general. Sin embargo, otro ensayo clínico aleatorizado abierto de 121 pacientes afectados de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o irreseccable, aportó una supervivencia general a los 6 meses mucho más baja cuando se incorporó metformina al tratamiento (gemcitabina y erlotinib) en comparación con el placebo. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa; los investigadores reportaron hallazgos muy similares con respecto a la supervivencia libre de progresión a favor del grupo placebo. Estos autores concluyeron que, las limitaciones más importantes de este estudio fueron, el pequeño tamaño de la muestra y la heterogeneidad clínica alta. (34)

Varios estudios epidemiológicos han sugerido que la diabetes mellitus tipo II, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia podrían favorecer la aparición de diferentes tipos de cáncer. (50) Reforzando esta teoría se han realizado muchos estudios observacionales retrospectivos acerca del uso beneficioso de la metformina en algunos tipos de cáncer, (51–60) incidiendo en la investigación de las vías metabólicas interrelacionadas entre la diabetes y el cáncer y el papel que desempeña la metformina. Sin embargo, existe una gran controversia y discrepancia en la literatura con relación a las limitaciones y preguntas que deben tener en cuenta varios factores de confusión. Entre los más representativos se encuentran: diabetes comórbida, otras comorbilidades, estadio clínico, medicación concomitante, adherencia a la medicación, posibles interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad, manejo clínico actual, nivel socioeconómico, factores del estilo de vida y otras variables que podrían influir en los resultados.

Un metaanálisis publicado recientemente muestra que la metformina mejora los resultados de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estudios que no se ajustaron por comorbilidades. (61)

La metformina también ha sido empleada para muchas otras indicaciones no oncológicas, como su uso para los pacientes con Long Covid-19, considerando a la metformina como el fármaco del futuro que luchará contra numerosas enfermedades. (62,63)

Otros medicamentos analizados en esta revisión sistemática ponen de manifiesto que se necesitan más estudios para valorar la eficacia de los diferentes fármacos reutilizados en el tratamiento de enfermedades oncológicas. Así, los estudios que analizan el uso conjunto de propranolol y etodolaco, se centran en la viabilidad del estudio (8) y en los marcadores perioperatorios (29) y no en la evaluación clínica o los resultados, a largo plazo.

El mebendazol utilizado como agente antiparasitario se ha analizado en un ensayo clínico aleatorizado, combinado con bevacizumab y FOLFOX4. Los autores no han encontrado una

respuesta general mejorada después de los 12 meses de tratamiento, ni tampoco lo fue la supervivencia global al año. (7)

En esta revisión sistemática también hemos identificado varios protocolos de estudio que servirán para la realización de futuros estudios clínicos aleatorizados que abordarán diferentes tipos de cáncer. Valorarán la eficacia y seguridad de los pacientes y, además, dos de estos protocolos, también tendrán como objetivo la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud. (31,36–38,42)

En uno de los protocolos examinados, se evaluará el uso de la atorvastatina en el tratamiento de angiomas cavernosos con hemorragia sintomática debido a la acción supresora que tiene dicho medicamento sobre el gen MACC1. (38) Otro protocolo analizará el uso de meclofenamato conjuntamente con temozolamida en el que se valorará la dosis tóxica límite y la supervivencia libre de progresión en pacientes con glioblastoma con metilación de la O-6-metilguanina-DNA metiltransferasa, ya que existe evidencia científica de que el meclofenamato evita la progresión de la enfermedad. (7)

También identificamos ensayos clínicos aleatorizados y protocolos que tenían como objetivo el uso potencial de agentes antineoplásicos en enfermedades no oncológicas. Un estudio terminado y dos protocolos abordan el uso del imatinib en pacientes con enfermedad grave por Covid-19. (30,43,44) Sin embargo, un ECA identificado en esta revisión mostró que imatinib no redujo el tiempo hasta la interrupción de la ventilación, ni el oxígeno suplementario en pacientes hospitalizados con Covid-19 que requerían oxígeno suplementario. (30) Este estudio consideró la multimorbilidad.

Al mismo tiempo identificamos un protocolo destinado a la investigación del uso potencial de la leuprolida en mujeres con enfermedad de Alzheimer que analizará la disminución del deterioro cognitivo en esta enfermedad a través de test cognitivos y pruebas de imagen. (45)

En general, se han encontrado dificultades para obtener la formulación de ciertos fármacos empleados en los estudios examinados. Este hecho es un ejemplo de la importante barrera para el reposicionamiento de medicamentos en el tratamiento de enfermedades oncológicas y no oncológicas. Hay que destacar la necesidad de incentivar la cooperación de las industrias farmacéuticas que participan en los estudios de implementación de ensayos clínicos aleatorizados. (45)

Esta revisión sistemática se centró en la identificación de ensayos clínicos aleatorizados, teniendo como grupo control placebo o tratamiento estándar (no intervención). Estos estudios tienen el potencial de generar evidencia sobre la eficacia de un medicamento en la indicación

estudiada. A continuación, estudios de escalada de dosis permiten identificar la dosis óptima según relación riesgo/beneficio. Una limitación de este trabajo que es común entre revisiones de la literatura, se refiere a la identificación de estudios potencialmente elegibles. Así, solo utilizamos MEDLINE como base de datos y no otras. Sin embargo, MEDLINE tiene una cobertura muy alta que incluye la mayoría de los estudios de difusión mundial y asegura un número importante de artículos de alta calidad. Sin embargo, sorprendentemente en nuestra revisión sistemática se han encontrado un bajo número de ensayos clínicos aleatorizados.

Otras limitaciones más comúnmente encontradas en los estudios analizados eran: el pequeño tamaño de la muestra, la alta heterogeneidad clínica de los pacientes y la falta de consideración de la multimorbilidad.

Los estudios futuros tendrán que reunir un mayor número de participantes y una muestra más homogénea, además de tener en cuenta el nivel socioeconómico, la salud mental, el estado funcional, el estadio de la enfermedad neoplásica y el perfil clínico basal sobre todo abarcando la multimorbilidad. Todos estos factores son clave para un enfoque óptimo y obtener los mejores resultados.

## 6. CONCLUSIONES

- El reposicionamiento de medicamentos es una técnica estratégica con un futuro prometedor debido a la reducción del coste económico y del tiempo invertido en comparación con el desarrollo tradicional de nuevos fármacos.
- La metformina ha sido estudiada para su posible uso en varios tipos de cáncer, entre los que se incluyen el cáncer de próstata, pulmón, páncreas, posicionándose como el fármaco de futuro para la lucha contra multitud de enfermedades oncológicas.
- Mebendazol, propranolol, atorvastatina, meclofenamato y disulfiram están siendo estudiados con buenos resultados para utilizarse en distintos tipos de cáncer.
- Agentes antineoplásicos como el imatinib o la leuprolida son objeto de estudio de ensayos clínicos aleatorizados para su uso en enfermedades no oncológicas como la Covid-19 y la enfermedad de Alzheimer.
- En la mayoría de los estudios, las variables/resultados más analizadas fueron: la tasa de respuesta, la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia libre de enfermedad, la notificación de efectos secundarios y reacciones adversas relacionadas con el fármaco.
- Entre las limitaciones de los estudios analizados se encuentra el pequeño tamaño muestral, la alta heterogeneidad clínica de los participantes en los ensayos y las características clínicas basales.
- Se necesitan un número mayor de revisiones sistemáticas u otro tipo de investigaciones con un alto nivel de evidencia científica, que tuvieran en cuenta factores como: la edad de los pacientes, el nivel socioeconómico, enfermedades concurrentes y el estilo de vida, para instaurar el reposicionamiento de fármacos como estrategia válida contra el cáncer.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. The Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: A Priority for Global Health Research. 2018. Available online: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/82222577>.
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Available online <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>.
3. World Health Organization. Noncommunicable diseases. Available online: [https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1).
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
5. Hua Y, Dai X, Xu Y, Xing G, Liu H, Lu T, et al. Drug repositioning: Progress and challenges in drug discovery for various diseases. Vol. 234, *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
6. Sleire L, Førde-Tislevoll HE, Netland IA, Leiss L, Skeie BS, Enger PØ. Drug repurposing in cancer. Vol. 124, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2017. p. 74–91.
7. Hegazy SK, El-Azab GA, Zakaria F, Mostafa MF, El-Ghoneimy RA. Mebendazole; from an anti-parasitic drug to a promising candidate for drug repurposing in colorectal cancer. *Life Sci*. 2022 Jun 15;299.
8. Knight JM, Kerswill SA, Hari P, Cole SW, Logan BR, D'Souza A, et al. Repurposing existing medications as cancer therapy: Design and feasibility of a randomized pilot investigating propranolol administration in patients receiving hematopoietic cell transplantation. *BMC Cancer*. 2018 May 24;18(1).
9. Mudduluru G, Walther W, Kobelt D, Dahlmann M, Treese C, Assaraf YG, et al. Repositioning of drugs for intervention in tumor progression and metastasis: Old drugs for new targets. *Drug Resistance Updates*. 2016 May 1;26:10–27.
10. Antonarakis ES, Heath EI, Smith DC, Rathkopf D, Blackford AL, Danila DC, et al. Repurposing Itraconazole as a Treatment for Advanced Prostate Cancer: A Noncomparative Randomized Phase II Trial in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncologist*. 2013 Feb 1;18(2):163–73.
11. Zurita-Cruz JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MÁ. From research to practice: Clinical phases for drug development. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(2):246–53.
12. Campillo CB, Santos FA. La evolución reciente y perspectivas de la innovación de medicamentos. *Papeles de economía española*. 2019; 160.
13. Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. Vol. 72, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 1145–51.
14. Matsingos C, Urdaneta AM, Camilo Hernández J, Peña-Silva RA. Aplicaciones de la inteligencia artificial en la farmacología básica y clínica. *Medicina*. 2022 43; 4: 652-667.
15. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. Vol. 18, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2018. p. 41–58.
16. Singh N, Halliday AC, Thomas JM, Kuznetsova O, Baldwin R, Woon ECY, et al. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. *Nat Commun*. 2013;4.

17. Smilde BJ, Stockklauser C, Keen R, Whittaker A, Bullock AN, von Delft A, et al. Protocol paper: a multi-center, double-blinded, randomized, 6-month, placebo-controlled study followed by 12-month open label extension to evaluate the safety and efficacy of Saracatinib in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (STOPFOP). *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Dec 1;23(1).
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
19. Miller SA, Forrest JL. Enhancing your practice through evidence-based decision making: PICO, learning how to ask good questions. *The Journal of Evidenced-Based Dental Practice*. 2001 Oct;1(2):136–41.
20. Patil VM, Bhelekar A, Menon N, Bhattacharjee A, Simha V, Abhinav R, et al. Reverse swing-M, phase 1 study of repurposing mebendazole in recurrent high-grade glioma. *Cancer Med*. 2020 Jul 1;9(13):4676–85.
21. Patil VM, Menon N, Chatterjee A, Tonse R, Choudhari A, Mahajan A, et al. Mebendazole plus lomustine or temozolomide in patients with recurrent glioblastoma: A randomised open-label phase II trial. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
22. Gallia GL, Holdhoff M, Brem H, Joshi AD, Hann CL, Bai RY, et al. Mebendazole and temozolomide in patients with newly diagnosed high-grade gliomas: Results of a phase 1 clinical trial. *Neurooncol Adv*. 2021 Jan 1;3(1).
23. O'Rawe M, Wickremesekera AC, Pandey R, Young D, Sim D, FitzJohn T, et al. Treatment of glioblastoma with re-purposed renin-angiotensin system modulators: Results of a phase I clinical trial. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2022 Jan 1;95:48–54.
24. Huang J, Campian JL, Gujar AD, Tran DD, Lockhart AC, DeWees TA, et al. A phase I study to repurpose disulfiram in combination with temozolomide to treat newly diagnosed glioblastoma after chemoradiotherapy. *J Neurooncol*. 2016 Jun 1;128(2):259–66.
25. Brown JR, Walker SR, Heppler LN, Tyekucheva S, Nelson EA, Klitgaard J, et al. Targeting constitutively active STAT3 in chronic lymphocytic leukemia: A clinical trial of the STAT3 inhibitor pyrimethamine with pharmacodynamic analyses. Vol. 96, *American Journal of Hematology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. E95–8.
26. Rosenzweig M, Palmer J, Tsai NC, Synold T, Wu X, Tao S, et al. Repurposing leflunomide for relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 1 study. *Leuk Lymphoma*. 2020 Jun 6;61(7):1669–77.
27. Traore F, Togo B, Pasquier E, Dembélé A, André N. Preliminary evaluation of children treated with metronomic chemotherapy and valproic acid in a low-income country: Metro-Mali-02. *Indian J Cancer*. 2013;50(3):250–3.
28. Marrone KA, Zhou X, Forde PM, Purtell M, Brahmer JR, Hann CL, et al. A Randomized Phase II Study of Metformin plus Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab in Patients with Chemotherapy-Naïve Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2018 Jul 1;23(7):859–65.
29. Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, Matzner P, Zmora O, Shabtai M, et al. Perioperative COX-2 and  $\beta$ -adrenergic blockade improves metastatic biomarkers in breast cancer patients in a phase-II randomized trial. *Clinical Cancer Research*. 2017 Aug 15;23(16):4651–61.

30. Aman J, Duijvelaar E, Botros L, Kianzad A, Schippers JR, Smeele PJ, et al. Imatinib in patients with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep 1;9(9):957–68.
31. Hüttner FJ, Rومان I, Bouche G, Knebel P, Hüsing J, Mihaljevic AL, et al. Pancreatic resection with perioperative drug repurposing of propranolol and etodolac: trial protocol of the phase-II randomised placebo controlled PROSPER trial. *BMJ Open*. 2020 Sep 30;10(9):e040406.
32. Orozco-Alonso E, Hernández-Flores G, Ochoa-Carrillo FJ, Ortiz-Lazareno PC, Bravo-Hernandez A, Lara-López A, et al. Antitumoral effect of metformin in prostate cancer: Review. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2020 Apr 1;19(2):70–6.
33. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz D, Puskarich MA, Cohen K, Belani H, et al. Outpatient treatment of Covid-19 and the development of Long Covid over 10 months: A 1 multi-center, quadruple-blind, parallel group randomized phase 3 trial. 2 3. Available from: <https://ssrn.com/abstract=4375620>.
34. Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, Mathôt RA, Weterman MJ, Beeker A, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul 1;16(7):839–47.
35. Alghandour R, Ebrahim MA, Elshal AM, Ghobrial F, Elzaafarany M, ELbaiomy MA. Repurposing metformin as anticancer drug: Randomized controlled trial in advanced prostate cancer (MANSMED). *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2021 Dec 1;39(12):831.e1-831.e10.
36. McCarthy C, Sacco J, Fedele S, Ho M, Porter S, Liloglou T, et al. SAVER: sodium valproate for the epigenetic reprogramming of high-risk oral epithelial dysplasia—a phase II randomised control trial study protocol. *Trials*. 2021 Dec 1;22(1).
37. Zeyen T, Potthoff AL, Nemeth R, Heiland DH, Burger MC, Steinbach JP, et al. Phase I/II trial of meclofenamate in progressive MGMT-methylated glioblastoma under temozolomide second-line therapy—the MecMeth/NOA-24 trial. *Trials*. 2022 Dec 1;23(1).
38. Polster SP, Stadnik A, Akers AL, Cao Y, Christoforidis GA, Fam MD, et al. Atorvastatin Treatment of Cavernous Angiomas with Symptomatic Hemorrhage Exploratory Proof of Concept (AT CASH EPOC) Trial. *Clin Neurosurg*. 2019 Dec 1;85(6):843–53.
39. Jiao Y, Hannafon BN, Ding WQ. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry Disulfiram’s Anticancer Activity: Evidence and Mechanisms. 2016. Available from: [www.clinicaltrials](http://www.clinicaltrials).
40. Li H, Wang J, Wu C, Wang L, Chen ZS, Cui W. The combination of disulfiram and copper for cancer treatment. Vol. 25, *Drug Discovery Today*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1099–108.
41. Viola-Rhenals M, Patel KR, Jaimes-Santamaria L, Wu G, Liu J, Dou QP. Recent Advances in Antabuse (Disulfiram): The Importance of its Metal-binding Ability to its Anticancer Activity. *Curr Med Chem*. 2018 Jan 16;25(4):506–24.
42. Jakola AS, Werlenius K, Mudaisi M, Hylén S, Kinshult S, Bartek J, et al. Disulfiram repurposing combined with nutritional copper supplement as add-on to chemotherapy in recurrent glioblastoma (Direct): Study protocol for a randomized controlled trial [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Res*. 2018;7.
43. Atmowihardjo L, Schippers JR, Bartelink IH, Bet PM, van Rein N, Purdy K, et al. The INVENT COVID trial: a structured protocol for a randomized controlled trial

- investigating the efficacy and safety of intravenous imatinib mesylate (Impentri®) in subjects with acute respiratory distress syndrome induced by COVID-19. *Trials*. 2022 Dec 1;23(1).
44. Emadi A, Chua J V., Talwani R, Bentzen SM, Baddley J. Safety and Efficacy of Imatinib for Hospitalized Adults with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020 Dec 28;21(1):897. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04819-9>.
  45. Butler T, Goldberg JD, Galvin JE, Maloney T, Ravdin L, Glodzik L, et al. Rationale, study design and implementation of the LUCINDA Trial: Leuprolide plus Cholinesterase Inhibition to reduce Neurologic Decline in Alzheimer's. *Contemp Clin Trials*. 2021 Aug 1;107.
  46. Wilson AC, Meethal SV, Bowen RL, Atwood CS. Leuprolide acetate: A drug of diverse clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Nov;16(11):1851–63.
  47. Armando RG, Gómez DLM, Gomez DE. New drugs are not enough-drug repositioning in oncology: An update. Vol. 56, *International Journal of Oncology*. Spandidos Publications; 2020. p. 651–84.
  48. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List, 202. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>.
  49. Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
  50. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. In: *Diabetes Care*. 2010. p. 1674–85.
  51. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J*. 2005 Jun 4;330(7503):1304–5.
  52. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Jul 10;27(20):3297–302.
  53. Yao K, Zheng H, Li T. Association Between Metformin Use and the Risk, Prognosis of Gynecologic Cancer. Vol. 12, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
  54. Wang Z, Lai S tao, Xie L, Zhao J dong, Ma N yi, Zhu J, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Vol. 106, *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 19–26.
  55. Barakat HE, Hussein RRS, Elberry AA, Zaki MA, Elsherbiny Ramadan M. Factors influencing the anticancer effects of metformin on breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. Vol. 22, *Expert Review of Anticancer Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 415–36.
  56. Lin JJ, Gallagher EJ, Sigel K, Mhango G, Galsky MD, Smith CB, et al. Survival of patients with stage IV lung cancer with diabetes treated with metformin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Feb 15;191(4):448–54.
  57. Wink KCJ, Belderbos JSA, Dieleman EMT, Rossi M, Rasch CRN, Damhuis RAM, et al. Improved progression free survival for patients with diabetes and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) using metformin during concurrent chemoradiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Mar 1;118(3):453–9.

58. Hitron A, Adams V, Talbert J, Steinke D. The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer. Vol. 36, *Cancer Epidemiology*. 2012.
59. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2016 Dec 1;27(12):2184–95.
60. Chevalier B, Pasquier D, Lartigau EF, Chargari C, Schernberg A, Jannin A, et al. Metformin: (future) best friend of the radiation oncologist? Vol. 151, *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 95–105.
61. Jiao Y, Liu D, Sun Y, Chen Z, Liu S. Survival Benefit of Metformin as an Adjuvant Treatment for Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022 May 13;13.
62. Soukas AA, Hao H, Wu L. Metformin as Anti-Aging Therapy: Is It for Everyone? Vol. 30, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc.; 2019. p. 745–55.
63. Triggle CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? Vol. 133, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2022.

## 8. ANEXO 1: MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Fármacos en investigación para su uso en condiciones oncológicas. (1).

PRIMER AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	doi	PAÍS	PERIODO DE ESTUDIO	NOMBRE DEL ENSAYO	FASE CT	CIEGO/ENSAYO ABIERTO	INTENCIÓN	ESCENARIO	INDICACIONES ONCOLÓGICAS CONOCIDAS	POSIBLE NUEVA INDICACIÓN EN INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA
<b>Fármacos en investigación para su uso en condiciones oncológicas</b>											
Hegazy SK	2022	10.1016/j.lfs.2022.120536	Egipto	2017-indeterminado		III	Doble ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si
Alghandour R	2021	10.1016/j.urolonc.2021.05.020	Egipto	2017-2020	MANSMED	II	Ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si
Marrone KA	2018	10.1634/theoncologist.2017-0465	Estados Unidos	2012-2015		II	Ensayo abierto	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si
Knigh JM	2018	10.1186/s12885-018-4509-0	Estados Unidos	2015-2017		II	Ensayo abierto	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si
Shaashua L	2017	10.1158/1078-0432.CCR-17-0152	Israel	2014-2016		II	Doble ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si
Kordes S	2015	10.1016/S1470-2045(15)00027-3	Países Bajos	2010-2014		II	Ensayo abierto	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si
Kermani AT	2018	10.1002/jcp.27177	Irán	2016-2018		II	Ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si

Tabla 2. Fármacos en investigación para su uso en condiciones oncológicas. (2).

PRIMER AUTOR	PRINCIPALES INDICACIONES CONOCIDAS	POSIBLE NUEVA INDICACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN	FÁRMACO	CÓDIGO ATC	ATC 4º NIVEL	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	OBJETIVO DEL ESTUDIO	TIEMPO	POBLACIÓN OBJETIVO
<b>Fármacos en investigación para su uso en condiciones oncológicas</b>									
Hegazy SK	Parásitos intestinales	Cáncer colorrectal metastásico (estadio 4)	Mebendazol	P02CA01	P02CA Derivados del benzimidazol	Oral	Actividad antitumoral y seguridad	12 meses (media)	Pacientes con cáncer colorrectal metastásico
Alghandour R	Diabetes Mellitus tipo II	Cáncer de próstata hormono-sensible	Metformina	A10BA02	A10BA Biguanidas	Oral	Eficacia y seguridad	22 meses (media)	Pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico hormono-sensible
Marrone KA	Diabetes Mellitus tipo II	NSCLC no escamoso avanzado o metastásico	Metformina	A10BA02	A10BA Biguanidas	Oral	Eficacia y seguridad	12 meses	Pacientes con CPCNP no escamoso avanzado o metastásico no escamoso no recibido quimioterapia
Knight JM	Hipertensión, enfermedad cardíaca	Mieloma Múltiple	Propranolol	C07AA05 propranolol	a10BA Biguanidas	Oral	Eficacia	100 días	Pacientes que reciben un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas para el mieloma múltiple
Shaashua L	Betabloqueante (hipertensión, enfermedad cardíaca) y AINE (artritis reumatoide, osteoartritis)	Cáncer de mama operable primario	Propranolol y etodolaco	C07AA05 propranolol; M01AB08 etodolaco	C07AA Agentes beta bloqueantes, no selectivos; M01AB Derivados del ácido acético y sustancias afines	Oral	Eficacia y seguridad	16 días (media)	Mujeres con cáncer de mama estadio I-III
Kordes S	Diabetes Mellitus tipo II	Adenocarcinoma de páncreas	Metformina	A10BA02	A10BA Biguanidas	Oral	Eficacia y seguridad	6 meses	Pacientes con adenocarcinoma pancreático localmente avanzado metastásico o irresecable
Kermani AT	Anticoagulante para la enfermedad tromboembólica	Cáncer esofágico Esophageal cancer	Heparina de bajo peso molecular			Subcutáneo	Eficacia y seguridad	7 meses	Pacientes con carcinoma de esófago de células escamosas (CCE) que cumplieron los criterios de elegibilidad para quimiorradiación neoadyuvante y esofagectomía definitiva

Tabla 3. Fármacos en investigación para su uso en condiciones oncológicas. (3).

PRIMER AUTOR	EMBARAZADA	EDAD DE LOS PACIENTES	PERSONAS INSCRITAS (n)	GRUPO DE INTERVENCIÓN	TAMAÑO DEL GRUPO DE INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	TAMAÑO DEL GRUPO CONTROL	PÉRDIDA DURANTE EL SEGUIMIENTO (intervención/control)	MORTALIDAD (intervención/control)	RESULTADO
<b>Fármacos en investigación para su uso en condiciones oncológicas</b>										
Hegazy SK	No	18-65	64	Bevacizumab con FOLFOX4 más mebendazol 500 mg dos veces al día, 12 semanas (seis ciclos)	31	Bevacizumab y FOLFOX4 más tabletas de placebo dos veces al día, horario idéntico	33	24 (11/13)	13 (5/8)	ORR, SG de un año y PFS
Alghandour R	No	≥18	124	Estándar de atención más metformina 850 mg una vez al día durante 1 mes; luego, dos veces al día	62	Tratamiento estándar	62	5 (2/3)	31 (13/18)	Supervivencia libre de CRPC
Marrone KA	No	≥18	25	Quimioterapia más metformina 1000 mg dos veces al día	19	Quimioterapia sola	6			SSP, SG, seguridad, tasa de respuesta a un año
Knight JM	No	18-75	25	Propranolol 20 dos veces al día comenzando 7 días antes del trasplante hasta el día 28 después del trasplante	12	No propranolol	13			Viabilidad, tasa de inscripción, tolerabilidad, MA, retención
Shaashua L	No	20-70	38	Etodolaco 400 mg más propranolol 20 mg dos veces al día durante 11 días comenzando 5 días antes de la resección tumoral (la dosis de propranolol el día de la resección tumoral y a la mañana siguiente fue de 80 mg dos veces)	19	Placebo	19	2 (1/1)		Perfil de expresión génica tumoral, biomarcadores prometastásicos
Kordes S	No	≥18	121	Gemcitabina y erlotinib más metformina 1000 mg dos veces al día	60	Gemcitabina y erlotinib más placebo	61		5 (3/2)	SG a seis meses, SLP, toxicidad, RAM
Kermani AT	No	≥18	69	Quimiorradiación neoadyuvante más enoxaparina sódica 40 mg/0,2 ml	37	Quimiorradiación neoadyuvante sola	32			Respuesta clínica, respuesta patológica y estadifi

Tabla 4. Fármacos para su uso en condiciones oncológicas. (4).

PRIMER AUTOR	PRINCIPALES RESULTADOS	OTROS HALLAZGOS	RAMS	CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES	EVALUACIÓN DE LA MULTIMORBILIDAD	LIMITACIONES	FINANCIACIÓN
<b>Fármacos en investigación para su uso en condiciones oncológicas</b>							
Hegazy SK	La TRG mejoró 12 semanas después del tratamiento, pero no fue significativa después de 12 meses; el sistema operativo de un año no mejoró significativamente; La SLP varió significativamente	El VEGF disminuyó 12 semanas después de la intervención; CEA no significativamente	Alteraciones bioquímicas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea; significativas) (AST, creatinina sérica ALT, aclaramiento estimado de creatinina)	Mebendazol fue bien tolerado y mostró actividad antitumoral	No	No se consideró el tamaño pequeño de la muestra, el abandono alto, las características moleculares del tumor, la falta de análisis por intención de tratar	No
Alghandour R	La mediana de supervivencia libre de CPRC en el brazo de metformina frente al brazo de atención estándar fue de 29 meses (IC del 95%: 25-33) frente a 20 meses (IC del 95%: 16-24), respectivamente (p = 0,01). En pacientes con enfermedad metastásica, no hubo diferencias entre ambos grupos, con una mediana de 21 meses (IC del 95%: 15-29) frente a 15 meses (IC del 95%: 12-20) respectivamente (P = 0,15)	No hubo diferencias significativas en la SG (p=0,14) o en la respuesta al PSA (p=0,5)	Gastrointestinal (diarrea; grupo significativo vs control), fatiga, diabetes mellitus	La adición de metformina al estándar de atención podría prolongar el CRPC-FS en el cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico sensible a las hormonas. Los pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo, metástasis en los ganglios linfáticos regionales y aquellos con enfermedad metastásica de bajo volumen tumoral parecen obtener la mayor parte del beneficio	No	El grupo control no fue una población heterogénea controlada con placebo con intervenciones heterogéneas (como tratamiento estándar)	No
Marrone KA	Beneficio significativo en la SSP con el uso de metformina (9,6 meses vs 6,7 meses, p = 0,024), la SG no fue significativamente diferente		Disminución del recuento de neutrófilos, linfocitos y células blod whizo, vómitos, deshidratación, hipertensión. No se produjeron RAM debido a la metformina.	La metformina es un fármaco bien tolerado que, además de la quimioterapia estándar, puede mejorar la supervivencia libre de progresión	No	Pequeño tamaño muestral, el estudio se detuvo debido a cambios en los patrones de práctica para el tratamiento, la falta de análisis correlativos que evalúen los posibles efectos mecanicistas	Si
Knight JM	Tasa de inscripción 16%, no se informaron RAM graves, MA 94%		Hipotensión, mareos, erupción maculopapular, hipopotasemia, hipertensión, dolor torácico	Es factible reducir y tratar a pacientes con mieloma múltiple con propranolol durante el HCT, siendo el mayor obstáculo otros ensayos oncológicos competidores	No	Pequeño tamaño muestral	Si
Shaashua L	Disminución de la transición epitelial-mesenquimal, reducción de la actividad de los factores de transcripción prometastáticos/proinflamatorios y disminución de los monocitos infiltrantes de tumores mientras aumenta las células B infiltrantes de tumores		Náuseas. No se observaron eventos adversos graves o moderados	La inhibición perioperatoria de la señalización de la COX-2 y b-adrenérgica proporciona una estrategia segura y eficaz para inhibir múltiples vías celulares y moleculares relacionadas con la metástasis y la recurrencia de la enfermedad en el cáncer de mama en estadio temprano	No	No hay información acerca de los resultados clínicos a largo plazo	Si
Kordes S	La SG a los 6 meses fue de 63,9 % (IC 95 %: 51,9–75,9) en el grupo de placebo y de 56,7 % (44,1–69,2) en el grupo de metformina (p=0,41). La mediana de SG fue de 7,6 meses (IC 95 %: 6,1–9,1) en el grupo de placebo y de 6,8 meses (5,1–8,5) en el grupo de metformina (cociente de riesgos instantáneos 1,056 [IC 95%: 0,72–1,55])	La mediana de SSP fue de 5,4 meses (IC 95%: 5,0–5,8) en el grupo de placebo y de 4,1 meses (1,8–6,5) en el grupo de metformina (HR 1,18; IC 95%: 0,77–1,82).	Eventos gastrointestinales	Ninguna ventaja en la combinación de metformina a erlotinib y gemcitabina en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado	No	No hay información sobre biomarcadores tumorales, heterogeneidad del paciente	Si
Kermani AT	La integración de enoxaparina en el protocolo de quimiorradiación es segura y tolerable. Sin embargo, se notificó mayor probabilidad de neutropenia en los pacientes tratados con enoxaparina.		Neutropenia	La respuesta clínica y patológica del CCE del esófago a la quimiorradiación neoadyuvante mejoró con la adición de enoxaparina al tratamiento, aunque la diferencia no fue significativa.	No	Pequeño tamaño muestral y sin información sobre los niveles de anti-Xa.	Si

Tabla 5. Fármacos para su uso en condiciones oncológicas (protocolos) (1).

PRIMER AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	doi	PAÍS	PERIODO DE ESTUDIO	NOMBRE DEL ENSAYO	FASE CT	CIEGO/ENSAYO ABIERTO	INTENCIÓN	ESCENARIO	INDICACIONES ONCOLÓGICAS CONOCIDAS	POSIBLE NUEVA INDICACIÓN EN INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA
<i>Protocolos</i>											
Zeyen T	2022	10.1186/s13063-021-05977-0	Alemania	Reclutamiento: 2021-2024	MecMeth/NOA-24	II	Ensayo abierto	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si
McCarthy C	2021	10.1186/s13063-021-05373-8	Reino Unido	2019-2023	SAVER	II	Ensayo abierto	Prevención	Hospital / Atención especializada	No	Si
Hüttner FJ	2020	10.1136/bmjopen-2020-040406	Alemania	2018-2021	PROSPER	II	Ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si
Polster SP	2019	10.1093/neuros/nyy539	Estados Unidos	2018-en curso	AT CASH EPOC	I/II	Doble ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si
Jakola AS	2018	10.12688/f1000research.16786.1	Noruega, Suecia	2017-en curso	DIRECT	II/III	Ensayo abierto	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	No	Si

Tabla 6. Fármacos para su uso en condiciones oncológicas (protocolos) (2).

PRIMER AUTOR	PRINCIPALES INDICACIONES CONOCIDAS	POSIBLE NUEVA INDICACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN	FÁRMACO	CÓDIGO ATC	ATC 4º NIVEL	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	OBJETIVO DEL ESTUDIO	TIEMPO	POBLACIÓN OBJETIVO
<i>Protocolos</i>									
Zeyen T	AINE (artritis reumatoide, osteoartritis, etc.)	Glioblastoma progresivo metilado por MGMT	Meclofenamato	M01AG04	M01AG Fenamatos	Oral	Eficacia, seguridad, tolerabilidad y calidad de vida	6 meses	Pacientes con glioblastoma promotor-metilado MGMT
McCarthy C	Epilepsia	Displasia epitelial oral de alto riesgo	Valproato de sodio	N03AG01	N03AG Derivados de ácidos grasos	Oral	Actividad clínica, mecanismo de acción y viabilidad del estudio	6 meses	Pacientes con biopsia que confirma un diagnóstico histopatológico de displasia epitelial oral, considerados de alto riesgo de transformación a cáncer oral
Hüttner FJ	Betabloqueante (hipertensión, enfermedad cardíaca) y AINE (artritis reumatoide, osteoartritis, etc.)	Resección electiva de la cabeza pancreática (perioperatoria)	Propranolol y etodolaco	C07AA05 propranolol; M01AB08 etodolaco	C07AA Agentes beta bloqueantes, no selectivos; M01AB Derivados del ácido acético y sustancias afines	Oral	Seguridad, viabilidad y parámetros tempranos de eficacia	24 meses	Pacientes con carcinoma resecable de cabeza pancreática planificados para pancreatoduodenectomía
Polster SP	Hipercolesterolemia	Angiomas cavernosos	Atorvastatina	C10AA05	C10AA Inhibidores de HMG CoA reductasa	Oral	Eficacia	24 meses	Pacientes con angiomas cavernosos
Jakola AS	Alcoholismo	Glioblastoma recurrente	Disulfiram	N07BB01, P03AA04	N07BB Drogas utilizadas en la dependencia del alcohol, P03AA Productos que contienen azufre	Oral	Eficacia, seguridad, calidad de vida relacionada con la salud	24 meses	Pacientes con primera recurrencia de glioblastoma

Tabla 7. Fármacos para su uso en condiciones oncológicas (protocolos) (3).

PRIMER AUTOR	EMBARAZADA	EDAD DE LOS PACIENTES	PERSONAS INSCRITAS (n)	GRUPO DE INTERVENCIÓN	TAMAÑO DEL GRUPO DE INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	TAMAÑO DEL GRUPO CONTROL	RESULTADO	EVALUACIÓN DE LA MULTIMORBILIDAD	FINANCIACIÓN
<i>Protocolos</i>										
Zeyen T	No	>18	60	Tratamiento con meclofenamato más tratamiento estándar con temozolomida, máximo 224 días (ocho ciclos de 4 semanas)	30	Tratamiento estándar con temozolomida	30	SG, PFS, ADR, CdV	No	Si
McCarthy C	No	≥18	110	Valproato de sodio 500 mg una vez al día durante 14 días; después, 500 mg dos veces al día hasta cuatro meses calendario después del día 1	73	Sólo observación	37	Cambios en el tamaño de la lesión, cambios en el grado histológico y pérdida de heterocigosidad	No	Si
Hüttner FJ	No	≥18	100	Etodolaco 400 mg dos veces al día durante 25 días (comenzando 10 días antes de la operación) más propranolol 20 mg dos veces al día durante 10 días antes de la operación, 40 mg el día de la cirugía y 1 semana después.; 20 mg dos veces al día durante la segunda	50	Placebo	50	RAM graves, mortalidad posoperatoria, morbilidad asociada al páncreas, MA, OS, SDS, tasas de recurrencia local y distante	No	Si
Polster SP	No	18-80	80	Atorvastatina 80 o 40 mg diarios	40	Placebo	40	Cambio en QSM por año usando un análisis de intención de tratar, permeabilidad vascular, RAM	No	Si
Jakola AS	No	≥18	142	Disulfiram 400 mg una vez al día con suplemento nutricional de cobre de 2,5 mg más quimioterapia alquilante	71	Quimioterapia alquilante sola	71	Supervivencia a los seis meses (criterio de valoración primario), SG, SSP, seguridad, CdV relacionada con la salud	No	Si

Tabla 8. Agentes antineoplásicos en investigación para su uso en condiciones no oncológicas (1).

PRIMER AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	doi	PAÍS	PERIODO DE ESTUDIO	NOMBRE DEL ENSAYO	FASE CT	CIEGO/ENSAYO ABIERTO	INTENCIÓN	ESCENARIO	INDICACIONES ONCOLÓGICAS CONOCIDAS	POSIBLE NUEVA INDICACIÓN EN INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA
<i>Agentes antineoplásicos en investigación para su uso en condiciones no oncológicas</i>											
Aman J	2021	10.1016/S2213-2600(21)00237-X	Países Bajos	2020-2021	CounterCovid Study	II	Doble ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	Si	No
<i>Protocolos</i>											
Atmowihardjo L	2022	10.1186/s13063-022-06055-9	Países Bajos	2021-2022	INVENT COVID	II	Doble ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	Si	No
Butler T	2021	10.1016/j.cct.2021.106488	Estados Unidos	Reclutando	LUCINDA	II	Doble ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	Si	No
Emadi A	2020	10.1186/s13063-020-04819-9	Estados Unidos	Reclutamiento: 2020-2021		III	Ciego	Tratamiento	Hospital / Atención especializada	Si	No

Tabla 9. Agentes antineoplásicos en investigación para su uso en condiciones no oncológicas (2).

PRIMER AUTOR	PRINCIPALES INDICACIONES CONOCIDAS	POSIBLE NUEVA INDICACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN	FÁRMACO	CÓDIGO ATC	ATC 4º NIVEL	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	OBJETIVO DEL ESTUDIO	TIEMPO	POBLACIÓN OBJETIVO
<b>Agentes antineoplásicos en investigación para su uso en condiciones no oncológicas</b>									
Aman J	Leucemia, enfermedades mielodisplásicas o mieloproliferativas, síndrome hipereosinofílico avanzado, tumores del estroma gastrointestinal.	Covid-19 con insuficiencia respiratoria hipóxica	Imatinib	L01EA01	L01EA BCR-ABL inhibidores de la tirosin cinasa	Oral	Eficacia y seguridad	28 días	Pacientes con infección por SARS-CoV-2 e insuficiencia respiratoria hipóxica
<b>Protocolos</b>									
Atmowihardjo L	Leucemia, enfermedades mielodisplásicas o mieloproliferativas, síndrome hipereosinofílico avanzado, tumores del estroma gastrointestinal.	Covid-19 con síndrome respiratorio de dificultad aguda	Mesitado de Imatinib	L01EA01	L01EA BCR-ABL inhibidores de la tirosin cinasa	Intravenoso	Eficacia, seguridad y tolerabilidad	28 días	Pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por covid-19
Butler T	Cáncer de próstata, endometriosis	Enfermedad de Alzheimer	Leuprolida	L02AE02	L02AE Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina	Subcutáneo	Eficacia	52 semanas	Mujeres con enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer que también están tomando donepezilo
Emadi A	Leucemia, enfermedades mielodisplásicas o mieloproliferativas, síndrome hipereosinofílico avanzado, tumores del estroma gastrointestinal.	Covid-19	Imatinib	L01EA01	L01EA BCR-ABL inhibidores de la tirosin cinasa	Oral	Eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética	60 días	Pacientes con infección por SARS-CoV-2

Tabla 10. Agentes antineoplásicos en investigación para su uso en condiciones no oncológicas. (3).

PRIMER AUTOR	EMBARAZADA	EDAD DE LOS PACIENTES	PERSONAS INSCRITAS (n)	GRUPO DE INTERVENCIÓN	TAMAÑO DEL GRUPO DE INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	TAMAÑO DEL GRUPO CONTROL	PÉRDIDA DURANTE EL SEGUIMIENTO (intervención/control)	MORTALIDAD (intervención/control)	RESULTADO
<b>Agentes antineoplásicos en investigación para su uso en condiciones no oncológicas</b>										
Aman J	No	≥18	400	Dosis de carga de imatinib 800 mg el día 1, seguida de 400 mg una vez al día, durante 9 días	204	Placebo	196	15 (7/8)	42 (15/27)	Tiempo hasta la interrupción de la ventilación y el oxígeno suplementario durante más de 48 horas consecutivas mientras está vivo
<b>Protocolos</b>										
Atmowihardjo L	No	≥18	90	Imatinib 200 mg (100 mg/h, 12,5 ml/h) dos veces al día durante un máximo de 7 días	45	Placebo 25 ml (12,5 ml/h) durante un máximo de 7 días	45			Cambio en el índice de agua pulmonar extravascular entre el inicio (día 1) y el día 4, puntuación SOFA, mortalidad a los 28 días, RAM
Butler T	No	>65	150	Leuprolida 22,5 mg cada 12 semanas, durante 48 semanas	75	Placebo	75			Cambio en la cognición desde el inicio hasta el post-tratamiento medido por el ADAS-Cog
Emadi A	No	≥18	204	Imatinib 400 mg diarios durante 14 días más el mejor cuidado convencional	102	Placebo más la mejor atención convencional	102			Proporción de pacientes con una mejoría de dos puntos en el día 14 desde el inicio utilizando una escala ordinal de 8 categorías, mortalidad por todas las causas en el día 28 y en el día 60

Tabla 11. Agentes antineoplásicos en investigación para su uso en condiciones no oncológicas (4).

PRIMER AUTOR	PRINCIPALES RESULTADOS	OTROS HALLAZGOS	RAMS	CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES	EVALUACIÓN DE LA MULTIMORBILIDAD	LIMITACIONES	FINANCIACIÓN
<b>Agentes antineoplásicos en investigación para su uso en condiciones no oncológicas</b>							
Aman J	No hubo diferencias significativas entre el grupo de intervención y el grupo control con respecto al tiempo hasta la interrupción del oxígeno suplementario y la ventilación mecánica (HR 1,07; IC 95%: 0,62-1,84; p = 0,82; ajustado por las características iniciales)	Los HR para la mortalidad (0,52; IC 95%: 0,26-1,05; p=0,068) y la necesidad de ventilación mecánica (1,02; IC 95%: 0,80-1,30; p=0,87) no fueron significativos después de ajustar las características	Eventos tromboembólicos, disminución del recuento de linfocitos, alcalosis, hiperglucemia, SDRA. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos (15,9 vs 13,9 meses, p=0,186).	Imatinib no redujo el tiempo hasta la interrupción de la ventilación y el oxígeno suplementario durante más de 48 horas consecutivas en pacientes con COVID-19 que requerían oxígeno suplementario	Si	La pérdida durante el seguimiento (en parte debido a las reubicaciones hospitalarias durante las pandemias), los desequilibrios en las características clínicas basales del sexo (comorbilidades), el período de tratamiento de diez días se basó en observaciones	Si
<b>Protocolos</b>							
Atmowihardjo L					No		Si
Butler T					No		Si
Emadi A					No		Si

**LISTA DE ABREVIATURAS DEL ANEXO 1:**

**ADAS-Cog**, Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive subscale  
**RAM**, reacciones adversas a medicamentos  
**ALT**, alanina transaminasa  
**SDRA**, síndrome de dificultad respiratoria aguda  
**AST**, aspartato transaminasa  
**CEA**, antígeno carcinoembrionario  
**IC**, intervalo de confianza  
**COX**, ciclooxigenasa  
**CRPC**, cáncer de próstata resistente a la castración  
**SSE**, supervivencia por enfermedad  
**CdV**, calidad de vida  
**QSM**, mapeo cuantitativo de susceptibilidad  
**HMG-CoA**, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A  
**HR**, hazard ratio  
**MA**, adherencia a la medicación  
**MGMT**, O-6-metilguanina-ADN metiltransferasa  
**AINE**, antiinflamatorios no esteroideos  
**NSCLC/CPNP**, cáncer de pulmón de células no pequeñas  
**ORR**, tasa de respuesta general  
**SG/SSP**, supervivencia general  
**SLP/PFS**, supervivencia libre de progresión  
**PSA**, antígeno prostático específico  
**SARS-CoV-2**, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave  
**SOFA**, Evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica  
**VEGF**, factor de crecimiento endotelial vascular  
**HCT**, trasplante de células hematopoyéticas

## 9. ANEXO 2: CARTA PARA SU PUBLICACIÓN CON FACTOR DE IMPACTO



 **cancers**  
an Open Access Journal by MDPI

Indexed in:  
PubMed

CITESCORE  
5.8

IMPACT  
FACTOR  
6.575

# CERTIFICATE OF ACCEPTANCE

Certificate of acceptance for the manuscript (**cancers-2274987**) titled:  
Drug Repurposing in Oncology: a Systematic Review of Randomised Controlled Clinical Trials

Authored by:  
Ignatios Ioakeim-Skoufa; Natalia Tobajas-Ramos; Enrica Menditto; Mercedes Aza-Pascual-Salcedo; Antonio Gimeno-Miguel; Valentina Orlando; Francisca González-Rubio; Ana Fanlo-Villacampa; Carmen Lasala-Aza; Ewelina Ostasz; Jorge Vicente-Romero

has been accepted in *Cancers* (ISSN 2072-6694) on 27 May 2023

 **MDPI** Academic Open Access Publishing  
since 1996

Basel, May 2023