

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor 1

Puerto Colombia, **24 de febrero de 2023**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **DANIELA CAROLINA DONADO LIDUEÑAS**, identificado(a) con **C.C. No. 1.001.939.468** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS: RECIENTES AVANCES EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**, presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



DANIELA CAROLINA DONADO LIDUEÑAS.

C.C. No. 1.001.939.468. de Barranquilla

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Autor 2

Puerto Colombia, 24 de febrero de 2023

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

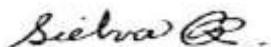
Cordial saludo,

Yo, **SELVA MARÍA GUZMÁN ROSALES.**, identificado(a) con **C.C. No. 1.080.021.772.** de **SITIONUEVO MAGDALENA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS: RECIENTES AVANCES EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**, presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO.**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



SELVA MARÍA GUZMÁN ROSALES.

C.C. No. 1.080.021.772. de Sitionuevo / Magdalena

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

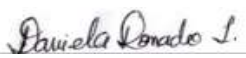
Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

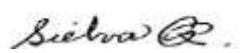
Puerto Colombia, **24 de febrero de 2023**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS: RECIENTES AVANCES EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS
Programa académico:	Farmacia

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	DANIELA CAROLINA DONADO LIDUEÑAS						
Documento de Identificación:	CC	X	CE		PA		Número: 1.001.939.468
Nacionalidad:	Colombiana			Lugar de residencia:		Barranquilla	
Dirección de residencia:	Carrera 20#21-03						
Teléfono:	3142642			Celular:		3012797760	

Firma de Autor 2:							
Nombres y Apellidos:	SIELVA MARÍA GUZMÁN ROSALES						
Documento de Identificación:	CC	X	CE		PA		Número: 1.080.021.772
Nacionalidad:	Colombiana			Lugar de residencia:		Sitionuevo	
Dirección de residencia:	Calle 4 Carrera 5 # 4-45 Esquina						
Teléfono:				Celular:		3016195617	



FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS: RECIENTES AVANCES EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS
AUTOR(A) (ES)	DANIELA CAROLINA DONADO LIDUEÑAS SIELVA MARÍA GUZMÁN ROSALES
DIRECTOR (A)	FERNANDO SIMÓN CASTRO GÓMEZ
CO-DIRECTOR (A)	SAMIR BOLÍVAR GONZÁLES
JURADOS	RICARDO ÁVILA DE LA HOZ DANEIVA DEL CARMEN CARO FUENTES
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE PROGRAMA	QUÍMICO FARMACÉUTICO FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO SEDE NORTE
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2023
NÚMERO DE PÁGINAS	98
TIPO DE ILUSTRACIONES	TABLAS, FIGURAS, GRÁFICAS Y ESQUEMAS
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	NO APLICA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	NO APLICA



**REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS: RECIENTES AVANCES EN EL
DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**

DANIELA CAROLINA DONADO LIDUEÑAS

SELVA MARÍA GUZMÁN ROSALES

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA
BARRANQUILLA / ATLÁNTICO**

2023



**REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS: RECIENTES AVANCES EN EL
DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**

DANIELA CAROLINA DONADO LIDUEÑAS

SELVA MARÍA GUZMÁN ROSALES

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

DIRECTORES:

SAMIR BOLÍVAR GONZÁLEZ

Q.F., MSc., PhD. en Farmacología

FERNANDO CASTRO GÓMEZ

Q.F., MSc., PhD. en Ciencia y Tecnología Química

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA
BARRANQUILLA / ATLÁNTICO**

2023

PÁGINA DE APROBACIÓN

El trabajo de grado titulado **REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS: RECIENTES AVANCES EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS** presentado por las estudiantes DANIELA CAROLINA DONADO LIDUEÑAS y SIELVA MARÍA GUZMÁN ROSALES en cumplimiento del requisito parcial para optar al título de QUÍMICO FARMACÉUTICO fue aprobada por el director del trabajo de grado, el día 04 de noviembre de 2022.

SAMIR BOLÍVAR GONZÁLEZ

Químico Farmacéutico

MSc., PhD. en Farmacología

FERNANDO CASTRO GÓMEZ

Químico Farmacéutico

**MSc., PhD. en Ciencia y Tecnología
Química**

NOTA DE ACEPTACION

DIRECTOR(A)

JURADO(A)S

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo de titulación a Jehová Dios, que siempre nos ha colmado de sabiduría, entendimiento, porque nos ha permitido culminar nuestra carrera profesional, y nos acompaña en cada paso que damos en nuestra vida...

A nuestros padres, quienes son los que nos han educado, impulsado, motivado, brindado amor, consejos y guiándonos por el camino del bien en cada proceso que se presenta en la senda de la vida...

A nuestros hermanos, abuelos, tíos, primos, amigos y compañeros que también han sido de apoyo incondicional en las adversidades...

AGRADECIMIENTOS

Yo, Daniela Donado deseo en primer lugar agradecer a mi Dios, Jehová por darme la sabiduría, la fortaleza, y la paz como menciona *Filipenses 4:8*, las cuales me mantuvieron en pie y me ayudaron a afrontar con valor las dificultades que se me presentaron a lo largo de mi carrera profesional.

Asimismo, agradezco a mis queridos padres Rodrigo Donado y Alvina Lidueña, a mi hermana Elida Donado, y demás familiares que me apoyaron para seguir adelante. Siempre estuvieron a mi lado viendo todo mi esfuerzo que dedique al estudio de esta bonita profesión.

Por su excelente orientación y gran paciencia quiero agradecer a mis directores de tesis Samir Bolivar y Fernando Castro. Gracias por brindarnos sus valiosos conocimientos y dedicación para que se pudiera llevar a cabo de la mejor manera este trabajo de grado.

Gracias a todos mis amigos, hermanos, docentes, compañeros, y a la universidad del Atlántico que hicieron parte tanto de mi crecimiento profesional como de mi crecimiento espiritual.

A mi amiga y compañera de tesis, Sielva Guzmán, le agradezco por su amistad, paciencia, compañerismo y apoyo que fueron muy importantes para el desarrollo de este trabajo de grado.

Por último, le doy gracias a mis evaluadores Ricardo Avila y Daneiva Caro por sus sugerencias y dedicación para este proyecto.

Daniela Donado Lidueñas

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, a Dios por escuchar mis oraciones y hacer su voluntad en mí, por demostrarme que, lo que el promete lo cumple y hacer realidad uno de mis sueños, que es ser una egresada de la universidad del Atlántico, ya que desde que salí del colegio debido a mi situación económica veía imposible el poder ser profesional, pero gracias a Él aquí estoy. por permitirme seguir aun en los momentos más difíciles, darme la madurez e inteligencia para no desfallecer y continuar adelante.

Agradezco a mi familia más cercana, a mis padres Elba Judith Rosales Gutiérrez y Héctor Julio Guzmán Gutiérrez, quienes son un pilar fundamental en mi vida, me han brindarme amor, consejos, en todo este camino hasta llegar a ser una persona perseverante, persistente, e íntegra, a mi hermana Ruth Guzmán Rosales y mi abuela Dalila Gutiérrez Segura, por darme su cariño y confianza a lo largo de vida.

A mi profesora de bachillerato Luisa Parejo Guerrero (Q.D.E.P) porque estuviste a mi lado y fuiste una ayuda idónea en mi desarrollo como ser humano, al Sr Ángel Mendoza amigo incondicional de mi padre por su granito de arena cuando mi familia no se encontró estable económicamente.

Gracia a mis amigos por su apoyo en todo este tiempo: Ander Rodríguez, Cristian Ferrer, Anthony Molinares, Martin Barraza, no tengo palabras para expresar mi alegría por este logro que en parte también fue gracias a ustedes.

A mi compañera de tesis y amiga, Daniela Donado que, a pesar de tantos traspies y enojos, logramos con esfuerzo y tiempo terminar este proyecto y poder ser profesionales. Los mejores deseos para ti en tu vida y siempre seguir adelante.

A nuestros directores de tesis, Fernando Castro y Samir Bolívar, que nos brindaron la oportunidad y la paciencia para sacar adelante este proyecto.

Finalmente, a la Universidad del Atlántico y a la Facultad de Química y Farmacia, han sido fundamentales en mi formación como persona y profesional. Todas las experiencias vividas forman parte grata de la formación como QF.

Sielva María Guzmán Rosales

RESUMEN

Actualmente existen diferentes enfermedades desatendidas, entre esas se encuentra la enfermedad de Chagas, que es una parasitosis sistémica causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi* y consta de una fase aguda y una crónica. Esta patología puede tratarse con dos fármacos, benznidazol y nifurtimox, los cuales son los únicos medicamentos avalados por el Ministerio de Salud de Colombia; sin embargo, son ineficientes en cuanto a seguridad y eficacia, razón por la cual se lleva a cabo el reposicionamiento de fármacos en esta monografía. El reposicionamiento de fármacos ha surgido como nueva área de investigación, la cual ha sido una alternativa rápida y económica para la búsqueda de nuevos fármacos. Aplicando esta estrategia a la enfermedad de Chagas, se encontraron estudios a nivel *in vitro*, *in vivo* e *in silico* y algunos estudios de dianas farmacológicas contra el *T. cruzi*; que presentan resultados prometedores para la búsqueda de nuevos fármacos. Los resultados encontrados en la literatura científica van desde el grupo de medicamentos azoles hasta los compuestos arilimidamidas y algunos de sus mecanismos de acción. Para llevar a cabo esta búsqueda detallada y sistematizada, se tuvo en cuenta diferentes bases de datos, libros, páginas web, etc. Teniendo presente que la información seleccionada cumpliera con los criterios de inclusión/ exclusión (idioma, índice h, factor de impacto de las revistas y otros). Una vez recopilada y plasmada la información, se llegó a la conclusión de que a pesar que algunos estudios por la búsqueda de nuevas alternativas antichagásicas tuvieron fracaso, demostraron resultados prometedores, por lo que no debe abandonarse, ya que en un futuro pueden suplir a los fármacos aprobados actualmente.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*, nuevos fármacos, *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, antichagásicos.

ABSTRACT

Currently there are different neglected diseases, among them is Chagas disease, which is a systemic parasitosis caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* and consists of an acute and a chronic phase. This pathology can be treated with two drugs, benznidazole and nifurtimox, which are the only medicines endorsed by the Colombian Ministry of Health; however, they are inefficient in terms of safety and efficacy, which is why the repositioning of drugs is carried out in this monograph. Drug repositioning has emerged as a new area of research, which has been a fast and cheap alternative for the search for new drugs. Applying this strategy to Chagas disease, *in vitro*, *in vivo* and *in silico* studies were found, as well as some studies of pharmacological targets against *T. cruzi*; which presents promising results for the search for new drugs. The results found in the scientific literature range from the group ofazole drugs to the arylimidamide compounds and some of their mechanisms of action. To carry out this detailed and systematized search, different databases, books, web pages, etc. were taken into account. Bearing in mind that the selected information complied with the inclusion/exclusion criteria (language, h-index, impact factor of the journals and others). Once the information was compiled and compiled, it was concluded that despite the fact that some studies in the search for new anti-chagasic alternatives had failed, showing promising results, they should not be abandoned, since in the future they may replace currently approved drugs.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*, new drugs, *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, antichagasic.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	12
Glosario	18
Introducción.....	21
1. Metodología.....	23
1.1 Estrategia de búsqueda	23
1.2 Selección de estudios y criterios de inclusión/ exclusión	23
2. Resultados y discusión	25
2.1 Búsqueda de literatura	25
2.2 Ventana de observación	26
2.3 Idioma	27
2.4 Factor de impacto de las revistas y otras consideraciones	28
2.5 Índice h de los autores y otras consideraciones	29
2.6 Revistas homologadas por minciencias	32
2.7 Resultados de iniciales de la revisión bibliográfica	32
3. Síntesis de la información recopilada	34
3.1 Capítulo I: Generalidades de la enfermedad de Chagas	34
3.1.1 Generalidades	34
3.1.2 Conceptualización enfermedad de Chagas	34
3.1.3 Historia de la enfermedad de Chagas	35
3.1.4 Antecedentes	35
3.1.5 Parásito <i>Trypanosoma cruzi</i> y ciclo de vida	36
3.1.6 Vías de transmisión y vectores	37
3.1.7 Principales factores de riesgo-prevención	39
3.1.8 Diagnóstico	40
3.1.9 Signos – síntomas – calidad de vida	40
3.1.10 Situación actual	41
3.1.11 Tratamiento farmacológico aprobado en Colombia	42
3.1.12 Fármacos antichagásicos benznidazol y nifurtimox	43
3.1.13 Dianas biológicas para la inhibición del <i>T. cruzi</i>	46
3.2 Capítulo II: Reposicionamiento de fármacos: generalidades	49
3.2.1 Conceptualización del reposicionamiento de fármacos	49

3.2.2 Tipos de reposicionamiento de fármacos	51
3.2.2.1 Reposicionamiento de fármacos asistido por computadora	51
3.2.2.2 Reposicionamiento basado en la literatura	56
3.3 Capítulo III: Reposicionamiento de fármacos en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.	58
3.3.1 Azoles	58
3.3.1.1 Posaconazol	58
3.3.1.2 Fexinidazol	61
3.3.1.3 Ravuconazol	63
3.3.1.4 Itraconazol	66
3.3.2 Inhibidores de la cruzipaína	68
3.3.2.1 Benidipino y clofazimina	68
3.3.3.2 Tio y selenosemicarbazonas	70
3.3.3 Resveratrol	72
3.3.4 Derivados del selenio	74
3.3.5 Arilimidamidas	77
3.4. Capítulo IV: Posibles mecanismos de acción relacionados con los fármacos que han sido reutilizados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.	82
3.4.1 Inhibidores de la síntesis de ergosteroles	82
3.4.2 Inhibidores de los fosfolípidos	84
3.4.3 Inhibidores de la cruzipaína	84
3.4.4 Inhibidores del metabolismo de los pirofosfatos	84
3.4.5 Inhibidores del tripanotión reductasa	84
3.4.6 Fármacos que alteran la homeostasis del calcio del <i>T.cruzi</i>	85
4. Conclusión.....	86

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Dianas biológicas de importancia en la inhibición del <i>T. cruzi</i>	46
Tabla 2: Ejemplos de fármacos reposicionados	50
Tabla 3: <i>In sílico</i> ADME	79
Tabla 4: Fármacos usados en ensayos clínicos en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.	80

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Aplicación de la metodología junto con la estrategia de búsqueda y los criterios de exclusión e inclusión.	24
Esquema 2: Metodologías aplicadas en reposicionamiento de Fármacos asistidos por computadoras	52
Esquema 3: Esquema general que muestra cómo las firmas de fármaco-efecto pueden utilizarse para seleccionar potenciales agentes terapéuticos	54
Esquema 4: Principio ABC de las relaciones ocultas en la literatura	57
Esquema 5: Esquema del ensayo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de los 41 selenocompuestos en la actividad en el Chagas.	76

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Bases de datos y motores de búsqueda consultados y artículos seleccionados para la investigación.	25
Gráfica 2: Artículos seleccionados para la investigación de acuerdo al año.	26
Gráfica 3: Resultado de los idiomas de los artículos seleccionados en la búsqueda.	27
Gráfica 4: Clasificación de las revistas consultadas de acuerdo con el cuartil.	28
Gráfica 5: Factor de impacto evaluado por las plataformas de las revistas utilizadas.	29
Gráfica 6: Índices h de autores principales de los artículos seleccionados.	31
Gráfica 7: Países de origen de los artículos seleccionados.	31

Gráfica 8: Clasificación de las revistas indexadas en Publindex.	32
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo de vida del <i>T. cruzi</i> .	37
Figura 2: Vías de transmisión del <i>T. cruzi</i> .	38
Figura 3: <i>Triatoma Rhodnius prolixus</i> , uno de los vectores principales del <i>T. cruzi</i>	38
Figura 4: Distribución geográfica de la enfermedad de Chagas	42
Figura 5: Estructura química del benznidazol.	43
Figura 6: Estructura química del nifurtimox.	44
Figura 7: Mecanismo de acción del benznidazol y nifurtimox	46
Figura 8: Efecto de la enzima TS de <i>T. cruzi</i> en el sistema inmune del huésped	48
Figura 9: Estructura química del Posaconazol.	58
Figura 10: Estructura química del Fexinidazol	61
Figura 11: Estructura química del Ravuconazol	63
Figura 12: Estructura química del itraconazol.	66
Figura 13: Estructura química del Benidipino (A) y clofazimina (B)	68
Figura 14: Estructura química general de las tio(seleno)semicarbazonas de antiprotozoos	70
Figura 15: Reemplazo isostérico de tiosemicarbazonas.	71
Figura 16: Estructura química del Resveratrol	72
Figura 17: Estructuras químicas de los derivados del Selenio	74
Figura 18: Estructuras químicas de los AIA	77
Figura 19: Ruta de biosíntesis de ergosterol del <i>T. cruzi</i> epimastigotes.	83
Figura 20: Mecanismo de acción de los fármacos tripanocidas.	85

GLOSARIO

Amastigote y Epimastigotes: Son las etapas de replicación del *T. cruzi* que se encuentran en la luz del intestino de los vectores de insectos triatominos o en el citosol de las células huésped infectadas, respectivamente. (1)

Antropozoonosis: Enfermedad de los animales o del hombre, que puede transmitirse de una especie a otra. (2)

Blastomicosis: La blastomicosis es una enfermedad sistémica causada por *Blastomyces spp.* hongos que se encuentran en el suelo. La infección por *B. dermatitidis* o *B. gilchristii* se produce principalmente por inhalación de conidios y, con mayor frecuencia, causa neumonía, aunque puede ocurrir la inoculación directa de tejidos blandos. (3)

Esporotricosis: Es una infección fúngica, generalmente de la piel, provocada por un hongo microscópico *Sporothrix schenckii*. (4)

In sílico: Los estudios *in sílico* son simulaciones o reproducciones de experimentos *in vivo* o *in vitro*, que emplean modelos matemáticos y software de simulación. Los modelos *in sílico* permitirán anticipar la magnitud de las respuestas del sistema en estudio ante variaciones de las variables intervinientes. (5)

In vitro: Los experimentos *in vitro* son realizados en dispositivos de laboratorio utilizando tejidos, células o moléculas provenientes de las especies animales. Los modelos *in vitro* se aproximan a los mecanismos subyacentes. (5)

In vivo: Se entiende por experimento *in vivo* aquel que se lleva a cabo con especies animales. Los modelos *in vivo* permiten estudiar las condiciones biológicas en las que ocurre un fenómeno y cuáles son sus consecuencias. (5)

Parásito: Es un organismo que vive sobre un organismo huésped o en su interior y se alimenta a expensas del huésped. Hay tres clases importantes de parásitos que pueden provocar enfermedades en los seres humanos: protozoos, helmintos y ectoparásitos. (6)

Peniciliosis: Es una infección causada por *Penicillium marneffeii*, un hongo con dimorfismo térmico. A temperatura ambiente (25°C) muestra la morfología característica de un moho. En cambio, crece en forma de levadura cuando se encuentra en tejidos de un huésped o en cultivo a 37°C. (7)

Protozoarios digenéticos: Organismo que requiere dos o más generaciones para completar el ciclo de vida. (8)

Protozoos: Pertenecen al reino *Protocista*. Son microorganismos unicelulares eucariotas con un tamaño que oscila entre 3 y 100 µm. Carecen de pared celular rígida y son móviles. (9)

Tripanomicida: Son sustancias que se emplean para eliminar o producir la muerte de los tripanosomas. (6)

Tripomastigotes: Son formas infecciosas del *T. cruzi* (1). Los tripomastigotes muestran un movimiento continuo e intenso, mientras inducen la lisis de la membrana de la célula huésped. Una vez que se liberan los tripomastigotes, pueden invadir las células adyacentes o ingresar a la sangre y la linfa y diseminarse. (10)

Trypanosoma cruzi: Es el agente etiológico de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas y se transmite principalmente por insectos reducidos chupadores de sangre en países endémicos. (11)

Vector: Los vectores son organismos vivos que transmiten patógenos infecciosos entre personas, o de animales a personas. Muchos de esos vectores son insectos hematófagos que ingieren los microorganismos patógenos junto con la sangre de un portador infectado (persona o animal) y posteriormente los transmiten a un nuevo portador, una vez replicado el patógeno. (12)

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AMPK: Proteín Quinasa Activada por Monofosfato de Adenina

BNZ: Benznidazol

EBI: Inhibidor de la biosíntesis de ergosterol

ECG: Electrocardiograma

eNOS: Óxido nítrico sintasa u óxido nítrico sintetasa

IFI: Infección fúngica invasora

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótida

NFX: Nifurtimox

PR: En ECG es el periodo medido en milisegundos

QTc: Duración total tanto de la fase de despolarización como la de repolarización en ECG

RAV: Ravuconazol

Rpi: Ribosa-5-fosfato isomerasa

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SEDDS: Sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes

SOD: Superóxido dismutasa

TryS: Tripanotión sintetasa

TS: *Trypanosoma cruzi* transialidasa

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica utiliza una gran variedad de recursos para ir innovando cada día más y conseguir los tratamientos para suplir las necesidades de todas las enfermedades que presenta el hombre día a día. Desde hace algún tiempo la industria farmacéutica ha venido estudiando la incorporación de nuevas alternativas terapéuticas para así satisfacer la insuficiencia de fármacos para algunas enfermedades. Una de estas alternativas es el reposicionamiento de fármacos. El reposicionamiento de fármacos o el reperfilado de fármacos, se definen como la identificación de nuevos usos para fármacos existentes. Su estudio y su uso se han realizado desde hace varias décadas, ya que se reducen los riesgos y costes de desarrollo, así como los fallos relacionados con la seguridad, ya que estos fármacos tienen un desarrollo de formulación bien conocido, así como los datos de farmacocinética y farmacodinamia, reduciendo todo el proceso entre 3 y 12 años. (13)

El reposicionamiento permite una incorporación mucho más directa de los resultados obtenidos a la práctica clínica, luego de la aprobación de las autoridades correspondientes, con una inversión mucho menor que la necesaria para desarrollar un fármaco de Novo. Se trata, por lo tanto, de una estrategia eficiente desde el punto de vista translacional. (14)

La industria farmacéutica en su ahinco de conseguir nuevos fármacos para algunas enfermedades ha desatendido a otras, las llamadas enfermedades infecciosas desatendidas u olvidadas (EID) y transmitidas por vectores; son un conjunto de enfermedades infecciosas, que atañen principalmente a las poblaciones más pobres y con delimitaciones a los servicios de salud; sobre todo aquellos que geográficamente se ubican en áreas rurales remotas y en barrios marginales. (15)

Dentro de las enfermedades desatendidas, tropicales y transmitidas por vectores se encuentra la enfermedad de Chagas, la cual es una enfermedad silenciosa causada por la infección del parásito *Trypanosoma cruzi*, que se transmite principalmente por el contacto con la materia fecal de pitos infectados (insecto

vector). Aproximadamente un 30 % de las personas que se infectan desarrollan la enfermedad. Las afectaciones más comunes son las cardíacas y en menor proporción, las del aparato digestivo, especialmente en el colon y/o en el esófago (16). Desde hace más de 50 años existen sólo 2 fármacos aprobados a nivel mundial para el tratamiento de la enfermedad que se aplican en su fase aguda como crónica. Una persona infectada de Chagas puede curarse si se diagnostica y trata oportunamente, por tanto, cuando el diagnóstico es durante la fase aguda, con el medicamento se puede llegar a eliminar el parásito y por lo tanto detener la infección; cuando ya se desarrolla la enfermedad (afectando el corazón o en el sistema digestivo), los medicamentos tienen una efectividad limitada. (16)

Frente al desinterés de la industria farmacéutica a desarrollar nuevos fármacos con menor toxicidad y mayor eficacia, el reposicionamiento de fármacos es la mejor alternativa para buscar nuevas formas de tratamiento mediante la aplicación de las estrategias bioinformáticas. Es por esto que el objetivo del presente proyecto de investigación fue presentar de manera sistemática una recopilación científica y bibliográfica del reposicionamiento de fármacos para la enfermedad de Chagas y las posibles alternativas terapéuticas que surjan de esta, que a nuestro entender constituye una prometedora aproximación para la búsqueda de nuevos tratamientos; y de esta manera aportar un gran conocimiento poco estudiado para la comunidad científica y estudiantil.

1. METODOLOGÍA

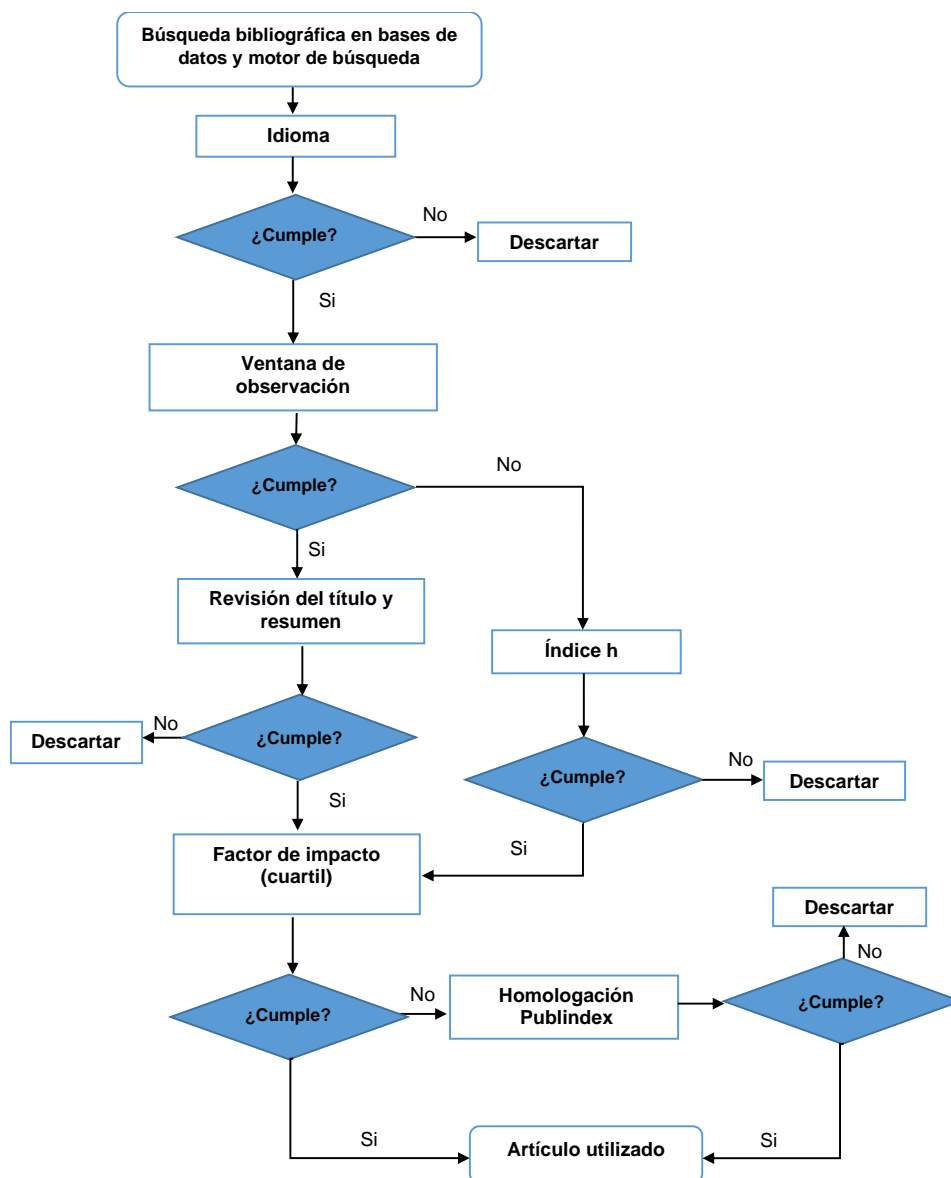
1.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para el desarrollo de esta monografía, fueron utilizados 5 bases de datos: Pubmed, Science Direct, Scielo, Scopus, Dialnet; y el motor de búsqueda: Google scholar, en los cuales se realizó una búsqueda meticulosa de los artículos publicados, en los últimos once años. En el periodo de tiempo de 2012 hasta 2022. Para la búsqueda bibliográfica se establecieron algoritmos constituidos por las siguientes palabras claves: *Trypanosoma cruzi*, *in vivo*, *in vitro*, *in silico*, new drugs (nuevos fármacos), antichagasic (antichagásicos), y el uso de operadores booleanos OR y AND.

1.2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

Para empezar a realizar la búsqueda de selección de artículos se tuvieron en cuenta como primera medida las bases de datos y motores de búsquedas ya mencionados, luego se colocaron las palabras claves, y de esa manera se empezaron a aplicar los criterios de inclusión y exclusión. El primer criterio aplicado a los artículos fue el idioma escogido (inglés y español), seguido de los artículos que estaban dentro de la ventana de observación (2012-2022). Cabe mencionar que en ocasiones los artículos con información relevante estaban fuera de la ventana de observación por lo que se hicieron algunas excepciones. De acuerdo a los resultados arrojados en la búsqueda, se tuvieron en cuenta que, en el título y el resumen de los artículos presentados en las bases de datos y motores de búsquedas, aparecieran los términos claves relacionados con los nuevos avances del tratamiento de la enfermedad de Chagas e información de las generalidades de la enfermedad. Una vez hecha la primera revisión general del artículo, se procedió a aplicar y tabular los demás criterios de selección como se mencionan a continuación: factor de impacto de las revistas (debe ser \geq de 2), cuartiles (debe ser Q1 para los artículos que no se encontraban dentro de la ventana de observación), índice de h de los autores, homologación de las revistas (Categoría A1 y A2, con excepciones cuando el $h \geq 10$) y el país de publicación. Para aplicar los criterios mencionados se

utilizaron las páginas Scimago Journal, Accelerator Academic, Publindex y Scopus. En el esquema # 1 se ilustra un resumen de la metodología aplicada para la revisión de la información.



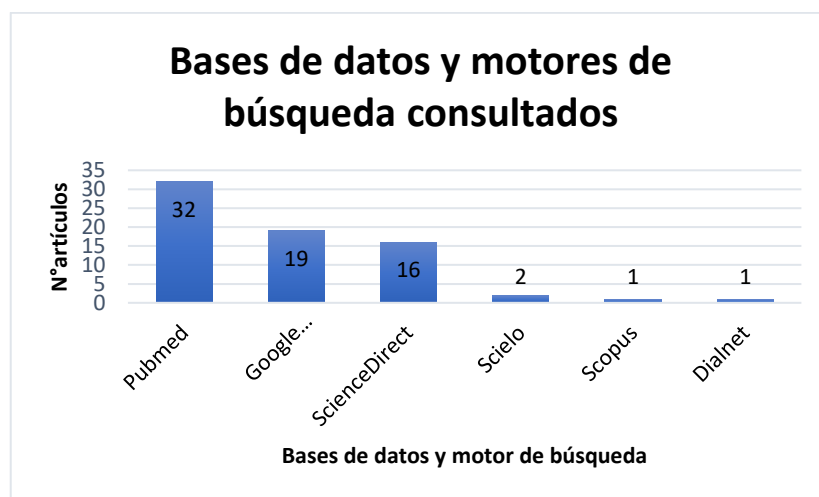
Esquema 1: Aplicación de la metodología junto con la estrategia de búsqueda y los criterios de exclusión e inclusión.

Fuente: *Autoría propia (2022)*

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.1 BÚSQUEDA DE LITERATURA

En la búsqueda de literatura se recopilaron 89 artículos relacionados con el tema, de estos artículos fueron seleccionados 71, y 18 fueron descartados debido a que no cumplían con los criterios de selección. Los artículos escogidos se clasificaron en grupos teniendo en cuenta su respectiva base de datos como se muestra en la gráfica 1.



Gráfica 1: Bases de datos y motores de búsqueda consultados y artículos seleccionados para la investigación.

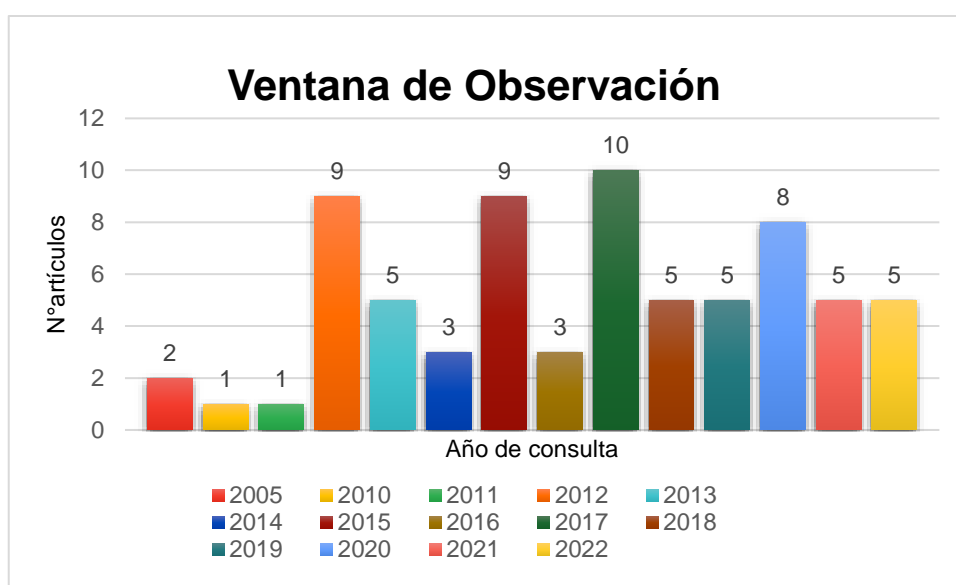
Fuente: *Autoría propia* (2022)

Al realizar un análisis de la gráfica 1, se puede inferir que la base de datos más dominante en esta monografía fue *Pubmed* y la que menos arrojó resultados de acuerdo a los criterios fue *Dialnet* y *Scopus*.

Cabe destacar, que la búsqueda no solo fue basada en artículos científicos, también se utilizaron tesis y páginas web reconocidas como: Ministerio de Salud de Colombia (Minsalud de Colombia), OMS (organización mundial de salud), OPS (Organización panamericana de salud), y Clinicaltrials (que se utilizó para la búsqueda de ensayos clínicos), entre otros sitios en la web que fueron importantes para complementar la información bibliográfica.

2.2 VENTANA DE OBSERVACIÓN

Para esta investigación se seleccionaron los artículos publicados en una ventana de observación de 11 años desde 2012 hasta 2022, con la finalidad de que la fuente de información sea lo más actualizada posible. Sin embargo, se tuvieron en cuenta artículos que se encontraban fuera del rango, ya que contenían información relevante para la investigación y cumplían con los demás criterios de selección. La gráfica 2 ilustra los artículos seleccionados por año teniendo en cuenta la ventana de observación.



Gráfica 2: Artículos seleccionados para la investigación de acuerdo al año.

Fuente: *Autoría propia* (2022)

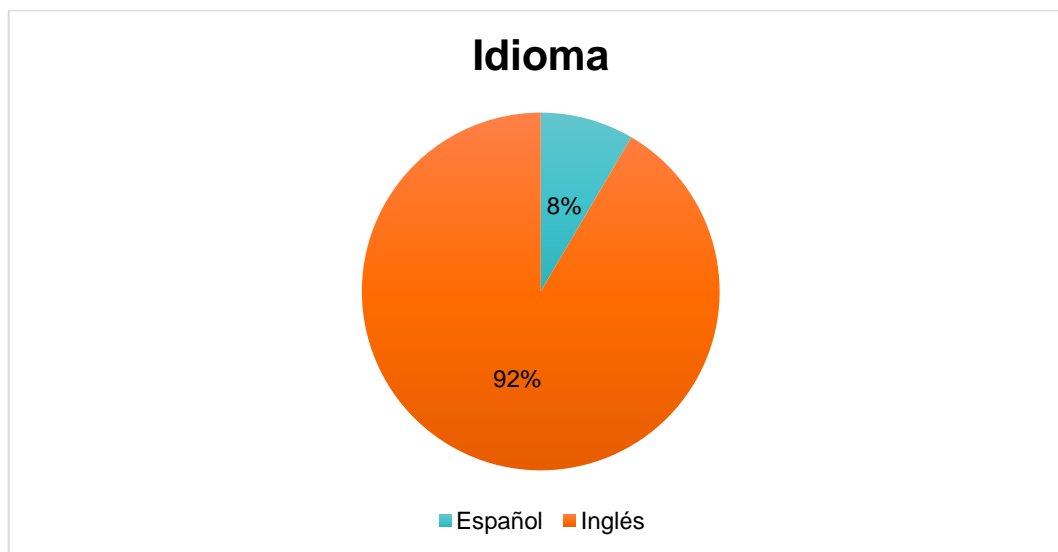
A través del gráfico 2, podemos observar que la mayoría de las publicaciones las podemos encontrar en los años de 2012 al 2022. En donde el 2012 (n=9), 2013(n=5),2014 (n=3), 2015 (n=9), 2016 (n=3),2017 (n=10); 2018 (n=5); 2019 (n=5); 2020 (n=8); 2021 (n=5); 2022 (n=5) y un menor número fueron publicados en el 2005 (n=2),2010 (n=1), 2011(n=1), y en los años 2006, 2007, 2008, y 2009 no se reportaron artículos científicos incluidos para esta investigación. Por medio de toda la investigación realizada, en cuanto a la ventana de observación podemos deducir que la información científica acerca de la reutilización de medicamentos del

Chagas se ha mantenido con el tiempo, enriqueciendo el nivel de conocimiento científico.

2.3 IDIOMA

La información compilada en la búsqueda fue seleccionada en inglés y español, se escogieron estos dos idiomas puesto que se encuentran dentro del ranking de los idiomas más hablados en el mundo; además en el ámbito científico más del 92% de la información se encuentra en el idioma inglés, por lo que se encuentra una gran proporción de información destacada. Para el caso del español se seleccionó, debido a que es nuestra lengua nativa.

El idioma más predominante en los artículos seleccionados fue el inglés con un número total de artículos de 65 frente al idioma español que solo fueron 6 (Gráfica 3).



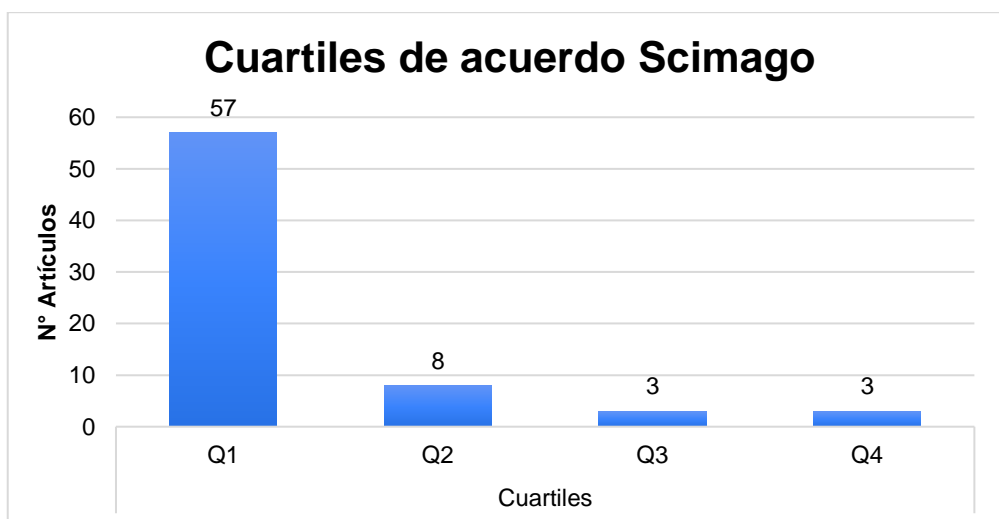
Gráfica 3: Resultado de los idiomas de los artículos seleccionados en la búsqueda.

Fuente: Autoría propia (2022)

2.4 FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS Y OTRAS CONSIDERACIONES

El factor de impacto fue evaluado por la plataforma de cada revista y a través de las plataformas Academic Accelerator y Scimago Journal Rank, esta última reporta el impacto científico de las revistas a través de un número (FI) y las clasifica dentro de un cuartil (Q). El cuartil es un indicador que sirve para evaluar la importancia relativa de una revista dentro del total de revistas de su área. Los cuartiles ordenan las revistas de mayor a menor en lo relativo al índice o factor de impacto: Q1, grupo conformado por el primer 25% de las revistas del listado. Q2, grupo que ocupa del 25 al 50% Q3, grupo que se posiciona entre el 50 y el 75%.

Para el presente trabajo de investigación, sólo fueron seleccionadas las revistas cuyo impacto científico estaba reportado en la plataforma anteriormente mencionada y sus cuartiles estaban entre Q1 – Q4, para el cuartil 1 se recopilaron 57 artículos, mientras que para los cuartiles 2, 3 y 4 se recopilaron: 8, 3 y 3 artículos respectivamente; La gráfica 4 ilustra los artículos seleccionados de las revistas teniendo en cuenta los cuartiles.



Gráfica 4: Clasificación de las revistas consultadas de acuerdo con el cuartil.

Fuente: *Autoría propia* (2022)



Gráfica 5: Factor de impacto evaluado por las plataformas de las revistas utilizadas.

Fuente: *Autoría propia* (2022)

2.5 ÍNDICE h DE LOS AUTORES Y OTRAS CONSIDERACIONES

En la realización de esta monografía se utilizó el buscador de Google Académico y de la base de datos Scopus para calcular el índice h, tomando cada uno de los trabajos desarrollados por los autores y se ordenó en forma ascendente en función de las citas recibidas. Debido a que este sistema permite hacer el balance entre el número de publicaciones y las citas que recibe. Este indicador también se aplica a países y revistas.

El índice h se aplicó a los autores de los artículos como criterio secundario para incluirlos si era necesario, debido a que tuvieron información que aportó de manera

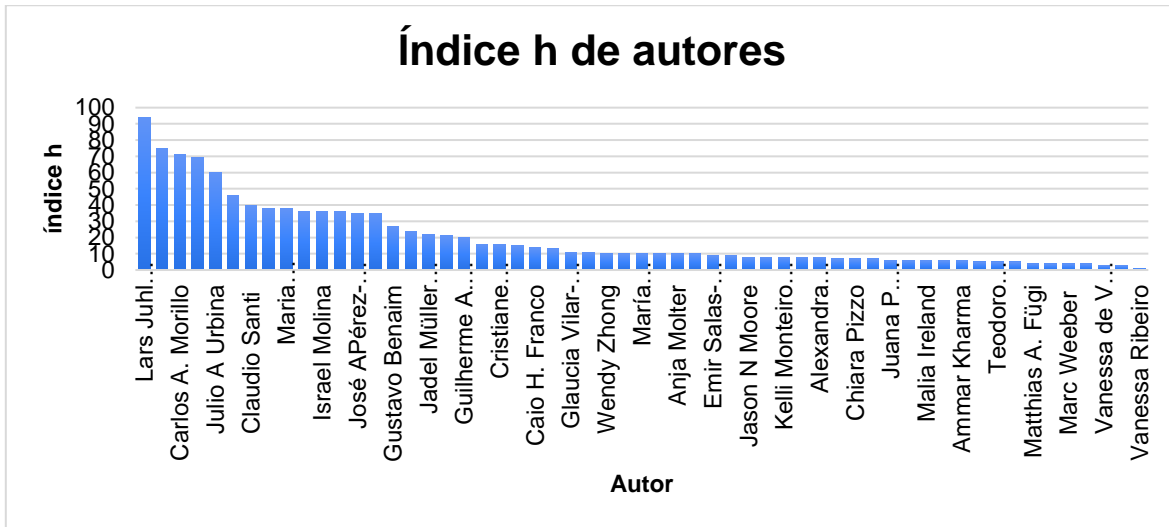
significativa a nuestra investigación; aquellos artículos publicados que quedaron por fuera del rango de tiempo escogido en la ventana de observación.

El índice h y el cuartil Q se aplicó a los autores de los artículos como criterio secundario para incluirlos si era necesario, debido a que tuvieron información que aportó de manera significativa a la investigación; aquellos artículos publicados que estuvieron por fuera del rango de tiempo escogido en la ventana de observación. Por tanto, el índice h establecido fue mayor o igual a 10 o pertenecientes a Q1 y Q2.

Mediante la aplicación de este índice se pudo incluir un artículo del año 2005 “*Literature mining for the biologist: from information retrieval to biological Discovery*” (17), y este artículo no cumplía con el rango de tiempo determinado para la ventana de observación; pero el índice H del autor es de 94 lo cual denota que es un autor reconocido y muy citado; este artículo provino de Pubmed, y brinda información sobre métodos para extraer hechos biomédicos de la literatura científica, lo cual es relevante para la investigación. Cabe destacar que para todos los autores que cumplieron con la ventana de observación y aquellos que no se les evaluó el índice h, y se pueden evidenciar en la gráfica 6.

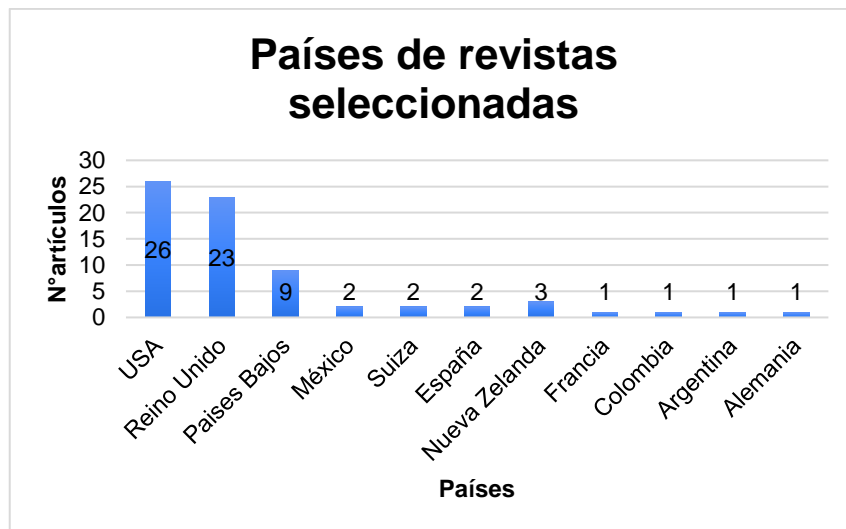
De manera general se observa que el promedio del índice h de los investigadores principales de los artículos recopilados corresponde al valor de 23, con un índice h máximo de 94 para Lars Juhl Jensen en su revisión “*Literature mining for the biologist: from information retrieval to biological discovery*”. (17)

Por otro lado, dentro de los resultados obtenidos, se encontró un aporte significativo en término de publicaciones de países como: Estados Unidos, Reino Unido y Países Bajos. A nivel de Latinoamérica y el resto de Europa el aporte fue considerablemente bajo, casi nulo como se muestra en la gráfica 7.



Gráfica 6: Índices h de autores principales de los artículos seleccionados.

Fuente: *Autoría Propia* (2022)

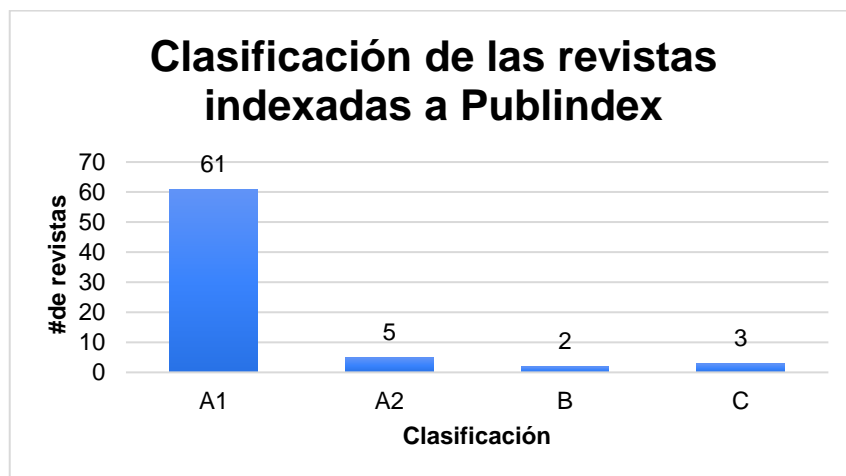


Gráfica 7: Países de origen de los artículos seleccionados.

Fuente: *Autoría Propia* (2022)

2.6 REVISTAS HOMOLOGADAS POR MINCIENCIAS

Este criterio se aplicó para las revistas que no cumplieron con el factor de impacto, por lo cual se consultó en la página de Colciencias, más específicamente en Publindex, las revistas nacionales e internacionales que se encuentran homologadas, por lo cual se seleccionó las publicaciones con categorización A1 y A2, con algunas excepciones como se muestra en la gráfica 8.



Gráfica 8: Clasificación de las revistas indexadas en Publindex.

Fuente: *Autoría propia* (2022)

2.7 RESULTADOS DE INICIALES DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Como resumen del resultado inicial de nuestra revisión bibliográfica se encontraron 118 publicaciones de las diferentes bases de datos, que además de artículos científicos incluyen sitios de páginas web y libros. Con la aplicación de los criterios de inclusión se pudo realizar el filtrado de la información, por lo que el sesgado quedó de la siguiente manera:

- a. Todas las publicaciones seleccionadas fueron de idioma español e inglés.
- b. Todas las fuentes fueron encontradas por las palabras claves establecidas.

c. Se incluyeron: 71 artículos, 4 libros, 2 publicaciones realizadas por el ministerio de salud y protección social de Colombia en su sitio web, 1 instituto nacional de salud de Colombia, 4 publicaciones la OMS en su sitio web, 1 publicación de la Organización Panamericana de Salud, 3 publicaciones en CNB-CSIC, 2 publicaciones del Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC), 1 publicación de New York State Department of Health, 1 publicación de la real academia española y 3 publicaciones de la página Clinical trials y 7 tesis doctoral, por lo que se lo consideró su contenido.

d. 19 publicaciones no cumplían con la ventana de observación; puesto que se sometió al criterio de índice de Hirsch, factor de impacto, pero por no cumplir con los primeros criterios se sometió a revisión; para ver si estaba homologada y que tuvieran cuartil Q1 y Q2, por lo que solo clasificaron 5.

e. Del total de las publicaciones, 28 que a pesar que estaban dentro de la ventana de observación, no cumplían con el factor de impacto a raíz de esto se sometió a revisión de los demás criterios, como resultado se excluyeron 2.

f. Por último, se destaca al investigador Lars Juhl Jensen por su índice h de 94, además de su alto contenido de publicación en el área de bioinformática, biología computacional y biología de sistemas.

3. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA

3.1 CAPÍTULO I: GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

3.1.1 GENERALIDADES

Las enfermedades transmitidas por vectores aparecen cuando el agente etiológico que las origina, virus o parásito, es transmitido por especies de insectos hematófagos que ingieren los microorganismos patógenos alojados en la sangre de un reservorio infectado y los transmiten a un huésped sensible mediante mecanismos de transmisión activa o pasiva. Uno de los mecanismos fundamentales de transmisión activa es la picadura de un artrópodo infectado, en el cual ya ha transcurrido parte del ciclo de vida del agente etiológico. La transmisión ocurre en espacios físicos delimitados que tienen ciertas características geográficas y ecológicas, en los cuales se articulan e interactúan diversos factores sociales determinantes que la favorecen. Unos de los vectores más conocidos son: los chinches o 'pitos' de los géneros *Rhodnius* y *Triatoma*, transmisores de la enfermedad de Chagas. (18)

3.1.2 CONCEPTUALIZACIÓN ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas es una antropozoonosis del continente americano que se ha extendido desde sus límites originales a través de la migración. Es causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*, que fue identificado en la primera década del siglo XX. Una vez que se resuelve la infección aguda, los pacientes pueden desarrollar una enfermedad crónica, que hasta en 30 a 40% de los casos se caracteriza por miocardiopatía, arritmias, megavísceras y, más raramente, polineuropatía y accidente cerebrovascular. (19)

3.1.3 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

El antepasado del *Trypanosoma cruzi* probablemente se introdujo en América del Sur a través de los murciélagos hace aproximadamente 7-10 millones de años. Cuando llegaron los primeros humanos al Nuevo Mundo, ya estaba bien establecido un ciclo selvático de la enfermedad de Chagas. Los datos paleoparasitológicos sugieren que la tripanosomiasis americana humana se originó en el área andina cuando la gente fundó los primeros asentamientos en la región costera del desierto de Atacama. (20)

La identificación de *T. cruzi* como agente etiológico y de los triatomas como vector de transmisión de la enfermedad de Chagas ocurrió hace unos pocos años, a principios del siglo XX. La historia también nos enseña que la actividad humana que conduce a cambios ambientales, en particular la deforestación, es la causa de la propagación de la enfermedad de Chagas. Recientemente, la migración de pacientes infectados por *T. cruzi* ha llevado a una distribución de la enfermedad de Chagas de América Latina a países no endémicos de Europa, América del Norte y la región del Pacífico occidental. (20)

3.1.4 ANTECEDENTES

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una enfermedad infecciosa zoonótica que afecta a los humanos en América Latina, es causada por el flagelado protozoario *Trypanosoma cruzi* que vive y se multiplica dentro de las células de una variedad de tejidos. El parásito se transmite habitualmente a través de las heces de los chinches hematófagos pertenecientes a la subfamilia *Triatominae* (chinches besadores o chinches conenose), siendo *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Panstrongylus megistus* los vectores más importantes. (20)

Como *T. cruzi* no puede penetrar la piel intacta, ingresa al cuerpo humano a través de microlesiones que se han introducido y se han contaminado con heces cuando las personas se rascan la picadura del vector que genera picazón. Adicionalmente, *T. cruzi* puede atravesar las membranas mucosas intactas (como la conjuntiva y el

epitelio gástrico). Otros modos de transmisión incluyen transfusión de sangre, trasplante de órganos, a través de la leche materna, de forma congénita a través de la placenta y por ingestión de alimentos y bebidas contaminados. (20)

La enfermedad de Chagas es endémica en todos los países de América Central y del Sur, así como en México. Además, la mitad sur de los Estados Unidos contiene ciclos enzoóticos de *T. cruzi* y se han reportado infecciones humanas autóctonas transmitidas por vectores en Texas, California, Tennessee, Louisiana y Mississippi. (20)

3.1.5 PARÁSITO *Trypanosoma cruzi* Y CICLO DE VIDA

La enfermedad de Chagas es causada por el *Trypanosoma cruzi*, un parásito protozooario digenético que se transmite a los humanos por insectos vectores hematófagos triatomíneos en varios países endémicos de América del Sur y Central. (21)

T. cruzi tiene tres formas de ciclo de vida celular morfológicamente distintas. Las dos formas replicativas, epimastigote y amastigote, están presentes en el intestino medio del insecto vector y en el citoplasma de una célula de mamífero, respectivamente, tal como se muestra en la figura 1. Los tripomastigotes, una forma no replicativa que puede invadir activamente las células de los mamíferos, están presentes en el torrente sanguíneo o en el intestino posterior de los insectos (tripomastigotes metacíclicos). El ciclo de vida del parásito comienza después de una comida de sangre tomada por el insecto vector en un huésped vertebrado infectado. Cuando las formas de tripomastigotes que circulaban en la sangre alcanzan el intestino medio del insecto, se diferencian en epimastigotes replicativos. Los epimastigotes migran al extremo posterior del tracto digestivo del insecto donde se diferencian en tripomastigotes metacíclicos infecciosos que no se dividen y que son expulsados junto con las heces del vector durante una ingesta de sangre. Si se inocula a través de una piel, mucosa o conjuntiva no intacta de un huésped mamífero vertebrado, los tripomastigotes pueden ingresar al torrente sanguíneo e infectar diferentes tipos de células. Una vez en el citoplasma de la célula huésped,

los tripomastigotes se diferencian en amastigotes replicativos que, después de replicarse durante 3 a 5 días, se diferencian nuevamente en tripomastigotes muy móviles que lisan la membrana de la célula huésped. Los tripomastigotes recién liberados llegan al torrente sanguíneo y propagan la infección al invadir otras células o al ser absorbidos nuevamente por un insecto vector. La transmisión de parásitos a humanos ocurre principalmente por vectores triatominos domiciliados. (21)

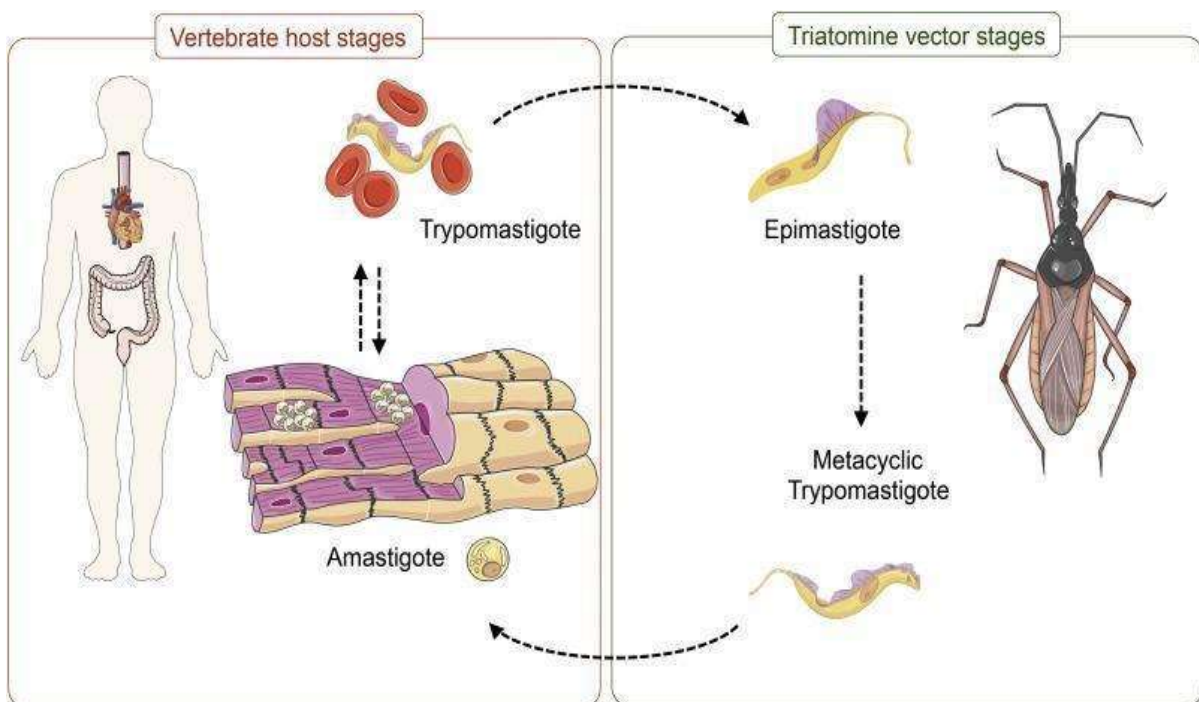


Figura 1: Ciclo de vida del *T. cruzi*.

Fuente: *Oliveira et al.* (2020) (21)

3.1.6 VÍAS DE TRANSMISIÓN Y VECTORES

Existen varias formas de transmisión, como es la infección por ingestión de alimentos y bebidas contaminadas, transmisión vectorial, la transfusión de hemocomponentes, el trasplante de órganos, la transmisión materno fetal, accidentes de laboratorio, entre otras (22). La figura 2 ilustra los tipos de transmisión del *T. cruzi*.



Figura 2: Vías de transmisión del *T. cruzi*.

Fuente: Alberca Lucas. (2018) (22)

A pesar de haber múltiples formas de transmisión, la forma principal y más común de transmisión es a través de los vectores, dichos vectores se les conoce como triatominos (Figura 3), estos son insectos de la familia *Reduviidae*, subfamilia *triatominae* de hábito hematófago. Se conoce comúnmente en Colombia como pito o chinche, son chupadores de sangre y se infectan al picar a un animal o una persona infectada. Una vez infectado, el insecto expulsa los parásitos *T. cruzi* en las heces. (23)

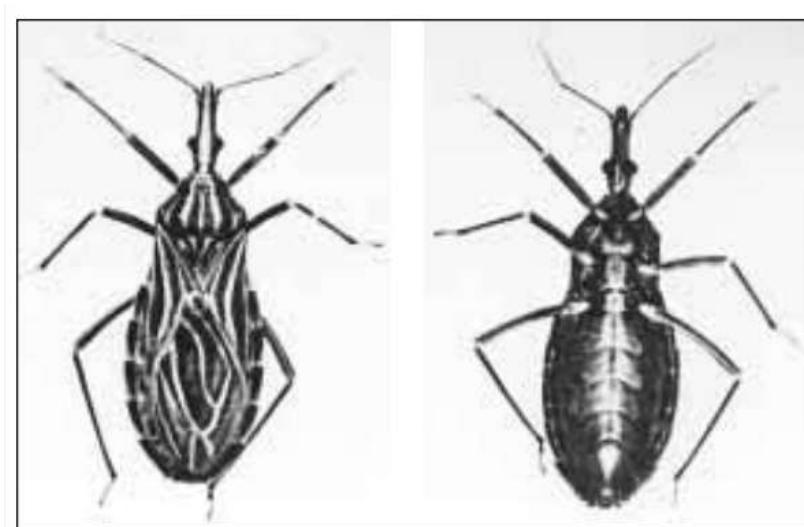


Figura 3: *Triatoma Rhodnius prolixus*, uno de los vectores principales del *T. cruzi*

Fuente: Carrada-Bravo T. (2004) (24)

Los triatominos se encuentran en casas hechas de materiales como barro, adobe, paja y techo de palma. Durante el día, los insectos se ocultan en las grietas de las paredes y los techos y, durante la noche, cuando los residentes están durmiendo,

salen de sus escondites. Debido a que tienden a picar la cara de las personas, a los insectos triatominos también se les conoce como “chinchas besucones”. Después de que pican e ingieren la sangre, defecan sobre la persona. La persona puede quedar infectada si los parásitos de *T. cruzi* presentes en las heces del insecto entran al cuerpo a través de las membranas mucosas o de cortadas en la piel. Sin darse cuenta, la persona dormida puede accidentalmente rascarse o restregarse las heces en la herida dejada por la picadura, en los ojos o en la boca. (25)

3.1.7 PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO-PREVENCIÓN

Los triatominos proliferan en casas en malas condiciones (por ejemplo, con muros de barro y techos de paja), razón por la cual las personas que viven en áreas rurales en algunos países donde la enfermedad es endémica están expuestas a un mayor riesgo de contraer la infección. Los esfuerzos de salud pública dirigidos a prevenir la transmisión de esta enfermedad han reducido la cantidad de personas que contraen la infección por primera vez y, en algunas áreas, han detenido la transmisión por vectores. La infección contraída por el uso de productos derivados de la sangre, trasplante de órganos o transmisión congénita sigue representando una amenaza. (26)

El objetivo principal es interrumpir la transmisión dentro del hogar, particularmente cuando las especies tales como *T. barberi* presentan hábitos de picadura intradomiciliaria. El rociamiento prudente con insecticidas piretroides, organofosforados o carbamatos puede ser útil, siempre y cuando se eduque intensamente a la población en riesgo. El perro y los gatos son reservorios domésticos importantes. Es imposible eliminar el ciclo selvático extradomiciliario, pero al mejorarse las casas y la limpieza de patios y corrales, se reducen los riesgos para la familia. (25)

La transmisión por transfusión se elimina al seleccionar los donadores. Se ha recomendado agregar violeta de genciana a la sangre, 0.25 g/1,000 mL, 24 horas antes de usarla. También debe insistirse en el uso de guantes y mascarillas, cuando

el laboratorista maneje la sangre humana. Los cardiópatas o los enfermos del tubo digestivo deben ser referidos al especialista, particularmente aquéllos con bloqueo auriculoventricular o arritmias de repetición (25)

3.1.8 DIAGNÓSTICO

Dentro de los exámenes diagnósticos están las pruebas directas e indirectas y depende de cada paciente, el método de transmisión y la fase de la enfermedad, la elección del examen a realizar. (27)

En la etapa aguda, las pruebas diagnóstico se centran en la búsqueda y detección del *Trypanosoma cruzi* a través de tinción de extendidos de sangre (metodología: parasitológica directa), y en determinar, dada la riqueza de parasitemia en sangre, si el paciente es seropositivo. Para la etapa crónica de la enfermedad, el diagnóstico se basa en la evaluación clínica, serología y antecedentes epidemiológicos. El diagnóstico definitivo de infección por *T. cruzi* depende del resultado positivo de al menos dos pruebas serológicas diferentes (ELISA, inmunofluorescencia indirecta o hemaglutinación indirecta) que detectan anticuerpos específicos en el suero del paciente (27, 28)

3.1.9 SIGNOS – SÍNTOMAS – CALIDAD DE VIDA

La enfermedad de Chagas tiene dos fases. Inicialmente, la fase aguda dura unos dos meses después de contraer la infección. Durante esa fase aguda circulan por el torrente sanguíneo una gran cantidad de parásitos, pero en la mayoría de los casos no hay síntomas o estos son leves y no específicos. En menos del 50% de las personas picadas por un triatomino, un signo inicial característico puede ser una lesión cutánea o una hinchazón amoratada de un párpado. Además, esas personas pueden presentar fiebre, dolor de cabeza, agrandamiento de ganglios linfáticos, palidez, dolores musculares, dificultad para respirar, hinchazón y dolor abdominal o torácico. (29)

Durante la fase crónica, los parásitos permanecen ocultos principalmente en el músculo cardíaco y digestivo. Hasta un 30% de los pacientes sufren trastornos cardíacos y hasta un 10% presentan alteraciones digestivas (típicamente,

agrandamiento del esófago o del colon), neurológicas o mixtas. Con el paso de los años, la infección puede causar muerte súbita por arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca progresiva como consecuencia de la destrucción del músculo cardíaco y sus inervaciones. (29)

Los pacientes con enfermedad de Chagas están en riesgo de padecer síntomas graves en caso de contraer la COVID-19 por lo que deben ser un grupo prioritario para la vacunación: esta coronavirusis puede causar miocarditis, y la enfermedad crónica de Chagas suele producir estados protrombóticos, alteraciones cardíacas y accidentes cerebrovasculares trombóticos secundarios. (29)

3.1.10 SITUACIÓN ACTUAL

La situación mundial de la enfermedad de Chagas, según los datos arrojados por la OMS en el 2010, estima que 21 países latinoamericanos se encuentran infectados casi 6 millones de personas por *Trypanosoma cruzi*, dos terceras parte de ellos hacen parte de países del Cono Sur. Teniendo en cuenta los países con mayores números de casos estimados en valor absolutos se encuentran en el siguiente orden: Argentina, Brasil y México, seguido de Bolivia. En cuanto a los países con mayor número de casos contraídos por vías de transmisión vectorial están Bolivia, Argentina y Paraguay. De acuerdo a esto, la OMS menciona que de forma global el 13% de la población de América Latina, están en riesgo de contraer la enfermedad de Chagas. Otras zonas donde se pueden encontrar número de casos estimados son en Europa y Estados Unidos, y algunos casos documentados en Asia y Oceanía. (Figura 4). (30)

Según el ministerio de salud en Colombia, la infección por *T. cruzi* se ha detectado a lo largo del valle del río Magdalena, en la región del Catatumbo, la Sierra Nevada de Santa Marta, el piedemonte de los Llanos Orientales y la Serranía de la Macarena. Resaltando los departamentos con mayor endemia son: Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Boyacá, Casanare y Arauca y más recientemente en comunidades de la Sierra Nevada de Santa Marta. (27)

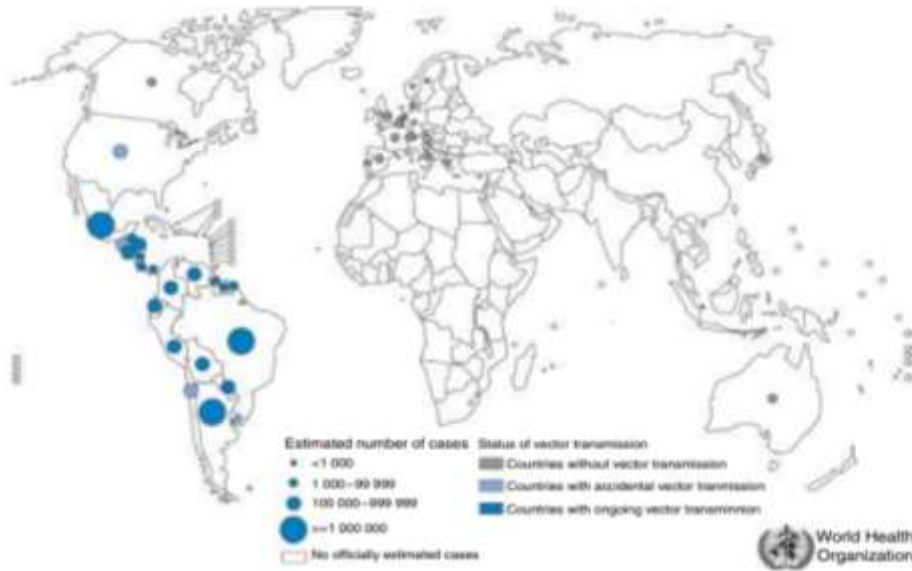


Figura 4: Distribución geográfica de la enfermedad de Chagas

Fuente: OMS (31)

3.1.11 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO APROBADO EN COLOMBIA

De acuerdo al ministerio de salud de Colombia, el **benznidazol** y el **nifurtimox** son los únicos fármacos con eficacia probada contra la enfermedad de Chagas. Los tratamientos con plantas, drogas veterinarias o prácticas de rezanderos no se utilizan para curar la enfermedad; por el contrario, pueden poner en riesgo la salud y vida de la persona. (16)

Dado que el benznidazol se tolera mejor, la mayoría de los expertos consideran que este fármaco es el tratamiento de primera línea. Sin embargo, la tolerancia individual varía si un medicamento debe suspenderse, el otro se puede utilizar como alternativa. (32)

3.1.12 FÁRMACOS ANTICHAGÁSICOS BENZNIDAZOL Y NIFURTIMOX

- **Benznidazol:**

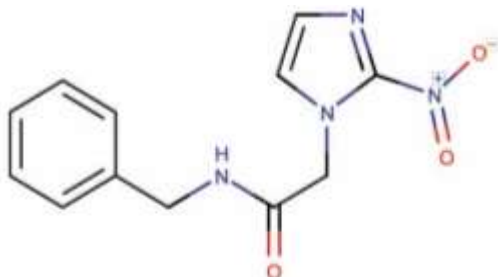


Figura 5: Estructura química del benznidazol.

Fuente: Müller et al. (2018) (33)

El benznidazol es un miembro de un gran grupo de compuestos Nitroheterocíclicos, que comprende moléculas que contienen uno o más grupos nitro unidos a un anillo aromático (Figura 5). Es un derivado del 2-nitroimidazol cuyo nombre químico es N-bencil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il) acetamida. Su fórmula molecular es $C_{12}H_{12}N_4O_3$, con un peso molecular de 260,25 g/mol. (33)

El benznidazol es eficaz en la enfermedad de Chagas en el tratamiento de la fase aguda, en la fase crónica indeterminada y en la crónica determinada, como se ha demostrado en estudios realizados en niños en Brasil y Argentina. El ciclo de tratamiento recomendado es de 5 a 7 mg/kg por vía oral, divididos en dos o tres dosis diarias durante 60 días para adultos, y de 5 a 10 mg/kg por vía oral, divididos en dos o tres dosis diarias durante 60 días para niños de hasta 12 años. (33) El BNZ está contraindicado en mujeres embarazadas y en pacientes con disfunción renal o hepática grave. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con cualquiera de los agentes, ya que se ha sugerido que puede ocurrir un efecto similar al del disulfiram, aunque los datos son limitados. (34)

Aunque este fármaco es muy utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, su principal inconveniente es la aparición de efectos adversos graves. Los efectos presentados son: náuseas, vómitos, fiebre, anorexia, pérdida de peso. Un

tercio de los pacientes en tratamiento con BNZ pueden presentar dermatitis y fotosensibilización. El benznidazol también puede causar neuropatía periférica (hasta en un 30% de los pacientes), lo que también es una indicación para la suspensión del tratamiento. La neuropatía casi siempre es reversible, pero puede tardar meses en resolverse. La supresión de la médula ósea es un efecto secundario raro (en <1% de los pacientes) que debe provocar la suspensión inmediata. (34, 35)

- **Nifurtimox**

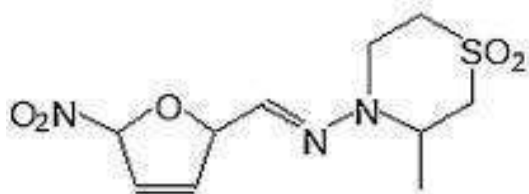


Figura 6: Estructura química del nifurtimox.

Fuente: Arrúa. E et al. (2019) (35)

El nifurtimox [5-nitrofurano (3-metil-4-(5'nitrofurfurilidenamina) tetrahidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido)] (figura 6) fue registrado y fabricado por Bayer Health Care (Lampit®). Desde 1967, está disponible comercialmente en tabletas prescritas en dosis de 8 a 10 mg/kg/día durante 90 a 120 días. (35)

El nifurtimox, se desarrolló empíricamente a principios de la década de 1970. Es un compuesto de nitrofurano, actúa mediante la producción de metabolitos de oxígeno reducido (p. ej., superóxido y peróxido de hidrógeno), para los cuales los parásitos tienen menor capacidad de desintoxicación, en comparación con las células de vertebrados. Al igual que el benznidazol también está contraindicado en pacientes con disfunción renal o hepática grave y mujeres embarazadas. (34)

El régimen de tratamiento para nifurtimox en adultos es de 8 a 10 mg/kg/día, administrados por vía oral en tres o cuatro dosis divididas durante 90 días. En niños

de 11 a 16 años se recomienda es de 12,5 a 15 mg/kg/día, y en niños de 10 años o menos, la dosis recomendada es de 15 a 20 mg/kg/día. (34)

El nifurtimox causa efectos secundarios gastrointestinales en 50 a 75% de los pacientes. Estos efectos secundarios incluyen anorexia que conduce a la pérdida de peso, náuseas, vómitos y molestias abdominales. El peso de los pacientes debe controlarse a intervalos regulares. La toxicidad neurológica es común (ocurre en hasta el 50% de los pacientes), e incluye irritabilidad, insomnio, desorientación, cambios de humor, parestesias y, con menor frecuencia, temblores. La neuropatía periférica es un efecto secundario raro, dependiente de la dosis, que puede aparecer tarde en el transcurso del tratamiento farmacológico y se debe provocar la interrupción. (34)

- **Mecanismo de acción del benznidazol y nifurtimox**

El mecanismo de acción más aceptado para nifurtimox y benznidazol es que actúan a través de la formación de radicales libres y/o metabolitos electrofílicos. El grupo nitro de ambas drogas es reducido a grupo amino mediante la acción de nitroreductasas, con la formación de numerosos radicales libres intermediarios y metabolitos electrofílicos.

Este proceso comienza con una reducción catalizada por NADPH-citocromo P-450 reductasa, que ataca al grupo nitro, moléculas de la forma $R-NO_2$, produciendo un intermediario nitro anión radical (RNO^{2-}). Este radical se mezcla con oxígeno molecular, mediante un ciclo redox, donde el nitro radical se produce y se regenera la especie neutra. Como muestra la figura 7, el anión superóxido (O_2^-) es catalizado mediante el superóxido dismutasa (SOD), oxígeno molecular (O_2) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, en presencia de Fe^{+3} , generan radical hidroxilo ($OH\cdot$) (Reacción de Haber-Weiss). Estos radicales libres, especialmente $OH\cdot$, se unen a lípidos, proteínas, causando daños al ADN. (36)

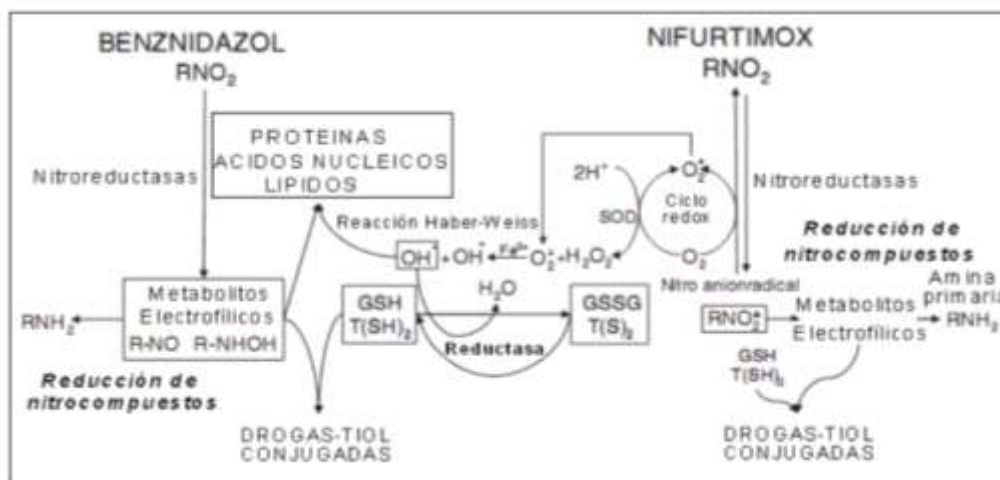


Figura 7: Mecanismo de acción del benznidazol y nifurtimox

Fuente: Aravena Castro. M. (2016) (36)

3.1.13 DIANAS BIOLÓGICAS PARA LA INHIBICIÓN DEL *T. cruzi*

Los principales blancos moleculares para la inhibición del *T. cruzi*. La mayoría de ellos son enzimas relacionadas con el metabolismo. Algunos ejemplos de estos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Dianas biológicas de importancia en la inhibición del *Trypanosoma cruzi*.

Blancos moleculares	Importancia en la inhibición del <i>T. cruzi</i>
Cruzipaína	Proteína importante en las etapas del ciclo de vida del <i>T. cruzi</i> . (37)
Enzima esterol 14 α -desmetilasa	Su participación principal es en la biosíntesis de esteroides. (38)
Tripanotión sintetasa	Proporciona resistencia al parásito frente a los fármacos antichagásicos existentes. (39)
Proteasas	Mediante el uso de la bioinformática se halló una diferencia entre la <i>Rpi</i> del <i>T. cruzi</i> con respecto a la enzima <i>Rpi</i> de los humanos. (40)

Blancos moleculares	Importancia en la inhibición del <i>T. cruzi</i>
<i>T. cruzi</i> transialidasa	Enzima que participa en la interacción del parásito con el sistema inmune del huésped. (41)

- La principal cisteína peptidasa (CP) de *T. cruzi* es la cruzipaína, una endopeptidasa similar a la papaína que se expresa como una proteína de 57 kDa en todas las etapas del ciclo de vida del parásito, siendo más abundante en las formas replicantes y especialmente en la etapa de epimastigote del insecto. La cruzipaína es una proteína altamente inmunogénica y se considera uno de los antígenos más atractivos para el desarrollo de vacunas, ya que los ratones inmunizados con cruzipaina muestran inmunidad protectora contra parásitos (37)
- La enzima esteroles 14 α -desmetilasa (CYP51), que es una hemoproteína coordinada con cisteína, es la monooxigenasa del citocromo P450 (CYP) que cataliza la reacción de tres pasos de eliminación oxidativa del grupo 14 α -metilo de los precursores de esteroides ciclados. Esta enzima P450 se encuentra en todos los reinos de la vida, siendo su reacción fundamental para la biosíntesis de esteroides. (38)
- La enzima **Tripanotión sintetasa (TryS)** cataliza la biosíntesis del aducto de glutatión-espermidina Tripanotión (T(SH)₂), que es el principal metabolito tiol-redox intracelular en los tripanosomátidos. TryS es esencial para la proliferación y supervivencia de *T. cruzi* en condiciones normales y de estrés oxidativo, y proporciona una ventaja al parásito para desarrollar resistencia frente a los fármacos antitripanosómicos utilizados actualmente. (39)
- Las **proteasas**, enzimas que están relacionadas con la vía de las pentosas como la Ribosa-5-fosfato isomerasa (*Rpi*). Mediante el uso de una herramienta bioinformática llamada *AnEnpi*, *Sinatti et. al.* encontraron que la enzima

perteneciente al *T. cruzi*, es diferente a la que se encuentra en humanos, haciendo que este blanco molecular sea de interés para la creación de fármacos novedosos o encontrar tratamientos alternativos por reposicionamiento. (40)

- Otro blanco molecular de suma importancia es la ***T. cruzi* transialidasa (TS)**, es una enzima única, capaz de enmascarar la presencia del parásito en el huésped y, al mismo tiempo, amortiguar la activación de las células T CD8+, los componentes más importantes de la respuesta inmunitaria. (41)

La enzima TS puede ser secretada por parásitos o anclada en la membrana de formas tripomastigotas de *T. cruzi*. La forma activa incorpora ácido siálico de las sialoglicoproteínas del huésped a las moléculas aceptoras en la membrana del parásito. La forma inactiva no tiene actividad enzimática y funciona como una lectina. Esta sialilación permite que el parásito escape de la detección por parte del sistema inmunológico, permitiendo su supervivencia y el establecimiento de la infección. (Figura 8) (41)

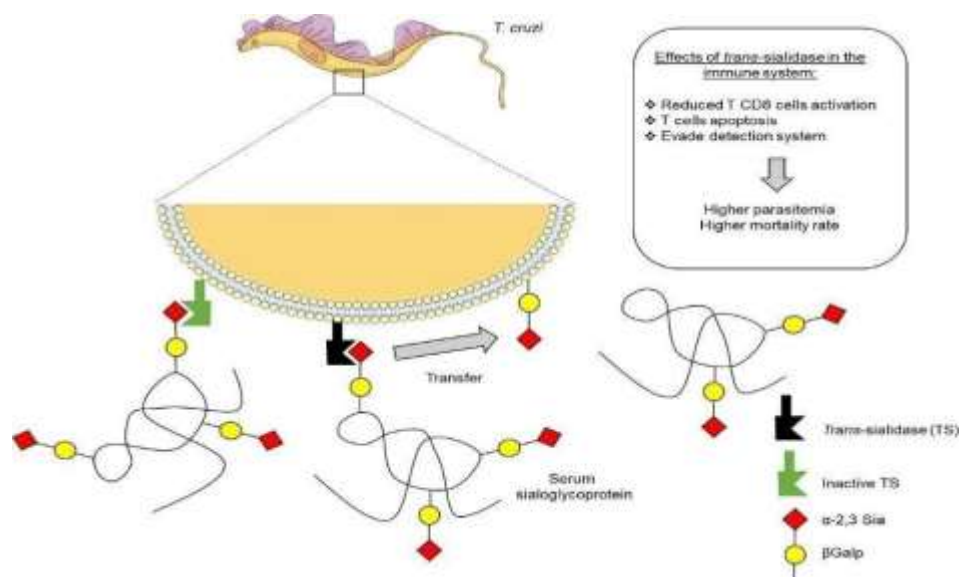


Figura 8: Efecto de la enzima TS de *T. cruzi* en el sistema inmune del huésped

Fuente: Monteiro da Costa et al (2021) (41)

3.2 CAPÍTULO II: REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS: GENERALIDADES

3.2.1 CONCEPTUALIZACIÓN DEL REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

El reposicionamiento de fármacos (en inglés *Drug repurposing* o *Drug reprofiling*) es una actividad que se realiza comúnmente por los laboratorios, y consiste en el uso comercial de un fármaco para un fin distinto para el que fue investigado o aprobado. (13)

Los fármacos de reposicionamiento, también conocidos como la reorientación de fármacos o el reperfilado de fármacos, se definen como la identificación de nuevos usos para fármacos existentes incluyendo los que se encuentran en el mercado farmacéutico, fármacos discontinuados, abandonados y en desarrollo. Su estudio y su uso se han realizado desde hace varias décadas, presentando un incremento notablemente en los últimos años y en países desarrollados como Estados Unidos y Reino Unido se han generado diversos programas públicos o público-privados para promoverla, ya que se reducen los riesgos y costes de desarrollo, así como los fallos relacionados con la seguridad, ya que estos fármacos tienen un desarrollo de formulación bien conocido, así como los datos de farmacocinética y farmacodinamia, reduciendo todo el proceso entre tres y 12 años.(13)

Los reposicionamientos exitosos en los últimos tiempos, probablemente han contribuido al creciente interés de expansión de las indicaciones terapéuticas de fármacos ya conocidos; ejemplo de esto es el sildenafil originalmente utilizado para el tratamiento de la hipertensión e isquemias cardíacas, pero se transformó en un éxito de ventas por su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil. Por otro lado, la aspirina ha expandido sus indicaciones terapéuticas y hoy es ampliamente utilizada en la prevención de accidentes cerebro y cardiovasculares en pacientes con una condición cardiovascular preexistente. (42) En la tabla 2 se observan diferentes ejemplos de reposicionamiento de fármacos.

Tabla 2: Ejemplos de fármacos reposicionados

Fármaco	Indicación original	Nueva indicación	Referencia
Aspirina	Inflamación	Antiplaquetario	(Patrono, 1994; Patrono et al., 2005)
Anfotericina B	Infecciones fúngicas	Leishmaniasis	(Bern et al., 2006; Coukell and Brogden, 1998; Thornton and Wasan, 2009)
Bromocriptina	Enfermedad de Parkinson, hiperprolactinemia.	Diabetes mellitus	(Holt et al., 2010)
Bupropion	Depresión	Terapia para dejar de fumar	(Lerman et al., 2004)
Celecoxib	Osteoartritis y artritis reumatoidea en adultos	Poliposis adenomatosa familiar, cáncer de colon y de mama (Jendrossek, 2013; Kim et al., 2010; Steinbach et al., 2000)	(Jendrossek, 2013; Kim et al., 2010; Steinbach et al., 2000)
Duloxetina	Trastorno depresivo	Stress, Incontinencia Urinaria	(Voelker, 1998)
Finasteride	Hiperplasia prostática benigna	Pérdida de cabello	(Leyden et al., 1999; Rossi et al., 2011)

Fuente: Ballera C (2014) (42)

El reposicionamiento para obtener nuevos fármacos tiene muchas ventajas, pero también presenta varias limitaciones a la hora de llevarla a cabo. La dosis adecuada de un medicamento puede ser diferente dependiendo de la enfermedad a tratar y el acceso a algunos datos puede ser difícil o incluso imposible. También pueden

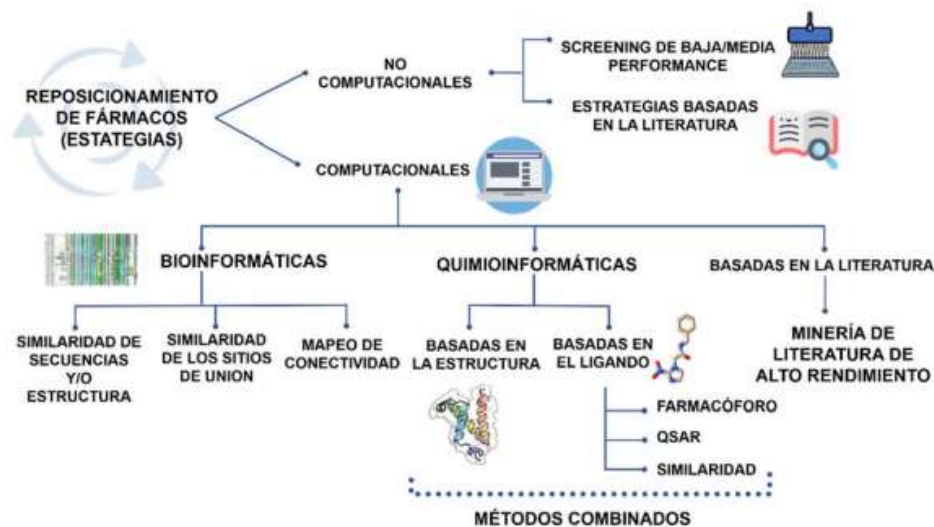
darse problemas con las patentes. La heterogeneidad de los datos es otro factor adverso que dificulta la combinación de ellos. También sería necesario validar los resultados obtenidos *in sillico* con estudios *in vitro* o *in vivo*. A pesar de las numerosas ventajas, hay muchas trabas regulatorias, legales y financieras que se interponen en el fomento de nuevas inversiones por parte de las empresas farmacéuticas. (43)

3.2.2 TIPOS DE REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

La mayoría de los segundos usos de fármacos aprobados han sido descubiertos, mediante serendipia (explotando de manera inteligente efectos colaterales imprevistos de un fármaco). Aunque recientemente se ha explorado el reposicionamiento basado en el conocimiento, incluyendo aproximaciones quimioinformáticas, bioinformáticas y análisis de literatura de alto rendimiento. (42)

3.2.2.1 REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS ASISTIDO POR COMPUTADORA

El reposicionamiento de fármacos asistido por computadora se fundamenta en dos principios generales los cuales son: a) Los medicamentos que comparten ciertas características moleculares mínimas, biológicamente relevantes, podrían interactuar con el mismo blanco molecular (enfoque centrado en los fármacos); y b) los trastornos de salud relacionados con las mismas o similares proteínas desreguladas o disfuncionales pueden ser tratados con los mismos medicamentos (enfoque centrado en la enfermedad). Diversos métodos computacionales podrían ser útiles para revelar las relaciones proteína-fármaco o proteína-proteína ocultas. Estos se pueden clasificar en aproximaciones bioinformáticas, quimioinformáticas y basadas en análisis de literatura de alto rendimiento. (44) El esquema 2 ilustra las diferentes metodologías aplicadas en reposicionamiento de fármacos asistidos por computadoras.



Esquema 2: Metodologías aplicadas en reposicionamiento de Fármacos Asistidos por computadoras

Fuente: *Ballera 2021* (45)

● **BIOINFORMÁTICA APLICADA EN REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS**

La bioinformática es una de las disciplinas científicas que más protagonismo y proyección están teniendo en los últimos años. Su labor consiste en investigar, desarrollar y aplicar herramientas informáticas y computacionales para permitir y mejorar el manejo de datos biológicos, gracias al uso de herramientas que reúnen, almacenan, organizan, analizan y permiten interpretar estos datos; además de abordar el reto de encontrar similitudes estructurales y conexiones funcionales entre los productos de los genes, y, más recientemente, las similitudes y similitudes inversa/reversa entre los patrones/perfiles de expresión de todo el genoma (firmas genéticas) relacionados con la enfermedad y el efecto de uno o varios fármacos. El perfil de expresión génica ofrece una medida global instantánea de los niveles de transcripción en una célula determinada, tejido u organismo bajo una cierta condición experimental. (42, 46)

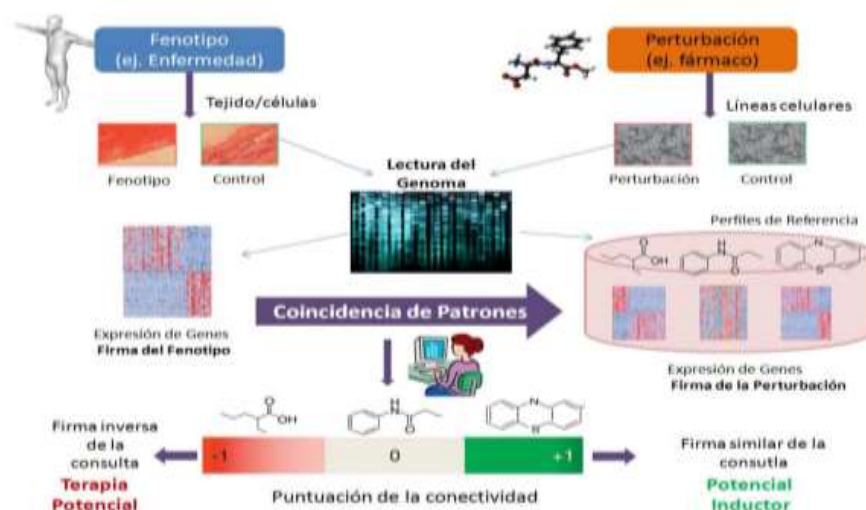
El descubrimiento de fármacos en las últimas décadas ha tenido un crecimiento exponencial. Se han generado nuevos tipos de bibliotecas químicas, se han desarrollado poderosos métodos de detección y nuevas clases de terapias están

ingresando a la clínica. Sin embargo, no existía ningún método para determinar sistemáticamente los efectos celulares inesperados fuera del objetivo del medicamento, sino que se descubren solo al final del proceso de desarrollo del fármaco, lo que da como resultado efectos secundarios que limitan el uso clínico. (47)

Una posible solución a estos problemas podría ser la creación de un catálogo completo de firmas celulares que representan perturbaciones sistémicas con perturbágenos genéticas (que reflejan la función de las proteínas) y farmacológicas (que reflejan la función de las moléculas pequeñas). Las firmas con gran similitud pueden representar conexiones útiles y previamente no reconocidas (p. ej., entre dos proteínas que operan en la misma vía, entre una molécula pequeña y su proteína diana, o entre dos moléculas pequeñas de función similar, pero disimilitud estructural). Tal catálogo de conexiones podría servir como una tabla de consulta funcional del genoma (47).

El *Broad Institute of MIT and Harvard* desarrolló el Mapa de Conectividad (CMap). Un recurso público destinado a conectar enfermedades y moléculas bioactivas a través de perfiles génicos. Esta base de datos fue la primera en compilar perfiles de expresión génica derivados de la exposición/tratamiento de una serie de células humanas con un gran número de fármacos y compuestos bioactivos. En un principio se consideraron 164 perturbágenos; hoy, ese número se ha expandido a más de 1.300 moléculas aprobadas por la FDA y Hasta la fecha, CMap ha generado una biblioteca que contiene más de 1,5 millones de perfiles de expresión génica de 5000 compuestos de molécula pequeña y ~3000 reactivos genéticos, probados en múltiples tipos de células. Para producir datos de esa escala, hemos desarrollado L1000, una tecnología de perfilado de expresión génica relativamente económica y rápida de alto rendimiento. Los datos de expresión se procesan a través de una canalización computacional que convierte la intensidad de fluorescencia sin procesar en firmas, que se pueden usar para consultar la base de datos de CMap en busca de perturbaciones que proporcionen una respuesta de expresión génica relacionada. ¿Cómo puede ser utilizado este recurso en el reposicionamiento de

fármacos? Si se utiliza una firma genética correspondiente a un estado determinado de una enfermedad como “firma de consulta” (query), los fármacos que presenten una similitud inversa a la consulta serían, hipotéticamente, una terapia potencial para restaurar el estado fisiológico. De manera alternativa, si una firma fármaco-efecto es seleccionada como consulta, entonces todas las firmas fármaco-efecto almacenadas similares representan a los fármacos con efecto similar. El esquema 3 ejemplifica el uso de las firmas para la selección de potenciales agentes terapéuticos. (42, 47)



Esquema 3: Esquema general que muestra cómo las firmas de fármaco-efecto pueden utilizarse para seleccionar potenciales agentes terapéuticos.

Fuente: *Ballera C (2014) (42)*

- **QUIMIOINFORMÁTICA APLICADA EN REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS**

La quimioinformática es una herramienta que hace uso de ecuaciones, modelos y técnicas computacionales, para resolver problemas en química. Esta surge de la combinación de recursos informáticos y datos químicos, y se emplea en el manejo, visualización y análisis sistemático de información química. Esta herramienta permite analizar eficientemente miles de datos. A través de métodos quimioinformáticos es posible manejar y organizar información, visualizar el espacio químico, hacer minería de datos y establecer asociaciones matemáticas entre la

estructura y actividad. Un ejemplo clásico son las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR, por sus siglas en inglés). (48)

La Quimioinformática tiene aplicaciones especialmente valiosas en el análisis y manejo de bases de datos moleculares. Ejemplos de colecciones usadas con frecuencia en descubrimiento de fármacos son ZINC, DrugBank, ChEMBL, Binding Database y PubChem. La utilización de la Quimioinformática en el reposicionamiento se basa principalmente en el uso de las técnicas de Cribado Virtual (CV). El CV comprende un conjunto heterogéneo de técnicas computacionales o algoritmos que permiten priorizar qué compuestos de una base de datos o biblioteca química digital se ensayarán experimentalmente en modelos *in vitro* y/o *in vivo*. Estas técnicas de CV son aplicadas sobre bases de datos de fármacos ya aprobados, discontinuados, abandonados y/o en desarrollo. Los métodos usados se clasifican de la misma forma que las aproximaciones de CV, ya que se trata de las mismas técnicas enfocadas en un subconjunto acotado y bien definido del universo de moléculas tipo-fármaco conocidas. Por ello, la aplicación del CV con fines de reposicionamiento es particularmente eficiente, punto que debe tenerse en cuenta cuando se desean realizar campañas de CV basadas en el blanco molecular. El reposicionamiento de fármacos por docking molecular puede ser realizado a través del enfoque en un único blanco molecular (que tiene por objetivo identificar posibles interacciones entre un único blanco de interés y diversos candidatos), o investigando la unión de un fármaco existente frente a un panel de diversos blancos terapéuticos. En relación a los enfoques basados en los ligandos, comparaciones sistemáticas indican que mientras los enfoques relativamente sencillos y eficaces (por ejemplo, métodos de similitud basados en huellas digitales 2D) presentan muy buenas métricas de enriquecimiento con bajo costo computacional, métodos más elaborados dependientes de la conformación como la superposición con farmacóforos en general muestran una mejor recuperación de andamiajes moleculares novedosos. (42, 48)

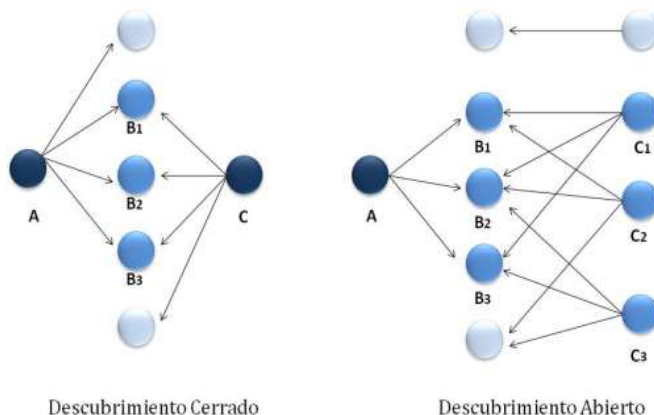
3.2.2.2 REPOSICIONAMIENTO BASADO EN LA LITERATURA

Los primeros casos exitosos de reposicionamiento de fármacos en el mundo fueron por serendipia. Posteriormente se empezó a implementar las búsquedas en la literatura (por ejemplo, un investigador interesado en encontrar una cura para una enfermedad busca un fármaco que tenga los efectos deseados).

El proceso de generación de nuevas hipótesis basado en “conexiones” entre hechos científicos aparentemente no relacionados (mediante la identificación de asociaciones indirectas entre ellos) se conoce como descubrimiento basado en la literatura (literature-based discovery - LBD). El LBD se basa en la hipótesis de que dos conjuntos de conocimientos o conceptos A y C pueden estar relacionados entre sí si comparten un vínculo a un concepto intermedio B (de hecho, cuanto más grande es el número de conceptos compartidos entre A y C, más probable será la relación entre ellos) (49). Este modelo luego se postuló y aplicó por primera vez durante los años '80 y se conoce como el modelo ABC de Swanson. Los resultados del modelo ABC son relaciones entre los conceptos A, B y C, que se denominan caminos. Una ruta permite formular hipótesis sobre la relación entre el concepto A y el concepto C, o ayuda a descubrir el concepto B como una nueva evidencia de la relación entre los conceptos A y C. Sin embargo, el modelo ABC basado en la coocurrencia tiene una limitación, ya que no se considera el contexto biológico. Se enfoca solo en la coincidencia del concepto B que comúnmente aparece en relación entre dos conceptos. (50) La primera aplicación exitosa del modelo ABC descubrió el potencial terapéutico del aceite de pescado para el tratamiento del Síndrome de Raynaud, siguiendo las observaciones conocidas de que el Síndrome está relacionado con el aumento en la viscosidad de la sangre y que por otro lado el aceite de pescado reduce la viscosidad de la sangre. Esta predicción se dedujo mediante el uso del método semiautomatizado Arrowsmith; este método utiliza un marco “cerrado” en el cual el usuario proporciona la hipótesis. (17)

El rápido incremento en el volumen de la literatura científica genera un enorme número de conexiones implícitas/indirectas entre conceptos descritas en ella; la

posibilidad de este tipo de conexiones para permanecer ocultas/desapercibidas aumenta sustancialmente debido a la naturaleza cada vez más diversa del conocimiento como consecuencia de la especialización científica. (49) En la actualidad resulta difícil que un investigador se mantenga al día con toda la literatura relevante de su especialidad, más aún que esté actualizado en relación a descubrimientos desarrollados en otros campos del conocimiento. Por lo tanto, es cada día más necesario el desarrollo de métodos automatizados de alto rendimiento de recuperación de la información y extracción de información relevante; en el contexto de reposicionamiento de fármacos, un enfoque de descubrimiento “abierto” (establecimiento de relaciones y posterior formulación de hipótesis) parece ser la mejor estrategia para encontrar segundos usos médicos en fármacos ya existentes. (49) A continuación se ilustra a través del esquema 4 el principio ABC de las relaciones ocultas en la literatura.



Esquema 4: Principio ABC de las relaciones ocultas en la literatura

El descubrimiento cerrado puede ser útil para apoyar hipótesis previamente formuladas; el descubrimiento abierto es valioso para la generación de una hipótesis y por lo tanto es el enfoque más apropiado para las campañas de reposicionamiento de fármacos.

Fuente: *Bellera.C* (2014) (42)

3.3 CAPÍTULO III: REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS.

A continuación, se clasifican en grupos algunos candidatos de fármacos reutilizados para el tratamiento de la enfermedad de Chagas:

3.3.1 AZOLES

3.3.1.1 POSACONAZOL

- Estructura

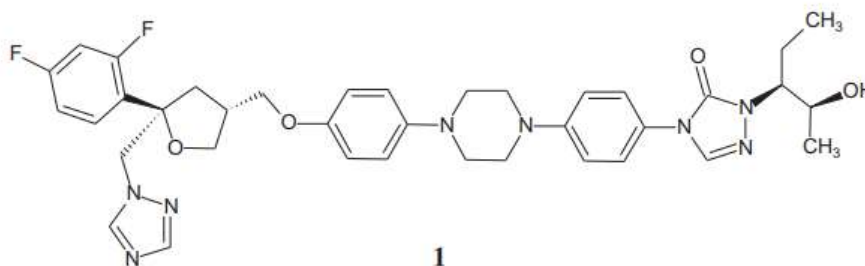


Figura 9: Estructura química del Posaconazol.

Fuente: *Zhong Wendy et al. (2012) (51)*

El posaconazol se expresa químicamente como 4- [4- [4- [4- [[(3 R ,5 R)-5-(2,4-difluorofenil) tetrahydro-5-(1 H -1,2,4-triazol -1-ilmetil)-3-furanil]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2-[(1S,2S)-1-etil-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. Su fórmula empírica es $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$ teniendo un peso molecular de 700,8 g/mol. Se sintetiza únicamente como el enantiómero (R, R, S, S) mediante una síntesis de tres pasos seguida de un paso de micronización que mejora la velocidad de disolución (Figura 9). Las modificaciones, que incluyen flúor en lugar de cloro y un anillo de furano en lugar del anillo de dioxolano, dan como resultado un espectro extendido que le da una actividad antifúngica. (52)

- **Actividad en el Chagas**

El posaconazol es un antifúngico que se deriva del núcleo triazólico. Este fármaco es de amplio espectro de actividad para la profilaxis y el tratamiento de las IFI (infección fúngica invasora) (52). El posaconazol tiene potentes efectos antiproliferativos en *T. cruzi in vitro* y es capaz de inducir la cura parasitológica en infecciones experimentales agudas y crónicas murinas. Es activo contra cepas de parásitos resistentes a nifurtimox y benznidazol, conserva una actividad significativa en huéspedes inmunosuprimidos y promueve el reensamblaje del citoesqueleto en cultivos de cardiomiocitos infectados. El posaconazol fue creado originalmente para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, pero es claramente un candidato racional para el tratamiento específico de la enfermedad de Chagas. (53)

- **Ensayos clínicos**

Algunos ensayos clínicos realizados demuestran la eficacia del posaconazol frente al *Trypanosoma cruzi* como se muestra a continuación:

- ✓ Para este ensayo clínico, *Olivieri et al.* realizaron un estudio comparativo entre la eficacia tripanocida y la respuesta inmune asociada a benznidazol y posaconazol en un modelo murino de la enfermedad de Chagas. El resultado de este estudio demostró que el posaconazol previene el aumento de marcadores enzimáticos de lesión cardíaca asociada a la infección por *Trypanosoma cruzi*. Además, se comprobó que el posaconazol es más eficaz que el benznidazol para prevenir la esplenomegalia aguda temprana en animales infectados con *Trypanosoma cruzi*. Es decir, el tratamiento con posaconazol promueve una respuesta inmune tripanocida diferente y previene la inflamación y el daño cardíaco, siendo más eficaz que el benznidazol en ambos aspectos, y refuerza la noción de que este triazol podría ser una mejor opción para el tratamiento de *T. cruzi* infecciones en humanos (53).

✓ *Fuji et al*, proponen al posaconazol como un candidato a fármaco antichagásico más avanzado, sin embargo, no se confirmó completamente su potencial inicial en un ensayo clínico de fase II para la enfermedad de Chagas crónica. Dado que el posaconazol es muy activo contra *Trypanosoma cruzi in vitro* y fue muy bien tolerado en los ensayos clínicos, por tal razón no debe abandonarse. Más bien, propone utilizar una terapia combinada la cual puede proporcionar una perspectiva muy prometedora. Los enfoques a escala de sistemas facilitan la búsqueda de otro compañero para el posaconazol, que actúa bloqueando la biosíntesis de esteroides. (54)

✓ *Molina et al*, realizaron un estudio (NCT01162967) en humanos para evaluar la eficacia y seguridad del posaconazol con respecto al benznidazol. Para esto realizaron un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en 78 pacientes con infección crónica de *T. cruzi*. El resultado mostró actividad antitripanosómica en las personas con enfermedad de Chagas crónica. Sin embargo, significativamente más pacientes en los grupos de posaconazol que en el grupo de benznidazol tuvieron fracaso del tratamiento durante el seguimiento. (55, 56)

✓ *Morillo et al*, realizaron un estudio (NCT01377480) prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo en 120 sujetos de América Latina y España para determinar si el posaconazol solo o combinado con benznidazol fue superior a la monoterapia con benznidazol en la eliminación de los parásitos *T. cruzi* medidos por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en los portadores asintomáticos de Chagas. Los resultados demostraron que el Posaconazol demostró actividad tripanostática durante el tratamiento, pero es ineficaz a largo plazo en portadores asintomáticos de *T. cruzi*. La monoterapia con benznidazol es superior al posaconazol, con altas tasas de conversión de RT-PCR sostenidas a 1 año. Los efectos secundarios conducen a la interrupción de la terapia en el 32%. Y no se observaron ventajas con la terapia combinada frente a la monoterapia con benznidazol. (57, 58)

3.3.1.2 FEXINIDAZOL

- **Estructura y antecedentes**



Figura 10: Estructura química del Fexinidazol (1H-imidazol, 1-metil-2-((4-(metiltio) fenoxi) metil)-5-nitroimidazol)

Fuente: *Bahía MT* et al. (2012) (59)

El fexinidazol es un derivado del 5-nitroimidazol (Figura 10), inhibe la síntesis de ADN desarrollado por la iniciativa Drugs for Neglected Diseases (DNDi), con colaboración de Sanofi, indicado para el tratamiento oral de la tripanosomiasis africana humana (HAT) [conocida como 'enfermedad del sueño'] y la enfermedad de Chagas. (60) El fexinidazol (anteriormente conocido como Hoe 239) había estado en fase preclínica como un fármaco antiprotozoario de amplio espectro por parte de Hoechst en las décadas de 1970 y 1980, pero su desarrollo clínico no se continuó en ese momento. Años más tarde la molécula fue redescubierta y seleccionada para su desarrollo por la iniciativa Drugs for Neglected Diseases (DNDi) como nuevo fármaco candidato para la enfermedad del sueño, luego de una revisión sistemática y perfiles de más de 700 compuestos nitroheterocíclicos (principalmente nitroimidazoles) de múltiples fuentes, que incluyeron evaluaciones de actividad antiparasitaria y potencial mutagénico. (59)

- **Actividad en el Chagas**

Los estudios realizados demostraron que el fexinidazol es eficaz para curar las infecciones experimentales por *T. cruzi* en modelos de etapas agudas y crónicas de la enfermedad, incluyendo las infecciones con cepas de *T. cruzi* resistentes al benznidazol. Con dosis más altas, se evidenció que el tratamiento con fexinidazol

obtiene mejores tasas de prevención y curación de la inflamación cardíaca en comparación con el benznidazol. (61)

- **Ensayos clínicos o estudios del fexinidazol**

✓ *Bahía et al*, investigaron la actividad *in vivo* del fexinidazol contra el *T. cruzi*, utilizando ratones suizos como huéspedes con respecto a los fármacos ya existentes (benznidazol y nifurtimox). Además, evaluaron la eliminación definitiva del parásito (cura) mediante métodos parasitológicos, PCR y serológicos. (59)

Los resultados arrojados fueron:

- ❖ La actividad anti-*T. cruzi* del fexinidazol fue dependiente de la dosis, y que un tratamiento de 20 días con 100 o 200 mpk de fexinidazol generó una curación definitiva del 50 % en ratones infectados con la cepa Y sensible a benznidazol, comparable al tratamiento con la dosis estándar de 100 mpk de benznidazol.
- ❖ Con una dosis más alta de 300 mpk de fexinidazol se podría lograr una tasa de curación del 80 %. Además, el fexinidazol (300 mpk) y el benznidazol (100 mpk) tienen una actividad similar contra la cepa susceptible de benznidazol *T. cruzi* CL, pero el fexinidazol fue muy eficaz para curar ratones infectados con las cepas VL-10 y colombiana resistentes al benznidazol.
- ❖ Se demostró que el tratamiento con fexinidazol reduce la miocarditis en todos los animales infectados con VL-10 y Colombia, aunque no se logró la erradicación del parásito en todos los animales tratados.

En resumen, los resultados de estos ensayos mostraron que el tratamiento con 300 mpk de fexinidazol fue capaz de producir altos niveles de curación parasitológica en ratones infectados con cepas de *T. cruzi* resistentes, parcialmente resistentes y sensibles al benznidazol en las fases aguda y crónica de la enfermedad de Chagas experimental, y esto es una mejora en comparación con el tratamiento estándar actual con benznidazol. Esta potente actividad anti- *T. cruzi* intrínseca y amplia, junto con el hecho de que ya está en desarrollo clínico

para otra enfermedad parasitaria, propone que el fexinidazol es un fármaco candidato prometedor para la quimioterapia de la enfermedad de Chagas en humanos. En cuanto al perfil de seguridad mencionan que se debe confirmar en pruebas preclínicas adicionales adaptadas a la mayor duración del tratamiento y la presentación de la enfermedad de Chagas. (59)

✓ *Torrico et al*, realizaron un estudio (NCT02498782) fase 2, aleatorizado, multicéntrico para evaluar si el tratamiento con fexinidazol conduce a un mejor aclaramiento sostenido de los parásitos a los 6 meses (se extendió a 12 meses) de seguimiento en comparación con el placebo en pacientes con EC crónica indeterminada. En el resultado se observó una eliminación rápida y sostenida de la parasitemia en todos los pacientes tratados con datos disponibles, pero no en ninguno de los pacientes del grupo de placebo, a los 12 meses (P = 0056). Un análisis exploratorio adicional de exposición-respuesta sugirió que las dosis bajas de fexinidazol pueden ser seguras y efectivas. (62, 63)

3.3.1.3 RAVUCONAZOL

- **Estructura y antecedentes**

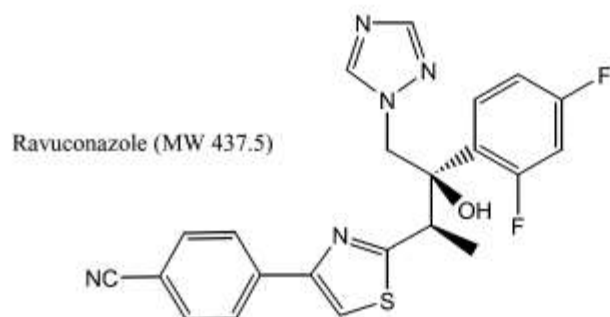


Figura 11: Estructura química del Ravuconazol

Fuente: *Frederick Buckner et al.* (2012) (64)

El ravuconazol, cuyo nombre químico es [R-(R*, R*)]-4-[2-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1 H-1,2,4- triazol-1-il) propil]-4-tiazolil]benzonitrilo (Figura 11) (65), está indicado como tratamiento oral para la onicomycosis, se desarrolló en

Japón en 2018. El ravuconazol es un agente triazólico de espectro extendido que es altamente activo *in vitro* contra *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* y otras especies de levaduras, incluida la mayoría de los aislados de levadura resistentes a fluconazol. También inhibe el crecimiento *in vitro* de *Aspergillus spp.*, *Trichophyton spp.* y algunos hongos dematiáceos, como *Fonsecaea spp.*, *Madurella spp.* y *Alternaria spp.* Los datos derivados de los animales y el tratamiento clínico indicaron un efecto fungicida y una farmacocinética favorable. (66)

- **Actividad en el Chagas**

El ravuconazol es la molécula activa de E1224 (o fosravuconazol), un profármaco soluble en agua que fue la primera entidad química nueva desarrollada para la enfermedad de Chagas en más de 3 décadas (67). El ravuconazol (RAV), ha demostrado una potente actividad *in vitro* contra epimastigotes extracelulares y amastigotes intracelulares de *T. cruzi* en concentraciones tan bajas como 1 nM. A pesar de eso, estudios a nivel *in vivo* en modelos murinos y caninos han demostrado limitaciones en la eficacia del ravuconazol, esto se debe probablemente debido a tener un perfil farmacocinético inadecuado, relacionado principalmente con la vida media plasmática terminal relativamente corta de RAV en estos modelos animales. (68)

- **Ensayos clínicos**

- ✓ Debido a la baja eficacia del ravuconazol en el Chagas, se deben evaluar nuevas formulaciones que mejoren las propiedades biofarmacéuticas del RAV. *Spósito et al*, reutilizaron el ravuconazol en la forma de dosificación SEDDS (sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes) para ver la mejora en la actividad anti -*T. cruzi*.

Para realizar el trabajo, se desarrolló y caracterizó una formulación RAV-SEDDS (Ravuconazol-SEDDS) para administración oral. La seguridad de la formulación se evaluó *in vivo* en un protocolo de tratamiento de 20 días en ratones sanos y en

ratones infectados con *T. cruzi*. La actividad *in vitro* de esta formulación a base de lípidos se determinó en una línea celular de cardiomiocitos infectada con amastigotes de *T. cruzi*.

Los resultados arrojados en el estudio mostraron una clara mejora del Ravuconazol anti- *T. cruzi* actividad cuando se asocia con SEDDS, esto se debe a que el uso de cruz actividad la formulación RAV-SEDDS en una infección experimental *in vivo* por *T. cruzi* podría reducir la dosis requerida. Además, la formulación RAV-SEDDS es simple de preparar, rentable, estable durante el almacenamiento, segura en ratones y fácil de administrar por vía oral. Por lo tanto, la formulación desarrollada en este estudio es una forma de administración prometedora para RAV y otros fármacos lipofílicos utilizados para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas experimental y humana y las infecciones fúngicas. (68)

- ✓ Como ya se ha mencionado, el ravuconazol tiene un perfil farmacocinético deficiente, y estudios han demostrado el fracaso de la terapia individual de este (69); debido a esta situación, se plantean esquemas terapéuticos alternativos basados en la combinación del RAV con otros medicamentos (67).

Para este caso, *Bahía et al*, evaluaron el efecto del ravuconazol, un EBI (inhibidor de la biosíntesis de ergosterol), en combinación con el amlodipino, un bloqueador de los canales de calcio, sobre la infección experimental por *T. cruzi*. En este estudio se realizaron ensayos *in vitro* de ravuconazol y amlodipino en monoterapia y en combinación frente a tripomastigotes y amastigotes intracelulares de *T. cruzi*. También, se llevaron a cabo ensayos *in vivo* usando un modelo murino del *T. cruzi* *crucicepa* Y en un protocolo a corto plazo. Los resultados arrojados mostraron que los ensayos *in vitro* confirmaron la actividad tripanocida de ambos compuestos en monoterapia y demostraron un efecto aditivo (suma de la concentración inhibitoria fraccional [Σ FIC] > 0,5) del tratamiento combinado sin toxicidad adicional para las células huésped. En cuanto a los experimentos *in vivo* demostraron que el amlodipino, aunque carecía de actividad tripanocida, aumentaba drásticamente la actividad antiparasitaria de los regímenes de dosis insuficientes de ravuconazol. Además, la terapia combinada fue bien tolerada y protegió a los ratones de la

mortalidad. Los tratamientos también afectaron la respuesta inmune humoral y celular de los animales infectados, induciendo una reducción de los niveles de citocinas en suero en todos los ratones tratados con itraconazol infectados por *T. cruzi* e indicando una estrategia potencial a explorar en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. (67)

3.3.1.4 ITRACONAZOL

- **Estructura y antecedentes**

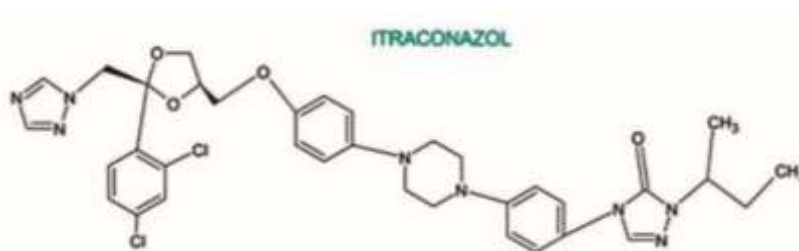


Figura 12: Estructura química del itraconazol.

Fuente: Nocua et al. (2020) (70)

El itraconazol (cis-4[4-4-4[[2-(2-4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4, triazol-1-metil)-1,3-dioxolan-4-ilo]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3ona) (Figura 12), se sintetizó inicialmente en 1980 y tiene actividad antifúngica de amplio espectro. El itraconazol fue el primer triazol biodisponible por vía oral con actividad contra hongos filamentosos oportunistas de importancia médica como *Aspergillus spp.* El itraconazol todavía se usa para el tratamiento de la aspergilosis alérgica e invasiva, la candidiasis superficial, las infecciones por dermatofitos, la esporotricosis, la blastomicosis, la histoplasmosis, la peniciliosis y la coccidioidomicosis. (71)

- **Actividad en el Chagas**

El itraconazol, un derivado sintético del imidazol similar al posaconazol, ha mostrado una buena eficacia contra *T. cruzi* tanto *in vitro* como *in vivo*, resultando por ejemplo en la curación total de ratones crónicamente infectados. El itraconazol es un fármaco que ha demostrado pocos efectos secundarios en relación con otros

fármacos utilizados actualmente, como el nifurtimox o el benznidazol pudiendo prevenir el desarrollo de ECG anomalías (anomalías electrocardiográficas), y provocar la regresión de algunas anomalías del ECG. (72)

- **Ensayos clínicos**

- ✓ *Apt et al*, evaluaron durante 20 años a pacientes con enfermedad de Chagas crónica los efectos a largo plazo del tratamiento con itraconazol sobre las infecciones por *Trypanosoma cruzi* y la regresión o desarrollo de anomalías en el ECG. En el resultado veintiún pacientes demostraron no estar infectados después de 20 años y 15 de los pacientes tenían un ECG normal. De estos últimos casos, el 32,6% podrían considerarse curados, aunque todos ellos con serología positiva. El itraconazol previene el desarrollo de anomalías en el ECG, porque después de 20 años de tratamiento, solo el 10,86 % de los pacientes desarrollaron anomalías electrocardiográficas. (72)
- ✓ *Fontes et al*, evaluaron la terapia combinada de benznidazol/itraconazol como un enfoque para la optimización del régimen terapéutico actual para la enfermedad de Chagas. Para este estudio utilizaron una infección establecida del modelo de ratones con *T. cruzi* Y. Las actividades de las combinaciones de benznidazol/itraconazol se compararon con los resultados de los que recibieron la misma dosis de cada fármaco individual. El producto de la combinación de estos fue la eliminación de los parásitos de la sangre con una mayor eficacia que por cada fármaco por separado. Además, se obtuvo una reducción significativa del número de días de tratamiento (número de dosis) necesarios para inducir la supresión de la parasitemia con la combinación de benznidazol/itraconazol, en comparación con cada compuesto administrado solo. (73)

3.3.2 INHIBIDORES DE LA CRUZIPAÍNA

3.3.2.1 BENIDIPINO Y CLOFAZIMINA

- Estructuras y antecedentes

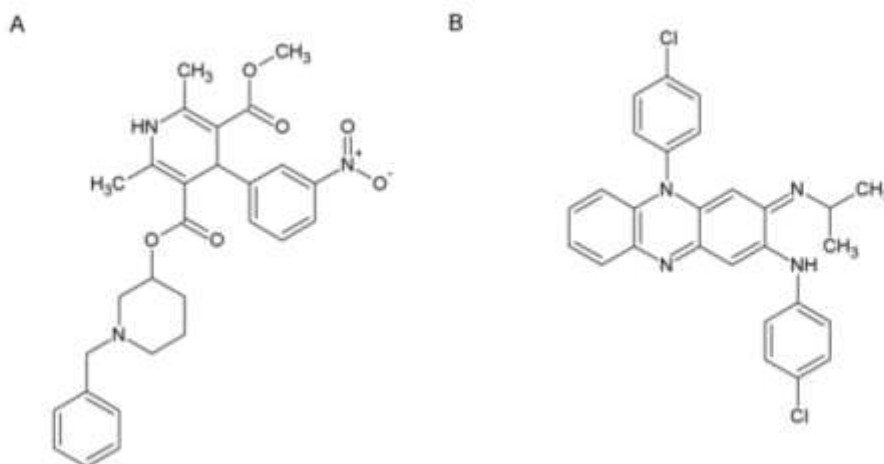


Figura 13: Estructura química del Benidipino (A) y clofazimina (B)

Fuente: *Areco Blanco, et al. (2017) (74)*

El benidipino tiene la fórmula clorhidrato de éster metílico de 1-(fenilmetil)-3-piperidinilo del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxílico (Figura 13). Es un derivado sintético de la dihidropiridina y es un agente bloqueador de los canales de calcio que se conoce por sus acciones antihipertensivas y antianginosas. Fue originado en Japón por Kyowa Hakko, se presentó para la aprobación de la FDA y en la actualidad está disponible en algunos países asiáticos como India y Japón. (75, 76)

En cuanto al antibiótico clofazimina es 3-isopropilimino-3,5-dihidro-fenazina en la que el hidrógeno de la posición 5 está sustituido por un grupo 4-clorofenilo y el de la posición 2 está sustituido por un grupo (4-clorofenil) amino. La clofazimina, un sólido cristalino de color rojo oscuro, es un antimicobacteriano, antiinflamatorio no esteroideo y colorante, esta principalmente indicado para el tratamiento de la lepra multibacilar. (76, 77)

- **Actividad en el Chagas**

Actúan inhibiendo la cruzipaina, la principal cisteína proteasa lisosomal con un papel importante en la infectividad del parásito. La inhibición de la cruzipaina ha sido muy explorada, por ser la proteasa más abundante del parásito. La cruzipaina está involucrada en la nutrición del parásito, la invasión de células de mamíferos y la evasión de la respuesta inmune del huésped. Así mismo, el benidipino y clofazimina se consideraron candidatos prometedores para el tratamiento de la enfermedad debido a su capacidad para reducir la carga parasitaria en sangre y tejidos esqueléticos de ratones infectados, reduciendo además los efectos inflamatorios de la infección. (76,78,79)

- **Ensayos clínicos**

✓ Los estudios realizados por *Bellera et al*, presentaron el reposicionamiento de fármacos guiado por computadora del antibiótico Clofazimina y el antihipertensivo benidipino. Este estudio demostró que son potenciales agentes antichagásicos que emergen de un tamizaje *in silico*. Sus efectos inhibitorios fueron confirmados *in vitro* e *in vivo* en un modelo preclínico de infección aguda. Los resultados obtenidos mostraron que el benidipino y la clofazimina son efectivos para disminuir la parasitemia a dosis mucho menores que la utilizada para el control positivo del benznidazol. (80)

✓ *Sbaraglini et al*, realizaron ensayos clínicos con ratones C3H/HeN para determinar la eficacia de la benidipina y clofazimina en modelo murino con enfermedad de Chagas crónica. El resultado obtenido fue la reducción de la carga de parásitos en los músculos cardíaco y esquelético de los ratones con infección crónica en comparación con los ratones no tratados, así como también la disminución en el proceso inflamatorio de estos tejidos. (81)

3.3.3.2 TIO Y SELENOSEMICARBAZONAS

- Estructura y antecedentes

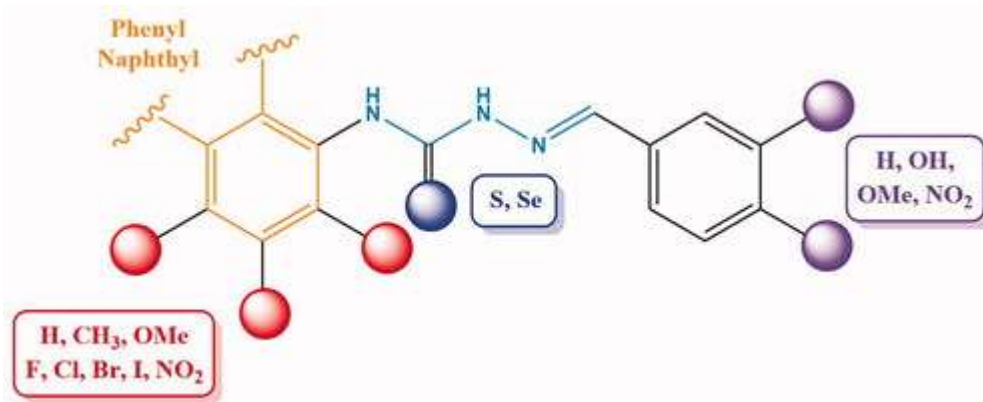


Figura 14: Estructura química general de las tio(seleno)semicarbazonas de ntiprozoos

Fuente: *Ibáñez- Escribano et al. (2022) (82)*

Las selenosemicarbazonas $RR'C = NNHC(Se)NH_2$ (figura 14) fueron reportadas por primera vez en la década de 1950 por Huls y Renson. Al variar la naturaleza de los sustituyentes en el átomo de carbono de la imina, se puede sintetizar una gran cantidad de derivados. Tales selenosemicarbazonas son accesibles a partir de la condensación de acetona selenosemicarbazona, ciclohexanona selenosemicarbazona o selenosemicarbazida con un aldehído o una cetona (83). Estos compuestos son útiles como agentes antitumorales, antivirales, antifúngicos y contra parásitos como *T. vaginalis* y *T. cruzi*.

En cuanto a las tiosemicarbazonas (TSC) son análogos de semicarbazona en los que el oxígeno se reemplaza por un átomo de azufre. Los TSC se sintetizan fácilmente y se han estudiado ampliamente, mostrando un amplio perfil de actividad biológica, como antitumoral, antibacteriano, antiviral y antiprotozoario. (84)

- **Actividad en el Chagas**

La sustitución isostérica del S (azufre) por Se (selenio) esotérica se ha propuesto como una nueva estrategia para el desarrollo de nuevos fármacos contra la enfermedad de Chagas, ya que el Se tiene una polaridad baja y es más polarizable que el S, lo que resulta en un mayor poder nucleofílico, que es beneficioso para que el Selenio se coordine con el centro metálico en los sitios catalíticos de las enzimas. (84)

- **Ensayos clínicos**

Pizzo et al, sintetizaron una serie de análogos de selenosemicarbazona y demostraron que el reemplazo isostérico del átomo de azufre con selenio resultó en una mejora en los inhibidores de la cruzipaina (Figura 15). Tres selenosemicarbazonas se caracterizaron enzimáticamente y demostraron ser inhibidores reversibles, de unión lenta para el sustrato Z-Phe-Arg-AMC. Sus valores de K_i estaban en el rango bajo de nM (3,7 a 29,7 nM), lo que sugiere una fuerte interacción con la enzima, acercándose a una definición de unión estrecha. Todas las selenosemicarbazonas probadas mostraron mejores actividades contra epimastigotes que el Benznidazol, el medicamento utilizado actualmente, con valores de IC 50 que oscilan entre 1,2 y 5,9 μM (Bnz IC 50 = 12,5 μM). Estos compuestos también mostraron actividad contra la forma de amastigote intracelular infectante en un rango micromolar bajo. (85)

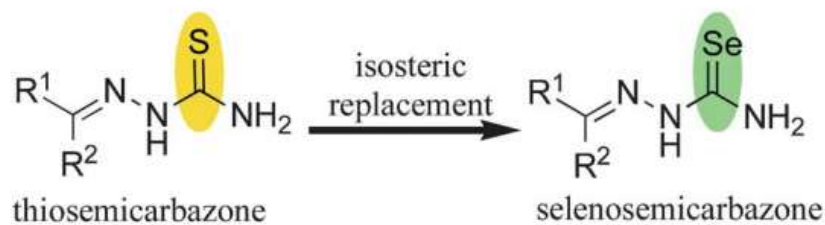


Figura 15: Reemplazo isostérico de tiosemicarbazonas.

Fuente: *Pizzo et al. (2012) (85)*

3.3.3 RESVERATROL

- **Estructura y antecedentes**

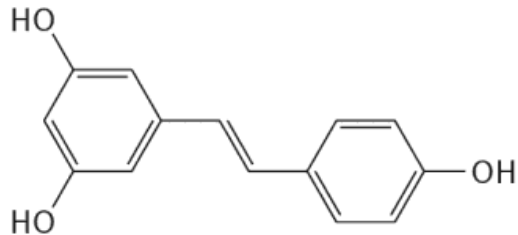


Figura 16: Estructura química del Resveratrol

Fuente: *Setti E.* (2013) (86)

El resveratrol es un fenol (figura 16) que se encuentra en muchas plantas y frutas, el cual se ha comprobado que tiene una función importante en el control del daño tisular en enfermedades degenerativas y cáncer. Sin embargo, su importante papel terapéutico como protector cardiovascular está documentado en la insuficiencia cardíaca de diferentes etiologías. Se ha demostrado que el resveratrol tiene propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y antioxidantes y tiene efectos inductores sobre la NO sintasa endotelial (eNOS) y varias enzimas antioxidantes, mientras que aumenta la eliminación de radicales superóxidos, hidroxilo y peroxilo. (87)

- **Actividad en el Chagas**

El estrés oxidativo, es un posible factor causante de arritmias y disfunción contráctil, por eso la importancia de algunos compuestos antioxidantes, como el Resveratrol. Su objetivo terapéutico es prevenir, atenuar o bloquear el daño oxidativo de las células huésped. En contexto con enfermedad de Chagas, se prevén enfoques novedosos para reducir el daño oxidativo en el huésped mientras se mantiene la eficacia de los agentes antitripanosómicos. (87)

● Ensayos clínicos

Para probar si el resveratrol es efectivo contra la enfermedad de Chagas, los estudios realizados por *Vilar-Pereira et al*, infectaron a ratones BALB/c altamente susceptibles con la cepa colombiana tipo I de *T. cruzi* y realizaron estudios individuales de electrocardiografía (ECG) y ecocardiografía antes de iniciar el tratamiento con resveratrol a 15 mg/Kg ip (a los 60 días posinfección) y después de completar el ciclo de tratamiento, a los 90 días posinfección (dpi). El estudio realizado eligió la vía intraperitoneal para aumentar la biodisponibilidad del resveratrol. En estudios secundarios, se probó 5 mg/Kg sin éxito, mientras que el tratamiento con 10 mg/Kg presentó resultados prometedores. Entre las conclusiones sacadas se mencionaba que el resveratrol redujo los intervalos PR y QTc prolongados, aumentó la frecuencia cardíaca y revirtió la arritmia sinusal, los trastornos de conducción auricular y auriculoventricular; restauró una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal, mejoró el volumen sistólico y el gasto cardíaco. El resveratrol activó la vía AMPK y redujo tanto la producción de ROS como la carga de parásitos cardíacos sin interferir con la vascularización o la intensidad de la miocarditis. El resveratrol incluso fue capaz de mejorar la función cardíaca de los ratones infectados cuando el tratamiento se inició tiempo después de la infección, mientras que el fármaco tripanocida benznidazol fracasó. Estos resultados indican que la activación de AMPK y la neutralización de ROS son estrategias clave para inducir tolerancia a la cardiopatía chagásica. A pesar de todo el daño tisular observado en la cardiopatía chagásica establecida, se encontró que una disfunción fisiológica aún puede revertirse mediante el tratamiento con resveratrol. (88)

3.3.4 DERIVADOS DEL SELENIO

- Estructura y antecedentes

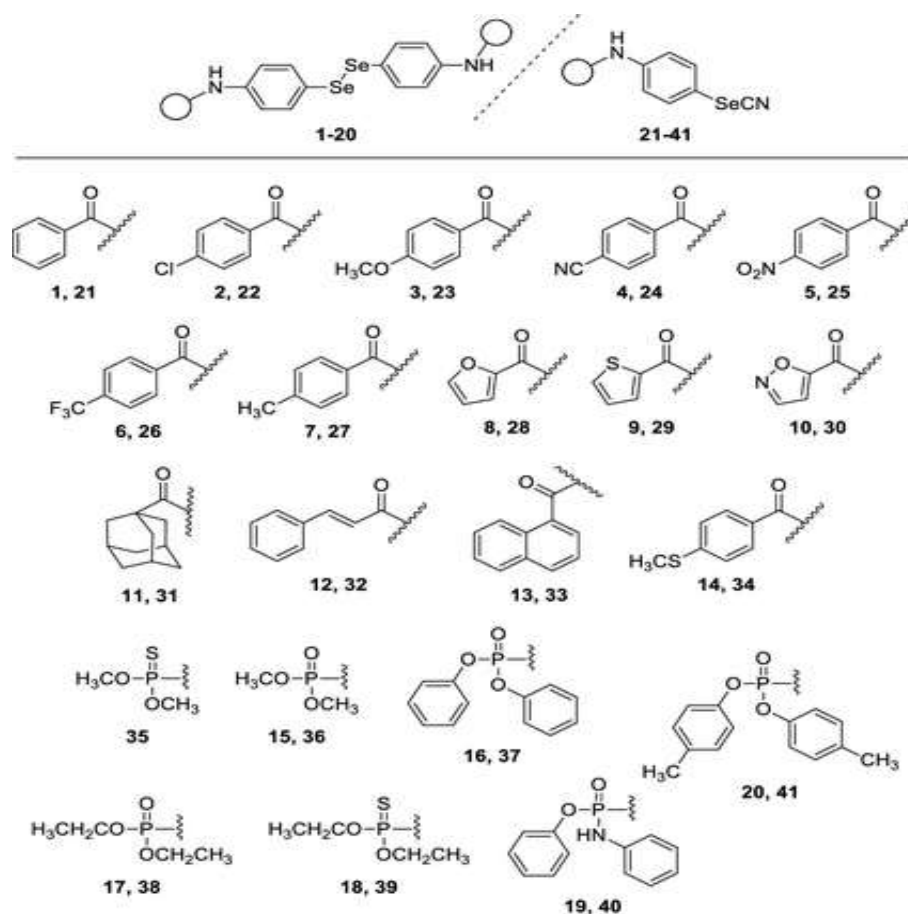


Figura 17: Estructuras químicas de los derivados del Selenio

Fuente: *Martín-Escolano et al (2021) (89)*

El selenio, lleva el nombre de una de las diosas griegas de la luna, *Selene*. A diferencia del telurio, que no manifiesta ninguna función biológica natural conocida, el selenio es un elemento bioesencial, identificado a principios de la década de 1950 como vital para varios organismos, incluidos los mamíferos. (90) Durante mucho tiempo, se supuso que la principal actividad biológica de los derivados del selenio (figura 17) estaba relacionada con su toxicidad y algunas teorías exóticas se correlacionaron con eventos históricos de envenenamiento por selenio. Si bien, hoy en día, varios estudios han confirmado que algunos trastornos en animales y

humanos son consecuencia de la bioacumulación de selenio, también como ya se mencionó el selenio es fundamental para la vida. Hoy en día se sabe que el selenio es un micronutriente esencial y que su presencia en 25 selenoproteínas tiene un papel crucial en el equilibrio redox de los sistemas vivos. Por esta razón, la bioquímica y los posibles efectos biológicos de los compuestos de organoselenio se están convirtiendo en un área de investigación atractiva e incluso más prometedora. (91)

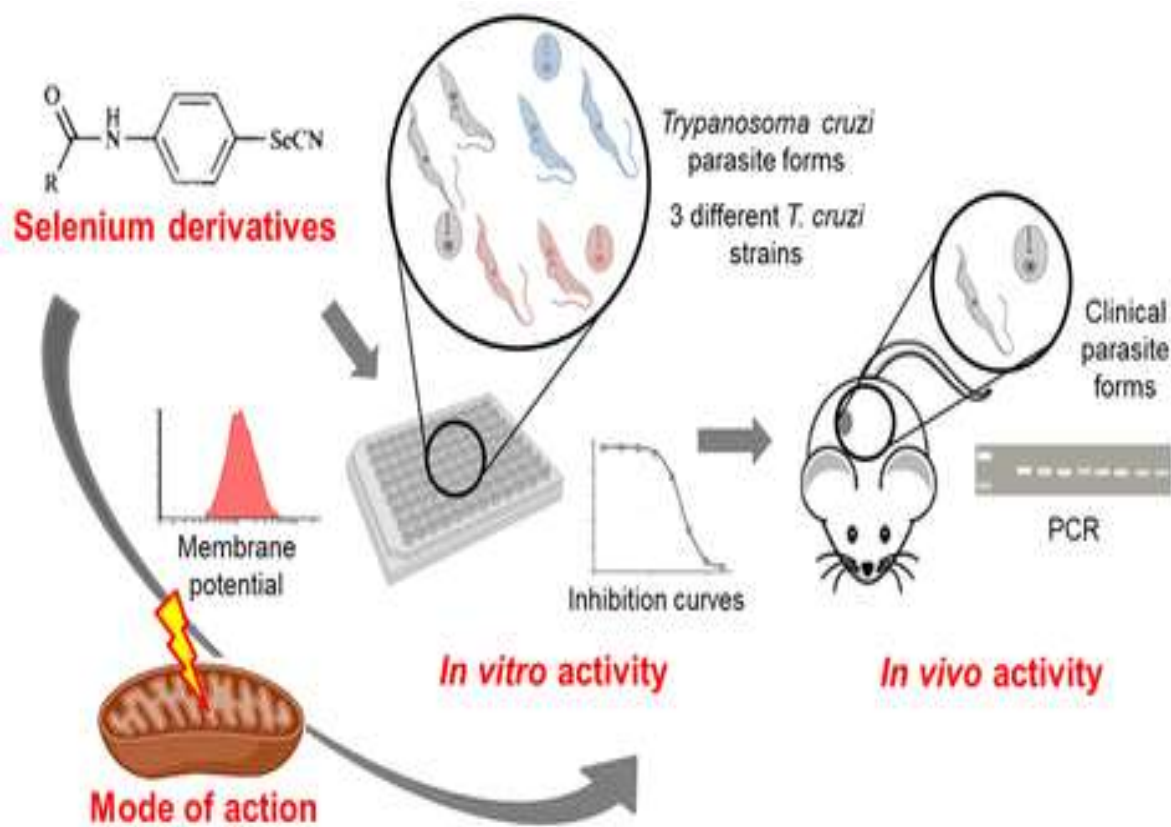
- **Actividad en el Chagas**

Para la enfermedad de Chagas, múltiples estudios confirmaron una asociación entre la cronificación de la enfermedad y la disminución de los niveles plasmáticos de Se (selenio). Además, las terapias de suplementación con selenio modularon las respuestas antioxidante, inmune e inflamatoria, mejorando así el megasíndrome intestinal, la respuesta inmune placentaria en casos de embarazo, y especialmente problemas de miocardiopatía chagásica. Diversos andamios del selenio fueron reportados con actividad antichagásica *in vitro* e *in vivo* (89), entre ellos se encontraron las Se naftoquinonas (92) Selapachones (93), selenocianatos(94), entre otros.

- **Ensayos clínicos**

Martin-Escolano et al, describieron la actividad tripanocida *in vitro* e *in vivo* de 41 selenocompuestos contra las tres formas morfológicas de tres cepas diferentes de *T. cruzi*. En este estudio seleccionaron varias selenoamidas y selenofosforamidatos que contienen motivos de selenocianato y diseleniuro. Para los selenocompuestos más activos, se midió su efecto sobre los niveles metabólicos y mitocondriales y la capacidad de inhibición de la enzima superóxido dismutasa para determinar el posible mecanismo de acción. En la evaluación *in vitro* utilizaron espimastigotes extracelulares y la evaluación *in vivo* se realizó en ratones BALB/c con la cepa *T. cruzi* Arequipa. Los resultados mostraron que el derivado selenocianato, cumple los requisitos *in vitro* más estrictos para posibles agentes antichagásicos y muestra un

mejor perfil que el benznidazol *in vivo*. A continuación, se ilustra a través del esquema 5. (89)



Esquema 5: Esquema del ensayo *in vitro* e *in vivo* de los 41 selenocompuestos en la actividad en el Chagas.

Fuente: *Martin et al (2021)* (89)

3.3.5 ARILIMIDAMIDAS

- Estructura y antecedentes

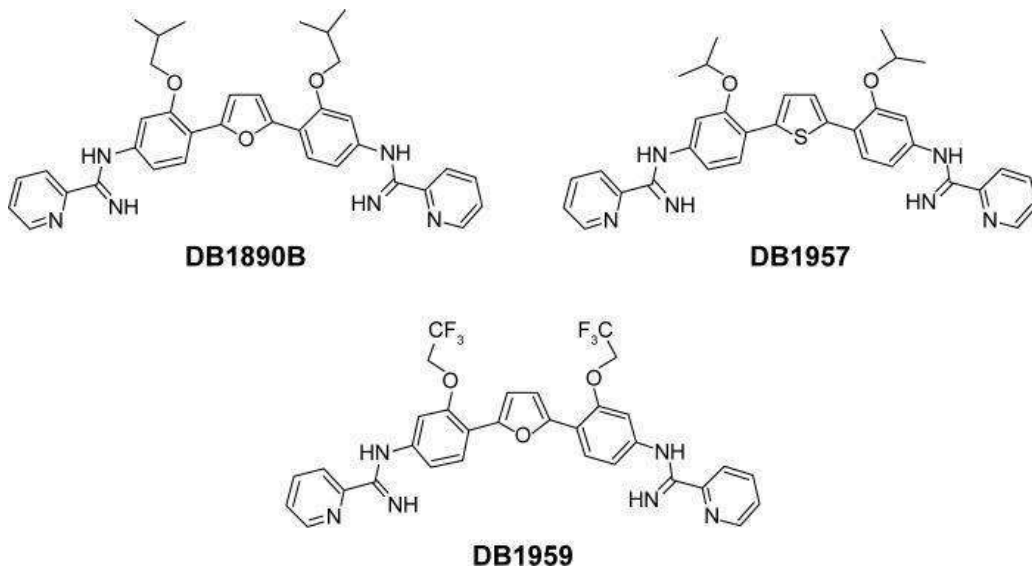


Figura 18: Estructuras químicas de los AIA

Fuente: *Da Silva et al* (2017) (95)

Las arilimidamidas (AIA) (figura 18), anteriormente denominadas amidinas inversas, son derivados de las amidinas aromáticas (AD) las cuales son ligantes del surco menor del ADN que reconocen secuencias AT enriquecidas. (96). Las AIA se caracterizan estructuralmente porque el grupo imino está ligado al nitrógeno “anilino” y tienen mayor potencia y selectividad contra parásitos intracelulares que las amidinas aromáticas. Se ha demostrado su efectividad contra la *Leishmania donovani*, *T. gondii* y *Besnoitia besnoiti*. (95, 97)

- Actividad en el Chagas

Los AIA tienen una acción biológica extraordinaria frente a diferentes tripanosomátidos, tanto *in vitro* como *in vivo*. Su farmacocinética es más favorable que las amidinas aromáticas (AD) y se ha demostrado que algunos de estos AIA pueden reducir la parasitemia además de proteger contra la mortalidad inducida por la infección aguda por *T. cruzi*. (95, 98)

- **Ensayos clínicos**

✓ *Da Silva et al*, realizaron un análisis *in silico* para predecir la similitud con el medicamento de referencia BNZ (benznidazol) con respecto a las propiedades farmacocinéticas ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) a través del estudio de tres nuevas arilimidamidas (AIA), todo esto con el objetivo de facilitar la búsqueda de nuevos candidatos a fármacos antiparasitarios para posibles terapias alternativas futuras para la enfermedad de Chagas.

Para este estudio se evaluaron tres nuevos AIA (Los bis-AIA DB1957, DB1959 y DB1890) en un modelo de ratón con infección por *Trypanosoma cruzi*. Para el análisis *in silico* de las propiedades farmacocinéticas (ADME) de los AIA se evaluaron mediante el enfoque pkCSM (predicción de propiedades farmacocinéticas y toxicidad de moléculas pequeñas mediante firmas basadas en gráficos), que utiliza firmas basadas en gráficos para predecir estos parámetros. La validación de la plataforma utilizó un esquema de validación cruzada y conjuntos de datos de validación externa. pkCSM presenta una mejora estadísticamente significativa en el poder predictivo en comparación con los métodos disponibles.

Los hallazgos mostrados en la tabla 3 demostraron que los tres AIA tienen un perfil fisicoquímico bastante similar, con baja probabilidad de permeabilidad de las células Caco-2 para DB1890B y DB1959 y un perfil de probabilidad medio alcanzado para DB1957. Sin embargo, los tres compuestos mostraron perfiles de permeabilidad predichos similares (>95 %) para la absorción intestinal humana, que fueron mayores que los de BNZ (69 %). El alto volumen de distribución de DB1957 en comparación con B1959 y DB1890B puede reflejar la importancia del grupo tiofeno como anillo central en lugar del furano. Se prevén que estos compuestos sean metabolizados por CYP3A4 y que sean inhibidores de la misma enzima. (95)

Tabla 3: ADME *in silico*

ADME predictors	DBI890B	DBI957	DBI959	Bz
Absorption				
Caco-2 permeability (log Papp in 10 ⁶ cm/s)	0.385	0.742	0.133	0.479
Intestinal absorption (human; %)	94.957	98.939	98.031	68.885
Skin permeability (log Kp)	-2.749	-2.859	-2.744	-2.893
Distribution				
VDss (human; log L/kg)	-0.586	0.791	0.253	-0.104
Fraction unbound (human; Fu)	0	0.127	0.145	0.503
BBB permeability (log BB)	-1.424	-0.979	-1.929	-0.619
CNS permeability (log PS)	-1.906	-2.044	-2.439	-2.995
Metabolism				
CYP2D6 substrate	No	No	No	No
CYP3A4 substrate	Yes	Yes	Yes	No
CYP1A2 inhibitor	No	No	No	No
CYP2C19 inhibitor	No	No	No	No
CYP2C9 inhibitor	Yes	No	No	No
CYP2D6 inhibitor	No	No	No	No
CYP3A4 inhibitor	Yes	Yes	Yes	No
Excretion				
Total clearance (log mL/min/kg)	0.586	0.731	0.188	0.625

Abbreviations: ADME, absorption, distribution, metabolism, and excretion; Bz, benznidazole; Papp, apparent permeability coefficient; AMES, assay of the ability of a chemical compound to induce mutations in DNA; Kp, skin permeability constant; Fu, Fraction Unbound; BBB, blood-brain barrier; BB, blood-brain; CNS, central nervous system; PS, permeability-surface area.

Fuente: *Da Silva et al. (2017) (95)*

En la tabla 4 se resumen algunos ensayos clínicos de los tipos de fármacos reutilizados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas y sus indicaciones terapéuticas.

Tabla 4: Fármacos usados en ensayos clínicos en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Clasificación	Fármaco/ Compuestos	Indicación original	Tipo de animal/ método	Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento del Chagas
Azoles	Posaconazol	Antifúngico indicado para la profilaxis y tratamiento de las IFI.	Modelo murino	Olivieri et al, demostraron que tiene una mejor actividad tripanocida que el benznidazol, ya que previene la inflamación y el daño cardíaco provocada por el <i>T. cruzi</i> . (53)
	Fexinidazol	Antiparasitario indicado para el tratamiento oral de la tripanosomiasis africana humana (enfermedad del sueño).	Ratones suizos	Bahia et al. evaluaron con diferentes cepas de <i>T. cruzi</i> al Fexinidazol, demostrando estas altas tasas de curación parasitológica y la reducción de la miocarditis en los animales infectados. (59)
	Ravuconazol	Indicado como tratamiento oral para la onicomicosis.	Parásitos de la cepa Y de <i>T. cruzi</i> (DTU II) y ratones suizos.	<i>Spósito et al</i> , reutilizaron el ravuconazol en una forma de dosificación SEDDS que mejoro la actividad anti- <i>T. cruzi</i> .(68)
	Itraconazol	Antifúngico utilizado en el tratamiento de aspergilosis alérgica e invasiva, la candidiasis superficial, etc.	Pacientes crónicos (humanos)	<i>Apt et al</i> , demostraron utilidad del itraconazol en el tratamiento del Chagas crónico, ya que evitó el desarrollo de anomalías en el ECG y curó al 32,6% de los pacientes. (72)
Inhibidores de la Cruzipaina	Benidipino y clofazimina	El Benidipino es un antihipertensivo y antianginoso, y la clofazimina es un antimicrobiano indicado para el tratamiento de la lepra.	Tamizaje <i>in sílico</i> y modelo murino de infección aguda.	<i>Bellera et al</i> , demostraron que son potentes agentes antichagásicos y que son efectivos para disminuir la parasitemia a dosis mucho menores que la utilizada para el benznidazol. (80)

Clasificación	Fármaco/ Compuestos	Indicación original	Tipo de animal/ método	Resultados de los ensayos clínicos en el tratamiento del Chagas
	Tio y selenosemicarbaz onas	Agentes antitumorales, antivirales y antifúngicos.	Síntesis de seis análogos de selenio por medio de bloques de construcción simples. Espimastigotes y amastigotes intracelulares.	Pizzo et al realizaron un reemplazo isostérico del átomo de azufre con selenio lo que demostró una mejoría en los inhibidores de la cruzipaina. (85)
Antioxidante	Resveratrol	Es un potente antioxidante reconocido por sus propiedades en la insuficiencia cardíaca.	Ratones BALB/c	Pereira et al demostraron que el resveratrol activó la vía AMPK y redujo tanto la producción de ROS como la carga de parásitos cardíacos sin interferir con la vascularización o la intensidad de la miocarditis, además mejoró la función cardíaca de los ratones infectados. (88)
Derivados del Selenio	Selenoamidas y selenofosforamid atos.	Son importantes en el equilibrio redox de los sistemas vivos.	Ratones BALB/c y espimastigotes extracelulares.	Martin- Esconlano et al, demostraron cumplen los requisitos <i>in vitro</i> como posibles antichagásicos y demostraron un mejor perfil que el benznidazol <i>in vivo</i> . (89)
Arilimidamidas	Bis-arilimidamidas	Efectividad contra la Leishmaniasis <i>donovani</i> , <i>T.gondii</i> y <i>Besnoitia besnoiti</i>	Enfoque pkCSM	Da Silva et al realizaron un análisis <i>in silico</i> para predecir la similitud de las propiedades ADME de los AIA con respecto al mx de referencia BNZ, entre esas propiedades demostraron que los AIA tienen mejor absorción intestinal humana que el BNZ. (95)

3.4. CAPÍTULO IV: POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN RELACIONADOS CON LOS FÁRMACOS QUE HAN SIDO REUTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS.

Para esta parte se clasificaron por grupos teniendo en cuenta el mecanismo de acción de algunos fármacos tripanocidas como se listan a continuación:

3.4.1 INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ERGOSTEROLES

Para hablar de la inhibición de los ergosteroles es importante conocer la ruta biosintética del ergosterol:

Para empezar, los esteroides son componentes lipídicos esenciales de las membranas eucariotas. Estas moléculas son importantes reguladoras de las propiedades físicas de la membrana, como la permeabilidad y la fluidez, y también tienen funciones esenciales en el metabolismo aeróbico, la regulación del ciclo celular, la absorción y el transporte de esteroides. Los pasos iniciales en la biosíntesis del colesterol también conducen a la síntesis de otras moléculas importantes, como dolicol, ubiquinona, isopentiladenina, hemo A y proteínas preniladas. Los productos finales de la biosíntesis de esteroides varían entre los eucariotas; los mamíferos producen colesterol, mientras que las plantas de hongos y los protozoos producen 24-alkil esteroides, con distintas modificaciones tanto del núcleo esteroideo como de la cadena lateral alquílica para cada grupo filogenético. Los principales esteroides producidos por la etapa de amastigote (dentro de las células huésped de los mamíferos) son el fungisterol (ergosta-7-en-3 β -ol) y su análogo 24-etilo (24-etilo-colesta-7-en-3 β -ol) (figura 19) Aunque *T. cruzi* incorpora los esteroides de su huésped mamífero (principalmente colesterol) en sus membranas, tiene un requisito esencial para la síntesis de esteroides de novo para sobrevivir en todas las etapas de su ciclo de vida y es altamente susceptible a los inhibidores de la biosíntesis de esteroides. El bloqueo de esta vía conduce a la pérdida de viabilidad celular a través del agotamiento de los esteroides esenciales y la acumulación de intermediarios tóxicos. (64)

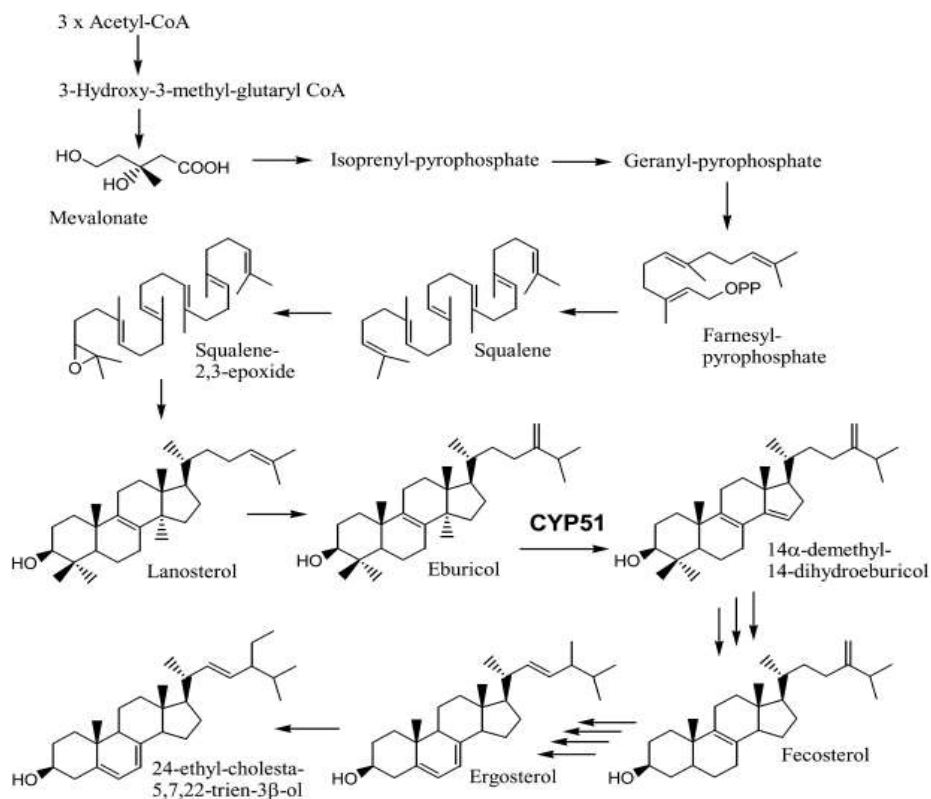


Figura 19: Ruta de biosíntesis de ergosterol del *T. cruzi* epimastigotes.

Fuente: *Buckner Frederick et al. (2012) (64)*

Los azoles han sido reportados como los inhibidores de los esteroides (99), entre ellos se encuentra el posaconazol, itraconazol, ravuconazol, etc. Estos fármacos tienen efectos profundos en la composición de esteroides de cultivos de *T. cruzi* indicando que su mecanismo de acción es a través de la interrupción de la biosíntesis de esteroides, estos inhiben la lanosterol 14 α -desmetilasa citocromo P450, una monooxigenasa CYP funcionalmente conservada miembro de la superfamilia del citocromo P450, también conocida como CYP51. (100) El bloqueo de esta vía conduce a la pérdida de viabilidad celular a través del agotamiento de los esteroides esenciales y la acumulación de intermediarios tóxicos. (101)

3.4.2 INHIBIDORES DE LOS FOSFOLÍPIDOS

Los inhibidores de fosfolípidos bloquean la síntesis de esteroides, inhiben la síntesis de fosfolípidos de novo a través de la vía de Greenberg e inhiben las enzimas de transducción de señales, como el fosfatidilinositol fosfolipasa C. (101)

3.4.3 INHIBIDORES DE LA CRUZIPAÍNA

La cruzipaína (CZ) se encuentra normalmente en el aparato de Golgi, la cavidad flagelar y los glucosomas, y es una cisteína proteasa esencial involucrada en la diferenciación de parásitos, la invasión celular, la multiplicación y la evasión inmunitaria. Por medio de las evidencias *in vivo* e *in vitro*, se ha demostrado que los inhibidores de cruzipaína alteran el aparato de Golgi, debido a la acumulación de precursores de cruzipaína sin procesar, provocando esto la muerte del parásito. (101) (102)

3.4.4 INHIBIDORES DEL METABOLISMO DE LOS PIROFOSFATOS

Los bisfosfonatos inhiben el farnesil pirofosfato sintasa, lo que reduce los niveles de esteroides y otros compuestos poliisoprenoides esenciales, lo que afecta la viabilidad celular. (101)

3.4.5 INHIBIDORES DEL TRIPANOTIÓN REDUCTASA

La inhibición del metabolismo de la tripanotión reductasa aumenta la susceptibilidad del parásito a los fármacos y/o al estrés oxidativo inducido por la defensa del huésped. Las tiazolidinas LPSF y SF29 promueven la lisis de tripomastigotes y la muerte de amastigotes, probablemente al interferir con la biosíntesis de poliaminas y, en consecuencia, con la biosíntesis de tripanotión, lo que lleva a una mayor sensibilidad del parásito al metabolismo oxidativo. Además, las tetraaminas son capaces de inhibir el superóxido dismutasa de hierro y la tripanotión reductasa de *T. cruzi* y presentan actividad *in vitro* e *in vivo* con baja toxicidad. (103)

3.4.6 FÁRMACOS QUE ALTERAN LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO DEL *T.cruzi*

El mecanismo de acción de la dromedaria se asemeja al de la amiodarona, ya que induce un gran aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular del parásito, que resulta de la liberación de este ion desde los sitios de almacenamiento intracelular, incluido un efecto directo del fármaco sobre el potencial electroquímico mitocondrial, y a través de la alcalinización de los acidocalcisomas. (104)

En la figura 20 se resumen todos los mecanismos de acción mencionados anteriormente:

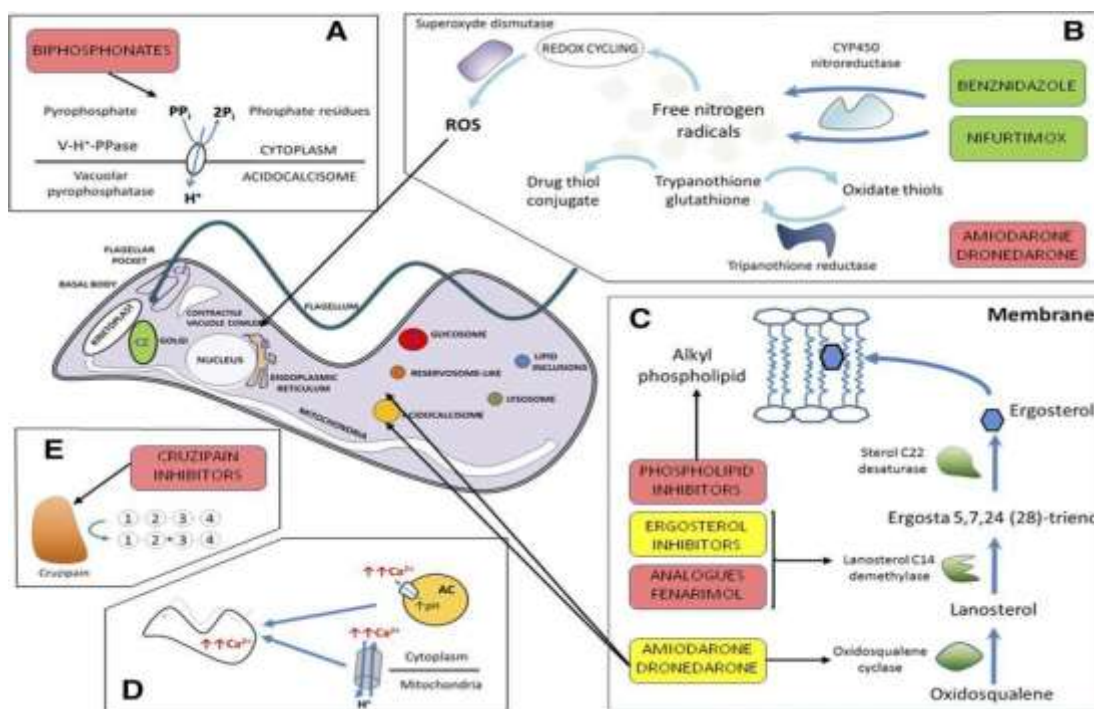


Figura 20: Mecanismo de acción de los fármacos tripanocidas.

(A) Inhibidores del metabolismo de los pirofosfatos. (B) Inhibidores de la tripanotión reductasa (C) Inhibidores de la síntesis de ergosteroles e inhibidores de los fosfolípidos (D) Mecanismo de la amiodarona y la dronedarona (E) Inhibidores de la cruzipaina. Fuente: Policarpo Ademar et al. (2017) (101)

4. CONCLUSIÓN

Los tratamientos aprobados por el ministerio de salud de Colombia para la enfermedad de Chagas benznidazol y nifurtimox son insuficientes en términos de seguridad y eficacia. Debido a esto, la información recopilada en la investigación por medio del reposicionamiento de fármacos es una gran estrategia que permitió encontrar tratamientos prometedores para mejorar la terapia contra la enfermedad. Esta estrategia es una alternativa rápida y económica para la investigación y desarrollo de nuevos fármacos.

De acuerdo a la información encontrada en la literatura científica se propone a: los azoles, entre los cuales se encuentran inhibidores del ergosterol; los inhibidores de la Cruzipaína; el resveratrol, que es un antioxidante; los derivados del selenio; y los compuestos arilimidamidas como nuevos tratamientos alternativos para la enfermedad de Chagas. Los estudios encontrados de los diferentes candidatos exploraron diferentes ámbitos, desde el cambio de la formulación de un medicamento para aumentar sus propiedades biofarmacéuticas para obtener un mejor efecto tripanocida, como es el caso del Ravuconazol; hasta el reemplazo isostérico en una molécula, para el caso de las tiosemicarbazonas.

Todas estas propuestas se demostraron a través de ensayos clínicos, sin embargo, algunas demostraron fracasos, como es el caso de la monoterapia con posaconazol, el cual tuvo una gran falla en los porcentajes terapéuticos realizados en humanos. Aunque algunos candidatos tuvieron déficit en el uso individual de estos, hay estudios prometedores de terapias combinadas que pueden mejorar su actividad frente al *T. cruzi*, como es el caso del itraconazol/benznidazol y el Ravuconazol/amlodipino. A pesar de todo, no debe abandonarse la investigación de nuevos fármacos contra la enfermedad de Chagas ya que a tiempo futuro pueden reemplazar favorablemente a los medicamentos ya existentes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Salassa BN, Romano PS. Autophagy: A necessary process during the *Trypanosoma cruzi* life-cycle [Internet]. Vol.10, Virulence. Taylor and Francis Inc.; 2019 [citado agosto 3 de 2022]. p. 460–9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2018.1543517>
- 2) Real Academia Española. Definición de Antropozoonosis [Internet]. [citado agosto 31 de 2022]. Disponible en: <https://www.rae.es/tdhle/antropozoonosis>
- 3) Ireland M, Klumb C, Smith K, Scheftel JM. Blastomycosis in Minnesota, USA, 1999–2018. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado agosto 4 de 2022]; 26(5):866–75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181909/>
- 4) Department of Health New York State. Definición de Esporotricosis [Internet]. [Citado agosto 29 de 2022]. Disponible en: https://www.health.ny.gov/es/diseases/communicable/sporotrichosis/fact_sheet.htm#:~:text=La%20esporotricosis%20es%20una%20infecci%C3%B3n,hongo%20microsc%C3%B3pico%20llamado%20Sporothrix%20schenckii
- 5) Fina BL, Lombarte M, Rigalli A. Investigación de un fenómeno natural: ¿estudios *in vivo*, *in vitro* o *in silico*? [Internet]. Vol. 9, Actual. Osteol. 2013 [citado agosto 4 de 2022]. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/21655>
- 6) Centro para el control y prevención de enfermedades. Parásitos [Internet]. 2022 [citado agosto 29 de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/es/about.html#:~:text=Un%20par%C3%A1sito%20es%20un%20organismo,%3A%20protozoos%2C%20helmintos%20y%20ect>
- 7) Boonsarngsuk V, Eksombatchai D, Kanoksil W, Tantrakul V. Peniciliosis endobronquial: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2015 May [citado agosto 7 de 2022]; 51(5): e25–8. Disponible en: https://www.archbronconeumol.org/en-peniciliosis-endobronquial-presentacion-un-caso-articulo-S030028961400194X#:~:text=La%20peniciliosis%20es%20una%20infecci%C3%

B3n%20causada%20por%20Penicillium%20marneffe%2C%20un,cultivo%20a%2037%2C%20B0C

- 8) Cruz Alejandro, Camargo B. Glosario de términos en Parasitología y Ciencias Afines [Internet]. Primera. México: Instituto de Biología, UNAM; 2001 [citado agosto 29 de 2022]. 78p. Disponible en: <https://books.google.com.co/books?id=Hgj4bbEdyUgC&pg=PA78&dq=protozoarios+digenetico&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwid2Y-V7Ib6AhXft4QIHfp4AbkQ6AF6BAgKEAI#v=onepage&q=protozoarios%20digenetico&f=false>
- 9) Prats G. Microbiología Clínica [Internet]. Primera. Buenos Aires: Medical Panamericana S.A; 2005 [citado agosto 29 de 2022]. 127 p. Disponible en: <https://books.google.com.co/books?id=TdsoWPEYaoUC&pg=PA127&dq=parasito+definicion&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjW-Yy3o5D6AhW3mIQIHx4bARUQ6AF6BAgKEAI#v=onepage&q=parasito%20definicion&f=false>
- 10) Martín-Escolano J, Marín C, Rosales MJ, Tsaousis AD, Medina-Carmona E, Martín-Escolano R. An Updated View of the *Trypanosoma cruzi* Life Cycle: Intervention Points for an Effective Treatment [Internet]. Vol. 8, ACS Infectious Diseases. American Chemical Society; 2022 [citado agosto 24 de 2022].1107–15. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsinfecdis.2c00123>
- 11) Moretti NS, Mortara RA, Schenkman S. *Trypanosoma cruzi* [Internet]. Vol. 36, Trends in Parasitology. Elsevier Ltd; 2020 [citado agosto 13 de 2022]. p. 404–5. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Renato-Mortara/publication/337095331_Trypanosoma_cruzi/links/5fdb935a92851c13fe943d64/Trypanosoma-cruzi.pdf
- 12) Organización Mundial de la Salud. Enfermedades transmitidas por vectores [Internet]. 2020 [citado agosto 29 de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>

- 13) Cabrera-Sánchez CF, Sánchez-Godínez JY, González Y. Repositioning drugs and specific drugs in preclinical phase for COVID-19. *Neumología y Cirugía de Torax (Mexico)* [Internet]. 2021 [citado julio 13 de 2022]; 80(4):258–68. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/103451>
- 14) Storino R. Power and money in Chagas disease: a historical omission [Internet]. Vol. 8. 2012. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/dch-his->
- 15) Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades desatendidas, tropicales y transmitidas por vectores [Internet]. [citado agosto 24 de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-desatendidas-tropicales-transmitidas-por-vectores>
- 16) Ministerio de Salud de Colombia. ABECÉ de Chagas [Internet]. 2017 [citado junio 14 de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/abece-chagas.pdf>
- 17) Jensen LJ, Saric J, Bork P. Literature mining for the biologist: From information retrieval to biological Discovery [Internet]. Vol. 7, *Nature Reviews Genetics*. 2006 [citado agosto 29 de 2022]. p.119–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418747/>
- 18) Padilla JC, Lizarazo E, Murillo OL, Mendigaña FA, Pachón E, Vera MJ. Transmisión de las ETV en Colombia, 1990-2016 ARTÍCULO ORIGINAL. *Biomédica* [Internet]. 2017 [citado junio 13 de 2022]; 37(2):27–40. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3769/3688>
- 19) Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease [Internet]. Vol. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2022 Jun 13].82–94. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673617316124>

- 20) Steverding D. The history of Chagas disease [Internet]. Vol. 7, Parasites and Vectors. BioMed Central Ltd.; 2014 [citado julio 5 de 2022]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/1756-3305-7-317#citeas>
- 21) Oliveira AER, Grazielle-Silva V, Ferreira LRP, Teixeira SMR. Close encounters between *Trypanosoma cruzi* and the host mammalian cell: Lessons from genome-wide expression studies [Internet]. Vol. 112, Genomics. Academic Press Inc; 2020 [citado julio 20 de 2022]. p. 990–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754319300448>
- 22) Alberca LN 2018. Búsqueda asistida por computadora de nuevos fármacos antichagásicos análogos de poliaminas [Internet]. [La Plata]: Universidad Nacional de La Plata; 2018 [citado julio 8 de 2022]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/72607>
- 23) Instituto Nacional de Salud. Guía para la vigilancia por laboratorio de los triatominos vectores de la enfermedad de Chagas [Internet]. Bogotá: Gobierno de Colombia; 2017 [citado abril 22 de 2022]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador/Informacin%20de%20laboratorio/Gu%C3%ADa%20para%20la%20vigilancia%20por%20laboratorio%20de%20triatominos%20vectores%20de%20Chagas.pdf>
- 24) Carrada-Bravo T. *Trypanosoma cruzi*: Historia natural y diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Vol. 51, Rev Mex Patol Clin. 2004.
- 25) Centro para el control y prevención de enfermedades. Hoja informativa detallada Enfermedad de Chagas [Internet]. 2022 [citado julio 26 de 2022]. Disponible en <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/es/informativa/detallada.html#:~:text=En%20las%20zonas%20donde%20la,infectado%20o%20a%20una%20persona%20infectada>
- 26) Centro para el control y prevención de enfermedades. Epidemiología y factores de riesgos de la Enfermedad de Chagas [Internet]. 2022 [citado julio 26 de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/es/epidemiologia.html>

- 27) Ministerio de Salud y Protección Social-Federación Médica Colombiana. Enfermedad de Chagas [Internet]. Bogotá: Maldonado S.A; 2013 [citado abril 8 de 2022]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/Memorias_chagas.pdf
- 28) Organización Mundial de la Salud. Enfermedad de Chagas [Internet]. 2021. [citado abril 22 de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/topics/chagas_disease/es/
- 29) Organización Mundial de la Salud. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) [Internet]. 2021 [citado abril 22 de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
- 30) Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A. Actualización en enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2016;34(2):132–8.
- 31) Organización Mundial de la Salud. Distribución de los casos de infección por *Trypanosoma cruzi*, basado en estimaciones oficiales y estado de la transmisión del vector transmission [Internet]. 2010 [citado julio 22 de 2022]. Disponible en: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_chagas_2009.png
- 32) Padilla R. Conocimiento epidemiológico de la enfermedad de Chagas por los médicos familiares de la UMF 66 del Instituto Mexicano del Seguro Social. [Internet]. [Veracruz]: Universidad Veracruzana; 2014 [citado mayo 5 de 2022]. Disponible en: <https://www.uv.mx/blogs/favem2014/files/2014/07/Tesis-Rosario.pdf>
- 33) Müller Kratz J, Garcia Bournissen F, Forsyth CJ. Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado julio 3 de 2022]; 11(10):943–57. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2018.1509704>

- 34) Bern C. clinical therapeutics Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease. Vol. 364, N Engl J Med. 2011.
- 35) Arrúa EC, Seremeta KP, Bedogni GR, Okulik NB, Salomon CJ. Nanocarriers for effective delivery of benznidazole and nifurtimox in the treatment of Chagas disease: A review [Internet]. Vol. 198, Acta Tropica. Elsevier B.V; 2019 [citado junio 13 de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X19305078#!>
- 36) Aravena M. "Estudio de la actividad tripanocida y de los mecanismos de acción antiparasitaria de dos nuevas familias de nitrocompuestos: derivados de nitrofurano y nitroindazol". [Internet]. Universidad de Chile; 2016 [citado agosto 9 de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/140699/Estudio-de-la-actividad-tripanocida-y-de-los-mecanismos-de-accionantiparasitaria.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 37) Ferrão PM, D'Avila-Levy CM, Araujo-Jorge TC, Degraive WM, Gonçalves ADS, Garzoni LR, et al. Cruzipain activates latent TGF- β from host cells during *T. cruzi* invasion. PLoS One [Internet]. 2015 [citado agosto 8 de 2022];10(5). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124832>
- 38) Hargrove TY, Wawrzak Z, Alexander PW, Chaplin JH, Keenan M, Charman SA, et al. Complexes of *Trypanosoma cruzi* Sterol 14 α -Demethylase (CYP51) with Two Pyridine-based Drug Candidates for Chagas Disease: Structural basis for pathogen selectivity. Journal of Biological Chemistry [Internet]. 2013 [citado mayo 12 de 2022];288(44):31602–15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002192582048634X>
- 39) Mesías AC, Sasoni N, Arias DG, Pérez Brandán C, Orban OCF, Kunick C, et al. Trypanothione synthetase confers growth, survival advantage and resistance to anti-protozoal drugs in *Trypanosoma cruzi*. Free Radic Biol Med [Internet]. 2019 [citado julio 13 de 2022]; 130:23–34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584918322470?via%3Dihub>

- 40) de V. C. Sinatti V, Luiz LP, Alves-Ferreira M, Dardenne L, Hermínio Martins da Silva J, Guimarães AC. *In silico* identification of inhibitors of ribose 5-phosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi* using ligand and structure-based approaches. J Mol Graph Model [Internet]. 2017 [citado agosto 19 de 2022]; 77:168–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865321/>
- 41) da Costa KM, Marques da Fonseca L, dos Reis JS, Santos MAR da C, Previato JO, Mendonça-Previato L, et al. *Trypanosoma cruzi* trans-Sialidase as a Potential Vaccine Target Against Chagas Disease [Internet]. Vol. 11, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2021 [citado julio 31 de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34765570/>
- 42) Bellera CL. Búsqueda racional de nuevos fármacos antichagásicos inhibidores de la cruzipaina [Internet]. [La Plata]: Universidad Nacional de La Plata; 2014 [citado marzo 13 del 2022]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/43315>
- 43) Leon R. Reposicionamiento de fármacos como estrategia para la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas [Internet]. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2021 [citado mayo 14 de 2022]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/132921/LEON%20SIRIA%20ROCIO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 44) Liu Z, Fang H, Reagan K, Xu X, Mendrick DL, Slikker W, et al. *In silico* drug repositioning-what we need to know [Internet]. Vol. 18, Drug Discovery Today. Elsevier Ltd; 2013 [citado agosto 29 de 2022]; 110–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22935104/>
- 45) Ballera CL. Introducción a la Química Medicinal [Internet]. La Plata: Editorial de la UNLP; 2021 [citado agosto 29 de 2022]; 20. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/114312/Documento_completo.pdf?sequence=1#page=11

- 46) Ministerio de Ciencia e Innovación. ¿Qué es la bioinformática y qué aplicaciones tiene en biomedicina? [Internet]. Gobierno de España. 2020 [citado agosto 29 de 2022]. Disponible en: <https://www.isciii.es/InformacionCiudadanos/DivulgacionCulturaCientifica/DivulgacionISCIII/Paginas/Divulgacion/Bioinformatica.aspx>
- 47) Broad Institute. CONNECTIVITY MAP (CMAP) [Internet]. [citado agosto 29 de 2022]. Disponible en: <https://www.broadinstitute.org/connectivity-map-cmap>
- 48) Saldívar-González F, Prieto-Martínez FD, Medina-Franco JL. Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. Educación Química [Internet]. 2017 [citado agosto 29 de 2022];28(1):51–8. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2017000100009
- 49) García F. El reposicionamiento de medicamentos como estrategia para la búsqueda de tratamientos para las enfermedades neurodegenerativas [Internet]. Universidad Autónoma de Madrid; 2019 [citado agosto 29 de 2022]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/687345/garcia_alvarado_fernanda.pdf?sequence=1
- 50) Kim YH, Song M. A context-based ABC model for literature-based discovery. PLoS One [Internet]. 2019 [citado agosto 29 de 2022];14(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481912/pdf/pone.0215313.pdf>
- 51) Zhong W, Yang X, Tong W, Martin GE. Structural characterization of a novel degradant of the antifungal agent posaconazole. J Pharm Biomed Anal. 2012; 66:40–9.
- 52) Moore JN, Healy JR, Kraft WK. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole. Expert Rev Clin Pharmacol [Internet]. 2015;8(3). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/17512433.2015.1034689?journalCode=ierj20>

- 53) Olivieri BP, Molina JT, de Castro SL, Pereira MC, Calvet CM, Urbina JA, et al. A comparative study of posaconazole and benznidazole in the prevention of heart damage and promotion of trypanocidal immune response in a murine model of Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(1):79–83.
- 54) Fügi MA, Kaiser M, Tanner M, Schneiter R, Mäser P, Guan XL. Match-making for posaconazole through systems thinking. *Trends Parasitol*. el 2015;31(2):46–51.
- 55) Molina I, Prat JG i, Salvador F. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *new Engl J Med new Engl J Med*. 2014; 370:1899–908.
- 56) Hospital Universitari Vall d'Hebron Research. Clinical Trial For The Treatment Of Chronic Chagas Disease With Posaconazole And Benznidazole (CHAGASAZOL) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2010 [citado septiembre 16 de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01162967>
- 57) Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. cruzi* Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):939–47.
- 58) LLC MS& D. A Study of the Use of Oral Posaconazole (POS) in the Treatment of Asymptomatic Chronic Chagas Disease (P05267) (STOP CHAGAS) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2011 [citado septiembre 16 de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01377480>
- 59) Terezinha Bahia M, Mayer De Andrade I, Assíria T, Martins F, Lvaro A', Da Silva Do Nascimento F, et al. Fexinidazole: A Potential New Drug Candidate for Chagas Disease. 2012. Disponible en: www.plosntds.org

- 60) Deeks ED. Fexinidazole: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 2019 [citado septiembre 16 de 2022]; 79(2):215–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635838/>
- 61) Bahia MT, Nascimento A, Mazzeti AL, Marque L. Antitrypanosomal Activity of Fexinidazole Metabolites, Potential New Drug Candidates for Chagas Disease. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [citado septiembre 16 de 2022]; 58, No.8. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/AAC.02754-13?src=getftr>
- 62) Drugs for Neglected Diseases. Study to Evaluate Fexinidazole Dosing Regimens for the Treatment of Adult Patients With Chagas Disease [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2015 [citado el 16 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02498782>
- 63) Torrico F, Gascón J, Ortiz L, Pinto J, Rojas G, Palacios A, et al. A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial of Oral Fexinidazole in Adults With Chronic Indeterminate Chagas Disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado septiembre 16 de 2022]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac579/6655743>
- 64) Buckner FS, Urbina JA. Recent developments in sterol 14-demethylase inhibitors for Chagas disease. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* [Internet]. 2012; [citado septiembre 16 de 2022] 2:236–42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211320711000157>
- 65) Teixeira S, Silva M, Visbal G, Lima J, Godinho P, Urbina JA, et al. In vitro antileishmanial activity of ravuconazole, a triazole antifungal drug, as a potential treatment for leishmaniasis. [Internet]. 2018. [citado septiembre 16 de 2022]; Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/73/9/2360/5048318>
- 66) Zheng H, Song N, Mei H, Dong J, Li D, Li X, et al. In Vitro Activities of Ravuconazole and Isavuconazole against Dematiaceous Fungi.

Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2020 [citado septiembre 16 de 2022];64(9). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00643-20>

- 67) Bahia MT, Caldas IS, Mazzeti AL, Novaes RD, Boas BRV, De Souza Santos LJ, et al. Amlodipine increases the therapeutic potential of ravuconazole upon *Trypanosoma cruzi* infection. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2020 [citado septiembre 16 de 2022];64(8). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02497-19>
- 68) Spósito PÁ, Mazzeti AL, Faria C de O, Aurbina J, Pound-Lana G, Bahia MT, et al. Ravuconazole self-emulsifying delivery system: *in vitro* activity against *Trypanosoma cruzi* amastigotes and *in vivo* toxicity. Int J Nanomedicine [Internet]. 2017 [citado septiembre 16 de 2022]; 12:3785–99. Disponible en: <https://www.dovepress.com/ravuconazole-self-emulsifying-delivery-system-in-vitro-activity-agains-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
- 69) Urbina JA. Recent Clinical Trials for the Etiological Treatment of Chronic Chagas Disease: Advances, Challenges and Perspectives. J Eukaryot Microbiol [Internet]. 2015 [citado septiembre 16 de 2022];62(1):149–56. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jeu.12184>
- 70) Nocua-Báez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortés JA, Nocua-Báez LC, et al. Azoles de antes y ahora: una revisión. Rev Chil infectología [Internet]. 2020 [citado septiembre 16 de 2022];37(3):219–30. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300219&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 71) Lestner J, Hope WW. Itraconazole: An update on pharmacology and clinical use for treatment of invasive and allergic fungal infections. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(7):911–26.
- 72) Apt W, Arribada A, Zulantay I, Rodríguez J, Saavedra M, Muñoz A. Treatment of Chagas' disease with itraconazole: electrocardiographic and parasitological conditions after 20 years of follow-up. J Antimicrob

Chemother [Internet]. 2013 [citado septiembre 16 de 2022];68(9):2164–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/68/9/2164/780990>

- 73) Fontes T, Diniz LDF, Mazzeti AL, Do Nascimento ÁFDS, Caldas S, Caldas IS, et al. Benznidazole/Itraconazole Combination Treatment Enhances Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity in Experimental Chagas Disease. PLoS One [Internet]. 2015 [citado septiembre 16 de 2022];10(6): e0128707. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128707>
- 74) Areco Y. Estudio de sinergismo de nuevos fármacos tripanocidas benidipina y clofazimina con benznidazol en un modelo murino de la enfermedad de Chagas. Universidad Argentina de la Empresa; 2017.
- 75) Biotecnológica CN de I. Benidipina | C₂₈H₃₁N₃O₆ - PubChem [Internet]. Pubchem. 2004 [citado el 16 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benidipine>
- 76) Ribeiro V, Dias N, Paiva T, Hagström-Bex L, Nitz N, Pratesi R, et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2020; 12:7–17.
- 77) Biotecnológica CN de I. Clofazimina | C₂₇H₂₂Cl₂N₄ - PubChem [Internet]. Pubchem. 2004 [citado septiembre 16 de 2022]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clofazimine>
- 78) Rogers KE, Keränen H, Durrant JD, Ratnam J, Doak A, Arkin MR, et al. Novel Cruzain Inhibitors for the Treatment of Chagas' Disease. Chem Biol Drug Des [Internet]. 2012 [citado septiembre 16 de 2022]; 80(3):398–405. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1747-0285.2012.01416.x>
- 79) Salas-Sarduy E, Landaburu LU, Karpiak JX, Madauss KP, Cazzulo JJ, Agüero F, et al. Novel scaffolds for inhibition of Cruzipain identified from high-throughput screening of anti-kinetoplastid chemical boxes. Sci Reports 2017 71 [Internet].

2017 [citado septiembre 16 de 2022];7(1):1–12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-12170-4>

- 80) Bellera CL, Balcazar DE, Vanrell MC, Casassa AF, Palestro PH, Gavernet L, et al. Computer-guided drug repurposing: Identification of trypanocidal activity of clofazimine, benidipine and saquinavir. *Eur J Med Chem*. 2015; 93:338–48.
- 81) Sbaraglini ML, Bellera CL, Fraccaroli L, Larocca L, Carrillo C, Talevi A, et al. Novel cruzipain inhibitors for the chemotherapy of chronic Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents*. el 1 de julio de 2016;48(1):91–5.
- 82) Ibáñez-Escribano A, Fonseca-Berzal C, Martínez-Montiel M, Álvarez-Márquez M, Gómez-Núñez M, Lacueva-Arnedo M, et al. Thio- and selenosemicarbazones as antiprotozoal agents against *Trypanosoma cruzi* and *Trichomonas vaginalis*. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 2022 [citado septiembre 16 de 2022];37(1):781–91. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14756366.2022.2041629>
- 83) Anja Molter, JuliaKuchar, Fabian Mohr. Acylselenoureas, selenosemicarbazones and selenocarbamate esters: Versatile ligands in coordination chemistry. *New J Chem* [Internet]. 2022 [citado septiembre 16 de 2022];46(10):4534–49. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2022/nj/d2nj00026a>
- 84) Rubio-Hernández M, Alcolea V, Pérez-Silanes S. Potential of sulfur-selenium isosteric replacement as a strategy for the development of new anti-chagasic drugs. *Acta Trop*. 2022; 233:106547.
- 85) Pizzo C, Faral-Tello P, Salinas G, Fló M, Robello C, Wipf P, et al. Selenosemicarbazones as potent cruzipain inhibitors and their antiparasitic properties against *Trypanosoma cruzi*. *Medchemcomm* [Internet]. 2012 [citado septiembre 16 de 2022];3(3):362–8. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2012/md/c2md00283c>
- 86) Setti Eduardo. Agentes terapéuticos (ciencia o cháchara al servicio de la salud) [Internet]. Cuarta. España: Hélice; 2013 [citado septiembre 17 de 2022]. 166 p.

Disponible en: <https://books.google.com.co/books?id=EcV-AQAAQBAJ&lpg=PA166&dq=resveratrol%20estructura&pg=PA166#v=onepage&q=resveratrol%20estructura&f=false>

- 87) Sánchez-Villamil JP, Bautista-Ninõ PK, Serrano NC, Rincon MY, Garg NJ. Potential Role of Antioxidants as Adjunctive Therapy in Chagas Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020.
- 88) Vilar-Pereira G, Carneiro VC, Mata-Santos H, Vicentino ARR, Ramos IP, Giarola NLL, et al. Resveratrol Reverses Functional Chagas Heart Disease in Mice. *PLOS Pathog* [Internet]. 2016 [citado septiembre 16 de 2022];12(10):e1005947. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005947>
- 89) Martín-Escolano R, Etxebeste-Mitxelorena M, Martín-Escolano J, Plano D, Rosales MJ, Espuelas S, et al. Selenium Derivatives as Promising Therapy for Chagas Disease: *In vitro* and *in vivo* Studies. *ACS Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado septiembre 16 de 2022];7(6):1727–38. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsinfecdis.1c00048>
- 90) Tiekink ERT. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealised. *Dalt Trans* [Internet]. 2012 [citado septiembre 16 de 2022];41(21):6390–5. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2012/dt/c2dt12225a>
- 91) Santi C, Bagnoli L. Celebrating Two Centuries of Research in Selenium Chemistry: State of the Art and New Prospective. *Mol* 2017, Vol 22, Page 2124 [Internet]. 2017 [citado el 16 de septiembre de 2022];22(12):2124. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/12/2124/htm>
- 92) Kharma A, Jacob C, [caro], Bozzi AO, Guilherme], Jardim AM, et al. Antitumor Compounds Electrochemical Selenation/Cyclization of Quinones: A Rapid, Green and Efficient Access to Functionalized Trypanocidal and Antitumor Compounds. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000216>.

- 93) Jardim GAM, Reis WJ, Ribeiro MF, Ottoni FM, Alves RJ, Silva TL, et al. On the investigation of hybrid quinones: synthesis, electrochemical studies and evaluation of trypanocidal activity. RSC Adv [Internet]. 2015 [citado septiembre 16 de 2022];5(95):78047–60. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2015/ra/c5ra16213k>
- 94) Chao MN, Storey M, Li C, Rodríguez MG, Di Salvo F, Szajnman SH, et al. Selenium-containing analogues of WC-9 are extremely potent inhibitors of *Trypanosoma cruzi* proliferation. Bioorg Med Chem. 2017;25(24):6435–49.
- 95) da Silva CF, Batista D da GJ, de Araújo JS, Cunha-Junior EF, Stephens CE, Banerjee M, et al. Phenotypic evaluation and *in silico* ADMET properties of novel arylimidamides in acute mouse models of *Trypanosoma cruzi* infection. Drug Des Devel Ther. 2017; 11:1095–105.
- 96) da Silva CF, Ddgj B, Oliveira GM, De Souza EM, Hammer ER. *in vitro* and *in vivo* Investigation of the Efficacy of Arylimidamide DB1831 and Its Mesylated Salt Form-DB1965-against *Trypanosoma cruzi* Infection. PLoS One [Internet]. 2012;7(1):30356. Disponible en: www.plosone.org
- 97) Santos CC, Lionel JR, Peres RB, Batista MM, Da Silva PB, De Oliveira GM, et al. *in vitro*, *in silico*, and *in vivo* Analyses of Novel Aromatic Amidines against *Trypanosoma cruzi*. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2018 [citado octubre 17 de 2022]; 62(2). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02205-17>
- 98) Schorer M, Debache K, Barna F, Monney T, Müller J, Boykin DW, et al. Di-cationic arylimidamides act against *Neospora caninum* tachyzoites by interference in membrane structure and nucleolar integrity and are active against challenge infection in mice. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2012; 2:109–20.
- 99) Veiga-Santos P, Li K, Lameira L, De Carvalho TMU, Huang G, Galizzi M, et al. SQ109, a new drug lead for Chagas disease. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2015 [citado septiembre 16 de 2022];59(4):1950–61. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.03972-14>

- 100) Franco CH, Warhurst DC, Bhattacharyya T, Au HYA, Le H, Giardini MA, et al. Novel structural CYP51 mutation in *Trypanosoma cruzi* associated with multidrug resistance to CYP51 inhibitors and reduced infectivity. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2020; 13:107–20.
- 101) Sales PA, Molina I, Murta SMF, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Corrêa-Oliveira R, et al. Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2017 [citado septiembre 16 de 2022];97(5):1289–303. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/97/5/article-p1289.xml>
- 102) Rosas-Jimenez JG, Garcia-Revilla MA, Madariaga-Mazon A, Martinez-Mayorga K. Predictive Global Models of Cruzain Inhibitors with Large Chemical Coverage. *ACS Omega* [Internet]. 2021 [citado septiembre 16 de 2022];6(10):6722–35. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsomega.0c05645>
- 103) Mazzeti AL, Capelari-Oliveira P, Bahia MT, Mosqueira VCF. Review on Experimental Treatment Strategies Against *Trypanosoma cruzi*. *J Exp Pharmacol* [Internet]. 2021 [citado septiembre 16 de 2022]; 13:409. Disponible en: </pmc/articles/PMC8020333/>
- 104) Benaim G, Hernandez-Rodriguez V, Mujica-Gonzalez S, Plaza-Rojas, et al. *In vitro* anti-*Trypanosoma cruzi* activity of dronedarone, a novel amiodarone derivative with an improved safety profile. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 [citado septiembre 16 de 2022];56(7):3720–5. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00207-12>