

Enfermedad de Chagas: una mirada alternativa al tratamiento

Chagas disease: an alternative look to treatment

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Camilo Ruiz Mejía, Lina María Martínez Sánchez, Sebastian Vera Henao

Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

RESUMEN

La enfermedad de Chagas es una enfermedad potencialmente letal, causada por el hemoparásito *Trypanosoma cruzi*, constituye la tercera enfermedad tropical más ampliamente distribuida a nivel mundial, y es una condición endémica que representa un problema de salud pública en Latinoamérica. El objetivo es realizar una revisión actual acerca de la enfermedad de Chagas, la genotoxicidad y mutagenicidad derivada del tratamiento y las diferentes alternativas terapéuticas en desarrollo. Para ello se efectuó una búsqueda en las bases de datos SciELO, PubMed, ScienceDirect y Embase con las palabras clave seleccionadas del DeCS y las combinaciones de estas; la búsqueda se limitó a los idiomas español e inglés y se incluyeron artículos publicados entre 2002-2016. Se concluye que la tripanosomiasis americana constituye una enfermedad tropical desatendida cuyo manejo farmacológico ha mostrado ser insuficiente en cuanto al riesgo-beneficio. En la actualidad son muchos los compuestos que muestran propiedades prometedoras como alternativa para el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; tripanosomiasis; enfermedades desatendidas.

ABSTRACT

Chagas disease is a potentially fatal condition caused by the hemoparasite *Trypanosoma cruzi*. It is the third most widely distributed tropical disease worldwide, and an endemic condition constituting a public health problem in Latin America. The objective is to conduct an updated review about Chagas disease, the genotoxicity and mutagenicity derived from its treatment, and the various therapeutic alternatives under development. To achieve such an end, a search was carried out in the databases SciELO, PubMed, ScienceDirect and Embase, using key words selected from the DeCS and combinations thereof. The search was limited to Spanish and English and covered papers published from 2002 to 2016. It is concluded that American trypanosomiasis is a neglected tropical disease whose pharmacological management has proved insufficient as to the risk-benefit relationship. At present there are a large number of compounds with promising properties for alternative management of the disease.

Keywords: Chagas disease; *Trypanosoma cruzi*; trypanosomiasis; neglected diseases.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas, también conocida como tripanosomiasis americana, es una enfermedad potencialmente letal causada por un hemoparásito flagelado llamado *Trypanosoma cruzi*, cuyo vector es el triatomino.^{1,2} Constituye la tercera enfermedad tropical más ampliamente distribuida a nivel mundial, superada únicamente por la malaria y la esquistomiasis.³ Es una condición endémica que representa un problema de salud pública en Latinoamérica, donde se reportan entre 7,7 y 10 millones de personas infectadas.^{2,4} Por otro lado, debido a movimientos migratorios, otras regiones del mundo como Australia, Europa y el Norte de América son ahora lugares en los cuales se expande como una entidad no endémica, siendo las principales fuentes de infección los trasplantes de órganos y transfusiones de sangre de personas portadoras.^{5,6} Adicionalmente es una condición asociada a alta morbilidad en la región, pues aproximadamente el 30 % de los individuos con formas crónicas de la infección desarrolla condiciones discapacitantes como cardiomiopatía, megacolon y megaesófago, lo que lleva a una pérdida anual de aproximadamente 670 000 años de vida productiva ajustados por discapacidad (DALY's), siendo una de las enfermedades parasitarias con mayor impacto en la estabilidad de los sistemas de salud y seguridad social latinoamericanos.^{7,8}

De igual forma la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica esta condición como una de las 17 enfermedades tropicales desatendidas; esto implica que factores como la pobreza, la malnutrición y deficiencias sanitarias contribuyen a la propagación de la enfermedad, por lo que se afectan principalmente grupos vulnerables como indígenas, población rural, mujeres, niños y ancianos, especialmente en países de ingresos bajos-moderados.^{2,9-11}

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1909 por el doctor brasileño Carlos Ribeiro Justiniano Chagas; sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido, en la actualidad no se ha desarrollado una terapia farmacológica efectiva para lograr un efectivo tratamiento de la enfermedad en todas sus formas, y los medicamentos disponibles para su manejo (nifurtimox y benznidazol), producen múltiples efectos tóxicos y son únicamente efectivos para la curación de la infección aguda, con menor utilidad en formas crónicas; adicionalmente no han demostrado ser seguros y no tienen aprobación para su uso, por la Agencia de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés).^{3,9,12,13} El nifurtimox por ejemplo, mostró efectos genotóxicos al utilizarse en *Drosophila melanogaster* causando aberraciones cromosómicas, micronúcleos, intercambio de cromátides hermanas, e incrementar la incidencia de cáncer.¹³ Por su parte el benznidazol también ha mostrado actividad mutagénica, principalmente en *Salmonella typhimurium*, y en muestras de sangre animal.¹³

La enfermedad de Chagas constituye una entidad de gran impacto en América Latina, que requiere manejo farmacológico, con antiparasitarios con potenciales efectos genotóxicos y con evidencia controversial para su uso. En la presente revisión se abordarán brevemente los aspectos generales de esta condición y su tratamiento, la evidencia disponible a la fecha sobre los potenciales efectos mutagénicos y genotóxicos de los medicamentos utilizados para su manejo, así como las nuevas opciones terapéuticas en desarrollo.

El objetivo es realizar una revisión actual acerca de la enfermedad de Chagas, la genotoxicidad y mutagenicidad derivada del tratamiento y las diferentes alternativas terapéuticas en desarrollo.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos SciELO, PubMed, ScienceDirect y Embase con las palabras clave extraídas del DeCS y las combinaciones de estas. Se incluyeron únicamente artículos publicados entre 2002-2016; solo se utilizaron publicaciones más antiguas que aportaran contenido relevante a la revisión; la búsqueda se limitó a los idiomas español e inglés.

AGENTE ETIOLÓGICO, VECTOR Y CICLO DE VIDA

T. cruzi es un parásito intracelular obligado que forma parte del grupo de microorganismos que causan enfermedades debilitantes en muchas regiones del mundo.¹⁴ A diferencia de otros tripanosomátidos (especies de *Leishmania* y *Trypanosoma brucei*), tiene un ciclo de vida más complejo con formas extra e intracelulares; este consta de cuatro fases de desarrollo del parásito que ocurren en el vector y el huésped.^{15,16} Comienza con la picadura de los triatomíneos y posterior ingreso de las heces del insecto a través del sitio de la lesión o mucosas intactas.¹² Los chinches de la subfamilia *Triatominae* se encuentran distribuidos a lo largo de todo el continente americano, y todas las especies son capaces de transmitir al parásito; sin embargo, *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*, *T. dimidiata*, *T. brasiliensis*, *T. barberi* y *Panstrongylus megistus* son los que tienen mayor importancia epidemiológica.^{17,18} El hábitat natural del insecto es principalmente en grietas presentes en casas de barro y paja, de ahí la alta frecuencia de la enfermedad en individuos en situaciones de pobreza.² Son insectos de hábito nocturno conocidos con el nombre de chinches besadores, pues el rostro suele ser el lugar más frecuentemente afectado por sus picaduras.² Otras fuentes de

infección incluyen: transfusiones sanguíneas, alimentos contaminados con el parásito y la transmisión vertical de la madre al feto.¹²

Los trypomastigotes metacíclicos son la forma infectante para el ser humano, y están presentes en las heces del triatomino; estos invaden células cercanas al lugar de la mordedura donde maduran en amastigotes, los cuales mediante un proceso de fisión binaria se multiplican y diferencian en trypomastigotes, que tienen la capacidad de salir de las células infectadas y entrar al torrente sanguíneo. Estos últimos constituyen la forma infectante para el triatomino al ingerir sangre de una persona infectada, de igual forma los trypomastigotes son capaces de viajar a otros tejidos y producir nuevos focos infecciosos; muchas de las manifestaciones clínicas de la infección crónica dependen de este último paso.¹⁹ Por último, dentro del insecto, los trypomastigotes se transforman en epimastigotes que se multiplican y diferencian a trypomastigotes metacíclicos para comenzar nuevamente el ciclo.¹⁹

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La tripanosomiasis americana tiene dos formas de presentación, una aguda y otra crónica.

Enfermedad aguda: Este período inicia con la adquisición de la infección y dura entre 30 a 90 días, durante los cuales es común detectar por métodos directos una alta parasitemia.²⁰ Suele ser asintomática, pero puede cursar con síntomas inespecíficos como fiebre, adenomegalias, hepato-esplenomegalia, anemia, mialgias y artralgias, edema e incluso convulsiones.^{20,21} Otras manifestaciones frecuentes son la inflamación en el sitio de inoculación (Chagoma) y el edema palpebral unilateral o signo de Romaña.²¹ Durante esta fase, la alta parasitemia facilita el diagnóstico, mediante la detección de los trypomastigotes en sangre periférica a través de microscopía de luz; otras herramientas disponibles para diagnóstico, en esta fase son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hemocultivos y xenodiagnósticos.²²

Enfermedad crónica: Esta forma puede presentarse en dos fases, la indeterminada o latente y la forma sintomática; la primera se manifiesta en el mayor porcentaje de la población infectada y tiene una duración aproximada de 10 a 30 años y entre el 30 y el 40 % de esta desarrollará síntomas clínicos después de varios años de la exposición inicial.²¹ En la forma sintomática, el compromiso cardiaco, esofágico y del colon es común, de ahí que esta se divida en tres formas mayores: cardíaca, digestiva y cardiodigestiva.^{21,22} Durante esta fase, la parasitemia es mucho menor, por tanto, se requiere de técnicas inmunológicas como inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), para confirmar el diagnóstico.²³

TRATAMIENTO

Para el tratamiento de esta enfermedad, como se mencionó anteriormente, se utilizan principalmente dos medicamentos, el nifurtimox y el benznidazol, descubiertos en 1965 y 1971 respectivamente. Ambos son compuestos heterocíclicos nitrogenados, con un grupo nitro unido a un furano (nitrofuranos), en el caso del nifurtimox, o a un anillo imidazol (nitroimidazoles) en el caso del benznidazol. Estos agentes funcionan como profármacos y activan enzimas conocidas como nitroreductasas, las cuales generan efectos citotóxicos que llevan a la muerte del parásito.²⁴⁻²⁶

Tienen una efectividad aproximada del 50 % al 70 % durante la fase aguda de enfermedad, en contraste, su uso prolongado (más de 10 años) en pacientes con formas crónicas tiene una tasa de curación de solo 8 al 30 %.²⁷ Además de su baja eficacia, muchos pacientes suelen interrumpir el tratamiento por el desarrollo de efectos tóxicos inespecíficos, los más comunes son los síntomas gastrointestinales como pérdida de peso, náuseas, vómito y malestar gástrico; también pueden presentarse alteraciones hematológicas como leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis; dermatológicas como dermatitis atópica, rash y síndrome de Steven-Jhonson y neurológicas como polineuropatías.^{23,26} Otros factores importantes que se deben tener en cuenta en el manejo de esta condición son las crecientes tasas de resistencia del parásito a estos medicamentos y su difícil acceso.²³

Por el momento, la quimioterapia utilizada en la enfermedad de Chagas continúa siendo insuficiente, y pocas nuevas alternativas terapéuticas logran ser evaluadas mediante ensayos clínicos; adicionalmente se encuentra asociada a efectos genotóxicos que pueden llegar a limitar la dosis y la duración del tratamiento, así como generar efectos negativos en la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, es necesario alcanzar un mayor conocimiento de los medicamentos utilizados en la actualidad y de posibles nuevos compuestos con el objetivo de identificar de forma adecuada sus mecanismos de toxicidad en el parásito y el huésped, para así lograr minimizarlos en este último y obtener medicamentos más seguros y efectivos.²⁸

GENOTOXICIDAD Y MUTAGENICIDAD DE LA TERAPIA ACTUAL

El benznidazol y el nifurtimox han sido ampliamente evaluados con el fin de determinar sus potenciales efectos tóxicos en el genoma humano, mostrando actividad mutagénica y cancerígena significativa, además de generar hepatotoxicidad y supresión medular ósea.^{29,30} Ambos medicamentos son compuestos heterocíclicos con un grupo nitro en su estructura, cuya reducción se asocia con la formación de productos que inducen efectos mutagénicos, genotóxicos y cancerígenos.³¹ Los derivados de nitrofuranos (nifurtimox) no interactúan directamente con el ADN, sin embargo, requieren de activación metabólica a través de enzimas hidroxilaminas que se encargan de reducir su grupo funcional nitro.¹³ Su acción tripanicida se explica por la formación de radicales metabólicos nitro-anión que reaccionan con los ácidos nucleicos del parásito y ocasionan ruptura del ADN; de igual forma, también inducen la formación de especies reactivas de oxígeno y radicales de peroxinitrato; todos estos agentes son responsables de la alta toxicidad de estos medicamentos y de sus potenciales efectos mutagénicos.¹³ Por otro lado, el mecanismo de acción de los nitroimidazoles (benznidazol) se da por la reducción de grupos nitro, y la formación de radicales nitro-anión y derivados hidroxilamina, productos que interactúan con el ADN generando quiebres y desestabilización de la doble hélice; lo anterior explica por qué la mayoría de los nitroimidazoles muestran efectos mutagénicos en pruebas realizadas en *Salmonella thypimurium*.¹³

Un estudio realizado por *Buschini* y otros³² encontró que ambos medicamentos inducen ciclos de oxidoreducción que generan anión superóxido y radicales hidroxilos, compuestos altamente perjudiciales para la arquitectura celular. De igual forma los resultados obtenidos por *Kaneshima* y otros³³ mostraron que el benznidazol tiene la capacidad de producir recombinación mitótica en cepas diploides de *Aspergillus nidulans*; este efecto es dosis dependiente y probablemente se da por la inducción de quiebres cromosómicos, lo cual explica los potenciales efectos carcinogénicos de este medicamento. Por otro lado, otro estudio realizado por *Buschini* y otros,¹³ mediante el ensayo cometa, encontró que ambos

medicamentos son capaces de inducir efectos genotóxicos significativos en células humanas, y las dosis más bajas de estas sustancias capaces de inducir daño en el ADN se encuentran dentro de las concentraciones plasmáticas de individuos tratados con estos compuestos. Sin embargo, un estudio más reciente realizado por *Boechat* y otros³⁴ evaluó los efectos genotóxicos y mutagénicos de diferentes nitroimidazoles, en el cual realizó cambios en la posición del grupo nitro en el anillo imidazol de cada compuesto. Sus resultados mostraron que estos cambios en la estructura del medicamento influyen su actividad mutagénica y genotóxica, lo que demuestra que el grupo nitro no es el único responsable del perfil tóxico de estos fármacos, y que cambios en su estructura pueden modificar esta circunstancia. Estos resultados abren el panorama para el desarrollo de nuevas alternativas de quimioterapia para el manejo de la tripanosomiasis, que sean más seguras y efectivas.

NUEVAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Como se mencionó anteriormente, la terapia farmacológica implementada actualmente en el tratamiento de la enfermedad de Chagas es insuficiente en términos de eficacia y seguridad. Por lo tanto, es necesario buscar nuevas alternativas de tratamiento para esta condición; evidencia reciente sugiere la vía del ergosterol como potencial blanco terapéutico, y derivados de azoles como el posaconazol y ravuconazol han mostrado actividad tripanicida sin embargo no se encuentran aún disponibles para su uso terapéutico, adicionalmente no han mostrado ser superiores a la terapia estándar utilizada en la actualidad.³¹ Dos estudios controlados evaluaron la efectividad de los azoles en comparación con el benznidazol, los cuales obtuvieron resultados desfavorables; el primero, el estudio Chagasazol mostró que el posaconazol falló en obtener una respuesta terapéutica sostenida al final del tratamiento, en comparación con el benznidazol, donde todos excepto un paciente lograron una respuesta sostenida.²² De igual forma el ensayo E1224 evidenció que el ravuconazol es seguro y efectivo en la eliminación del parásito, sin embargo, era poco eficaz en lograr una respuesta sostenida un año después del tratamiento, en comparación con el grupo tratado con benznidazol que presentó una respuesta sostenida del 80 %.²² Lo anterior evidencia que pocos medicamentos disponibles en la actualidad logran ser efectivos y seguros para el manejo de esta entidad, y esto muestra la clara necesidad de desarrollar nuevos compuestos que cumplan con estas condiciones.

PRODUCTOS NATURALES

Los productos naturales constituyen una fuente importante de compuestos biológicamente activos contra diferentes microorganismos; numerosas especies de *Piper* son utilizadas en medicina tradicional para tratar enfermedades causadas por parásitos como *T. cruzi*; sin embargo, la principal limitación de estas sustancias es que son pocos los estudios realizados sobre su toxicidad en humanos o sus efectos en la viabilidad celular y del ADN.^{35,36} Un estudio llevado a cabo por *Hamedt* y otros³⁶ encontró que una fracción de *P. jericóense* (originaria de Antioquia, Colombia) mostró ser altamente activa contra *T. cruzi*, y no mostró efectos citotóxicos, genotóxicos o mutagénicos. De igual forma, la Hinoquinina, derivada de las semillas secas de *Piper cubeba*, también ha mostrado ser un potencial candidato para el tratamiento de la enfermedad.³⁵ Varios estudios han mostrado que este compuesto es más activo que el benznidazol contra los epimastigotes e igual de efectivo contra los amastigotes del parásito. Adicionalmente un estudio realizado por *Resende* y otros mostraron que no tiene actividad genotóxica y/o mutagénica y, por el contrario, evidenciaron tener efectos inhibitorios fuertes contra algunos

agentes mutagénicos (mitomicina C, doxorubicina etc.).^{35,37-39} Otra especie de *Piper* con potencial terapéutico en esta condición es *Piper laevis*; en el estudio realizado por Da Silva y otros⁴⁰ se aisló *Lactama laevis* a partir de esta planta, que también mostró eficacia *in vitro* contra el parásito.

Extractos de *Physalis angulata* también han mostrado tener acciones antiparasitarias contra *Plasmodium falciparum* y diferentes especies de *Leishmania*. Meira y otros⁴¹ encontraron que el extracto concentrado etanólico (EEPA) de *Physalis angulata* tiene una amplia actividad antiparasitaria contra *T. cruzi* al interrumpir el ciclo celular en el huésped obligado, lo que genera la muerte del parásito por medio de necrosis celular; adicionalmente lograron enlentecer el curso de la infección aguda en modelos murinos, y así obtuvieron representar una opción viable para terapia adyuvante con otros medicamentos, además es un compuesto no mutagénico y con un bajo perfil de toxicidad.⁴¹

Amidas dipertenoides tipo abietano, derivadas de las plantas, también han mostrado tener diversas actividades biológicas (antiinflamatorias, antibacterianas, antiparasitarias, etc.); Pirttimaa y otros⁴² encontraron que uno de estos compuestos fue altamente selectivo y efectivo contra amastigotes de *T. cruzi* (3,5 veces más potente que el benznidazol), de igual forma se evidenció que son compuestos con baja citotoxicidad.

Otros derivados naturales que han mostrado actividad contra *T. cruzi* son extractos de *Zanthoxylum chiloperone*, como la canthin-6-one; Ferreira y otros⁴³ encontraron que este derivado tiene actividad *in vitro* e *in vivo* contra el parásito y no mostró actividad mutagénica mediante la prueba de micronúcleos.

Compuestos	Estudios	
Posaconazol	Ha demostrado actividad <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> contra <i>T. cruzi</i>	Molina y otros ⁴⁴
Ravuconazol	Potente actividad anti <i>T. cruzi</i> <i>in vitro</i>	Figueiredo y otros ⁴⁵
<i>P. jericense</i>	Alta actividad tripanicida y baja toxicidad	Hamedt y otros ³⁶
Hinoquinina	Actividad tripanicida, antiinflamatoria y analgésica <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	Rodrigues y otros ⁴⁶
<i>P. laevis</i>	Actividad potencial <i>in vitro</i> contra tripomastigotes de <i>T. cruzi</i>	Da Silva y otros ⁴⁰
EEPA de <i>P. angulata</i>	Actividad <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> contra <i>T. cruzi</i>	Santa y otros ⁴⁷
Amidas dipertenoides	Actividad contra amastigotes de <i>T. cruzi</i>	Pirttimaa y otros ⁴²

VÍAS ENZIMÁTICAS: NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS

Por otro lado, es importante tener en cuenta que muchos compuestos pueden interferir con vías enzimáticas importantes en la supervivencia del parásito y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de la infección. Este es el caso de los derivados de tiosemicarbazonas capaces de inhibir a la cruzipaina, una proteasa de cisteína involucrada en la penetración del parásito y evasión de la respuesta

inmune. *Blau* y otros³⁰ evaluaron la actividad *in vitro* de diferentes compuestos derivados de tiosemicarbazonas contra *T. cruzi* y su perfil mutagénico a través de la prueba de micronúcleos, y encontraron que tres de estos compuestos eran altamente activos contra el parásito y no mostraron efectos mutagénicos. Por otro lado, *Gomes* y otros⁴⁸ mostraron cómo la derivación de las tiosemicarbazonas a grupos triazoles puede resultar en compuestos biológicamente activos contra el parásito; se encontraron seis compuestos ftalimido-triazoles altamente activos, siendo uno de ellos 26 veces más selectivo que el benznidazol. *De Andrade* y otros⁴⁹ también encontraron que derivados triazoles del benznidazol, son activos contra trypomastigotes y amastigotes de *T. cruzi* en forma selectiva, en ausencia de efectos citotóxicos, mostrando el potencial terapéutico de moléculas con compuestos triazoles en su estructura. De igual forma, existen relaciones estructurales entre las tiosemicarbazonas y las tiazolidinedionas, por lo cual estas últimas pueden tener acciones antiparasitarias importantes. *De Oliveira* y otros⁵⁰ encontraron que compuestos de tiazolidinedionas con un grupo sustituto N-fenil, fueron más activos contra *T. cruzi* que el medicamento estándar usado en la actualidad (benznidazol) y lograron reducir la parasitemia en modelos murinos con formas agudas de la infección.

Otro potencial blanco terapéutico es la enzima triosafosfato isomerasa, involucrada en la vía glucolítica del parásito. *Couto* y otros²⁹ encontraron un compuesto activo contra *T. cruzi* de forma simultánea, capaz de inhibir tanto la cruzaina como la triosafosfato isomerasa.

Un mecanismo de virulencia utilizado por el parásito como mecanismo de defensa, es evitar el daño oxidativo a través de sistemas enzimáticos como lo son la superóxido dismutasa de hierro (exclusiva en el parásito) y la tripanotion reductasa.⁵¹ Por lo tanto, compuestos que interfieran con estas vías pueden ser de utilidad terapéutica al ocasionar la muerte del parásito. En un estudio realizado por *Olmo* y otros⁵¹ se lograron sintetizar un complejo poliamina, capaz de inhibir selectivamente ambas enzimas, con actividad *in vitro* e *in vivo* (tasa de curación del 50 %) contra *T. cruzi* y menor toxicidad que los medicamentos de referencia.

Los tripanosomátidos, al igual que muchos hongos, producen ergosterol y moléculas similares a este, siendo indispensables para la supervivencia de *T. cruzi*; las enzimas 14-alfa-desmetilasas (CYP51) son esenciales para este proceso. *Lepesheva* y otros⁵² encontraron que el compuesto VFV, que es (R) – N – (1 – (3,4' – difluorobifenil – 4 – il) – 2 – (1H – imidazol – 1 - il) etil) – 4 – (5 – fenil – 1,3,4 – oxadiazol – 2 – il) benzamida fue activo contra el parásito en estudios *in vitro* y de igual forma en modelos murinos se observó una curación parasitológica del 100 % sin documentación de efectos adversos.

Son muchos entonces, los potenciales blancos terapéuticos para el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, y los estudios preclínicos muestran resultados prometedores; sin embargo, es necesario que estos nuevos compuestos sean evaluados en seres humanos mediante ensayos clínicos, con el objetivo de determinar su verdadera utilidad.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Chagas constituye una enfermedad tropical desatendida de alta frecuencia en el medio latinoamericano, que genera múltiples consecuencias a largo plazo en los pacientes que la padecen. El manejo farmacológico empleado en la actualidad ha mostrado ser insuficiente desde el punto de vista de seguridad, por sus altos efectos mutagénicos y genotóxicos. De igual forma muestra únicamente

eficacia parcial en el manejo de las formas crónicas de la enfermedad. En la actualidad son muchos los compuestos que muestran propiedades prometedoras y los estudios preclínicos muestran resultados favorables acerca de su utilidad en el manejo de la enfermedad; sin embargo, es necesario que más recursos humanos, científicos y económicos sean destinados a investigaciones en este aspecto, con el objetivo de estudiar estos compuestos en humanos a través de ensayos clínicos y así determinar su utilidad en la práctica clínica diaria.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz-Pacheco G, Esteva L, Vargas C. Control measures for Chagas disease. *Math Biosci.* 2012;237:49-60.
2. Rawlings E, Sethi A. Chagas disease: Coming to a place near you. *Dermatol Clin.* 2011;29:53-62.
3. Ogindo CO, Khraiwesh MH, George M Jr, Brandy Y, Brandy N, Gugssa A, et al. Novel drug design for Chagas disease via targeting *Trypanosoma cruzi* tubulin: Homology modeling and binding pocket prediction on *Trypanosoma cruzi* tubulin polymerization inhibition by naphthoquinone derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(16):3849-55.
4. Hernández C, Cucunuba Z, Parra E, Toro G, Zambrano P, Ramirez JD. Chagas disease (*Trypanosoma cruzi*) and HIV co-infection in Colombia. *Int J Infect Dis.* 2014;26:146-8.
5. Healy C, Viles-Gonzalez JF, Saenz LC, Soto M, Ramirez JD, d'Avila A. Arrhythmias in chagasic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7:251-68.
6. Gulin JE, Rocco DM, García-Bournissen F. Quality of Reporting and Adherence to Arrive Guidelines in Animal Studies for Chagas Disease Preclinical Drug Research: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(11):e0004194.
7. Morrot A, Villar SR, González FB, Pérez AR. Evasion and Immuno-Endocrine Regulation in Parasite Infection: Two Sides of the Same Coin in Chagas Disease? *Front Microbiol.* 2016;7:704.
8. Angheben A, Boix L, Buonfrate D, Gobbi F, Bisoffi Z, Pupella S, et al. Chagas disease and transfusion medicine: a perspective from non-endemic countries. *Blood Transfus.* 2015;13(4):540-50.
9. Bermudez J, Davies C, Simonazzi A, Real JP, Palma S. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. *Acta Trop.* 2016;156:1-16.
10. Perez CJ, Lymbery AJ, Thompson RCA. Chagas disease: the challenge of polyparasitism? *Trends Parasitol.* 2014;30(4):176-82.

11. Houweling TAJ, Karim-Kos HE, Kulik MC, Stolk WA, Haagsma JA, Lenk EJ, et al. Socioeconomic Inequalities in Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004546.
12. Varela J, Serna E, Torres S, Yaluff G, de Bilbao NI, Miño P, et al. *In vivo* anti-*Trypanosoma cruzi* activity of hydro-ethanolic extract and isolated active principles from *Aristeguietia glutinosa* and mechanism of action studies. *Molecules*. 2014;19(6):8488-502.
13. Buschini A, Ferrarini L, Franzoni S, Galati S, Lazzaretti M, Mussi F, et al. Genotoxicity reevaluation of three commercial nitroheterocyclic drugs: nifurtimox, benznidazole, and metronidazole. *J Parasitol Res*. 2009;(2009):ID463575. doi:10.1155/2009/463575
14. Machado-Silva A, Goncalves P, Grazielle-Solva V, Ramos F, de Figueiredo E, Ribeiro SM, et al. How *Trypanosoma cruzi* deals with oxidative stress: Antioxidant defence and DNA repair pathways. *Mutat Res*. 2016;767:8-22.
15. Berthier D, Brenière SF, Bras-Gonçalves R, Lemesre JL, Jamonneau V, Solano P, et al. Tolerance to Trypanosomatids: A Threat, or a Key for Disease Elimination? *Trends Parasitol*. 2016;32(2):157-68.
16. Watanabe Costa R, da Silveira JF, Bahia D. Interactions between *Trypanosoma cruzi* Secreted Proteins and Host Cell Signaling Pathways. *Front Microbiol*. 2016;7:388.
17. Curtis-Robles R, Lewis BC, Hamer SA. High *Trypanosoma cruzi* infection prevalence associated with minimal cardiac pathology among wild carnivores in central Texas. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 2016;5(2):117-23.
18. Cruz-Pacheco G, Esteva L, Vargas C. Control measures for Chagas disease. *Math Biosci*. 2012;237:49-60.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 3: Infectious Diseases Related to Travel. Trypanosomiasis, American (Chagas Disease). [cited 2016 Dec 16]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/trypanosomiasis-american-chagas-disease>
20. Roca Saumell C, Soriano-Arandes A, Solsona Díaz L, Gascón Brustenga J; Grupo de consenso Chagas-APS. Consensus document for the detection and management of Chagas disease in primary health care in a non-endemic areas. *Aten Primaria*. 2015;47(5):308-17.
21. Carabarin-Lima A, González-Vázquez MC, Rodríguez-Morales O, Baylón-Pacheco L, Rosales-Encina JL, Reyes-López PA, et al. Chagas disease (American trypanosomiasis) in Mexico: an update. *Acta Trop*. 2013;127(2):126-35.
22. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
23. Chatelain E. Chagas disease drug discovery: toward a new era. *J Biomol Screen*. 2015;20(1):22-35.

24. Bianchi F, Cucunubá Z, Guhl F, González NL, Freilij H, Nicholls RS, et al. Follow-up of an asymptomatic Chagas disease population of children after treatment with nifurtimox (Lampit) in a sylvatic endemic transmission area of Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(2):e0003465.
25. Belaunzarán ML. Chagas disease: Globalization and new hope for its cure. *Rev Argent Microbiol*. 2015;47(2):85-7.
26. Ventura-Garcia L, Roura M, Pell C, Posada E, Gascón J, et al. Socio-cultural aspects of Chagas disease: a systematic review of qualitative research. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2410.
27. Mello FV, Carvalho AS, Bastos MM, Boechat N, Aiub CA, Felzenszwalb I. Evaluation of genotoxic effects of new molecules with possible trypanocidal activity for Chagas disease treatment. *Scientific World J*. 2013. ID 287319.
28. Poli P, Aline de Mello M, Buschini A, Mortara RA, Northfleet de Albuquerque C, da Silva S, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of megazol, an anti-Chagas' disease drug, assessed by different short-term tests. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(11):1617-27.
29. Couto M, Sánchez C, Dávila B, Machín V, Varela J, Álvarez G, et al. 3-H-[1,2] Dithiole as a New Anti-*Trypanosoma cruzi* Chemotype: Biological and Mechanism of Action Studies. *Molecules*. 2015;20(8):14595-610.
30. Patterson S, Wyllie S. Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects. *Trends Parasitol*. 2014;30(6):289-98.
31. Blau L, Menegon RF, Trossini GH, Molino JV, Vital DG, Cicarelli RM, et al. Design, synthesis and biological evaluation of new aryl thiosemicarbazone as antichagasic candidates. *Eur J Med Chem*. 2013;67:142-51.
32. Buschini A, Giordani F, de Albuquerque CN, Pellacani C, Pelosi G, Rossi C, et al. Trypanocidal nitroimidazole derivatives: relationships among chemical structure and genotoxic activity. *Biochem Pharmacol*. 2007;73(10):1537-47.
33. Kaneshima EN, Castro-Prado MA. Benznidazole-induced genotoxicity in diploid cells of *Aspergillus nidulans*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(3):325-9.
34. Boechat N, Carvalho AS, Salomão K, Castro SL, Araujo-Lima CF, Mello FV, et al. Studies of genotoxicity and mutagenicity of nitroimidazoles: demystifying this critical relationship with the nitro group. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):492-9.
35. Resende FA, Barbosa LC, Tavares DC, de Camargo MS, de Souza Rezende KC, e Silva ML, et al. Mutagenicity and antimutagenicity of (-)-hinokinin a trypanosomicidal compound measured by *Salmonella* microsome and comet assays. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:203.
36. Hamedt AL, Ortiz IC, García-Huertas PA, Sáenz J, de Araujo AC, De Mattos JC, et al. Cytotoxic, mutagenic and genotoxic evaluation of crude extracts and fractions from *Piper jericense* with trypanocidal action. *Acta Trop*. 2014;131:92-7.

37. Saraiva J, Vega C, Rolon M, da Silva R, Silva MLA, Donate PM, Bastos JK, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of lignan lactones derivatives against *Trypanosoma cruzi*. Parasitol Res. 2007;100:791-5. □
38. Souza VA, da Silva R, Pereira AC, Royo VDA, Saraiva J, Montanheiro M, et al. Trypanocidal activity of (-)-cubebin derivatives against free amastigote forms of *Trypanosoma cruzi*. Bioorg Med Chem. 2005;15:303-7. □
39. Paulino M, Iribarne F, Dubin M, Aguilera-Morales S, Tapia O, Stoppani AO. The chemotherapy of Chagas' disease: an overview. Mini Rev Med Chem. 2005;5:499-519.
40. Dayany da Silva AM, Freitas VP, Conserva GA, Alexandre TR, Purisco SU, Tempone AG, et al. Bioactivity-guided isolation of laevicarpin, an antitrypanosomal and anticryptococcal lactam from Piper laevicarpu (Piperaceae). Fitoterapia. 2016;111:24-8.
41. Meira CS, Guimarães ET, Dos Santos JA, Moreira DR, Nogueira RC, Tomassini TC, et al. *In vitro* and *in vivo* antiparasitic activity of *Physalis angulata* L. concentrated ethanolic extract against *Trypanosoma cruzi*. Phytomedicine. 2015;22(11):969-74.
42. Pirttimaa M, Nasereddin A, Kopelyanskiy D, Kaiser M, Yli-Kauhaluoma J, Oksman-Caldentey KM, et al. Abietane-Type Diterpenoid Amides with Highly Potent and Selective Activity against *Leishmania donovani* and *Trypanosoma cruzi*. J Nat Prod. 2016;79(2):362-8.
43. Ferreira ME, Cebrián-Torrejón G, Corrales AS, Vera de Bilbao N, Rolón M, Gomez CV, et al. Zanthoxylum chiloperone leaves extract: first sustainable Chagas disease treatment. J Ethnopharmacol. 2011 Feb 16;133(3):986-93.
44. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A. The use of posaconazole in Chagas disease. Curr Opin Infect Dis. 2015;28:397-407.
45. Figueiredo L, Santana I, Marcos P, Crepalde G, Lana M, Martins C, et al. Effects of Ravuconazole Treatment on Parasite Load and Immune Response in Dogs Experimentally Infected with *Trypanosoma cruzi*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(7):2979-86.
46. Rodrigues V, da Silva D, Souza KC, Roberto W, Saraiva J, Kenupp J, et al. Evaluation of the *in vivo* therapeutic properties of (-)-cubebin and (-)-hinokinin against *Trypanosoma cruzi*. Exp Parasitol. 2013;133:442-6.
47. Santa C, Teixeira E, Andrade J, Magalhaes DR, Campos R, Coelho T, et al. *In vitro* and *in vivo* antiparasitic activity of *Physalis angulata* L. concentrated ethanolic extract against *Trypanosoma cruzi*. Phytomedicine. 2015;22:969-74.
48. Gomes PA, Oliveira AR, Cardoso MV, Santiago E de F, Barbosa M de O, de Siqueira LR, et al. Phthalimido-thiazoles as building blocks and their effects on the growth and morphology of *Trypanosoma cruzi*. Eur J Med Chem. 2016;111:46-57.
49. De Andrade P, Galo OA, Carvalho MR, Lopes CD, Carneiro ZA, Sesti-Costa R, et al. 1,2,3-Triazole-based analogue of benznidazole displays remarkable activity against *Trypanosoma cruzi*. Bioorg Med Chem. 2015;23(21):6815-26.

50. De Oliveira Filho GB, de Oliveira Cardoso MV, Espíndola JW, Ferreira LF, de Simone CA, Ferreira RS, et al. Structural design, synthesis and pharmacological evaluation of 4-thiazolidinones against *Trypanosoma cruzi*. Bioorg Med Chem. 2015;23(23):7478-86.

51. Olmo F, Cussó O, Marín C, Rosales MJ, Urbanová K, Krauth-Siegel RL, et al. *In vitro* and *in vivo* identification of tetradentated polyamine complexes as highly efficient metallodrugs against *Trypanosoma cruzi*. Exp Parasitol. 2016;164:20-30.

52. Lepesheva GI, Hargrove TY, Rachakonda G, Wawrzak Z, Pomel S, Cojean S, et al. VFV as a New Effective CYP51 Structure-Derived Drug Candidate for Chagas Disease and Visceral Leishmaniasis. J Infect Dis. 2015;212(9):1439-48.

Recibido: 12 de julio de 2016.
Aceptado: 17 de julio de 2017.

Camilo Ruiz Mejía. Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Correo electrónico: camilo_ruiz_1295@hotmail.com