

Ciencia aplicada

Enfermedad de Chagas, alternativas emergentes para la búsqueda de tratamientos tripanocidas

Chagas disease, emerging alternatives for the search for trypanocidal treatments

“

Palabras clave:

Enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, Tratamiento, Productos naturales, Reposicionamiento de fármacos.

Keywords:

Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, Treatment, Natural products, Drug repurposing.

Daniel Andrés Pardo Rodríguez^{1, 2, 3}

Jorge Eliecer Robles Camargo²

Claudia Liliana Cuervo Patiño³

¹ Grupo de Enfermedades Infecciosas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: danielpardo@javeriana.edu.co

² Grupo de Fitoquímica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

³ Grupo de Productos Naturales, Universidad del Tolima, Tolima, Colombia.

Resumen

Trypanosoma *cruzi* es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, también conocida como tripanosomiasis americana, enfermedad que hace parte del grupo de enfermedades tropicales desatendidas. El tratamiento de la infección se basa únicamente en dos fármacos: Nifurtimox y Benznidazol. Ambos fármacos son controvertidos debido a que presentan varios problemas asociados a la toxicidad del medicamento, al tiempo de tratamiento y a la presencia de aislados con diferente grado de susceptibilidad, entre otras, por lo que se precisa de nuevas alternativas para el tratamiento de la ECh. Aproximaciones como el uso de productos naturales etnobotánicos y el reposicionamiento de fármacos ya existentes, pueden ser fuente de nuevas alternativas para el desarrollo a futuro de tratamientos que sean inocuos y efectivos. Esta revisión proporciona las principales características de la enfermedad de Chagas. Adicionalmente, presenta dos aproximaciones metodológicas para la búsqueda de nuevos compuestos tripanocidas.

Introducción

La enfermedad de Chagas (ECh), parasitosis causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, es endémica de 21 países de América Latina y se estima que cerca de 8 millones de personas se encuentran crónicamente infectadas a nivel mundial (Rassi *et al.*, 2010; WHO, 2015). Durante muchos años, la ECh solo se conocía en América Latina, hasta que la movilidad de la población la llevó a expandirse a otros países no endémicos, convirtiéndola en un problema de salud pública de importancia global (Pérez-Molina y Molina, 2017; Rassi *et al.*, 2010). En Colombia, se estima que 436.000 personas están infectadas con el parásito y cerca del 11% de la población

La enfermedad de Chagas, parasitosis causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, es endémica de 21 países de América Latina y se estima que cerca de 8 millones de personas se encuentran infectadas a nivel mundial.

se encuentra en riesgo de adquirir la infección (Rassi *et al.*, 2010; WHO, 2015). Este panorama se agrava cuando se tiene en cuenta que no existen vacunas, como tampoco un tratamiento adecuado para las diferentes fases de la enfermedad, a esto se suman los costos de tratamiento de los pacientes crónicos sintomáticos, los cuales para Colombia oscilan en alrededor de 175 millones de dólares (al 2017) y que el costo de la fumigación con insecticidas para controlar los vectores se acerca a los 5 millones de dólares al año (WHO, 2015).

Para el tratamiento de la ECh, existen dos fármacos actualmente disponibles en el mercado: el Benznidazol (BNZ, LAFEPE-Brazil) y el Nifurtimox (NFX, Bayer AG)(Dias *et al.*, 2014; Patterson y Wyllie, 2014). El tratamiento, ya sea con Benznidazol o con Nifurtimox, pretende abordar la eliminación del parásito en las personas infectadas, reduciendo la probabilidad de patologías cardíacas, digestivas y mixtas; así como detener la cadena de transmisión de *T. cruzi* y aumentar el número de personas capaces de actuar como donantes de órganos y sangre (Marín *et al.*, 2011). No obstante, la dificultad en el desarrollo de ensayos clínicos durante la fase crónica de la infección ha hecho difícil conocer la efec-

tividad del tratamiento durante esta fase (Urbina, 2010; 2015). Adicionalmente, el tratamiento presenta varios problemas asociados a una alta toxicidad, a efectos secundarios y a un tiempo de tratamiento prolongado (Bern, 2015; Manne-Goehler *et al.*, 2016), así como a la presencia de aislados de *T. cruzi* con diferente grado de susceptibilidad a estos compuestos (Castro *et al.*, 2006; Mejía-Jaramillo *et al.*, 2012). Sumado a esto, se ha encontrado que *T. cruzi* tiene la capacidad de entrar en un estado de dormancia que le permite resistir al estrés farmacológico inducido por BNZ (Sánchez-Valdéz *et al.*, 2018). Por lo anterior, es necesario desarrollar nuevas alternativas que mejoren las terapias actualmente usadas para el tratamiento de la infección por *T. cruzi*.

Todos estos factores han motivado la búsqueda de nuevas sustancias con capacidades tripanocidas. En este sentido, acercamientos como los estudios de productos naturales y el reposicionamiento de fármacos, permiten la selección de extractos, fracciones o compuestos de origen natural o sintético, los cuales en un futuro pueden ser fuente de fármacos para el tratamiento de la infección por *T. cruzi*, contribuyendo al mejoramiento de la calidad de vida de las personas infectadas.

Generalidades de la enfermedad de Chagas

La ECh es endémica de 21 países de América Latina y según las estimaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud, hasta el año 2010 unas 5.742.167 personas se encontraban infectadas con *T. cruzi*, de las cuales el 62,4% (3.581.423 personas) eran de países de la Iniciativa del Cono Sur (Argentina, Brasil y México). Para la Región Andina, 958.453 personas se encontraban infectadas, 45,7% de ellas (437.960) eran de Colombia (Lidani *et al.*,

2019; Rassi *et al.*, 2010; WHO, 2021). Durante muchos años, la ECh solo se conocía en América Latina hasta que la movilización de la población fue expandiéndola a otros países no endémicos en diferentes continentes, convirtiéndola en un problema de salud pública de importancia global (Lidani *et al.*, 2019; Pérez-Molina y Molina, 2018; Rassi *et al.*, 2010).

Agente etiológico de la enfermedad de Chagas

T. cruzi es un parásito protozoo perteneciente al súper reino Eucariota, filo *Sarcomastigophora*, orden Cinetoplástida, familia *Trypanosomatidae*, genero *Trypanosoma* que se caracteriza por organizar su ADN mitocondrial en un organelo conocido como cinetoplasto (Pérez-Molina y Molina, 2017; Rassi *et al.*, 2012).

Ciclo de vida de *T. cruzi*

T. cruzi es un parasito digenético que transita durante su ciclo de vida entre dos organismos filogenéticamente distantes: un triatomino que actúa como vector y un mamífero que actúa como hospedero (Bonney *et al.*, 2019; Rassi *et al.*, 2012). El ciclo de vida comienza cuando el vector triatomino se alimenta de sangre de un mamífero infectado con el parásito. En el intestino medio del vector, los tripomastigotes (estadio infectivo) se transforman ingeridos en epimastigotes, forma replicativa en el vector. Posteriormente, los epimastigotes migran hacia el intestino grueso y se diferencian en tripomastigotes metacíclicos (forma infecciosa), que se excretan con las heces del vector cuando este ingiere sangre. Los tripomastigotes metacíclicos pueden entrar a través de la misma picadura del insecto, heridas cercanas o a través de una membrana mucosa

El parásito se transmite en áreas endémicas por varias especies de insectos triatomíneos pertenecientes a los géneros: *Triatoma*, *Panstrongylus* y *Rhodnius*.

del hospedero mamífero e invadir diferentes tipos de células nucleadas; una vez en el citoplasma celular, los tripomastigotes se diferencian en amastigotes, forma replicativa en el hospedero mamífero. Los amastigotes se replican en ciclos de 12 horas durante 4 a 5 días, al final de este periodo se transforman en tripomastigotes que, tras el rompimiento de la célula hospedadora, quedan libres para invadir nuevas células e iniciar nuevos ciclos de replicación. De esta manera, los tripomastigotes circulantes quedan disponibles para que nuevos triatomíneos los ingieran al alimentarse de un hospedero infectado (Bern, 2015; Bonney *et al.*, 2019; Rassi *et al.*, 2010).

Mecanismos de transmisión, fases y manifestaciones clínicas de la infección

El parásito se transmite en áreas endémicas por varias especies de insectos triatomíneos pertenecientes a los géneros: *Triatoma*, *Panstrongylus* y *Rhodnius*, conocidos en Colombia como pitos o chinches (Rassi *et al.*, 2010; 2012). Los tres géneros están ampliamente distribuidos en América Latina, desde México hasta Argentina y Chile, y habitan tanto en zonas boscosas como en áreas más secas.

Además de la transmisión vectorial, *T. cruzi* se puede transmitir a través de transfusiones sanguíneas, de madre a hijo (transparentaría), trasplantes de órganos o transfusiones de sangre, y por vía oral debido al consumo de agua o alimentos contaminados con el parásito. Estas rutas tienen un papel importante en los países no endémicos y una importancia creciente en las áreas endémicas (Pérez-Molina y Molina, 2017). La ECh cursa con dos fases clínicas (Figura 1), las cuales se describen a continuación:

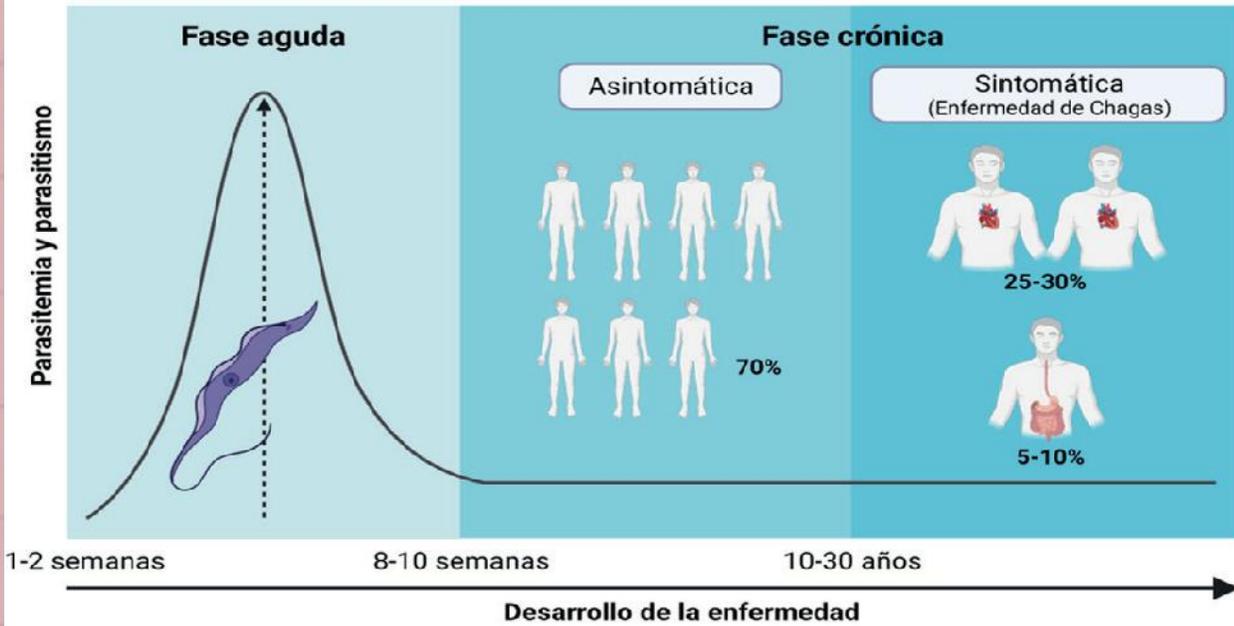
Fase aguda

La infección en esta fase es tan solo diagnosticada en el 1 al 2% de los pacientes debido a la sintomatología inespecífica que presenta. Esta fase se caracteriza por una alta parasitemia (Rassi *et al.*, 2012; WHO, 2015) y síntomas generalmente moderados como: fiebre, hepatoesplenomegalia, edema generalizado y en algunas ocasiones algunos signos característicos como el chagoma, una lesión inflamatoria en el sitio de entrada del parásito o la inflamación a nivel de la conjuntiva conocida como el signo de Romaña (Pérez-Molina y Molina, 2017; Rassi *et al.*, 2010).

Fase crónica

Los individuos que superan la fase aguda resuelven los síntomas espontáneamente e ingresan en la fase crónica de la infección. Esta fase puede presentarse de dos formas: (i) Una fase asintomática o indeterminada (60 al 70% de los individuos) que suele durar toda la vida del paciente; (ii) un estimado del 10 al 30% de los pacientes ingresan a una fase sintomática en la cual pueden desarrollar una forma cardíaca (cardiomiopatías), una forma digestiva (megacolon y/o megaesófago) o formas mixtas (cardíacas y digestivas) (Bern, 2015; Shikanai-Yasuda y Carvalho, 2012).

Figura 1. Fases clínicas de la enfermedad de Chagas.



Fuente: Modificado de Bonney *et al.* (2019).

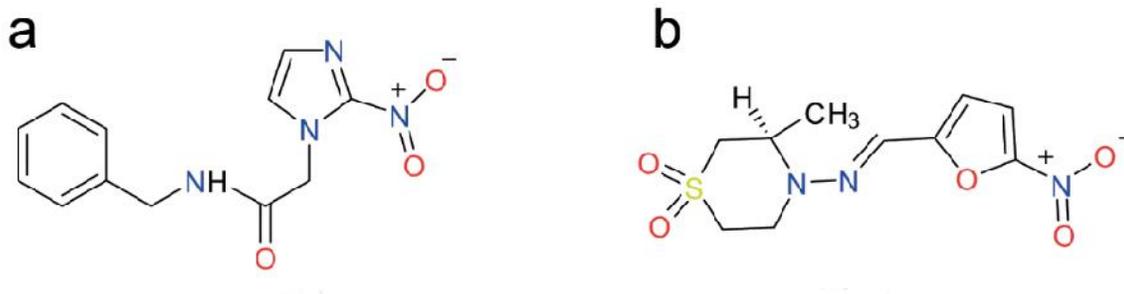
Tratamientos de la enfermedad

En la actualidad no existen vacunas para prevenir la infección por *T. cruzi* (Bustamante & Tarleton, 2014). El tratamiento actual se basa en dos fármacos tripanocidas: Benznidazol (Figura 2a) y Nifurtimox (Figura 2b). Sin embargo, el Benznidazol es considerado el tratamiento de elección debido a su mejor penetración en el tejido, mejor tolerabilidad y mayor eficacia (Ribeiro *et al.*, 2012). Ambos fármacos son eficaces para en el tratamiento durante la fase aguda y la forma congénita de la infección por *T. cruzi* (Bern, 2015; Rassi *et al.*, 2010). No obstante, la dificultad en el desarrollo de ensayos clínicos durante la fase crónica de la infección ha hecho difícil conocer la efectividad del tratamiento durante esta fase (Rodríguez *et al.*, 2016; Urbina, 2010; 2015). Además, el tratamiento presenta varios problemas asociados

a la toxicidad del medicamento, los efectos secundarios, el tiempo de tratamiento (Bern *et al.*, 2007; Lopera Valle *et al.*, 2013), la baja adherencia de los pacientes al tratamiento, la reducida disponibilidad de medicamentos en los países donde la enfermedad es endémica (Burki, 2011), y la presencia de aislados con diferente grado de susceptibilidad a los fármacos (Castro *et al.*, 2006; Mejía-Jaramillo *et al.*, 2012). Como consecuencia, solo hasta el año 2017 el Benznidazol fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos como tratamiento para la ECh.

Al momento no es claro el mecanismo de acción de los tratamientos, sin embargo, se conoce que el Nifurtimox y el Benznidazol se comportan como pro fármacos, por lo que deben ser bioactivados para que cumplan con su función tripanocida. El Nifurtimox y el Benznidazol son reducidos inicialmente por la enzima Nitroreductasa tipo I (*ntrI*) presente en el parásito, y generan como

Figura 2. (a) Estructura química del Benznidazol. (b) Estructura química del Nifurtimox.



Fuente: Elaboración propia.

productos finales compuestos nitrogenados insaturados tóxicos de cadena abierta y dihidro-dihidroxi imidazol, respectivamente (Patterson y Wyllie, 2014). Aunque en la literatura aún no se precisa el mecanismo por el cual el compuesto nitrogenado insaturado de cadena abierta ejerce su actividad tripanocida, se cree que su actividad puede estar relacionada con uniones con grupos tiol proteicos (Patterson y Wyllie, 2014), mientras que, el producto de reducción del Benznidazol (dihidro-dihidroxi imidazol) ha mostrado unión covalente con tioles de bajo peso molecular y con tioles proteicos, en especial con intermediarios de la ruta del glutatión, razón por la cual su actividad biológica parece ser producida por la inhibición proteica en especial de proteínas ricas en cisteína (Trochine *et al.*, 2014).

Productos naturales

Los productos naturales, definidos como compuestos o mezclas de compuestos producidos por organismos mediante metabolismo primario o secundario, constituyen una fuente invaluable de moléculas bioactivas (Ndjonka *et al.*, 2013; Ogungbe y Setzer, 2016). La búsqueda de compuestos naturales se lleva a cabo desde diversas aproximaciones entre

las que se encuentran búsquedas aleatorias, etnobotánicas, biodirigidas, entre otras. Particularmente, la etnobotánica ha sido utilizada a lo largo del tiempo en el tratamiento de múltiples alteraciones orgánicas y, recientemente, como punto de partida para proponer nuevos productos naturales con bioactividades específicas. Entre las investigaciones más representativas que seleccionan las especies a evaluar a partir de criterios etnobotánicos, se encuentra la llevada a cabo por De Mesquita *et al.* (2005), en la cual se evaluó la capacidad leishmanicida y tripanocida de 30 plantas usadas culturalmente en Brasil. Esta investigación evidenció que los extractos hexánicos provenientes del tallo de la especie *Casearia sylvestris* presentaban las mayores actividades frente a *Leishmania donovani* y *Trypanosoma cruzi* con concentraciones inhibitorias 50 (CI₅₀) de 0,4 µg/mL y 0,2 µg/mL, respectivamente (De Mesquita *et al.*, 2005).

Las investigaciones de este tipo usando plantas colombianas son escasas, el referente nacional es la investigación realizada por Valencia y colaboradores en el 2011, en la cual se evaluó *in vitro* el potencial tripanocida, contra los tres estadios de vida de *T. cruzi* (epimastigotes, tripomastigotes, amastigotes) y la citotoxicidad, de extractos obtenidos de 23 plantas colombianas, encontrando actividad tripano-

cida en 13 de las especies vegetales evaluadas, de las cuales el extracto hexano obtenido de hojas de *Hieronyma antioquensis* presentó la actividad más promisoriosa CI_{50} de 3,125, 11,48 y 2,85 $\mu\text{g/mL}$ frente a epimastigotes, tripomastigotes y amastigotes, respectivamente (Valencia *et al.*, 2011).

Los compuestos aislados de vegetales en los que se han reportado actividades tripanocidas son diversos, algunos de ellos son: Duguetina, alcaloide aislado de *Duguetia furfurácea*, el cual inhibió el estadio tripomastigote de *T. cruzi* a una CI_{50} de 9,32 μM . Psilostaquina (Psi) y Psilostaquina C (PsiC), sesquiterpenlactonas aisladas de *Ambrosia tenuifolia* y *Ambrosia scabra*, respectivamente, tuvieron un efecto inhibitorio en el que la interacción con la hemina parece ser uno de los mecanismos de acción de Psi, mientras que PsiC parece inhibir la síntesis de esteroides (Sülsen *et al.*, 2016). Otras sesquiterpenlactonas como enhidrina y uvedalina mostraron una actividad significativa inhibiendo el estadio amastigote con valores de CI_{50} de 5,17 μM , 3,34 μM e índices de selectividad de 9,14 y 16,3 respectivamente (Frank *et al.*, 2013). Algunos flavonoides como la 5-desmetilsinensetina (Beer *et al.*, 2016), astragalina, y astragalina heptaacetato (Marín *et al.*, 2011) han presentado inhibiciones en el estadio amastigote, particularmente los dos últimos flavonoides mencionados fueron activos y selectivos *in vitro* e *in vivo* y su mecanismo de acción parece estar relacionado al daño mitocondrial del parásito (Marín *et al.*, 2011).

Reposicionamiento de fármacos

El reposicionamiento de fármacos, también conocido como fármacos de segundo uso, se define como la reorientación de los medicamentos para su uso clínico en nuevas indicaciones terapéuticas (Nosengo, 2016),

El reposicionamiento de fármacos, también conocido como fármacos de segundo uso, se define como la reorientación de los medicamentos para su uso clínico en nuevas indicaciones terapéuticas.

lo que permite un cambio complementario al modelo tradicional de descubrimiento de medicamentos. Este reposicionamiento de fármacos puede contribuir con la investigación de un gran número de blancos enzimáticos e inhibidores en un menor tiempo, reduciendo a su vez gastos económicos derivados de estudios experimentales extensivos (Lionta *et al.*, 2014; Willett, 2006). Adicionalmente, el reposicionamiento aprovecha conocimientos de biodisponibilidad y perfil de seguridad de los fármacos, lo que a su vez supone una disminución de efectos adversos no deseados tras su nuevo uso terapéutico (Pushpakom *et al.*, 2019).

En el pasado, se han reposicionado diversos fármacos como nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la infección causada por *T. cruzi*; entre los más relevantes se encuentran compuestos como la anfotericina B liposomal, el ketoconazol y el fluconazol usados principalmente en el tratamiento de infecciones fúngicas ocasionadas por especies de *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* entre otras (Alrajhi *et al.*, 2002; Kessler *et al.*, 2013; Momeni *et al.*, 2003; Sundar y Jaya, 2010). Otro fármaco como la lovastatina, medicamento hipocolesterolémico usado en

humanos, también se ha descrito con capacidades tripanocidas (Kessler *et al.*, 2013), el cual, al igual que los azoles y la anfotericina B previamente mencionados, induce la muerte de los parásitos mediante la inhibición de la síntesis de esteroides fundamentales en la constitución de membranas celulares como el ergosterol (Sundar y Jaya, 2010).

Conclusiones

La enfermedad de Chagas es una problemática mundial en la que los fármacos disponibles para el tratamiento presentan dificultades en su uso. Haciendo necesaria la búsqueda constante de nuevos agentes tripanocidas. A partir de los estudios etnobotánicos, así como la implementación de fármacos de segundo uso, se pueden identificar nuevas alternativas promisorias, las cuales sean inocuas y efectivas, lo que a futuro podrá contribuir con la mejora en los tratamientos existentes.

Referencias bibliográficas

- Alrajhi, A. A., Ibrahim, E. A., De Vol, E. B., Khairat, M., Faris, R. M. y Maguire, J. H. (2002). Fluconazole for the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania major*. *New England Journal of Medicine*, 346(12), pp. 891-895. Doi: [10.1056/nejmoa011882].
- Bern, C. (2015). Chagas' Disease. *New England Journal of Medicine*, 373(5), pp. 456-466. Doi: [10.1056/NEJMra1410150].
- Bern, C., Montgomery, S. P., Herwaldt, B. L., Marin-neto, J. A., Maguire, J. H., Acquatella, H., Morillo, C., Gilman, R. H., Reyes, P. A. y Salvatella, R. (2007). Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States a Systematic Review. *Clinical Review*, 298(18), pp. 2171-2181. Recuperado de: [https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/605091].
- Bonney, K. M., Luthringer, D. J., Kim, S. A., Garg, N. J. y Engman, D. M. (2019). Pathology and pathogenesis of Chagas heart disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 14, pp. 421-447.
- Burki, T. (2011). Production of drugs for Chagas disease predicted to fall short. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(12), pp. 901-902. Doi: [10.1016/S1473-3099(11)70327-9].
- Bustamante, J. M. y Tarleton, R. L. (2014). Potential new clinical therapies for Chagas disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 7(3), pp. 317-325. Doi: [10.1586/17512433.2014.909282].
- Castro, J. A., de Mecca, M. M. y Bartel, L. C. (2006). Toxic Side Effects of Drugs Used to Treat Chagas' Disease (American Trypanosomiasis). *Human & Experimental Toxicology*, 25(8), pp. 471-479. Doi: [10.1191/0960327106het6530a].
- De Mesquita, M. L., Desrivot, J., Bories, C., Fournet, A., De Paula, J. E., Grellier, P. y Espindola, L. S. (2005). Antileishmanial and trypanocidal activity of Brazilian Cerrado plants. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 100(7), pp. 783-787. Doi: [10.1590/S0074-02762005000700019].
- Dias, J. C. P., Coura, J. R. y Yasuda, M. A. S. (2014). The present situation, challenges, and

- perspectives regarding the production and utilization of effective drugs against human Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* (Vol. 47, No. 1). Doi: [[10.1590/0037-8682-0248-2013](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0248-2013)].
- Frank, F. M., Ulloa, J., Cazorla, S. I., Maravilla, G., Malchiodi, E. L., Grau, A., Martino, V., Catalán, C. y Muschietti, L. V. (2013). Trypanocidal activity of *Smilax sonchifolius*: Identification of active sesquiterpene lactones by bioassay-guided fractionation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Doi: [[10.1155/2013/627898](https://doi.org/10.1155/2013/627898)].
- Kessler, R. L., Soares, M. J., Probst, C. M., Auré, M., Krieger, L. y Goldberg, A. C. (2013). Trypanosoma cruzi Response to Sterol Biosynthesis Inhibitors: Morphophysiological Alterations Leading to Cell Death. *PLoS ONE*, 8(1). Doi: [[10.1371/journal.pone.0055497](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055497)].
- Lidani, K. C. F., Andrade, F. A., Bavia, L., Damasceno, F. S., Beltrame, M. H., Messias-Reason, I. J. y Sandri, T. L. (2019). Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Frontiers in Public Health*, 7(July), pp. 1-13. Doi: [[10.3389/fpubh.2019.00166](https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00166)].
- Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K. y Cournia, Z. (2014). Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(16), pp. 1923-1938. Doi: [[10.2174/1568026614666140929124445](https://doi.org/10.2174/1568026614666140929124445)].
- Lopera Valle, J. S., Rojas Jiménez, S. y Mejía Ochoa, M. (2013). Actividad tripanocida de plantas latinoamericanas, una futura alternativa terapéutica para la Enfermedad de Chagas. *Rev. Ibero-Latinoam. Parasitol.*, 72(72), pp. 22-30.
- Manne-Goehler, J., Umeh, C. A., Montgomery, S. P. y Wirtz, V. J. (2016). Estimating the Burden of Chagas Disease in the United States. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(11), pp. 1-7. Doi: [[10.1371/journal.pntd.0005033](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005033)].
- Marín, C., Ramírez-Macías, I., López-Céspedes, A., Olmo, F., Villegas, N., Díaz, J. G., Rosales, M. J., Gutiérrez-Sánchez, R. y Sánchez-Moreno, M. (2011). In vitro and in vivo trypanocidal activity of flavonoids from *Delphinium staphisagria* against chagas disease. *Journal of Natural Products*, 74(4), pp. 744-750. Doi: [[10.1021/np1008043](https://doi.org/10.1021/np1008043)].
- Mejía-Jaramillo, A. M., Fernández, G. J., Montilla, M., Nicholls, R. S. y Triana-Chávez, O. (2012). Sensibilidad al benzonidazol de cepas de Trypanosoma cruzi sugiere la circulación de cepas naturalmente resistentes en Colombia. *Biomédica, Revista Del Instituto Nacional de Salud.*, 32(2), pp. 196-205. Doi: [[10.1590/S0120-41572012000300007](https://doi.org/10.1590/S0120-41572012000300007)].
- Momeni, A. Z., Aminjavaheri, M. y Omidghaemi, M. R. (2003). Treatment of cutaneous leishmaniasis with ketoconazole cream. *Journal of Dermatological Treatment*, 14(1), pp. 26-29. Doi: [[10.1080/09546630305552](https://doi.org/10.1080/09546630305552)].
- Ndjonka, D., Rapado, L. N., Silber, A. M., Liebau, E. y Wrenger, C. (2013). Natural products as a source for treating neglected parasitic diseases. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 14, Issue 2). Doi: [[10.3390/ijms14023395](https://doi.org/10.3390/ijms14023395)].
- Nosengo, N. (2016). New tricks for old drugs. *Nature*, 534(7607), pp. 314-316. Doi: [[10.1038/534314a](https://doi.org/10.1038/534314a)].
- Ogungbe, I. V. y Setzer, W. N. (2016). The Potential of Secondary Metabolites from Plants as Drugs or Leads against Proto-

- zoan Neglected Diseases-Part III: In-Silico Molecular Docking Investigations. *Molecules*, 21(10), pp. 1-48. Doi: [[10.3390/molecules21101389](https://doi.org/10.3390/molecules21101389)].
- Patterson, S. y Wyllie, S. (2014). Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: Past, present, and future prospects. *Trends in Parasitology*, 30(6), pp. 289-298. Doi: [[10.1016/j.pt.2014.04.003](https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.04.003)].
- Pérez-Molina, J. A. y Molina, I. (2017). Chagas disease. *The Lancet*, 6736(17), pp. 1-13. Doi: [[10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)].
- Pérez-Molina, J. A. y Molina, I. (2018). Chagas disease. *The Lancet*, 391(10115), pp. 82-94. Doi: [[10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)].
- Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., Doig, A., Williams, T., Latimer, J., McNamee, C., Norris, A., Sanseau, P., Cavalla, D. y Pirmohamed, M. (2019). Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 18(1), pp. 41-58. Doi: [[10.1038/nrd.2018.168](https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168)].
- Rassi, A., Rassi, A. Jr. y Marcondes de Rezende, J. (2012). American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infectious Disease Clinics of North America*, 26(2), pp. 275-291. Doi: [[10.1016/j.idc.2012.03.002](https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.03.002)].
- Rassi, A., Rassi, A. Jr. y Marin-Neto, J. A. (2010). Chagas disease. *The Lancet*, 375(9723), pp. 1388-1402. Doi: [[10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)].
- Ribeiro, A. L., Nunes, M. P., Teixeira, M. M. y Rocha, M. O. C. (2012). Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*, 9(10), pp. 576-589. Doi: [[10.1038/nrcardio.2012.109](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.109)].
- Rodríguez, J. B., Falcone, B. N. y Szajnman, S. H. (2016). Detection and treatment of *Trypanosoma cruzi*: a patent review (2011-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 26(9), pp. 993-1015. Doi: [[10.1080/13543776.2016.1209487](https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1209487)].
- Sánchez-Valdéz, F. J., Padilla, A., Wang, W., Orr, D. y Tarleton, R. L. (2018). Spontaneous dormancy protects *Trypanosoma cruzi* during extended drug exposure. *ELife*, 7, e34039. Doi: [[10.7554/eLife.34039](https://doi.org/10.7554/eLife.34039)].
- Shikanai-Yasuda, M. A. y Carvalho, N. B. (2012). Oral transmission of chagas disease. *Clinical Infectious Diseases*, 54(6), pp. 845-852. Doi: [[10.1093/cid/cir956](https://doi.org/10.1093/cid/cir956)].
- Sülsen, V. P., Puente, V., Papademetrio, D., Batlle, A., Martino, V. S., Frank, F. M. y Lombardo, M. E. (2016). Mode of action of the sesquiterpene lactones psilostachyin and psilostachyin C on *Trypanosoma cruzi*. *PLoS ONE*, 11(3), pp. 1-14. Doi: [[10.1371/journal.pone.0150526](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150526)].
- Sundar, S. y Jaya, C. (2010). Liposomal amphotericin B and leishmaniasis: Dose and response. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2(2), pp. 159-166. Doi: [[10.4103/0974-777x.62886](https://doi.org/10.4103/0974-777x.62886)].
- Trochine, A., Creek, D. J., Faral-Tello, P., Barrett, M. P. y Robello, C. (2014). Benzimidazole Biotransformation and Multiple Targets in *Trypanosoma cruzi* Revealed by Metabolomics. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(5). Doi: [[10.1371/journal.pntd.0002844](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002844)].
- Urbina, J. A. (2010). Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. *Acta Tropica*, 115(1-2), pp. 55-68. Doi: [[10.1016/j.actatropica.2009.10.023](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.10.023)].
- Urbina, J. A. (2015). Recent clinical trials for the etiological treatment of chronic chagas disease: Advances, challenges and perspectives. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 62(1), pp. 149-156. Doi: [[10.1111/jeu.12184](https://doi.org/10.1111/jeu.12184)].

- Valencia, L., Muñoz, D. L., Robledo, S. M. y Echeverri, F. (2011). Actividad tripanocida y citotóxica de extractos de plantas Colombianas. *Revista Biomédica*, 31, pp. 552-559. Doi: [[10.1590/S0120-41572011000400010](https://doi.org/10.1590/S0120-41572011000400010)].
- Willett, P. (2006). Similarity-based virtual screening using 2D fingerprints. *Drug Discovery Today*, 11(23), pp. 1046-1053. Doi: [[10.1016/j.drudis.2006.10.005](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.10.005)].
- World Health Organization. (2015). Weekly epidemiological record (WER). *Who*, 90(6), pp. 33-40. Doi: [[10.1016/j.acta-tropica.2012.04.013](https://doi.org/10.1016/j.acta-tropica.2012.04.013)].
- WHO (2021). Chagas disease (also known as American trypanosomiasis) *fact sheet*. Geneva: World Health Organization. Recuperado de: [[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))].