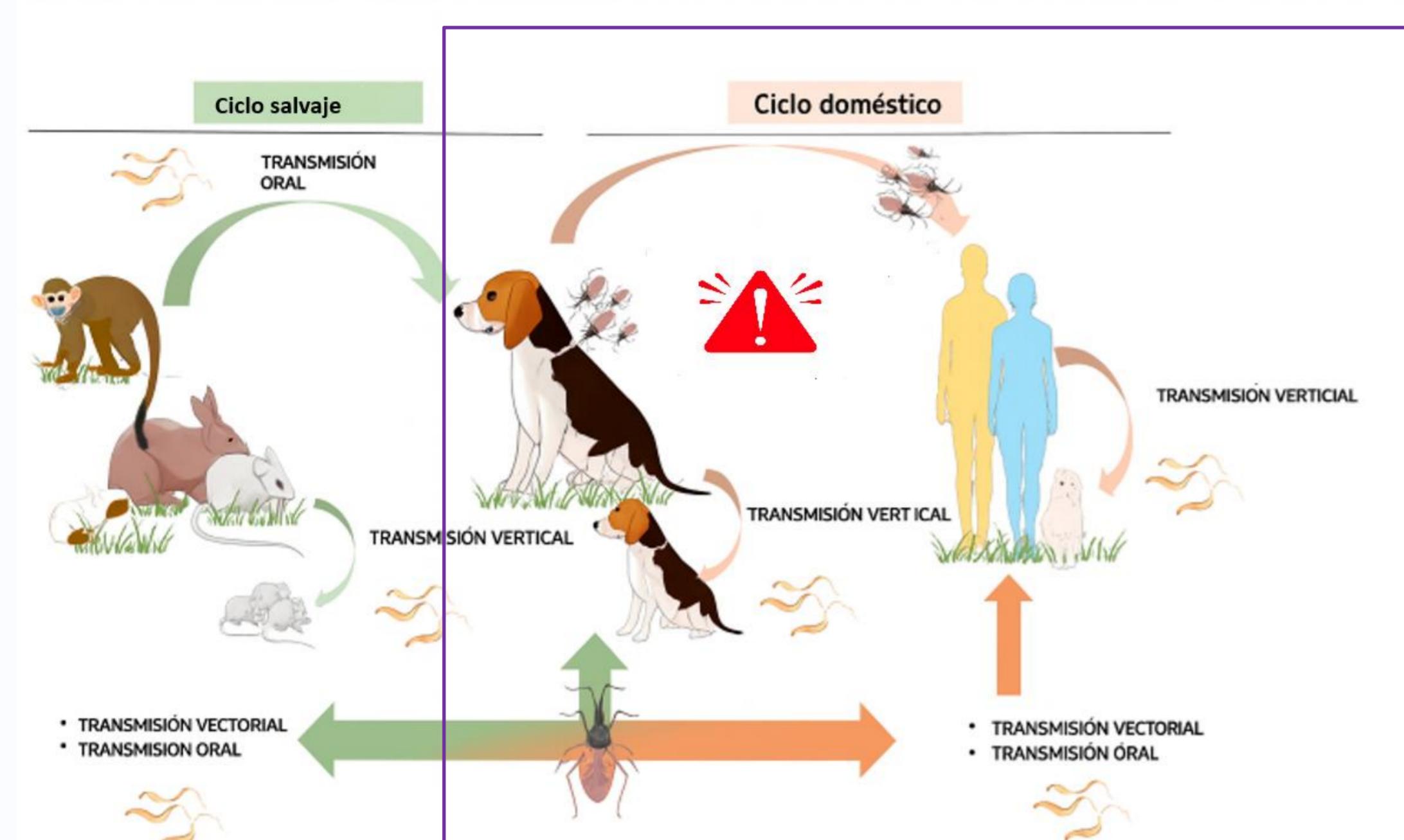


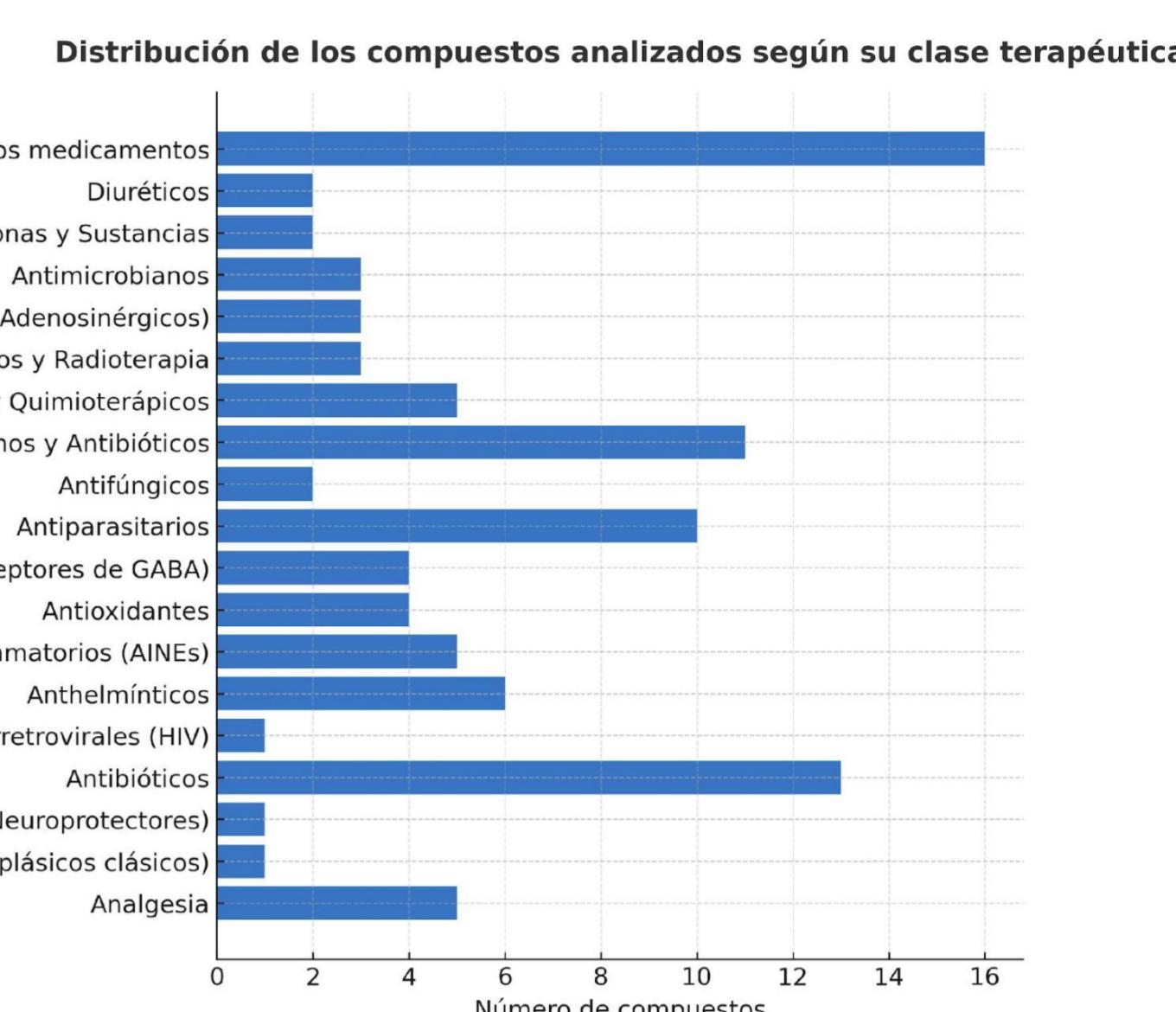
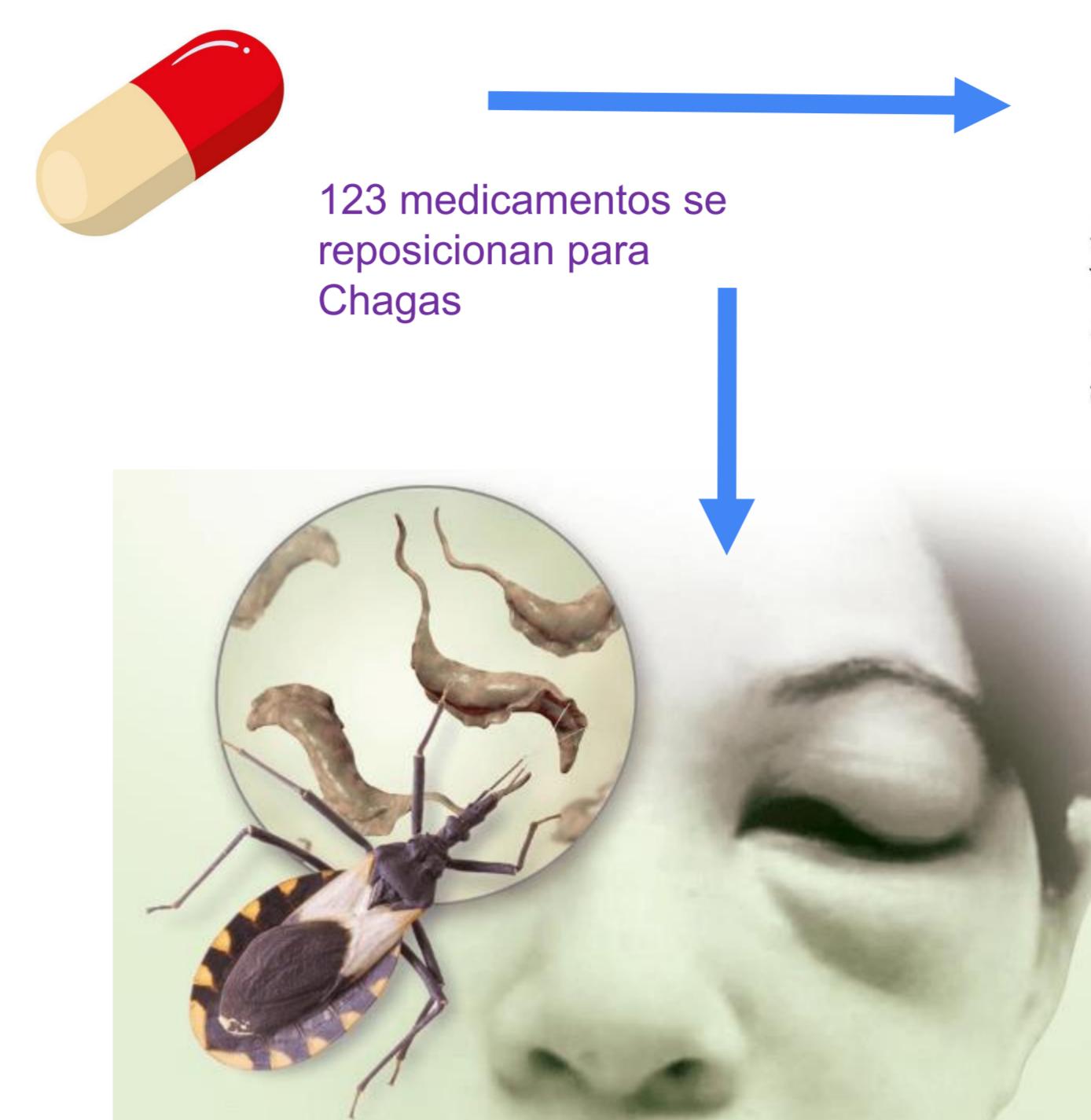
## ¿Es posible reposicionar principios activos disponibles en Uruguay en patologías humanas para el tratamiento de la Enfermedad de Chagas en animales domésticos?

Claudia Veira<sup>1,2</sup>, Hugo Cerecetto<sup>1,2</sup>, Elena Aguilera<sup>1,2,1</sup>- Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias 2-Instituto de Investigación Una Salud, Universidad de la Repùblica, Montevideo, Uruguay

eagUILERA@fcien.edu.uy



### Introducción



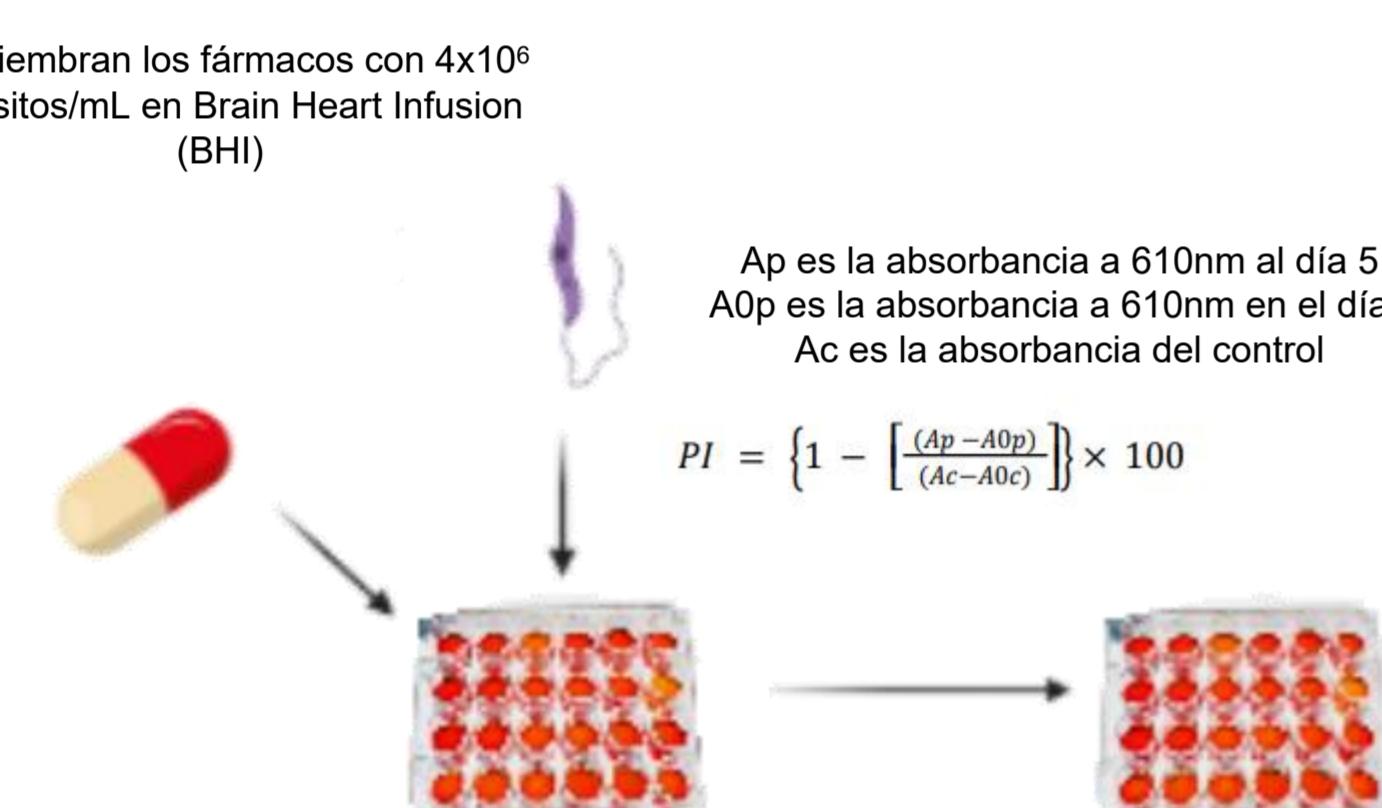
### Hipótesis

Principios activos reposicionados como agentes anti-*T. cruzi* en modelos murinos resultan una herramienta terapéutica para interrumpir la Enfermedad de Chagas (EC) en el contexto de UNA SALUD



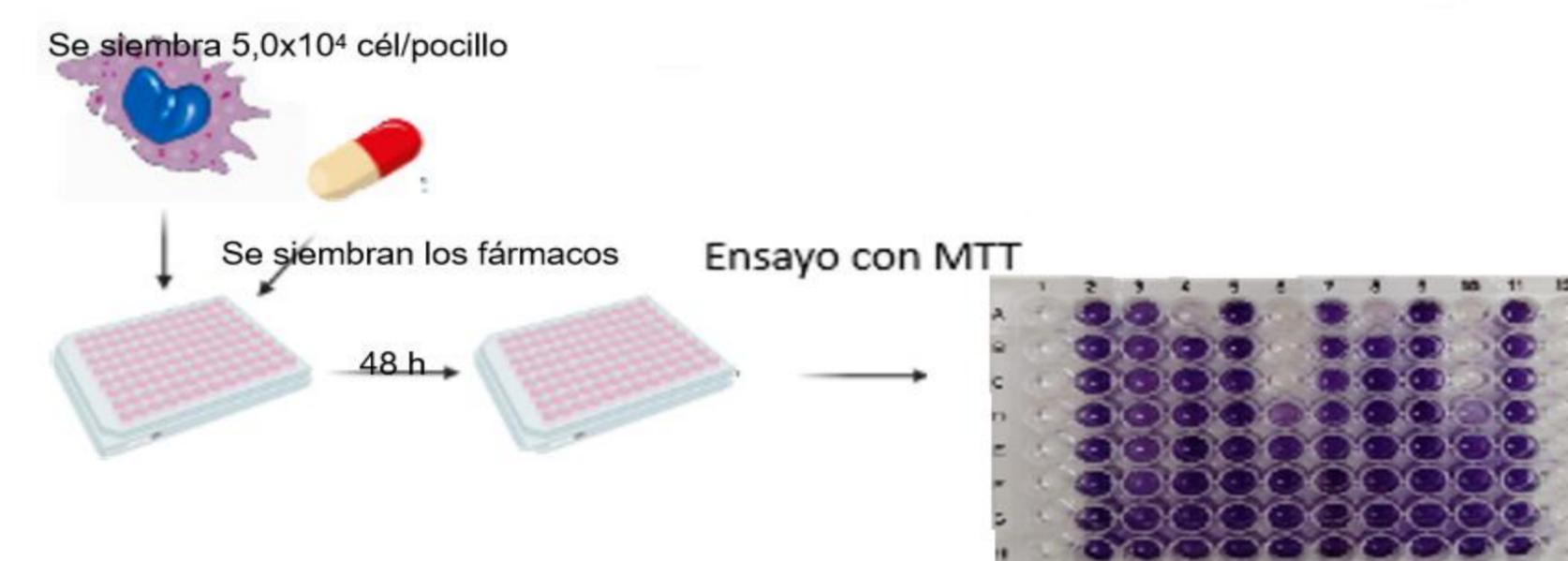
- Los animales domésticos pueden ser la clave en la falla de la interrupción del ciclo doméstico de *T. cruzi*, ya que:**
- son una fuente importante de sangre para los triatomíos
  - suelen tener alta carga parasitaria
  - presentan un control inmunitario ineficiente, por lo que mantienen la infección activa

#### Ensayo de viabilidad de la forma epimastigote de *T. cruzi*



### Estudios y resultados previos

#### Ensayo de citotoxicidad en células mamíferas J774.1



#### Modelo murino agudo de la Enfermedad de Chagas



Tabla 1. Perfil farmacológico y antiparasitario de los mejores fármacos reposicionados frente a *Trypanosoma cruzi*

Compuesto	Cl <sub>50</sub> epi de <i>T. cruzi</i> (µM)	Cl <sub>50</sub> J774.1A (µM)	IS <sup>(a)</sup>	Mecanismo de acción en mamíferos	Mecanismo de acción en <i>T. cruzi</i> <sup>(b)</sup>	Dosis administrada en monodosis en el modelo murino agudo de Chagas (mg/kg/día)	IgG anticuerpos anti <i>T. cruzi</i> al final del experimento <i>in vivo</i>	Porcentaje de sobrevida al final del tratamiento	Condiciones de venta o prescripción del fármaco	Uso previos en humanos
Naftazona	0,75	101,8	135,7	-Inhibición de la captación de Ca <sup>2+</sup> <sup>(2)</sup> -Modificación de la homeostasis del glutamato <sup>(3)</sup> - Procesos redox <sup>(4)</sup>	-Inhibición de la captación de Ca <sup>2+</sup> -Modificación de la homeostasis del glutamato - Procesos redox <sup>(4)</sup>	41	2,08	80	Venta libre, discontinuado en Uruguay pero disponible en otros países de América Latina	Insuficiencia venosa, varices y estadios prevaricosos <sup>(7)</sup>
Gabapentina	6,01	19,1	3,13	-Inhibición de la captación de Ca <sup>2+</sup> <sup>(5)</sup> -Modificación de la homeostasis del glutamato <sup>(3)</sup>	-Inhibición de la captación de Ca <sup>2+</sup> -Modificación de la homeostasis del glutamato	32,9	1,51(*)	80	Venta libre en Uruguay, comercializado por varios laboratorios bajo distintos nombres comerciales	Control de convulsiones en pacientes con epilepsia <sup>(8)</sup>
Climodin	80	64	0,8	-Acción sobre receptores de estrógeno tipo β	NE	50	1,77	60	Marca uruguaya de extracto de trébol rojo constituido por isoflavonas de venta libre	Para el tratamiento de ciertos síntomas de la menopausia <sup>(9)</sup>
Benznidazol <sup>(b)</sup>	4,96	247,3	49,86	-	Es un prófarma que es reducido por una nitroreductasa mitocondrial del parásito <sup>(11)</sup> .	55	0,83(**)	100	Venta bajo receta	Se usa para tratar la enfermedad de Chagas <sup>(10)</sup>

(a)IS= IC<sub>50</sub> J774.1A / IC<sub>50</sub> epi. (b) Valor para el control positivo (Bnz) en este ensayo. Réplicas: 6. Valor de corte: 0,29. (\*): p < 0,05; (\*\*): p < 0,01. NE: no estudiado

Tabla 2. Perfil farmacológico y antiparasitario de las mejores combinaciones frente a *Trypanosoma cruzi*

Combinación de compuestos	Dosis administrada en monodosis en el modelo murino agudo de Chagas (mg/kg)	Combinación frente a epi de <i>T. cruzi</i>	Combinación frente a J774.1A	IgG anticuerpos anti <i>T. cruzi</i> al final del experimento <i>in vivo</i>
Naftazona+ Gabapentina	41+32,9	Aditividad	Antagonismo	1,6*
Naftazona + Climodin	41+50	Aditividad	Sinergia	1,1**

### Potencial aplicación en perros

Compuesto	Dosis estimada en perros (mg/kg/día) <sup>(a),(b)</sup>	Dosis utilizada en terapia en humanos (mg/kg/día)	Antecedentes de uso en perros	Dosis utilizada en los estudios en perros sin efectos secundarios notorios
Naftazona	6,0	50	-	-
Gabapentina	4,8 ✓	35	Effects of Gabapentin on the Treatment of Behavioral Disorders in Dogs: A Retrospective Evaluation. Kirby-Madden T, Waring CT, Herron M. Animals (Basel). 2024;14(10):1462. doi: 10.3390/ani14101462	30,0 mg/kg/día
Climodin	7,3 ✓	2800 <sup>(c)</sup>	Subchronic and chronic safety studies with genistein in dogs. McClain RM, Wolz E, Davidovich A, Pfannkuch F, Bausch J. Food Chem Toxicol. 2005;43(10):1461-82. doi: 10.1016/j.fct.2005.02.017.	> 500,0 mg/kg/día
Naftazona+ Gabapentina	4,8 + 6,0	-	-	-
Naftazona+ Climodin	6,0+4,8	-	-	-

(a) Calculado a partir de los datos utilizados en el modelo murino (Tablas 1 y 2). (b) Nair, A., Morsy, M.A., Jacob, S. 2018. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and chemical phases of drug development. Drug Dev Res. 79:373-382. (c) Considerando genisteina uno de los principales flavonoides presentes en Climodin.

### Conclusiones y perspectivas

- ✓ Los medicamentos Naftazona, Gabapentina y Climodin están disponibles en América Latina y que pueden ser administrados en el contexto de UNA SALUD a animales domésticos
- ✓ Con las dosis efectivas encontradas en ratones se puede estimar las dosis aptas para perros y gatos, siendo estas muy inferiores a las descritas en estudios de toxicidad en estos animales
- ✓ Naftazona, por sus efectos antiinflamatorios y la inhibición de la captación de Ca<sup>2+</sup>, gabapentina, por su capacidad de inhibir canales de Ca<sup>2+</sup>, y climodín, por su acción sobre receptores de estrógeno tipo β, podrían tener efectos, además de anti-*T. cruzi*, en las miocardiopatías caninas chagásicas
- ✓ Estos efectos clínicos y terapéuticos, la disponibilidad de estos principios activos en Uruguay y otros resultados de este trabajo los convierten en buenos candidatos para el tratamiento de la EC en animales domésticos
- ✓ Mantener un mecanismo de acción similar entre el hospedador y el parásito aporta coherencia farmacológica y favorece la eficacia siempre que se equilibre riesgos de toxicidad

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] Yane JD, Cerecetto H, Aguilera E, Moreno C, et al. Chagas Disease: A Silent Threat for Dogs and Humans. Int J Mol Sci. 2024;25:3840.
- [2] Liyanage M, Wang W, Zheng X, Li Y, Tang L, Lu B, et al. Effect of glutamate on biosignal membrane permeabilization in primary cultured cortical neurons. Mol Med Rep. 2016;13:2499-505.
- [3] Mattie C, Molgo J, Joseph X, Israel M, Bley C. Naftazone reduces glutamate cerebrospinal fluid levels in rats and glutamate release from mouse cerebellum synaptosomes. Neurosci Lett. 1999;271:183-6.
- [4] Agha AM, Gad MZ. Lipid peroxidation and lysosomal integrity in different inflammatory models in rats: the effects of indometacin and naftazone. Pharmacol Res. 1995;32:79-85.
- [5] Varadi G. Mechanism of analgesia by gabapentinoid drugs: involvement of modulation of synaptogenesis and trafficking of glutamate-gated ion channels. J Pharmacol Exp Ther. 2024;388:121-33.
- [6] Vademecum. Gabapentina. Disponible en: <https://medicamentos.vademecum.es/principio-activo-naftazona-400-mg.html>. Accedido 24 Nov 2025.
- [7] Vademecum. Climodin. Disponible en: <https://medicamentos.vademecum.es/principio-activo-climodin.html>. Accedido 24 Nov 2025.
- [8] Nair A, Morsy MA, Jacob S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development. Drug Dev Res. 2018;79:373-382.
- [9] Meija AM, Hall BS, Taylor MC, Gómez-Palacio A, Wilkinson SR, Triana-Chávez O, Kelly JM. Benznidazole-resistance in *Trypanosoma cruzi* is a readily acquired trait that can arise independently in a single population. J Infect Dis. 2012;206(2):220-8.

#### AGRADECIMIENTOS

