

# ¿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</sup> 1- Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias 2-Instituto de Investigación Una Salud, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

eaguilera@fcien.edu.uy

## Introducción

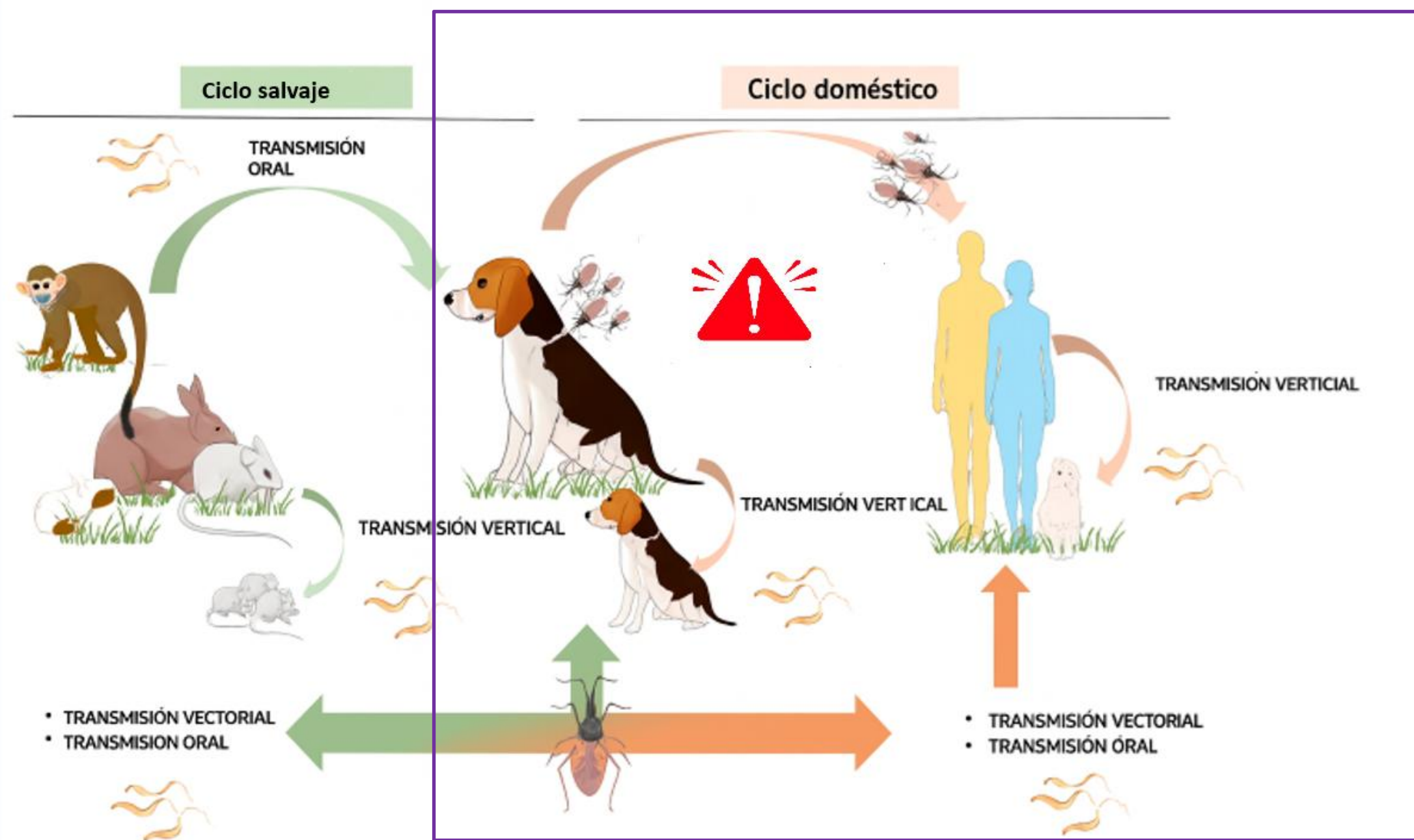
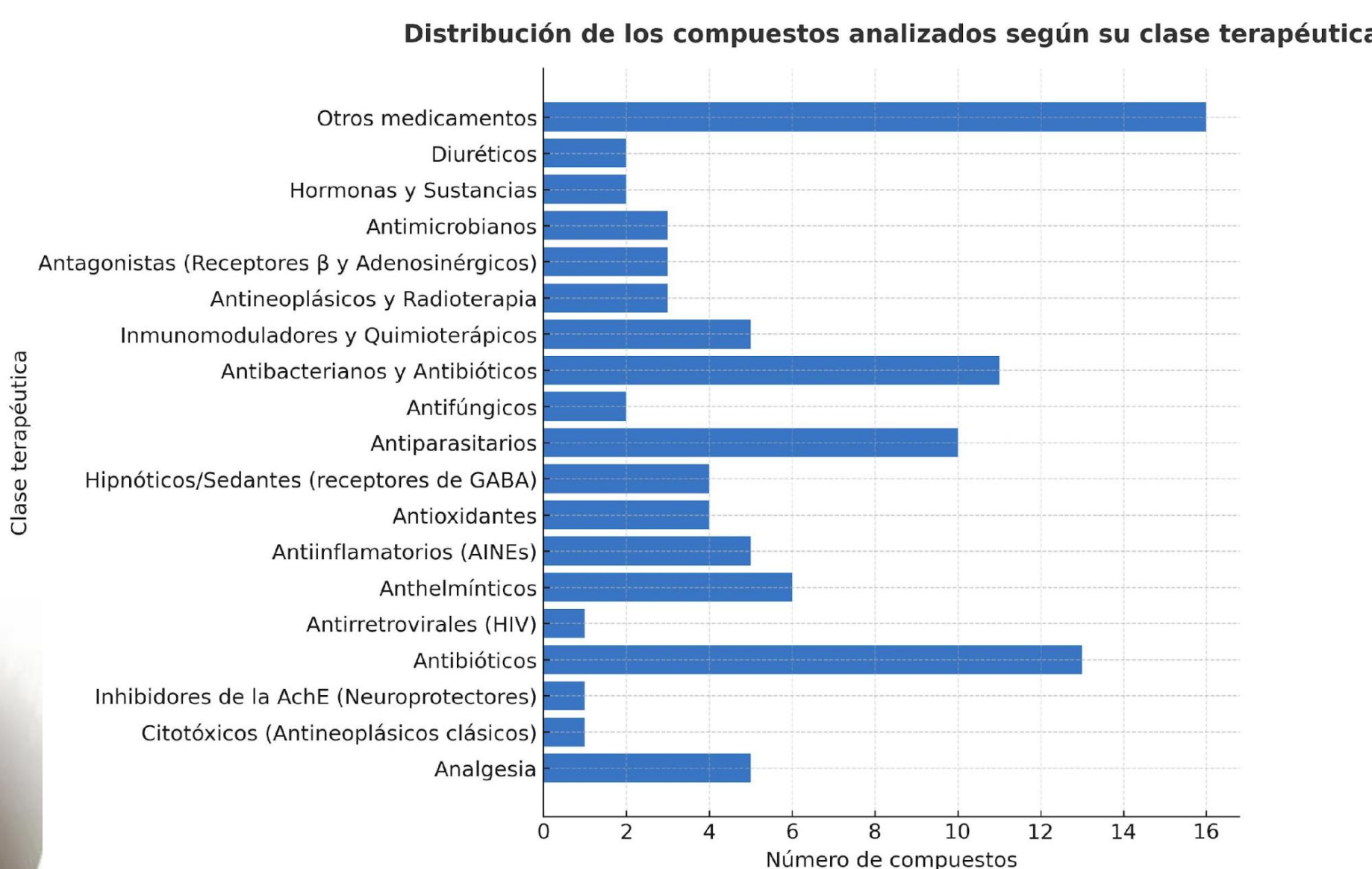


Figura 1. Ciclo salvaje y doméstico de la Enfermedad de Chagas. Adaptado de (1)



123 medicamentos se reposicionan para Chagas



## Hipótesis

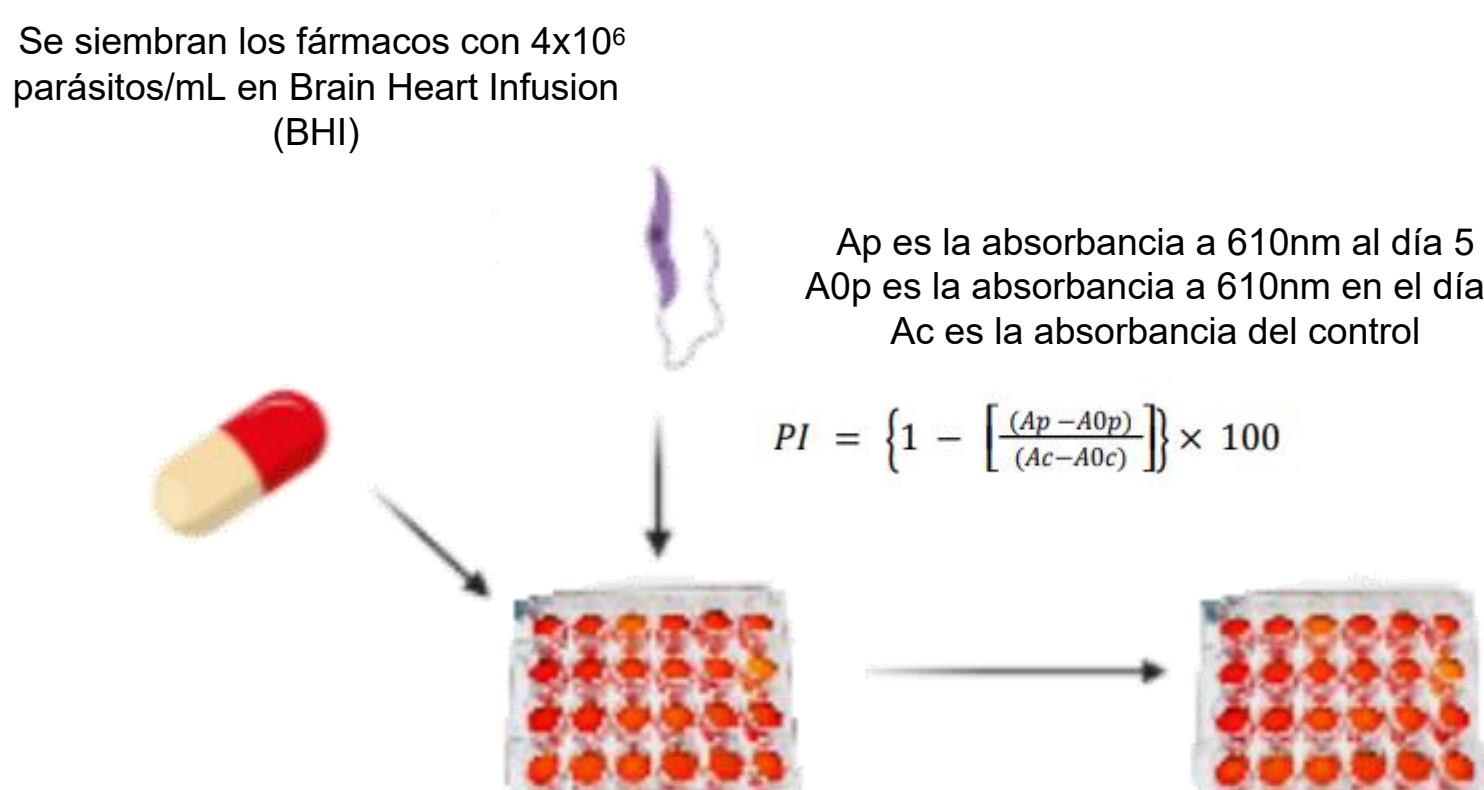
Principios activos reposicionados como agentes anti-*T. cruzi* en modelos murinos resultan una herramienta terapéutica para interrumpir la Enfermedad de Chagas (EC) en el contexto de UNA SALUD



Los animales domésticos pueden ser la clave en la falla de la interrupción del ciclo doméstico de *T. cruzi*, ya que:

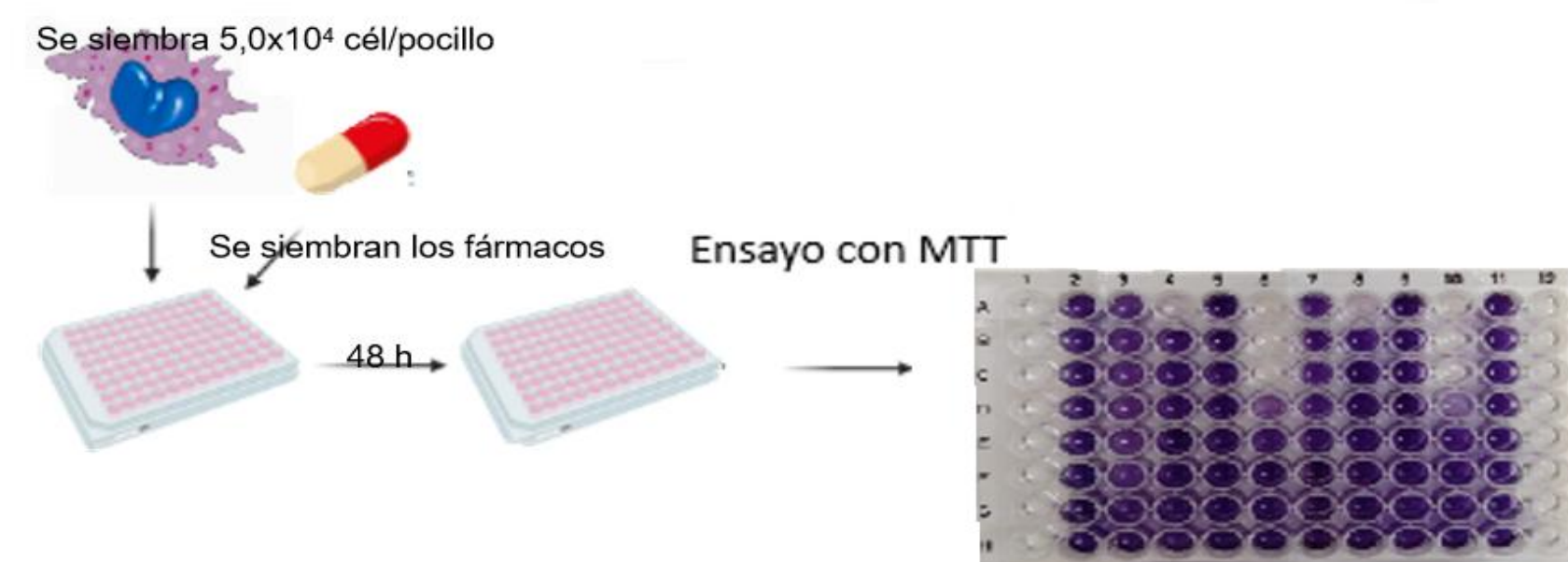
- son una fuente importante de sangre para los triatominos
- suelen tener alta carga parasitaria
- presentan un control inmunitario ineficiente, por lo que mantienen la infección activa

### 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	CI <sub>50</sub> epi de <i>T. cruzi</i> (μM)	CI <sub>50</sub> J774.1A (μM)	IS (a)	Mecanismo de acción en mamíferos	Mecanismo de acción en <i>T. cruzi</i> (b)	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 sobrevivencia 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> (2) -Modificación de la homeostasis del glutamato (3) - Procesos redox (4)	-Inhibición de la captación de Ca <sup>2+</sup> -Modificación de la homeostasis del glutamato - Procesos redox	41	2,08	80	Venta libre, discontinuado en Uruguay pero disponible en otros países de América Latina	Insuficiencia venosa, varices y estados prevaricosos (7)
Gabapentina	6,01	19,1	3,13	-Inhibición de la captación de Ca <sup>2+</sup> (5) -Modificación de la homeostasis del glutamato (3)	-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 (8)
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 (9)
Benznidazol (b)	4,96	247,3	49,86	-	Es un prófarmaco que es reducido por una nitroreductasa mitocondrial del parásito (11).	55	0,83 (**)	100	Venta bajo receta	Se usa para tratar la enfermedad de Chagas (10)

(a) IS =  $IC_{50}^{epi} \cdot J774.1A / IC_{50}^{epi}$ . (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) (a),(b)	Dosis utilizada 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 (c)	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 climodin, 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] Oliveira JD, Palma-Marques J, Moreno C, et al. Chagas Disease: A Silent Threat for Dogs and Humans. Int J Mol Sci. 2024;25:3840.
- [2] Yan M, Zhu W, Zheng X, Li Y, Tang L, Lu B, et al. Effect of glutamate on lysosomal membrane permeabilization in primary cultured cortical neurons. Mol Med Rep. 2016;13:2499-505.
- [3] Matti C, Moggi J, Joseph X, Israli M, Boly C. Naftazona reduces glutamate cerebral 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 indomethacin and naftazone. Pharmacol Res. 1995;32:279-85.
- [5] Varad 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] Veira C, Benitoz O, Pérez-Díaz L, Álvarez G, Cerecetto H, Aguilera E. Looking for approved medicines to be repositioned as anti-*Trypanosoma cruzi* agents: identification of new chemotypes with good individual or in combination-biological behaviours. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2025;120:e240183.
- [7] Vademecum Naftazona. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-naftazona-c05c02-es>. Accedido 24 Nov 2025.
- [8] MedlinePlus. Gabapentina. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a694007-es.html>. Accedido 24 Nov 2025.
- [9] CLUVITA. Climodin. Disponible en: <https://www.cluvita.com.uy/es/vademecum/67/climodin>. Accedido 24 Nov 2025.
- [10] 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;79:373-82.
- [11] Mejía 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):220-6.

### AGRADECIMIENTOS

