

REVISTA PARASITOLOGÍA LATINOAMERICANA

Vol. 73/N° 2 – DICIEMBRE 2024

Versión: On-Line: 0719-6326

ARTÍCULOS ORIGINALES

- **Reutilización de fármacos anti-cancerígenos como andamios terapéuticos en el tratamiento contra parasitosis.**
Elvin Martínez y Werner Apt
- **Aula Invertida: desde el aula pasiva al aula activa. Experiencia en Parasitología.**
Inés Zulantay, Daniela Liempi, Franco Fernández, Joaquín Gatica, Sofía Castel, Antonio Ramírez, Andrés Guevara, Nicolás Poulsen, Werner Apt
- ***Ascaris lumbricoides*. Indicaciones del tratamiento quirúrgico y manejo trans-operatorio. Serie de casos.**
Jéshua Wandherley Dos Santos Ramírez
- **Actualidad de *Cochliomyia hominivorax* en Costa Rica y su importancia en la salud animal y humana.**
Rebeca Ruiz y Andrés Esquivel
- **Caracterización clínico-demográfica de pacientes mayores de 70 años con enfermedad de Chagas: Un análisis descriptivo.**
Franco Fernández-Guardiola, Natalia Vergara, Christian García, Diego Sandoval-Vargas, Inés Zulantay, Werner Apt, Mauricio Canals, Kasim Allel.
- **Papel de la inmunómica en el estudio de protozoos parásitos: *Plasmodium*, *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi*.**
Alejandro Avalos.



Órgano Oficial de la SOCHIPA



Órgano Oficial de la Federación
Latinoamericana de Parasitólogos



Órgano Oficial de la Red de Zoonosis

I REUNION CIENTÍFICA DOCENTE AGOSTO 2024

- **Nuevos desafíos en la investigación de la enfermedad de Chagas: La infección oral por *Trypanosoma cruzi* mediante carnivorismo.**
Víctor Torres, Víctor Contreras, Bessy Gutiérrez, Juan San Francisco, Alejandro Catalán, José Luis Vega, Kyung-Mee Moon, Leonard J. Foster, Rafael F. de Almeida and Jorge González.
- **Evaluación de parásitos protozoarios en zonas de descarga de plantas de tratamiento de aguas servidas: Implicancias para la salud de las personas.**
Pilar Suárez, Gladys Vidal e Italo Fernández
- **Helminos y ectoparásitos en chuncho austral (*Glaucidium nana*) de las regiones de Maule, Ñuble y Biobío, Chile .**
Javier Andrade Hernández, Pablo Oyarzún-Ruiz, Martín Zamorano-Uribe, Sebastián González, Lucila Moreno, Carolina Silva-de la Fuente, Sergey Mironov, Sebastián Muñoz-Leal.

REVISTA
PARASITOLOGÍA
LATINOAMERICANA

Volumen 73 N° 2 - DICIEMBRE 2024

On-Line: 0719-6326



Órgano Oficial de la SOCHIPA



Órgano Oficial de la Red de Zoonosis

Editor

Inés Zulantay (Chile)

Co-Editor

Werner Apt (Chile)

Editores Asociados

Carlos Landaeta (Chile)
Catalina Muñoz (Chile)
Fernando Fredes (Chile)
Jorge Gonzalez (Chile)
Marisa Torres (Chile)
Mauricio Canals (Chile)
Pedro E. Cattán (Chile)
Renzo Tassara (Chile)

Editores Adjuntos

Aldo Solari (Chile)	Ives Carlier (Bélgica)
Alejandro Llanos-Cueto (Perú)	Liliana Semenas (Argentina)
Alejandro Schijman (Argentina)	Luis Gil (Chile)
Ana Fliser (México)	Mario George Nascimento (Chile)
Anne Petavy (Francia)	Michael Miles (Alemania)
Arturo Ferreira (Chile)	Michel Tivarenck (Francia)
Benjamín Cimerman (Brasil)	Naftale Kats (Brasil)
Chris Schofield (Inglaterra)	Oswaldo Ceruzzi (Uruguay)
Claudio Lazzari (Argentina)	Patricia Muñoz (Chile)
David Botero (Colombia)	Patricio Torres (Chile)
David Gorla (Argentina)	Paulo Coelho (Brasil)
Felipe Guhl (Colombia)	Ramón Lazo (Ecuador)
Guillermo Denegri (Argentina)	Raúl Romero (México)
Héctor Alcaíno (Chile)	Santiago Mas-Coma (España)
Isabel Noemí (Chile)	Thomas Weitzel (Alemania)

Secretaria

Ana Zulantay

Editorial

Lanzamiento del Libro “Historia de la Parasitología Chilena”

Es probable que, en la época colonial, siglos XVII y XVIII, en algunas de las universidades bajo el amparo de la iglesia, así como en el curso Prima Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Real de San Felipe, se mencionen algunas enfermedades parasitarias. Parasitología como ciencia se inicia en 1912 con la llegada del Dr. Juan Noé. Este científico italiano fundó los cimientos de la disciplina que alcanzó su máximo desarrollo bajo la dirección del Dr. Amador Neghme, uno de sus discípulos.

La Cátedra de Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile dirigida por el Dr. Neghme estuvo constituida por académicos de excelencia que no sólo desarrollaron todas las especialidades de la Parasitología, algunas de ellas pioneras en América Latina, como la toxoplasmosis e investigaciones parasitológicas en terreno. Varios de sus miembros contribuyeron a la erradicación de la malaria del Norte de Chile entre ellos podemos mencionar a los doctores Juan Noé, Miguel Massa, Víctor Bertín, René Sotomayor, Jorge Román y Jacobo Faiguenbaum.

Varios de sus miembros fueron Premios Nacionales de Medicina: Doctores Gabriel Gacic y Gustavo Hoecker o fundadores o refundadores de disciplinas como la de Patología General (Dr. Tulio Pizzi), Moisés Agosín (Bioquímica), Isaías Tagle (Parasitología Veterinaria), Ottmar Wilhelm (Parasitología Universidad de Concepción), Arturo Jarpa (Parasitología Universidad Católica) y Roberto Gajardo Tobar (Parasitología Universidad de Valparaíso).

La Catedra de Parasitología dirigida por el Dr. Neghme, constituyó la base del desarrollo de la disciplina de Parasitología humana y veterinaria del país; es así como Parasitología de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, Parasitología en la Pontificia Universidad Católica y la disciplina en todas las universidad de provincias en el país: Universidad de Concepción, Austral de Chile, del Norte de Antofagasta, de Valparaíso y de La Frontera de Temuco tuvieron como base a miembros de la catedra del Dr. Neghme.

Con el fin de divulgar los avances científicos y las noticias sobre Parasitología se fundó en 1946 el Boletín de Información Técnica que posteriormente pasó a ser el Boletín Chileno de Parasitología en 1954. Esta revista científica existió hasta el 2001, posteriormente y hasta nuestros días funciona como Parasitología Latinoamericana, órgano oficial de la Federación Latinoamericana de Parasitología (FLAP). Para tener una idea sobre la importancia de esta revista podemos mencionar que en 1996 el canje de esta revista se realizó con 194 publicaciones científicas (25 chilenas y 194 de 52 países de los 4 continentes).

Cuando la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se divide en 4 sedes: Norte, Sur, Oriente y Occidente, la disciplina también se dividió: la Sede Norte fue dirigida por el Dr. Hugo Schenone, la Sede Sur por el Dr. Raúl Donckaster y posteriormente por el Dr. Werner Apt, Sede Oriente fue dirigida por el Dr. Hernán Reyes y Sede Occidente por el Dr. Antonio Atías. Al reunificarse de nuevo la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Parasitología Norte la dirige el Dr. Hugo Schenone. Cuando se constituye el Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Chile, Parasitología es dirigida por el Dr. Omar Barriga y posteriormente por el Dr. Werner Apt.

En los últimos años han surgido investigadores que se dedican especialmente a la ecología parasitaria entre ellos podemos mencionar: Drs. Pedro Cattán, Mauricio Canals, Mario George-Nascimento, Carezza Botto, Carlos Landaeta, Antonella Bacigalupo y Ricardo Campos.

Actualmente la disciplina ha perdido gran parte de sus miembros más antiguos, han jubilado y sus cargos no fueron reemplazados. Esto se observa especialmente en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y de la Universidad Católica.

El Magister de Parasitología se reinició en el 2018 y se están formando nuevos investigadores de la disciplina. Es posible que algunos de ellos sean incorporados a la planta de parasitólogos en las universidades que tienen falencia de la disciplina. Si esto no sucede ¿cuál sería el porvenir de la disciplina de Parasitología?, que fue sin lugar a dudas, una de las mejores de América Latina. Una posibilidad sería que Parasitología fuese una subespecialidad de Infectología. Hasta la fecha no sabemos cuál será el porvenir de esta disciplina.

En las **XX Jornadas Anuales de la Sociedad Chilena de Parasitología** (SOCHIPA), a realizarse el 23 de Abril en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, se llevará a cabo el lanzamiento del libro “**Historia de la Parasitología Chilena**”, en presencia de muchos de los investigadores que han honrado a esta disciplina con sus diversas contribuciones.

Dr. Werner Apt B.
Facultad de Medicina Universidad de Chile

Reutilización de fármacos anticancerígenos como andamios terapéuticos en el tratamiento contra parasitosis.

Martínez Elvin¹, Apt Werner²

¹ Programa Magíster en Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Laboratorio de Parasitología Básico-Clínico. Programa de Biología Celular y Molecular ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Autor de correspondencia: Elvin Martínez Castillo

E-mail: elvinjosemartinez@gmail.com

Recibido: 19 de Agosto 2024

Aceptado: 26 de Diciembre 2024

Resumen

El cáncer se describe como la segunda causa de muerte en los países desarrollados, con tendencia a convertirse en la primera, en el caso de América Latina, se ha previsto que la mortalidad por cáncer aumentará en un 106% en los próximos años. La transición epidemiológica propia de los países que se enfrentan al proceso de desarrollo económico, implica aumentos en el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer como el de mama, próstata u otros propios de las economías no industrializadas; en Chile según reporte del plan nacional del cáncer 2018-2028 el cáncer constituye la segunda causa de muerte de la población y la primera fuente de carga de enfermedad. Uno de los tratamientos principales y típicamente conocido de esta patología consiste en la quimioterapia, si bien es un tratamiento ampliamente conocido, estudiado y aplicado, sus resultados francamente son limitados, ya que el índice de curación es inferior al 10%; hoy en día representa una opción terapéutica ampliamente distribuida, pero descrita la efectividad de esta en los distintos tipos de cáncer en los que se aplica se abre la necesidad de recurrir a otras estrategias terapéuticas, como por ejemplo, radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia, entre otras, cada una de ellas con indicaciones específicas de acuerdo a la situación clínica individual del paciente, pero con igualdad de limitaciones en su eficacia lo que conlleva así a un amplio abanico de posibilidades en cuanto a respuesta a estas terapias obligando así a los clínicos e investigadores a buscar nuevas propuestas de tratamiento. Las células tumorales se caracterizan por su diferenciación de las estirpes de las que provienen, llegando a ser cultivables e inmortales, con mecanismos autónomos de proliferación rápida y una gran capacidad de evasión de los mecanismos inmunológicos de detección y defensa. En los países en vías de desarrollo, uno de los problemas de salud más importantes lo constituyen las parasitosis, estas representan un problema de importancia al que se enfrentan las instituciones de salud pública y ambiental en áreas endémicas y de riesgo. Estas infecciones son generalmente subestimadas, afectando las más graves, como la malaria o las tripanosomiasis, a muchos millones de personas, con consecuencias generalmente inhabilitantes o trágicas sobre los enfermos. En la actualidad se denotan como mínimos los esfuerzos para el desarrollo de nuevas moléculas antiparasitarias, para ello el conocimiento de la fisiología de los parásitos permitiría el diseño racional de compuestos nuevos más eficaces, sin embargo, esto representa un proceso y desarrollo prolongado y aplicado por lo que teóricamente parece atractivo reutilizar moléculas conocidas y establecer una discusión basada en sus dianas para proporcionar una idea de aproximación racional a la implementación o de nuevos agentes terapéuticos en esta área.

Palabras clave: Reutilización, ciclo celular, cáncer, parasitosis, andamiaje, supresión.

Abstract

Cancer is described as the second cause of death in developed countries, with a tendency to become the first. In the case of Latin America, it has been predicted that cancer mortality will increase by 106% in the coming years. The epidemiological transition typical of countries facing the process of economic development implies increases in the risk of suffering from certain types of cancer such as breast, prostate or other types of cancer typical of non-industrialized economies. In Chile, according to the report of the national cancer plan 2018-2028, cancer is the second cause of death in the population and the first source of disease burden. One of the main and typically known treatments for this pathology is chemotherapy. Although it is a widely known, studied and applied treatment, its results are frankly limited, since the cure rate is less than 10%; nowadays, it represents a widely distributed therapeutic option, but once its effectiveness in the different types of cancer in which it is applied has been described, the need arises to resort to other therapeutic strategies, such as radiotherapy, immunotherapy, hormone therapy, among others, each of them with specific indications according to the individual clinical situation of the patient, but with equal limitations in its effectiveness, which leads to a wide range of possibilities in terms of response to these therapies, thus forcing clinicians and researchers to seek new treatment proposals. Tumor cells are characterized by their differentiation from the strains from which they come, becoming cultivable and immortal, with autonomous mechanisms of rapid proliferation and a great capacity to evade immunological mechanisms of detection and defense. In developing countries, one of the most important health problems is parasitosis, these represent a significant problem faced by public and environmental health institutions in endemic and risk areas. These infections are generally underestimated, with the most serious ones, such as malaria or trypanosomiasis, affecting many millions of people, with generally disabling or tragic consequences for the patients. At present, efforts to develop new antiparasitic molecules are minimal, and knowledge of the physiology of parasites would allow the rational design of new, more effective compounds. However, this represents a long and applied process and development, so theoretically it seems attractive to reuse known molecules and establish a discussion based on their targets to provide an idea of a rational approach to the implementation of new therapeutic agents in this area.

Key Words: reuse, cell cycle, cancer, parasitosis, scaffolding, suppression.

Introducción

1. Cáncer, generalidades

Las neoplasias, son masas celulares anormales de tejido que crecen de forma incontrolada, excesiva, autónoma e irreversible, superando a los tejidos normales en su velocidad de crecimiento y éstas, además, poseen rasgos funcionales y morfológicos diferentes a las de sus precursoras⁽¹⁾; cuando éstas adquieren la capacidad de invadir otros tejidos causando daño en éstos y generando fallas vitales se habla de metástasis y cáncer. El cáncer es una enfermedad multifactorial, debida al efecto combinado de factores genéticos y factores externos en donde se incluyen estilos de vida y riesgos ambientales, siendo el tabaco la principal causa de cáncer y de muerte por cáncer en cuanto a estilos de vida y hábitos tóxicos se refiere^(1,2,3). Esta enfermedad es, sin duda, un problema de salud pública global y, a pesar de los esfuerzos realizados, continúa afectando y matando a un enorme número de personas a nivel global. El impacto del diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer provoca una serie de respuestas psicológicas, sociales y emocionales en el paciente que varían en grado e importancia, y que están relacionadas con determinadas variables personales y clínicas. Entre ellas, la ansiedad, debilidad, depresión, astenia, desesperanza, disfunciones sexuales, dificultades laborales, y sentimientos de soledad, forman parte de los problemas que los pacientes oncológicos refieren con mayor frecuencia. Esta problemática, se ha constituido en un extenso punto de confluencia de las más diversas especialidades biomédicas. En la historia de la medicina se muestran los diversos esfuerzos realizados para identificar y enfrentar los factores de riesgo de esta enfermedad y, maniobras de tratamiento efectivas. No es un debate menor el que busca conocer el origen del cáncer, pero no desde una perspectiva fisiopatológica, sino como una enfermedad que surge históricamente en un momento y circunstancias individuales determinadas. Esa precisión y necesidad de conocimiento, de carácter clínico-etiológico, contribuirá a una mejor estrategia para enfrentarlo como un problema contemporáneo y que sin duda, al mediano plazo seguirá acompañando a la historia de la humanidad.

2. Cáncer, una problemática de salud pública

Magnitud

El cáncer se ha convertido en una de las principales causas de muerte en todo el mundo, según estimaciones de la Agencia para la Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés). En el 2016, el cáncer constituyó el 16% del total de muertes a nivel mundial, proyectándose un crecimiento significativo en las cifras hacia el final de la siguiente década, debido principalmente al crecimiento y envejecimiento de la

población mundial. En este contexto, se espera que, al no existir una mejora sustancial en el control del cáncer, la cifra de defunciones aumente a 13,1 millones de muertes a nivel mundial al año 2030. Situación advertida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2020. Deutsche Welle reporta que este escenario será incluso menos alentador en países de ingreso económico medio y bajo, donde habrá un incremento de 81% en el número de personas con cáncer dentro de las próximas dos décadas.

Morbilidad y letalidad

8 millones de personas murieron de cáncer en 2010, 38% más que las dos décadas anteriores; de éstos, 1,5 millones (19%) eran de tráquea, bronquios y cáncer de pulmón⁽⁴⁾. De acuerdo a datos de la OMS publicados en el *Health Observatory, Mortality and Global Health Estimates* de 2012, en el año 2016 el cáncer en Chile fue la 2ª causa de muerte luego de aquellas atribuibles a patologías del sistema circulatorio. En cuanto a las proyecciones de mortalidad, cada año mueren más personas por cáncer y se esperaba que para el año 2023, el cáncer fuera la primera causa de muerte en el país. En contraste, según la Organización Panamericana de la Salud, en la región de las Américas constituye la segunda causa de muerte, estimándose que 4 millones de personas diagnosticadas en 2020, 1,4 millones murieron por esta enfermedad. Como la mayoría de las enfermedades crónicas tiene un origen multicausal (estilos de vida, factores ambientales, laborales, determinantes sociales), las mejores estrategias para mejorar la salud de la población están basadas en la prevención y el desarrollo de políticas intersectoriales que fomenten mejores estilos de vida⁽⁵⁾. Es éste, un importante problema de salud pública en los Estados Unidos y en muchas otras partes del mundo; una de cada 4 muertes en este país se debe al cáncer⁽⁶⁾. El siglo XXI encuentra al mundo claramente dividido en dos: el mundo desarrollado y el que no ha alcanzado el desarrollo. La Agencia Internacional Contra el Cáncer ha determinado que la mayoría (53%) de los casos de cáncer y 60% de las muertes por cáncer, ocurrieron en los países del tercer mundo. Más aún se han encontrado marcadas diferencias en la incidencia de las diferentes neoplasias en países pobres y países desarrollados. La probabilidad de que se le diagnostique un cáncer invasivo a lo largo de la vida es mayor para los hombres (44%) que para las mujeres (38%) sin embargo, debido a la mediana de edad más temprana en el momento del diagnóstico del cáncer de mama (61 años) en comparación con la de próstata (66 años) y otros cánceres importantes, las mujeres tienen una probabilidad ligeramente mayor de desarrollar cáncer que los hombres antes de los 65 años. Estas estimaciones se basan en la experiencia promedio de la población general y pueden sobrestimar o subestimar el riesgo individual debido a diferencias en la exposición (ej. antecedentes de tabaquismo), antecedentes médicos y/o

susceptibilidad genética⁽⁴⁻⁶⁾; conforme a lo expuesto por la OPS se estima que hubo 20 millones de nuevos casos y 10 millones de muertes por esta enfermedad en 2021 además de que la carga de cáncer aumentara en un 60% en las próximas dos décadas lo que afectará aún más los sistemas de salud, a las personas y a las comunidades, se prevé además que la carga mundial por cáncer aumente a unos 30 millones para el 2040 y el mayor crecimiento será en países de bajos y medianos ingresos. Lo anteriormente expuesto obliga a la revisión e investigación de nuevas estrategias terapéuticas pese a la efectividad y mecanismos de acción de las ya conocidas, considerando que un problema de salud creciente requiere de la misma intensidad de intervención.

Impacto económico

El costo total del cáncer para la Unión Europea fue de €124 billones para el año 2009, de los cuales un 39% correspondió a costos directos de atención de salud. Este gasto da cuenta de un 4% del total del gasto en salud en la Unión Europea. El cáncer de mama tuvo un alto costo en atención de salud con €6 billones. El cáncer de pulmón tuvo el impacto económico más alto con €19 billones, de los cuales €10 billones correspondieron a mortalidad prematura. En el acta médica peruana de 2010 titulada “Pobreza, inequidad y cáncer” el autor asevera que el cáncer tiene el más devastador impacto económico de todas las causas de muerte, incluso mayor que la enfermedad cardiovascular; “*el costo anual de los cuidados médicos de los pacientes con cáncer en USA excede los 60 billones de dólares. El costo promedio mensual de los cuidados médicos directos de un paciente con cáncer fue de US\$ 3.900 y el gasto total promedio durante el periodo del estudio fue US\$ 50.000 por paciente*”. El peso de la carga económica del cuidado del cáncer en los países en desarrollo es desproporcionado aún para una economía precaria, motivo de preocupación para los oncólogos que ven cómo un tratamiento promedio está lejos de los recursos financieros de una familia, y para los administradores de salud obligados a hacer priorizaciones en el gasto de los magros presupuestos dedicados al cuidado de la salud. ⁽³⁾

Cronicidad

La ciencia se ha propuesto convertir el cáncer en una enfermedad crónica, una senda en la que se han producido notables avances pese a la falta de recursos. Sigue siendo, en cualquier caso, un camino de desigualdades, puesto que no todos los pacientes tienen las mismas posibilidades de acceso a los tratamientos. Nicolás Díaz Chico, catedrático de Fisiología de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC) y fundador del Instituto Canario de Investigación del Cáncer, señala que el reto es obtener fármacos antitumorales contra algunos tipos de cáncer “*para los cuales no hay medicación definitiva todavía*”.

En general el objetivo común tras el diagnóstico es que los pacientes vivan más y mejor. En la actualidad existen muchos y cada vez más innovadores esquemas de tratamiento, sin embargo, condicionantes como tipo histológico, grado, presencia o ausencia de metástasis, edad del paciente, comorbilidades y otros condicionan la capacidad de respuesta independientemente de la estrategia terapéutica a implementar, a modo de ejemplo, para los pacientes con cáncer colorrectal de grado moderado o alto de malignidad, solamente se puede tratar con éxito un proceso neoplásico de bajo volumen, la cirugía es la terapia indicada para el cáncer de estómago, y la radio o quimioterapia postoperatorias son alternativas complementarias, sin embargo, tratar oportunamente condiciones como la gastritis y erradicar el *Helicobacter pylori* son medidas preventivas mucho más costo efectivas como prevención ante el cáncer gástrico⁽²⁾.

3. Parasitosis en el fenómeno de las enfermedades tropicales desatendidas

Las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD) son un grupo diverso de enfermedades infecciosas tropicales y subtropicales con una alta prevalencia en poblaciones de ingresos bajos y medios que carecen de tratamientos nuevos y rentables⁽⁷⁾. La OMS, ha identificado 17 Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD): Dengue, rabia, tracoma, úlcera de buruli, treponematosis endémica, lepra, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana (HAT), leishmaniasis, teniasis/cisticercosis, dracunculosis, echinococcosis, filariasis linfática, oncocercosis, esquistosomiasis y helmintiasis transmitida por el suelo⁽⁸⁾, las que revisten gran importancia ya que éstas tienen gran potencial incapacitante no solo en adultos, sino también en el periodo perinatal, pues se describe, por ejemplo, que muchos de los defectos del tubo neural son de origen zoonóticos y/o transmitidos por vectores. Actualmente, en América Latina y el Caribe, 59 millones de niños viven en zonas de riesgo de infección o reinfección por geohelmintos (parásitos intestinales) y aproximadamente 5,7 millones de personas están infectadas con la enfermedad de Chagas, con alrededor de 70 millones en riesgo de contraerla. Además, casi 68.000 nuevos casos de leishmaniasis visceral se registraron entre 2001 y 2020 en 13 países de las Américas y más de 39.700 casos de leishmaniasis cutánea y mucosa se reportaron en 2020 en América Latina y el Caribe. Mientras la leishmaniasis visceral es mortal en más del 95% de los casos, la cutánea produce ulcerosas y provoca la destrucción parcial o completa de las membranas mucosas de la nariz, la boca y la garganta⁽⁸⁾. El crecimiento de la población, el aumento de la edad promedio de la población mundial y las tasas de mortalidad en gran medida por edad, sexo y causa específicas se combinan para impulsar un amplio cambio

de las etiología transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales hacia las enfermedades no transmisibles. No obstante, las causas transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales siguen siendo las dominantes de muerte e incapacidad en el África subsahariana⁽⁴⁾ y siguen latentes en muchos países de Latinoamérica y el Caribe, incluidas dentro de estas causas aquellas de génesis parasitario. La carencia de inmunizaciones para cualquier parásito consecuentemente hace que la prevención para todas y cada una de estas enfermedades se siga basando, como en el pasado, en medidas físicas y ecológicas como el saneamiento ambiental o el control vectorial según sea el ciclo biológico, y en pequeña medida, en los fármacos antiparasitarios, sin embargo, cuando se ha adquirido la enfermedad, sólo resta la utilización de medicamentos. A este escenario se suma el hecho de que en la actualidad no se está investigando nuevas moléculas antiparasitarias y el uso indiscriminado de las ya existentes puede provocar en ocasiones, la resistencia parasitaria. En esta inconsistencia es plausible la reutilización de fármacos. El 28 de enero de 2022 la OPS en su sitio web pública una nota de prensa titulada: Enfermedades tropicales desatendidas, donde pide poner fin a su postergación en las Américas y donde se alude a mejorar la presencia de estas enfermedades en las agendas de salud mundial, visto que la pandemia por COVID-19 interrumpió las intervenciones de los programas de control y eliminación de estas enfermedades en las Américas, como la administración masiva de medicamentos, las encuestas y la búsqueda activa de casos. Estas actividades se cancelaron en su mayoría en 2020 y se reanudaron gradualmente en 2021. La OPS advierte que estas interrupciones pueden demorar la eliminación o el control de algunas de estas enfermedades más allá de los tiempos propuestos antes de la pandemia; expuesto lo anterior es imprescindible emprender en la revisión teórica que fundamenten el eventual beneficio terapéutico interdisciplinario en la reposición de dianas terapéuticas para el tratamiento de estas entidades.

4. Reutilización de fármacos, definición, desarrollo y ventajas

El proceso tradicional que conlleva al desarrollo de un fármaco para una patología específica es un proceso largo, riguroso y costoso que incluye diferentes etapas y procesos. Como definición el reposicionamiento no es más que la utilización de un fármaco conocido para patologías específicas en otras fuera del área de aplicabilidad inicial. El mismo comprende desde la identificación de un compuesto activo hasta el desarrollo de los estudios que garanticen la seguridad y eficacia del mismo para el uso clínico propuesto. Descubrir que un fármaco dirigido y aprobado a una patología es eficaz en el tratamiento de otra enfermedad presenta múltiples ventajas, en particular, el enfoque de reutilización de

medicamentos se beneficia del hecho de que los ya aprobados y varios compuestos desechados ya se han probado en humanos y se dispone de información completa sobre su farmacocinética, farmacodinamia, vida media, dosis, posible toxicidad, formulación, estabilidad química, solubilidad y farmacología en general, por tanto el reposicionamiento de fármacos demuestra las ventajas siguientes:

- Si se conoce su mecanismo de acción y las moléculas con las que interacciona, puede facilitar el descubrimiento de nuevas dianas moleculares para tratar otra enfermedad.
- Al estar aprobado, las pruebas de toxicidad y seguridad para las personas ya se han realizado, con resultados positivos, lo que permite acelerar su aprobación para otra enfermedad.
- Reduce considerablemente los costos de investigación y desarrollo.
- Reduce la línea de tiempo de desarrollo de medicamentos, ya que varios compuestos existentes ya han demostrado seguridad en humanos, no requiere ensayos clínicos de Fase 1. Esto es posible porque en investigaciones anteriores ya se obtuvieron datos de seguridad y farmacocinética. Se puede pasar de los 13-15 años que habría que invertir para obtener un fármaco por métodos convencionales hasta los 6,5 años, de media, necesarios en aquellos reposicionados⁽⁹⁾.
- Potencial de reutilización a pesar de la evidencia de efectos adversos y eficacia fallida en algunas indicaciones.

De acuerdo a estas descripciones es necesario realizar el planteamiento de cuáles serían las características que deberían tener estos fármacos para reformular su utilización:

- Deben contener un principio activo bien conocido y establecido.
- Ser un medicamento autorizado (que contenga dicho principio activo) fuera de exclusividad de datos y de mercado, además de encontrarse fuera de patente o del certificado de protección suplementario.
- Dirigido a una indicación de una enfermedad diferente a la que actualmente está autorizado.
- Dirigido a una indicación en un área que se espere que suponga beneficios importantes para la salud pública; que trate una enfermedad para la cual no existen medicamentos actualmente autorizados o hay pocos disponibles o bien a una enfermedad que esté asociada a una alta morbi-mortalidad a pesar de los medicamentos que ya haya disponibles.

5. Parasitosis y cáncer, conjugación en miras de andamios terapéuticos

En áreas del mundo de bajos ingresos, los cánceres de pulmón, estómago, cáncer de la mama, hepatocarcinoma, cáncer de cuello uterino, esófago, colon

y cavidad oral constituyeron más del 60% de todos los casos ocurridos el año 2002; con menor frecuencia se presentaron el cáncer de la próstata, ovario, vejiga, páncreas, riñón y endometrio⁽¹⁰⁾. En 2010, hubo 52,8 millones de muertes en todo el mundo, por causas de todo tipo, en el nivel más agregado, las causas transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales representaron el 24,9% de las muertes en todo el mundo en 2010, frente a los 15,9 millones (34,1%) de los 46,5 millones de 1990. Esta disminución se debió principalmente al descenso de la mortalidad por enfermedades diarreicas (de 2,5 a 1,4 millones), infecciones de las vías respiratorias inferiores (de 3,4 a 2,8 millones), trastornos neonatales (de 3,1 a 2,2 millones), sarampión (de 0,63 a 0,13 millones) y tétanos (de 0,27 a 0,06 millones). Sin desmedro de que parte de estas enfermedades diarreicas pueden tener etiología parasitaria, lo que nos invita al estudio de las mismas y revisión continua de su incidencia y prevalencia⁽³⁾. En miras de realizar una asociación entre situaciones clínicas ampliamente diferentes, se ha de considerar la variable sociodemográfica asociada a elementos de índole económico-sanitario pues de acuerdo a lo señalado con anterioridad existe mayor afectación de patología oncológica en países de ingresos reducidos, fenómeno que igualmente ocurre cuando estudiamos las parasitosis como enfermedades tropicales desatendidas; estas características aunadas al ya expuesto problema de salud pública que representa el cáncer forma parte del exhorto al estudio de dianas terapéuticas comunes a implementar desde la oncología hacia la Parasitología.

6. Reutilización de moléculas antineoplásicas con potencial antiparasitario

Son conocidos los recursos requeridos para introducir una nueva droga en el mercado, los que se estima ascienden hasta U\$S 1.300 millones en lo referido a costos y de 10 a 15 años desde su primera selección hasta la aprobación, considerándose un índice de fracasos que se acerca al 95%⁽¹¹⁾. La reutilización de medicamentos también conocida como reposicionamiento de medicamentos es una estrategia para descubrir nuevos usos fármacos aprobados y en investigación que están más allá del alcance de la indicación médica original⁽¹²⁾. Se llame reposicionamiento, reutilización, reperfilado o rescate, el proceso se basa en el hecho de que las drogas a menudo interactúan con diferentes blancos, produciendo efectos que pueden ser buenos o malos⁽¹¹⁾. La reutilización puede ocurrir en varias etapas del proceso de desarrollo y aprobación de medicamentos⁽¹³⁾. Las últimas décadas han sido testigos de un cambio de paradigma desde el descubrimiento de fármacos tradicionales en torno a la idea de "un objetivo, una enfermedad" a la poli farmacología (objetivos múltiples, para múltiples enfermedades)⁽¹³⁾. Este enfoque ofrece varias ventajas sobre el desarrollo

de un nuevo medicamento para una indicación determinada. Se han desarrollado estudios de varios enfoques experimentales y basados en datos obtenidos se ha dado la identificación de fármacos candidatos que pueden reutilizarse⁽¹²⁾. La reutilización de medicamentos se ha convertido ahora en una parte importante de la industria farmacéutica. Hay varios medicamentos que se han reutilizado, o se están reutilizando actualmente, para indicaciones novedosas⁽¹³⁾. Un porcentaje importante de los fármacos comercializados no son eficaces en los pacientes debido a la complejidad de los procesos biológicos implicados en las enfermedades y su desarrollo además de las diferencias genéticas entre individuos y su capacidad de respuesta a los mismos con la consecuente aparición de múltiples efectos adversos. A pesar de los avances recientes, como las terapias CAR-T (Terapia células T con receptores quiméricos de antígenos), anticuerpos monoclonales, terapias génicas inmunomoduladoras, presentación antigénica tumoral de células dendríticas y otros, el descubrimiento de nuevos tratamientos efectivos tarda mucho y sigue siendo caro y en ocasiones poco accesible, por este motivo, la reutilización de medicamentos, es decir, el uso de medicamentos existentes para otras enfermedades, es una alternativa muy interesante para reducir los costes del desarrollo de fármacos y la cantidad de tiempo en ensayos, pruebas y su posterior aplicación. Existen miles de fármacos aprobados para su utilización en enfermedades humanas, habitualmente, estos fármacos han sido testados y desarrollados para tratar condiciones concretas, de forma que disponemos de fármacos dirigidos para múltiples patologías (hipertensión arterial, artritis, asma etc.). Este sistema supone una optimización de los recursos de investigación, pero también lleva a que se desconozcan usos alternativos de esos mismos fármacos en otras enfermedades. En el caso del cáncer, existen diversos ejemplos en los que se ha detectado que un fármaco diseñado para tratar una condición no oncológica tenía actividad contra el cáncer. La mayoría de estos usos alternativos han sido descubiertos por casualidad, sin una planificación previa. Sin embargo, han hecho surgir una idea en la comunidad científica: realizar rastreos para detectar actividad antitumoral en fármacos ya probados⁽¹¹⁾.

7. Hipótesis, Objetivo General y Objetivos Específicos

Objetivo General: Realizar una revisión bibliográfica sistemática dirigida a la identificación y descripción de dianas farmacológicas anticancerígenas con propiedades antiparasitarias.

Objetivos Específicos: a. Señalar las posibles vías de supresión y puntos de control en estudio para evitar la proliferación de células cancerígenas b. Identificar los fundamentos teóricos subyacentes y propiedades

descritas para lograr el andamiaje terapéutico de fármacos anticancerígenos en parasitosis c. Redactar un compendio final dando forma a una discusión que permitan comparar los alcances de las distintas investigaciones consultadas.

8. Diseño y Metodología

Desarrollar revisión sistemática cualitativa dirigida a identificar sustancias anticancerígenas con potencial antiparasitario, considerando para esto la premisa de la reutilización de fármaco.

Criterios de inclusión

- Estudios dirigidos a la descripción de fármacos o moléculas descritas con propiedad anticancerígena (solida o hemática) no tradicionales y que expongan potencial de reutilización.
- Estudios que describan propiedades de parásitos susceptibles a la acción de antineoplásicos.
- Estudios que describan el desarrollo metodologías experimentales inclusive.
- Publicaciones de más de 10 años inclusive, visto el escaso recurso literario publicado con estas posibles asociaciones.

Criterios de exclusión

- Publicaciones cuyo contenido no proponga la posibilidad de reutilización de fármacos antineoplásicos.
- Publicaciones que estrictamente describan el uso de un fármaco para una enfermedad (antiparasitaria o antineoplásica).
- Publicaciones que den cuenta de tratamientos tradicionales y conocidos para el cáncer (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia).

Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda y revisión de las publicaciones que cumplieran con los criterios de inclusión se utilizaron los siguientes buscadores: BioMed Central, Scielo, Google Académico y PubMed. Ver Compendio en Anexo 1.

9. Reutilización de fármacos oncológicos

El enfoque de reposicionamiento de fármacos ha sido adoptado de forma activa y eficaz por los investigadores en el descubrimiento de fármacos y la industria farmacéutica, especialmente en el ámbito de la oncología. Los fármacos oncológicos se desarrollaron originalmente para un cáncer en particular, sin embargo, luego se pueden investigar clínicamente en otros tipos de tumores, transformándolos en fármacos versátiles.

El cáncer parece apropiado para la reutilización de fármacos ya que un mecanismo único o biomarcador se vincula con frecuencia a una amplia gama de tipos de tumores, porejemplo, una inmunoterapia contra el cáncer avanzado es la de Merck Keytruda® pembrolizumab que se aprobó por primera vez para el melanoma avanzado, en la actualidad, está aprobado para 14 tipos de cáncer,

incluidos el cáncer de pulmón y el linfoma^(14,15). El fármaco Arzerra® ofatumumab de Novartis, un anticuerpo monoclonal que se dirige a la proteína CD20^(16,17), que es una proteína celular transmembrana que se expresa en más del 95 % de los linfocitos de células B⁽¹⁸⁾ se desarrolló inicialmente para tratar la leucemia linfocítica crónica LLC⁽¹⁹⁾ sin embargo, actualmente se están realizando estudios clínicos para determinar su eficacia como tratamiento para pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple EM⁽²⁰⁾. Otro ejemplo clásico es la talidomida, que fue retirada del mercado en 1961 después de provocar miles de defectos congénitos; más tarde los científicos demostraron propiedades antiangiogénicas e inmunomoduladoras, y en 1998 la FDA aprobó la talidomida de Celgene Corp. para tratar la lepra^(21,22) y en 2006 para el mieloma múltiple^(23,24).

10. Control del ciclo celular en posibles dianas terapéuticas contra el cáncer

En términos generales, en las estrategias instrumentadas contra el desarrollo del cáncer, el efecto que produce la mayoría de los agentes antineoplásicos es daño al ADN celular, al aparato mitótico, las topoisomerasas, o inhiben la síntesis o incorporación de precursores del ADN^(25,26). El éxito de estos agentes en la muerte selectiva de las células cancerosas varía principalmente en función del tipo de cáncer; algunos cánceres son sensibles a estos agentes y son curables (leucemia linfoblástica aguda y cánceres de células germinales), mientras que otros son relativamente resistentes y no son curables (carcinoma de colon). Esta variabilidad de respuestas refleja la especificidad celular ante los agentes anticancerígenos, en consecuencia, los puntos de control del ciclo celular representan una buena opción para la aplicación de los agentes quimioterapéuticos^(26,27). En este contexto, varias propiedades importantes de los puntos de control del ciclo celular merecen cierta consideración y conocimiento, no solo para la elaboración de nuevas moléculas terapéuticas, sino también para agotar la investigación en posibilidades de andamios terapéuticos cuyos mecanismos se encuentren dirigidos a la modulación sobre estos puntos de control, lo que convoca esta revisión. Los puntos de control son sistemas de transducción de señal. La existencia de varios componentes para cada uno de los puntos de control sugiere la presencia de cascadas de transmisión, y cada una de éstas representa múltiples blancos para la intervención terapéutica; lo que en la actualidad se ha utilizado para la estructuración de fármacos que puedan detener el crecimiento tumoral en las distintas fases del ciclo celular⁽²⁷⁾. La mayoría de los genes de los puntos de control son esenciales en células normales, ya que ellos codifican para componentes de la maquinaria del ciclo celular que emiten o suprimen señales, o porque

participan en más de una función celular. Para las vías no esenciales, los agentes terapéuticos que están dirigidos hacia los puntos de control sólo serán detectados por su sinergismo con otros agentes que dañen a la célula⁽²⁸⁾. Los puntos de control aseguran la fidelidad e integridad de la replicación y segregación genómica. La reparación del daño espontáneo del ADN requiere del correcto funcionamiento de estos para que las células mantengan estas propiedades en la replicación del genoma. Por lo tanto, la restauración de los puntos de control que están alterados podría retardar la evolución de la célula normal a célula cancerosa. Los sistemas de transducción de señal exhiben adaptación. Si los puntos de control están dañados, las células prosiguen el ciclo celular aun cuando la alteración no haya sido reparada. Las alteraciones génicas que aumentan la habilidad de las células para adaptarse podrían acelerar la evolución del proceso neoplásico. Además, la inhibición de los componentes involucrados en la adaptación sugiere blancos terapéuticos para reparar los puntos de control alterados, como un mecanismo que retardaría la evolución de las células normales a células precancerosas. La activación de los puntos de control induce una variedad de respuestas celulares, por ejemplo, la expresión anormal de p53 en células que entran a la fase S con el ADN dañado es más nociva, por el hecho de que estas células no sufren muerte por apoptosis. La función de los puntos de control en la apoptosis está influida por el tipo celular y por la naturaleza de las señales de proliferación, o bien, por el daño al cual las células responden⁽²⁹⁾. La restauración de los puntos de control podría inducir la respuesta de muerte celular por apoptosis de las células cancerosas y aumentar la sensibilidad a los agentes que dañan el ADN, por ejemplo, al aplicar terapia génica con p53 normal a células de cáncer cervicouterino, se induce el proceso de apoptosis. Por lo tanto, los componentes de la respuesta apoptótica podrían ser usados como blancos terapéuticos, si la apoptosis pudiera ser activada en ausencia del daño al ADN. Esto podría ser posible para probar la especificidad de cierto tipo de células cancerosas, ya que no todas las células responden a las mismas señales apoptóticas⁽³⁰⁾. El conocimiento de nuevas drogas que inhiben o activan puntos de control permite la designación de estrategias terapéuticas eficientes y específicas⁽¹³⁾. Para los cánceres localizados, la inhibición de un punto de control no tiene efecto en las células que simultáneamente no se expusieron a agentes que dañan el ADN, por lo que la radiación local de los cánceres o la acción de agentes citotóxicos facilitará el uso de tales compuestos⁽³¹⁾. Una característica que puede distinguir a los cánceres que son tratados de forma exitosa con quimioterapia es la capacidad de sanar por un rápido proceso de apoptosis, en respuesta a agentes citotóxicos. Pero es sabida que la falla terapéutica de este método radica en la posibilidad que tiene la célula cancerígena de generar mecanismos

de resistencia y evasión de la inducción del proceso apoptótico, por tanto, este fenómeno debe ser considerada para efectos de la búsqueda de andamios terapéuticos que puedan actuar de forma efectiva. Algunos de los genes que regulan la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S están involucrados en el control de la apoptosis⁽³²⁾ además, la muerte celular por apoptosis ocurre como un balance del control positivo y negativo de las señales de proliferación⁽²⁹⁾ lo cual sugiere asociaciones entre genes que controlan el proceso de apoptosis y el ciclo celular. Estos genes son posibles blancos para la manipulación de la sobrevivencia celular después de la exposición a agentes citotóxicos. Así, una terapéutica global sería inducir el proceso de apoptosis, en lugar de interrumpir el ciclo celular en las células cancerosas que tienen p53 mutado⁽³²⁾. Los controles moleculares de la progresión del ciclo celular pueden proveer nuevos blancos para agentes citotóxicos, por ejemplo, las células cancerosas con mutaciones de Rb (proteína supresora de tumores) tienen un aumento en los niveles de E2F-1 (factor de transcripción)⁽³³⁾ lo cual teóricamente resultaría en el aumento de la transcripción de ciertos genes y activación de enzimas como: dihidrofolato reductasa (DHFR), timidilato sintetasa (TS), ribonucleótido reductasa (RR) y timidina kinasa (TK). El aumento de la expresión de DHFR induce resistencia a metotrexato, siendo este un agente antineoplásico comúnmente usado^(29,33). Nuevos productos génicos o productos de genes sobreexpresados en cánceres específicos proveen otros blancos potenciales para la terapia contra el cáncer. Por ejemplo, la proteína quimérica timidina cinasa bcr-abl y el factor transcripcional AML-1, no están presentes en los tejidos normales, pero se generan de translocaciones cromosomales en la leucemia mieloide crónica y en la leucemia mieloide aguda, respectivamente^(32,33). Estas proteínas contribuyen a la alteración del ciclo celular y el proceso de apoptosis en las células malignas; por lo tanto, disparan la expresión de genes específicos, afectando la mayoría de los puntos de control. La reciente demostración de la expresión de telomerasa en células cancerosas, pero no en células normales, así como la potencial dependencia de las células cancerosas de la actividad de la telomerasa para su viabilidad, supone entonces a la telomerasa como otro blanco atractivo para la terapia específica anticancerígena⁽³⁴⁾. La pérdida de la telomerasa probablemente activa los puntos de control en la transición de la fase G2 a la fase M, induce la interrupción del ciclo celular, y probablemente, el proceso de apoptosis^(34,35) por tanto este punto también debe ser considerado en la búsqueda y formulación de terapias que puedan inducir la pérdida de telomerasa y así evitar la proliferación de células sin capacidad apoptótica. Todo lo anteriormente descrito obedece a mecanismos de respuesta que son ampliamente aplicados en la oncología clínica y molecular tradicional, sin embargo, también son motivo de conocimiento,

desarrollo e interés ante nuevas propuestas de moléculas antiparasitarias de andamiaje que puedan tener capacidad demostrada de modificación positiva y potencial anticancerígeno dentro de los mecanismos descritos del ciclo celular que puedan intervenir.

11. Principales moléculas no convencionales en estudio para su reutilización contra el cáncer

Son múltiples los esfuerzos de la ciencia moderna en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para la enfermedad oncológica, sin embargo, esta tarea representa un desafío que requiere de la participación y quehacer de equipos multidisciplinarios; en la actualidad el estudio del cáncer es cada vez más especializado, incluyendo áreas como la oncología molecular, pese a esto la evolución terapéutica se demuestra insuficiente, por lo que el estudio de andamios moleculares utilizados en ramas de la medicina básica como la parasitología, abre una brecha digna de explorar y que amerita de la atención de la comunidad científica vistos los alcances que se describirán a continuación y que están directamente relacionados con las fases del ciclo celular descritas previamente y con otras propiedades biológicas anti proliferativas. Los medicamentos no oncológicos, a menudo se reutilizan para tratar varios tipos de cáncer. Por ejemplo, los experimentos han demostrado que la claritromicina es eficaz en *Helicobacter pylori* y en cánceres asociados como el linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas MALT. Además, los estudios han demostrado su eficacia en otros tipos de cáncer, como el mieloma múltiple y la leucemia mieloide crónica LMC.

Antibióticos

Un antibiótico es un medicamento destinado a acabar con procesos infecciosos producidos por un determinado tipo de agente microbiano, las bacterias. De esta definición se desprende su nombre alternativo: antibacterianos. Los antibióticos son sustancias capaces de reconocer ciertos sitios de la estructura bacteriana y al unirse a ellos producen la pérdida de la función correspondiente. El amplio arsenal terapéutico destinado al tratamiento de las enfermedades infecciosas disponible en la actualidad hace imprescindible la realización de una selección rigurosa del agente antimicrobiano que se va a utilizar en base a una serie de criterios que permiten un uso adecuado de estos. Algunos antimicrobianos tienen capacidad de modificar la acción de células fagocíticas al atravesar la membrana celular e ingresar a las mismas y afectar los microorganismos fagocitados o al interferir directamente con las células fagocíticas, modificando su capacidad de quimiotaxis e ingestión. Los antibióticos, en bajas concentraciones también pueden alterar la superficie de microorganismos estimulando secundariamente la capacidad funcional de las células fagocíticas.

• Claritromicina

La claritromicina se utiliza para tratar ciertas infecciones bacterianas, tales como neumonía bronquitis e infecciones de los oídos, senos nasales, piel y garganta. Se usa en combinación con otros medicamentos para eliminar el *H. pylori*, una bacteria que causa úlceras. La claritromicina pertenece a una clase de medicamentos llamados antibióticos macrólidos. Su acción consiste en detener el crecimiento de las bacterias. Los principales mecanismos por los que la claritromicina exhibe propiedades anticancerígenas ocurren por su potencial de reducción de citocinas proinflamatorias, anti-angiogénesis e inhibición de la autofagia. La eficacia de este antibiótico en el cáncer mejora cuando se combina con otros fármacos existentes dirigidos a otros aspectos del desarrollo inhibitorio de la actividad tumoral. Aunado a lo anterior se encuentra descrita la acción antiparasitaria de este fármaco en el abordaje de pacientes con toxoplasmosis y SIDA aplicable para aquellos que no toleren las "sulfas", se puede reemplazar por claritromicina, clindamicina, doxiciclina o atovacuona⁽³⁶⁾ lo que nos permite iniciar la primera mención de conjugación de fármacos con propiedades frente a estas dos patologías. Los macrólidos en general inhiben la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α) tanto en modelos in vitro como en muestras de sangre y lavado bronco alveolar (LBA) de pacientes con panbronquiolitis difusa (PBD); se cree que este efecto se produce por la inhibición del factor nuclear kappa B (NF-Kb), una proteína esencial para la transcripción de genes que codifican moléculas proinflamatorias como IL-8, la cual es liberada como respuesta a los lipopolisacáridos, complejos inmunes y otras citoquinas. La IL-8 es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y otros mediadores inflamatorios. En general, los macrólidos inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible disminuyendo la formación de anión superóxido y de radicales libres, lo que puede tener algún rol en condiciones pulmonares crónicas con predominio del componente oxidativo como la fibrosis quística⁽³⁷⁾.

• Anfotericina B

La anfotericina B (AmB) es uno de los primeros agentes terapéuticos que se han utilizado ampliamente para el tratamiento de infecciones fúngicas sistemáticas^(38,39). AmB puede formar canales permeables a los iones en la membrana celular mediante la unión a esteroides^(39,40). Se informa que la interrupción de la permeabilidad de la membrana mediada por AmB puede promover la absorción intracelular de fármacos en las células tratadas y estos poros pueden transportar electrolitos, metabolitos y agentes antitumorales a las células cancerosas⁽³⁸⁾. Se ha demostrado que la anfotericina B puede potenciar los efectos anticancerígenos de la doxorubicina en la inducción de la apoptosis de las células de cáncer de

mama MCF-7, siendo doxorubicina y la ciclofosfamida las quimioterapias de primera línea para las terapias contra el cáncer de mama⁽⁴¹⁾.

• **Tetraciclinas**

En el pasado, las tetraciclinas quedaron desacreditadas por la alta prevalencia de aislados con resistencia adquirida, pero ahora están recuperando estatus por la incorporación de nuevos componentes más activos. La doxiciclina es actualmente la tetraciclina más utilizada y es considerada un fármaco esencial por la Organización Mundial de la Salud⁽⁴²⁾. Las tetraciclinas constituyen un

grupo de productos naturales y semisintéticos los que actúan inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas. Son agentes bacteriostáticos, con actividad frente a una gran variedad de organismos. Fueron los primeros agentes antimicrobianos sistémicos eficaces. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis del ADN bacteriano⁽⁴³⁾.

De acuerdo con el orden de descubrimiento, las propiedades farmacocinéticas y el espectro de actividad antimicrobiana las tetraciclinas pueden dividirse en 3 grupos o generaciones (**Tabla 1**).

Generación	Nombre genérico	
Primera (1948–1963)	Clortetraciclina	Producidas por 2 diferentes especies de <i>Streptomyces</i> descubiertas a finales de la década de 1940 Obtenidas a partir de <i>Streptomyces</i> en la década de 1950
	Oxitetraciclina	
	Tetraciclina	Derivados semisintéticos caracterizados por su hidrosolubilidad
	Demeclociclina	
	Rolitetraciclina	
	Limeciclina	
Segunda (1965–1972)	Metaciclina	Derivados semisintéticos de las primeras
	Doxiciclina	
Tercera (1993)	Minociclina	Derivado semisintético de minociclina En desarrollo experimental
	Glicilciclinas (tigeciclina)	
	Aminometilciclinas (PTK 7906)	

Tabla 1. Principales componentes del grupo de las tetraciclinas.

Las tetraciclinas de segunda generación tienen nuevas funciones que hay que resaltar, son actualmente usadas en el tratamiento de enfermedades diversas. La minociclina, por ejemplo, tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, más que antibacterianas, en pacientes con cuadros de artritis reumatoide no grave y cuando se administra durante la primera fase de esa enfermedad. La doxiciclina y la minociclina se aplican contra *Staphylococcus aureus* y en afecciones tales como: acné, dermatitis perioral, hidradenitis supurativa, uretritis gonocócica y no gonocócica, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, enfermedad de Lyme, en la profilaxis y tratamiento del ántrax, en la profilaxis y tratamiento del paludismo (*Plasmodium falciparum*) y contra *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*. Un descubrimiento importante condujo a usar exitosamente la tetraciclina en la terapia génica para el tratamiento del cáncer, como inductora de la expresión del transgén, es decir; para que esta terapia funcione, el gen terapéutico debe ser transferido a la célula cancerosa y este transgén (gen transducido) se expresa sólo cuando una droga inductora como la tetraciclina, se administra al paciente, por separado. Tal es el caso de la doxiciclina y el DMSO (Dimetil-sulfóxido) que tienen efectos sinérgicos sobre la expresión del transgén, lo que acarrea la fragmentación del ADN en las células del melanoma y su subsecuente muerte (apoptosis)^(44,45).

Inhibidores de las topoisomerasa de ADN

Las ADN topoisomerasas son enzimas que catalizan cambios en la topología del ADN durante los procesos de replicación, transcripción, recombinación y reparación del genoma. En primer lugar, pueden cortar y empalmar repetidamente los enlaces fosfodiéster del esqueleto de polifosfodesoxiribosa que alberga en su interior a las bases nitrogenadas codificadoras del mensaje genético. En segundo lugar, permiten que otras cadenas de ADN pasen entre los dos cabos transitoriamente escindidos. En el desempeño de esa tarea, las topoisomerasas utilizan la energía del enlace internucleotídico para unirse covalentemente al extremo 3' o 5' del ADN. Cuando empalman nuevamente las cadenas de ADN, revierten esa unión covalente, restableciendo el enlace internucleotídico inicial⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾. Se han caracterizado tres tipos de ADN topoisomerasas en función de sus propiedades catalíticas, gasto energético y estructura de su proteína: las ADN topoisomerasas de tipo I (TOPI, subtipos IA y IB) y las ADN topoisomerasas de tipo II (TOPII). Las TOPII, se han identificado y expresado funcionalmente las de varios parásitos como: *P. falciparum*, *Cryptosporidium parvum*, *T. brucei*, *T. cruzi* y varias especies del género *Leishmania*⁽⁴⁶⁾. El descubrimiento de una TOPI en tripanosomátidos que difiere estructuralmente de la del hospedador, así como su diferente grado de expresión durante los procesos de crecimiento rápido, ha abierto

una nueva ventana al diseño de moléculas que actúen específicamente sobre la forma del parásito⁽⁴⁶⁾. Un fármaco con actividad antitumoral, potente inhibidor no competitivo de la TOPI es el alcaloide natural pentacíclico camptotecina 1 (CPT). Este mecanismo de acción de la CPT ha sido comprobado en parásitos protozoos de interés médico (*P. falciparum*, *T. brucei*, *L. donovani*, *C. parvum*)⁽⁴⁶⁾. Clásicamente los inhibidores de las TOPI se han clasificado en dos categorías: i) los compuestos que estabilizan el complejo de escisión entre la enzima y el ADN se han denominado genéricamente inhibidores de clase I o venenos enzimáticos; ii) por su parte los compuestos que interfieren las funciones catalíticas de la enzima se han denominado inhibidores de clase⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾.

12. Nuevas moléculas antitumorales

• Indolocarbazoles

Se menciona en la literatura el aislamiento de una nueva sustancia antitumoral, la *BE-13793C*, que tiene actividad inhibidora de la topoisomerasa, extraída del caldo de cultivo de una cepa de actinomicetos. La cepa productora, BA13793, aislada de una muestra de suelo recolectada en Seto, Prefectura de Aichi, Japón, tenía un parecido con *Streptomyces mobaraense*. El principio activo se extrajo del micelio de la cepa BA 13793 con metanol y se purificó mediante cromatografía en columna Sephadex LH-20. *BE-13793C* mostró una fuerte actividad inhibidora contra las topoisomerasas I y II e inhibió el crecimiento de líneas celulares de leucemia murina P388 resistentes a la doxorubicina o resistentes a la vincristina, así como su línea celular parental P388⁽⁴⁸⁾. La familia de indolocarbazoles ha sido objeto de una intensa investigación como quimioterápicos, y algunos de ellos han avanzado en ensayos clínicos^(49,50,51). Los indolocarbazoles son una familia de alcaloides naturales caracterizados por su potente actividad inhibidora de la proteína quinasa y la topoisomerasa I. Entre ellos, la estaurosporina⁽⁵²⁾ además ha exhibido una prometedora actividad inhibitoria contra los parásitos. Este nuevo compuesto de indolocarbazol, ED-110, que se obtuvo mediante la glucosilación de un producto microbiano (*BE-13793C*) y es un potente inhibidor de la topoisomerasa I, mostró efectos inhibidores característicos sobre el crecimiento de 12 líneas de células tumorales humanas probadas^(53,54). En otros estudios, se reporta que ED-110 indujo la escisión del ADN mediada por la topoisomerasa I *in vitro* con tanta fuerza como la camptotecina, mientras que la escisión del ADN mediada por la topoisomerasa II no fue inducida por este agente. La exposición de células P388 a Ed-110 provocó una toxicidad típica de topoisomerasa, es decir, formación de complejos escindibles; inhibición de la síntesis de nucleótidos en lugar de la síntesis de proteínas; y detención del ciclo celular en G₂ ED-110 inhibió el crecimiento de las células P388, con una concentración inhibidora del

crecimiento del 50% de 44nm. ED-110 se distingue de la camptotecina por su estructura muy diferente y su capacidad para intercalarse en ADN de doble cadena. Estos resultados sugieren que ED-110 tiene potencial como un nuevo agente antitumoral dirigido a la topoisomerasa I⁽⁵⁵⁾. Los valores de IC-50 (concentración a la que un fármaco es capaz de inhibir un proceso biológico concreto en un 50%) de ED-110 frente a 9 de las 12 líneas oscilaron entre 11,5 µg / ml y 0,07 µ g / ml, mientras que las 3 líneas restantes fueron bastante resistentes (IC 50,> 100 µg / ml) *in vivo*. En los experimentos, el tratamiento inhibidor proteasa con ED-110 aumentó el período de supervivencia en más del doble en ratones implantados con células leucémicas murinas P388, L1210, L5178Y o EL4. La dosis mínima eficaz que aumentó la esperanza de vida de los ratones con leucemia P388 en un 25% fue <2,5 mg / kg / día × 10 días y la dosis máxima tolerada fue > 160 mg / kg / día × 10. ED-110 también fue eficaz contra la metástasis espontánea de células de fibrosarcoma *Meth A* de ratón y el crecimiento de células de cáncer de estómago humano MKN-45 xenoinjertadas, así como células de carcinoma de colon de ratón implantadas. Estos resultados indicaron que ED-110 puede tener potencial como un nuevo agente antineoplásico con un gran índice quimioterapéutico y una amplia gama de dosis efectivas⁽⁵³⁾. Considerando efectos anteriores de estas moléculas en cáncer, vale la pena mencionar las posibilidades antiparasitarias de las mismas, por ejemplo, la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis son enfermedades tropicales desatendidas causadas por parásitos kinetoplastidos de los géneros *Trypanosoma* y *Leishmania* respectivamente, que afectan a las poblaciones pobres y remotas de los países en desarrollo. Estos parásitos comparten ciclos de vida complejos y modos de infección similares. Se ha demostrado que el grupo particular de enzimas fosforilantes, las proteínas quinasas (PK), son esenciales para los mecanismos infecciosos y para la supervivencia del parásito. La indolocarbazol estaurosporina natural (STS, **1**) se ha utilizado ampliamente como inhibidor de la proteína quinasa C y se han descrito sus efectos antiparasitarios en estas dos entidades. Estaurosporina, STS, ha exhibido una prometedora actividad inhibidora contra parásitos; visto que las proteínas quinasas (PK) desempeñan funciones críticas en el crecimiento y el mecanismo de infección de algunos parásitos como *Trypanosoma* y *Leishmania spp.*, y las PK parasitarias difieren de sus contrapartes de mamíferos, estos compuestos resultan atractivos para el desarrollo de inhibidores específicos. Además, se ha demostrado que STS indujo la muerte celular en formas sanguíneas de *Trypanosoma brucei* de una manera dependiente de la dosis estudiada, estimulando la activación de la apoptosis al liberar EndoG (endonucleasa G) de la interrupción mitocondrial bajo la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)^(52,56). Los tumores del sistema nervioso central

son intrínsecamente más peligrosos que los tumores en otros sitios y, en particular, los tumores cerebrales son responsables del 3% de las muertes por cáncer en el Reino Unido. Chile la tasa de mortalidad por cáncer cerebral varía de 1 a 2 por 100.000 con proyección al ascenso⁽⁵⁷⁾. A pesar de esto, la investigación de nuevas terapias solo recibe el 1% del gasto nacional en investigación del cáncer en varios países desarrollados. Las quimioterapias más comunes son temozolomida, procarbazona, carmustina, lomustina y vincristina, pero debido al rápido desarrollo de la quimio resistencia, estos medicamentos por sí solos no son suficientes para el tratamiento a largo plazo. El mal pronóstico de los pacientes con tumores cerebrales llevó a investigar nuevos tratamientos para el glioma maligno y, al hacerlo, se evidenció que los aromáticos heterocíclicos juegan un papel importante, especialmente los andamios de indol, carbazol e indolocarbazol^(53,58) de los que se expuso anteriormente que poseen propiedades antiparasitarias. Los heterociclos aromáticos juegan un papel importante, especialmente el indol, como andamio de carbazol e indolocarbazol. En el último siglo, los heterociclos a base de nitrógeno, en particular el anillo de imidazol que fue descubierto en 1840, atrajo a muchos investigadores ya que este andamio central demostró ser prometedor contra el cáncer⁽⁵⁹⁾. El andamio de núcleo de imidazol contiene tres átomos de carbono y dos nitrógenos con características ricas en electrónica que son responsables de unirse fácilmente con una variedad de enzimas, proteínas y receptores, en comparación a los otros anillos heterocíclicos. Las características estructurales del anillo de imidazol mejoran su capacidad para formar múltiples interacciones fármaco-ligando a través de enlaces de hidrógeno, van der Waals y fuerzas hidrofóbicas⁽⁶⁰⁾. Como ejemplos puede señalarse metotrexato, metronidazol y el omeprazol que son los derivados de imidazol actualmente disponibles en el mercado como agentes anti cancerígenos, antimicrobianos y antiulcerosos (por inhibición de la bomba de protones), respectivamente. Además, el andamio del núcleo de imidazol es parte de varios compuestos de origen natural, como histamina, histidina, biotina, alcaloides y ácido nucleico y una parte de múltiples clases de medicamentos aprobados por la FDA. Debido a sus importantes propiedades terapéuticas, los derivados de imidazol fusionados han mantenido un papel destacado en el campo de la medicina⁽²⁶⁾. De aquellos con esta estructura, destacan los compuestos en desarrollo para el tratamiento de tumores del sistema nervioso central que se basan estructuralmente en el indol, carbazol y andamios de indolocarbazol, con la expectativa de que generara nuevas líneas de investigación para el desarrollo de compuestos para tratar estas neoplasias de gran relevancia médica. Se ha demostrado que los índoles tienen capacidad de señalización de la célula de ventilación (inhibidores de PKC, transducción de señales

señales de PDGF inhibidores), que previenen la progresión normal del ciclo celular (abrigadores G2/Inhibidores de CK2, inhibidores de Trk, inhibidores de topoisomerasa), inducen estrés oxidativo en las células (generadores de especies reactivas de oxígeno)^(59,61). Durante un programa de detección de sustancias antitumorales en *Banyu Pharmaceutical Company*, un grupo liderado por Suda descubrió que la bacteria *Streptomyces mobaraensis* (cepa BA13793) indujo un inhibidor de la topoisomerasa I y II al que llamaron BE-13793C, este, es un indolocarbazol, un indol fusionado a un carbazol⁽⁴⁸⁾. Aunque inicialmente BE-13793C no se probó en ningún tumor de líneas cerebrales, se demostró que inhibe el crecimiento de ciertas líneas celulares de leucemias, y se utilizó como un compuesto principal en el desarrollo de otros complejos, que finalmente fueron activos contra varias líneas celulares de tumores cerebrales. Además, se han probado diversos compuestos que contienen imidazol por sus propiedades médicas de utilidad en ensayos clínicos para varias enfermedades⁽⁶²⁾. La rápida expansión del imidazol, en la química médica basada en la ciencia sugiere los valores terapéuticos prometedores y potenciales de compuestos derivados de imidazol para el tratamiento de enfermedades consideradas incurables⁽⁶³⁾. En otros estudios experimentales se ha descrito las propiedades antiproliferativas y citotóxicas para BE-13793C, este, mostró una fuerte actividad antiproliferativa frente a células de adenocarcinoma colorrectal humano HT-29 (ATCC HTB-38) (IC₅₀ 3.16 μM) (Tabla 2).

Carcinoma de colon humano (HT29 ATCC HTB-38)	Célula pulmonar normal ATCC CCL-171
BE-13793C 1 (CI ₅₀ , μM)	3.16 >140
Estaurosporina (IC ₅₀ , μM)	0.20 >100

Tabla 2. Actividad antiproliferativa de BE13793C para células de adenocarcinoma colon rectal humano.

La citotoxicidad también se investigó en células de pulmón normal (ATCC CCL-171) mediante MTS colorimétrico (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil) -2 H -tetrazolio) ensayo. No hubo una diferencia significativa en la viabilidad celular entre el compuesto de prueba y el control del medio a 0–140 μM, lo que indica que BE-13793C inhibió la proliferación celular, indujo y causó la muerte celular de las células de colon HT-29, pero no tuvo efecto citotóxico en las células normales. Se han informado varias actividades biológicas para los alcaloides de indolocarbazol, incluidas las actividades antituberculosas, anticancerígena y antitumoral⁽⁵⁵⁾. La actividad antiparasitaria de la estaurosporina se atribuye a su potente inhibición de la proteína quinasa C (PKC).

La unidad de azúcar unida a dos nitrógenos de indol en la estaurosporina juega un papel clave en su actividad contra los parásitos tripanosomátidos⁽⁵⁵⁾.

Inhibidores de Aurora quinasas

Las aurora quinasas, son enzimas fosfotransferasas que ayudan a la célula en división a dispensar su material genético a sus células hijas, más específicamente, las aurora quinasas juegan un papel crucial en la división celular al controlar la segregación de cromátidas. Los defectos en esta segregación pueden causar inestabilidad genética, una condición que está altamente asociada con la tumorigénesis. Las primeras aurora quinasas se identificaron en *Drosophila melanogaster*, donde las mutaciones llevaron a la falla de la separación del centrosoma con los husos monopolares que recuerdan al polo norte, lo que sugiere el nombre de aurora. Estas enzimas fueron descritas en una gran variedad de organismos y han mostrado estar altamente conservadas en la evolución. El número de miembros de esta familia varía entre organismos y van desde uno en levaduras hasta tres en mamíferos⁽⁶⁴⁾. Hasta la fecha solo se han identificado tres quinasas aurora en células de mamíferos como se señala anteriormente. Entre los procesos donde están involucradas se destacan la maduración y división del centrosoma, condensación de la cromatina, ensamblado del huso mitótico, corrección de errores en la unión de los microtúbulos al cinetocoro e iniciación de la citocinesis⁽⁶⁴⁾. Además de estar implicadas como reguladores mitóticos, estas tres quinasas han generado un interés significativo en el campo de la investigación del cáncer debido a sus elevados perfiles de expresión en muchos cánceres humanos. Las quinasas aurora humanas presentan una organización de dominio similar, con un dominio N-terminal de 39 a 129 residuos de longitud. El dominio N-terminal de tres proteínas comparte una conservación de secuencia baja, lo que determina la selectividad durante las interacciones proteína-proteína⁽⁶⁵⁾. Las auroras quinasas son una clase importante de quinasas del ciclo celular que regulan y coordinan muchos aspectos de la división celular mitótica⁽⁶⁶⁾. La sobreexpresión de las quinasas aurora se ha correlacionado con el desarrollo del cáncer, y sus inhibidores pueden suprimir eficazmente el crecimiento de las células cancerosas tanto in vitro como in vivo⁽⁶⁷⁾. En humanos, tres auroras quinasas están presentes en el genoma (Aurora A, B y C). Aurora A se localiza en los microtúbulos y centrómeros y juega un papel importante en la función del centrosoma y el ensamblaje del huso bipolar^(68,69). Se requiere aurora B para la unión adecuada de los microtúbulos del cinetocoro y la segregación cromosómica durante la anafase y la finalización exitosa de la citocinesis, la aurora quinasa C es una proteína de pasajeros cromosómicos que interactúa con la quinasa B en la regulación de la mitosis, se encuentra

principalmente en las células germinativas en el testículo, y puede mediar la segregación cromosómica durante la espermatogénesis^(68,70). Según el Instituto Nacional del Cáncer, se encuentra en estudio la molécula GSK1070916A o simplemente conocida como inhibidor de aurora quinasas, es un tipo de inhibidor de la proteína cinasa serina/treonina, impide el funcionamiento de ciertas enzimas (quinasas de la aurora) que participan en la multiplicación celular y podría eliminar las células cancerosas. Con respecto a sus acciones antiparasitarias, por ejemplo, la aurora quinasa de *T. cruzi* están reguladas no tan solo a través de los niveles de proteína, sino también a través de su localización subcelular, y que la sobreexpresión de cada una de ellas conduce a alteraciones del ciclo celular y la curva de crecimiento, por tanto potenciar la continuidad de investigación de inhibidores moleculares de sobreexpresión de las mismas reviste de utilidad ante el posible desarrollo de nuevos andamios terapéuticos⁽⁶⁴⁾.

Moléculas de origen natural

El descubrimiento de productos naturales de utilidad médica ha presagiado posibilidades hasta ahora inimaginables en la quimioterapia de enfermedades humanas y animales^(71,72,73). Los productos naturales desempeñan un papel relevante en la terapia del cáncer hoy en día, con un número considerable de agentes anticancerígenos utilizados en la clínica que son naturales o derivados de productos naturales de diversas fuentes, como plantas, animales y microorganismos. Que exista la oportunidad de incluir como quimioterapia compuestos naturales con actividad antitumoral, resulta ser un objetivo encaminado al logro de la implementación de nuevos quimioterapéuticos capaces de contrarrestar la proliferación, metástasis y crecimiento de células tumorales, que así mismo disminuyan los efectos no deseados generados por la citotoxicidad de la mayoría de los medicamentos utilizados en los esquemas farmacológicos contra el cáncer.

• Propoleo

El propoleo, es un material gomoso producido por las abejas melíferas a partir de diferentes partes de las plantas y está enriquecido con variados compuestos biológicos activos como flavonoides, fenoles y ácidos fenólicos con amplia aplicabilidad en la industria alimenticia, farmacéutica y cosmética⁽⁷⁴⁾. El propoleo es insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol y se disuelve con facilidad en éter, cloroformo, acetona y benceno. Es utilizado por las plantas con el fin de protegerse de infecciones y de gérmenes, las abejas cubren las fisuras y la entrada de las colmenas, así como las partes móviles, con una sustancia que ellas mismas fabrican a partir de diferentes resinas recolectadas en las yemas de los árboles, arbustos y demás plantas. La composición del propoleo, al igual que la de la miel y el

polen, varía según los vegetales visitados por las abejas para su obtención; además de las resinas y bálsamos, las abejas aportan secreciones de sus glándulas salivares, cera, aceites esenciales, polen (pequeñas cantidades que se mezclan accidentalmente), diversas materias orgánicas, sustancias minerales y oligoelementos de color oscuro la mayoría de las veces. No es soluble en agua, sino en alcohol; tradicionalmente se ha utilizado para tratar heridas, así como en jarabes y ungüentos. En relación de la actividad antimicrobiana los principales constituyentes del propoleo son compuestos fenólicos. Estos compuestos orgánicos se caracterizan por poseer en su estructura molecular de un grupo fenol, un anillo aromático unido a un grupo funcional hidroxilo. Una función de los ácidos fenólicos y flavonoides del propoleo es la defensa ante agentes patógenos; además proveen soporte mecánico a la planta; atraen polinizadores o dispersores de frutos o actúan como agentes alelopáticos reduciendo el crecimiento de plantas competidoras. Además, absorben radiación electromagnética en la zona UV-VIS, representando una protección natural para las plantas contra la radiación UV del sol, lo cual explica el efecto protector de la oxidación de la piel por ciertos preparados a base de extractos de propoleo⁽⁷⁵⁾. El propoleo se ha utilizado como medicina tradicional popular desde la antigüedad en todo el mundo⁽⁷⁶⁾. Actualmente se emplea ampliamente en la prevención y el tratamiento de resfriados, heridas y úlceras, reumatismo, esguinces, enfermedades cardíacas, diabetes y caries dentales y se han iniciado estudios sobre sus efectos biológicos contra el cáncer^(77,78). Estudios de diferentes países han demostrado efecto antimicrobiano, antiinflamatorio, citotóxico, antiparasitario⁽⁷⁹⁾, inmunomodulador y antileishmanicida de diferentes extractos de propoleo de diferentes procedencias⁽⁷⁴⁾. Se ha podido demostrar las propiedades antitripanosómicas y anticancerígenas de varias fracciones crudas y puras de extractos de propoleo. Todos los extractos crudos, fracciones y compuestos aislados (ácido ferúlico y fisetinidol) probados contra *T. brucei* (S427 WT) y contra células de leucemia humana U937 dieron resultados satisfactorios, por su citotoxicidad. Entre las muestras analizadas, el mayor efecto antiparasitario y anticancerígeno se observó en las fracciones S-6 debido al efecto combinado del ácido ferúlico, el fisetinidol y otros compuestos diversos⁽⁷⁴⁾. De las investigaciones realizadas con extractos de propoleo y algunos de sus principios que poseen propiedades inhibitorias en varias fases de la carcinogénesis, se puede afirmar que el propoleo tiene acciones anti mitógenas, anti-carcinogénicas, inmunomoduladoras y quimiopreventivas. Se ha asociado recientemente a los flavonoides efectos protectores sobre determinados procesos neoplásicos. Es el caso de la epigallocatequina contenida en el té verde o el resveratrol (isoflavona presente fundamentalmente en el vino tinto).

La quimiopreención consiste en la administración de agentes para prevenir, inhibir o retardar la progresión de la enfermedad tumoral, es decir, la utilización de agentes químicos, naturales o sintéticos, en pacientes con cáncer, previo a su progresión local o metástasis, con el objeto de detener o enlentecer sustancialmente el proceso carcinogénico. Los agentes usados para la quimiopreención actúan sobre las distintas fases de la carcinogénesis y, por tanto, existen agentes que revierten la iniciación, bloquean o revierten la promoción e interfieren la progresión⁽⁶⁴⁾.

• Plantas antipalúdicas

El paludismo o malaria es una infección causada por protozoos intracelulares del género *Plasmodium*. La enfermedad se transmite a través de la picadura de las hembras de mosquito del género *Anopheles*. Se calcula que causa entre 300 y 500 millones de casos/año con una mortalidad alrededor de 1,5 millones de personas. Las zonas endémicas ocupan más de 100 países de África, Asia, Oceanía, Oriente Medio, América Latina y algunas islas del Caribe. El 90% de las cifras citadas corresponden al continente africano⁽⁸⁰⁾. El paludismo es endémico en más de 100 países tropicales en desarrollo, y su control es uno de los principales objetivos de mejoramiento sanitario mundial. Por la extensión del seguimiento de cepas resistentes de *Plasmodium spp.*, el patógeno responsable de la enfermedad, se realizan inmensos esfuerzos para hallar alternativas a los tratamientos habituales, derivados de quinina y antipalúdicos sintéticos, que aún son insuficientes para satisfacer las necesidades. Los fármacos vegetales se han utilizado históricamente para controlar tanto el cáncer como la malaria; sin embargo, la posibilidad de tratar el cáncer con plantas antipalúdicas se informó solo alrededor del 2001⁽⁸¹⁾. Por varios siglos, la lucha contra el paludismo se ha basado en los preparados de herboristería, en particular en los productos forestales. Las infusiones de ajeno (*Artemisia annua*) han sido utilizadas en China durante 2.000 años; la corteza de *Cinchona ledgeriana* se usaba mucho antes de que se aislara su ingrediente activo, la quinina, en 1820. Muchas otras plantas como la *Warburgia ugandensis* y la *Azadirachta indica* han sido utilizadas en el tratamiento de la enfermedad o como insecticidas para el control del vector (mosquitos). Los remedios herbarios, a menudo, han sido utilizados en la medicina tradicional o natural, si bien algunos han ingresado en las farmacias convencionales. Sin embargo, en la actualidad, varias autoridades del ámbito médico, entre ellas la Organización Mundial de la Salud (OMS), han llegado a reconocer la fitoterapia como un tratamiento factible para diferentes dolencias. Recientemente, la OMS ha dedicado gran atención, por ejemplo, a la *Artemisia annua*, y a otros antipalúdicos de herboristería. Recientemente, se ha identificado el ingrediente activo de la *Artemisia annua*, la artemisinina. Los estudios etnobotánicos han indicado más de 1.200 especies con

efectos antipalúdicos y si se avanzara en la investigación, algunas podrían tener un gran potencial en el control de esta devastadora enfermedad⁽⁸²⁾. Los principales mecanismos implicados incluyen la inducción de la muerte celular por apoptosis y autofagia, la inhibición de la proliferación celular, la generación de ROS y la supresión de la angiogénesis en las células cancerosas^(81,83). Como ejemplo se puede mencionar la artemisa dulce, mejor conocida como «ajenjo dulce» o «ajenjo chino», es una planta que pertenece a la familia *Asteraceae* originaria de China en 2015, la investigadora farmacéutica china Youyou Tu fue galardonada con el Premio Nobel de Medicina por sus investigaciones sobre la función antipalúdica de la artemisinina, principal compuesto activo de la artemisa dulce. Su trabajo en los años 70 puso de manifiesto su eficacia en el tratamiento de la malaria, de hecho, demostró que la artemisinina destruye el plasmodio, el parásito que circula por la sangre y es responsable de la enfermedad. Desde que la planta salió a la luz gracias a la investigación sobre la malaria, los investigadores de la Universidad de Washington han realizado estudios sobre el tratamiento de ciertos cánceres. Demuestran que la artemisa dulce tiene efectos muy tóxicos sobre las células cancerosas, mientras que su efecto sobre las células sanas es mínimo⁽⁸⁴⁾. En un estudio realizado se utilizaron extractos crudos de plantas recolectadas en la Amazonia peruana. La evaluación fue realizada por un método directo que es el modelo *in vitro*, en cultivo de *Plasmodium falciparum* F32 sensible a la cloroquina y por un modelo indirecto que es el ensayo de la inhibición de la biomineralización de la ferriprotoporfina IX (FBIT). Los resultados obtenidos permitieron clasificar a 7 extractos como activos en la prueba de evaluación de la actividad antipalúdica por el método directo *in vitro*, y 14 por el método indirecto (FBIT), de todos estos solo 4 presentan actividad por ambos métodos por lo que podemos afirmar que su mecanismo de acción es similar al de la cloroquina, y los 3 restantes son los que más interesan pues su mecanismo de acción es diferente al de la cloroquina, y podría ser de gran beneficio en cepas resistentes a este fármaco⁽⁸⁵⁾.

• **Camptotecina (CPT)**

Estructuralmente la CPT es un alcaloide natural pentacíclico (producido por la planta de la familia de las *Nisáceas* *Camptotheca accuminata*, originaria de China y el Tibet⁽⁴⁶⁾). La camptotecina es un fármaco citotóxico que posee propiedades antiproliferativas sobre varios tipos de tumores malignos, incluyendo el cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama⁽⁸⁶⁾. Esta molécula lidera una serie enorme de compuestos con actividad antitumoral que en la actualidad están integrándose en la quimioterapia de ciertos tipos de cánceres⁽⁴⁶⁾. Bioquímicamente la CPT es un potente inhibidor no competitivo del ADN topoisomerasa tipo I (TOPI) con la que establece un complejo ternario

irreversible junto con el ADN mellado (complejo de escisión) que no puede ser sellado. Como consecuencia se producen mellas en aquellas zonas del genoma que estén replicándose en ese momento, lo que provoca la muerte de la célula si no se induce la reparación de las mismas⁽⁸⁷⁾. Este mecanismo de acción de la CPT ha sido comprobado en protozoos parásitos de interés médico. Bodley y col. demostraron en 1998 que la CPT induce la formación de complejos de escisión en el interior del núcleo de las formas intraeritrocitarias de *P. falciparum* lo que origina la muerte del parásito a concentraciones micromolares del fármaco.

Los mismos autores realizaron estudios de relación estructura/actividad (QSAR) una serie de análogos de la CPT sobre tripomastigotes de *T. brucei*, demostrando que su citotoxicidad se correlacionaba con la capacidad de formación de complejos de escisión con el ADN y la enzima⁽⁸⁶⁾.

• **Cucurbita**

El género *Cucurbita*, miembro de la familia *Cucurbitaceae*, también conocidas como cucurbitáceas, es originario de las Américas. Los miembros del género, como *Cucurbita pepo* y *Cucurbita maxima*, se han utilizado durante siglos en la medicina popular para tratar enfermedades gastrointestinales y parásitos intestinales. Estos efectos farmacológicos se atribuyen principalmente a su composición fotoquímica, de hecho, *Cucurbita* son una fuente natural de carotenoides, tocoferoles, fenoles, terpenoides, saponinas, esteroides, ácidos grasos, carbohidratos funcionales y polisacáridos, que además de ejercer notables efectos biológicos, también han sido cada vez más explotados para aplicaciones biotecnológicas⁽⁸⁸⁻⁸⁹⁻⁹⁰⁾. De las distintas familias del género *Cucurbita* se han estudiado sus propiedades antiparasitarias, por ejemplo, un ensayo farmacológico con el extracto de las semillas de zapallo en una concentración mínima inhibitoria de 23 gr. de almendra demostró efecto helminticida, hallazgo que permite el uso del producto como antiparasitario, se estima que el principio activo es la fitosterolina mediante la ingesta del extracto de semillas. La almendra posee un embrión, recubierto y su uso es muy amplio, posee propiedades antihelmínticas, tenífugas, vermífugas, la dosis utilizada en estudios previos de semillas frescas trituradas sin la cascara o epispermo, para niños es de 30-50g y 100 g para adultos⁽⁹¹⁾. Se ha publicado que el extracto de *Cucurbita ficifolia* induce la apoptosis mediada por Tp53/caspasa en células de cáncer de mama MCF-7, se probó el efecto anticancerígeno del extracto del fruto de *Cucurbita ficifolia Bouché* (*C. ficifolia*) en células de cáncer de mama humano como MCF-7. Las células fueron expuestas con diferentes dosis de *C. ficifolia*, para la evaluación de las concentraciones de IC₅₀ en las líneas celulares MCF-7 durante 24 horas. El efecto de *C. ficifolia* extracto de frutos sobre cambios morfológicos y apoptóticos fueron evaluados mediante

técnicas específicas de tinción de fluorescencia y PCR en tiempo real de manera dependiente del tiempo durante 24 horas y 48 horas. El valor IC₅₀ para *C. ficifolia* que se encontró para el extracto de fruta ficifolia era de 90 µg/mL. La alteración morfológica y el aspecto distintivo apoptótico, como la condensación de cromatina y la fragmentación nuclear, se observaron en células de cáncer de mama expuestas al extracto de *C. ficifolia*. Se observó, además, que la muerte celular programada inducida por extracto en las células MCF-7 estuvo mediada por la expresión elevada del gen supresor de tumores, como p53, y marcadores apoptóticos como caspasa-8, caspasa-9, caspasa-3, ácido graso sintasa (FAS), proteína asociada a Fas con dominio de muerte (FADD), antagonista/asesino homólogo de Bcl-2 (BAK) y proteína X asociada a Bcl-2 (BAX). Estas observaciones establecieron que *C. ficifolia* disminuyó significativamente la división celular y provocó la muerte celular programada mediada por p53/caspasas⁽⁹²⁾ estos resultados también concuerdan con los de Vidhya y cols.⁽⁹²⁾ quienes bajo técnicas in vitro realizaron la evaluación de la actividad anticancerígena de *Cucurbita máxima* utilizando células de cáncer de mama MCF-7 para probar las actividades anticancerígenas in vitro. El extracto acuoso de semilla de *C. maxima* tiene una prometedora actividad anticancerígena contra MCF – 7 línea celular. También demostró ser rica en actividad antioxidante y actividad antimicrobiana⁽⁹³⁾.

• Ácido elágico

En estado natural el ácido elágico y los elagitaninos tiene la función de defensa en las plantas al igual que otros taninos, contra ataques de virus, bacterias, hongos, insectos y rumiantes^(94,95). Sin embargo, debido a la actividad biológica que presentan los han puesto en el centro de investigaciones con respecto a un gran número de enfermedades crónicas que pueden ser prevenidas o disminuir sus efectos, tales como, diferentes tipos de cáncer, disminución del colesterol en sangre, facilitador del transporte de glucosa, inhibidor de algunos virus como el del papiloma humano y síndrome de inmunodeficiencia, además de las aplicaciones clásicas, sobre la inhibición de microorganismos patógenos, hongos cutáneos y parásitos^(94,96). Entre estos compuestos naturales se encuentra la pentagalolilglucosa (PGG). Un polifenol con un centro de glucosa esterificado por 5 ácidos gálicos. Se encuentra ampliamente distribuido en plantas medicinales como: *Rhus chinensis*, *Paeonia suffruticosa*, *Paeonia lactiflora*, *Terminalia chebula* y *Caesalpinia spinosa* entre otras. Diferentes estudios in vitro e in vivo, demuestran efectos citotóxicos, antimetástasicos, antiangiogénicos, antiproliferativos, antiinflamatorios y antitumorales, en líneas celulares de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, sarcoma, melanoma y leucemia, y en modelos animales xenoinjertados con algunos de estos

tipos de cáncer⁽⁹⁷⁾. Dentro de los padecimientos tratados de índole parasitarios se describen aquellos parásitos intestinales como helmintos planos y cilíndricos, se describe que para esto se toma la cocción concentrada a base de la corteza de la planta, raíz, hojas o la cáscara del fruto, mezclada con un poco de epazote, y el líquido obtenido se bebe en ayunas durante tres días⁽⁹⁴⁾.

Discusión

Recientemente en el año 2021 se reporta que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Red de jefes de Agencias de Medicamentos (HMA) han lanzado un proyecto piloto para impulsar el reposicionamiento de medicamentos como continuación a las discusiones mantenidas en el seno del grupo de la Comisión Europea (CE) de acceso seguro y temprano a medicamentos para los pacientes. Según ha informado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), esta iniciativa busca apoyar a las organizaciones sin ánimo de lucro, instituciones académicas y grupos investigadores en la generación de evidencia suficiente de un medicamento ya conocido que se utilice fuera de indicación⁽⁹⁸⁾. Es decir, para los medicamentos ya autorizados que tienen un uso habitual no recogido en ficha técnica, las autoridades reguladoras buscan dar apoyo para generar una evidencia robusta suficiente para que pueda ser autorizado también para esta indicación. Esta iniciativa supondría una "herramienta relevante" para ofrecer alternativas terapéuticas a los pacientes y una de las palancas de cambio para un ecosistema farmacéutico saneado. El proyecto consiste en el apoyo regulatorio, esencialmente asesoramiento científico, que la EMA y las agencias regulatorias nacionales europeas darán a estos actores para ayudarlos a generar un paquete de datos suficientemente robusto para que sustente una solicitud de autorización futura que se realizaría través de una compañía farmacéutica⁽⁹⁸⁾. Así pues observamos iniciativas recientes de agencias europeas que validan e incentivan esta iniciativa, lo que favorece a su desarrollo progresivo inclusive desde la revisión bibliográfica de sus alcances aplicados a distintas entidades nosológicas. Esta revisión proporciona una búsqueda bibliográfica amplia, pero no definitiva, de los efectos antiparasitarios de distintas moléculas con efecto antineoplásico bajo la mirada de la reutilización de fármacos. Baviskar et al 2009, han investigado cinco derivados de imidazol que demostraron ser un potente catalizador de inhibición del ADN y los autores creían que estos compuestos eran altamente específicos para la topoisomerasa II con potencia mejorada en comparación con etopósido y 5-fluoruro acilo en las células de cáncer de riñón^(62,99). Desde su descubrimiento las topoisomerasas han atraído poderosamente la atención de la comunidad científica como potenciales dianas de

intervención terapéutica, debido a su posición estratégica en la replicación, transcripción y recombinación del material genético; siendo este un papel clave en el mantenimiento de la fidelidad de la información genética, su estructura se ha mantenido conservada filogenéticamente lo que hace que cualquier fármaco diseñado para su inhibición no discrimine entre la enzima del parásito invasor y la del hospedador, suponiendo un alto riesgo de toxicidad añadido en detrimento de su efecto terapéutico, por lo que se debe continuar el proceso investigativo de obtención de objetivos terapéuticos dirigidos. Desde la identificación y estudio de los indolocarbazoles se ha desarrollado la confección de nuevas moléculas, tal es el caso de 6- *N*-formilamino-12,13-dihidro-1,11-dihidroxi-13-(β -D-glucopiranosil)-5 *H*-indolo [2,3- *a*]-pirrolo [3,4- *c*] carbazol- La 5,7(6H)-diona (NB-506, 2), un derivado del compuesto antitumoral natural BE-13793C, es un nuevo agente anticancerígeno de indolopirrolocarbazol que inhibe potentemente la topoisomerasa. Las actividades antiamebianas de los metabolitos naturales de indolocarbazol identificados en *Streptomyces sanyensis*, se probaron contra trofozoítos de las cepas: *Acanthamoeba. castellanii* Neff, *Acanthamoeba. griffini* y *Acanthamoeba polyphaga*. Las concentraciones inhibitorias (IC 50) se calcularon en concentraciones μ M, y se compararon con las de clorhexidina y voriconazol, fármacos de referencia para el tratamiento de la queratitis amebiana (QA), una infección causada por *Acanthamoeba sp.*^(100,101,102). Un estudio experimental realizado en los laboratorios de Parasitología y Química de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann de Tacna Perú, con respecto a la concentración mínima inhibitoria de cucurbita para tratamiento de endoparásitos en modelos murinos demostró grandes alcances, se describe que el proceso involucró 2 fases: a. Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de Cucurbita máxima como antiparasitario, se usó tenias caninas con tiempo 5 a 6 horas de aislamiento intestinal y b. Determinación de la Reacción adversa de Cucurbita máxima en ratas albinas expuestas. Se halló que la CMI de semilla de zapallo a razón de 23 g. en 100 ml de agua destilada es capaz de producir un efecto antihelmíntico, concentración equivalente a \pm 73 semillas de zapallo ($x_2 = 5.6$, $P < 0.01$). Macroscópicamente a dosis de 23 g. a más se hallan alteraciones en la motilidad del helminto, hay un efecto proteolítico con un tiempo promedio de supervivencia de 38.4 minutos. Microscópicamente los proglótides maduros presentan destrucción del tegumento con compromiso de la membrana basal. En los proglótides grávidos hay destrucción de huevos, hallazgos mucho más acentuados a concentraciones de 30 y 32 g. de cucurbita experimentados⁽¹⁰³⁾. Visto desde la comercialización el aumento progresivo del costo de ciertos fármacos asociado al ritmo de descubrimiento y desarrollo lento de nuevos medicamentos la reutilización

de los existentes para tratar enfermedades distintas de su indicación originalmente aprobada se está convirtiendo en una propuesta cada vez más atractiva y certera. Más recientemente producto de la pandemia por COVID-19 ciertos fármacos también se están reutilizando como estrategia de tratamiento contra esta patología, se están evaluando varios medicamentos, entre ellos Kaletra® de AbbVie lopinavir/ritonavir, y Ascletris Pharma's Ganovo® danoprevir más ritonavir y otras combinaciones⁽¹⁰⁴⁾. El arresto en la fase G1 es una de las actividades más discutidas por los autores; aunque se aprecia el arresto en esta fase, todavía se desconoce el mecanismo mediante el cual la pentagalolilglucosa (PGG) ejerce este efecto. El bloqueo del ciclo celular induce la muerte de las células tumorales y este sería un evento atribuible a la PGG, es decir, PGG si induciría la muerte celular como resultado de un efecto indirecto sobre esta⁽¹⁰⁵⁾. Denotan además estudios experimentales del extracto etanólico de las semillas de *Cucurbita ficifolia* Bouché (calabaza) en *Ascaris lumbricoides*⁽¹⁰⁶⁾, se realizó con la medición del tiempo de muerte del parásito comparado con el mebendazol. Las concentraciones del extracto fueron de 40, 60 y 80 por ciento, administrado en placas Petri sobre el parásito. Los resultados evidenciaron un efecto antiparasitario significativo del extracto etanólico de las semillas de *Cucurbita ficifolia* Bouché (calabaza), en *Ascaris lumbricoides*. En el análisis comparativo de las diferentes concentraciones del extracto comparado con el medicamento tuvo un valor promedio de 20.11 minutos para el extracto 40 por ciento, 13.30 minutos para el 60 por ciento, 9.20 minutos para el 80 por ciento y 5.4 minutos para el medicamento, demostrándose así el efecto antiparasitario, in vitro, del extracto etanólico de las semillas de *Cucurbita ficifolia* Bouché (calabaza), en *Ascaris lumbricoides*. El portento de la globalización acelerada de las últimas décadas, se ha visto en manifiesto también en la investigación clínica y la educación en cáncer. Intentar reconocer cuales son las acciones y estrategias terapéuticas que se pueden emprender desde políticas públicas, variables poblacionales e individuales aunadas a estrategias terapéuticas para minimizar este problema de salud pública resulta en un tema por demás amplio, sin embargo, esta revisión se dirige a realizar una descripción de nuevas dianas moleculares con propiedades antiparasitarias y anticancerígenas. Los macrólidos, sobre todo eritromicina y sus derivados (claritromicina y roxitromicina) parecen tener un efecto inmunomodulador distinto según la duración del tratamiento: a. A corto plazo: incremento o activación de las funciones inmunomoduladoras (fagocitosis, respuesta oxidativa o producción de citoquinas responsables de respuesta inmunitaria) y b. A largo plazo: reducción de respuesta inmunitaria mediante la inhibición de ciertas citoquinas y funciones de las células inmunitarias. Los estudios revelan que los macrólidos, especialmente eritromicina, claritromicina y roxitromicina, disminuyen

la producción de IL, IL-2, IL-5 y sobre todo de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF, hechos directamente responsables de la acción antiinflamatoria⁽¹⁰⁷⁾. Durante las últimas décadas ha habido un progreso muy notorio en el tratamiento de los pacientes con cáncer: se ha reducido significativamente la tasa de mortalidad gracias a los nuevos agentes quimioterapéuticos y a la puesta en práctica de modalidades modernas de tratamiento.

Las enfermedades tropicales producidas por parásitos unicelulares y los diferentes tipos de cáncer que atacan a la población mundial, se consideran la causa de las enormes pérdidas en vidas humanas y los elevadísimos costos económicos debido a su morbilidad⁽¹⁰⁸⁾. Un nuevo estudio fue publicado el 24 febrero 2023 calcula el coste económico global del cáncer, la principal causa de muerte en el mundo, en un 0,55 % anual del Producto Interior Bruto (PIB) del planeta. Este es el resultado de un estudio publicado en el *Journal of the American Medical Association* por un equipo de investigadores del austríaco Instituto Internacional de Análisis de Sistemas Aplicados (IIASA). El cáncer es, según esa investigación, la principal causa de muerte en el mundo y se cobra la vida de casi 10 millones de personas cada año. Estimaciones de la OMS indican que el costo global atribuible al cáncer es de US\$ 1.160 billones. En Chile, un estudio publicado el 2012 y reportado en la Revista Chilena de Medicina en 2020 por Espinoza y colaboradores, estimó el costo del cáncer en \$1,325 billones (ajustados al 2020). Sin embargo, en los últimos 9 años, es probable que esta cantidad haya incrementado significativamente.

La incidencia de la enfermedad también va en aumento debido al envejecimiento de la población, el tabaquismo, el alcohol y la contaminación atmosférica, entre otras causas.

"El cáncer no solo afecta a la salud, sino también a la economía: supone una enorme carga financiera a los países por la reducción de la productividad, las pérdidas de mano de obra y la disminución de las inversiones", señala Iiasa en un comunicado.

Aunado a lo anterior es necesario señalar que la mayoría de los fármacos disponibles para estas enfermedades no son fáciles de manejar, requieren tratamientos largos y costosos y no están libres de efectos colaterales indeseables.

De acuerdo a lo expuesto podemos afirmar que hay una urgente necesidad de plantear nuevas estrategias para encontrar nuevos compuestos eficaces y con baja toxicidad basadas no solamente en el diseño razonable de fármacos y en la búsqueda de productos naturales, sino también, en identificar nuevas dianas de productos reposicionados como potenciales blancos para el desarrollo de nuevos medicamentos y poder tomar ventaja de otros compuestos ya en uso contra otras enfermedades humanas.

Toma relevancia el resultado de un trabajo donde se estudian tres aurora - quinasa (TcAUK1, -2 y -3) en

Trypanosoma cruzi, determinando su organización génica y perfil de expresión a lo largo del ciclo de vida del parásito. También, se han iniciado los estudios funcionales de estas enzimas mediante experimentos de localización subcelular y sobreexpresión. De esta manera, se pudo determinar que las aurora-quinasa de *T. cruzi* están reguladas no tan solo a través de los niveles de proteína, sino también a través de su localización subcelular, y que la sobreexpresión de cada una de ellas conduce a alteraciones del ciclo celular y la curva decrecimiento.

Los inhibidores de la quinasa Aurora humana, incluida la hesparadina y sus análogos, ya han mostrado excelente potencial contra parásitos *P. falciparum* (sensible a la cloroquina cepa D6)⁽⁶⁶⁾.

En cuanto al análisis de moléculas de origen natural, estudios realizados para la evaluación de la actividad biológica de propóleo saudí, por ejemplo, que arrojaron los siguientes resultados:

Los compuestos crudos, fraccionados y puros (fisetinidol y ácido ferúlico) extraídos de muestras de propóleos saudíes se probaron contra *T. brucei*. Pentamidina y Diminazen se usaron como controles de drogas con un puntaje de concentración inhibitoria mínima (MIC) de 0.0030 y 0.0313 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. La fracción S-6 demostró la actividad antitripanosómica más alta a 2.4 $\mu\text{g/ml}$ MIC, seguido del crudo saudí con 4,6 $\mu\text{g/ml}$ MIC, donde fisetinidol y ácido ferúlico tenían MIC de 14,7 y 39,9 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente⁽⁷⁷⁾ dan razón a resultados prometedores con el uso de estos compuestos.

Retomando los alcances que ha demostrado la Camptotecina, estudios recientes han revelado que los derivados hidrosolubles de la CPT, irinotecan y topotecan, que se utilizan clínicamente como fármacos antitumorales, tienen un efecto citotóxico reducido frente a las formas sanguíneas de *T. brucei*. Los autores han concluido que la reducida eficacia de estos compuestos se debe más a su baja permeabilidad para atravesar la membrana del parásito que a su eficacia de formar complejos de escisión, sin embargo, siendo este efecto reducido o limitado existe la posibilidad de continuar el desarrollo de nuevas estrategias que permitan mejorar la permeabilidad de la forma parasitaria para la obtención de mejores resultados lo que resulta muy prometedor.

Como es conocido los radicales libres y la peroxidación lipídica son inductores del daño celular y desempeñan un papel principal en enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, cáncer, alteraciones inflamatorias y procesos de envejecimiento. Pese a la existencia de sustancias antioxidantes en el propio organismo, la búsqueda de nuevos componentes que presenten estas propiedades se ha convertido en una de las líneas de investigación más extendidas. En este sentido, se ha demostrado la importancia que tienen los flavonoides, presentes en muchos alimentos. También hay equipos de

investigación que demuestran la capacidad antioxidante del propóleo, en parte debido a su contenido en flavonoides, donde además podría evitar o disminuir el uso de ciertos conservantes alimentarios. La propiedad antioxidante del propóleo puede ser atribuida al efecto "scavenging" de manera dosis-dependiente contra radicales alcoxí y en menor medida frente al radical superóxido. También se observa una inhibición significativa de la actividad xantina oxidasa, de las enzimas presentes en leucocitos: mieloperoxidasa, NADPH oxidasa, lipooxigenasa y una capacidad anti lipoperoxidativa⁽⁸⁰⁾. Además, se le atribuyen propiedades antiangiogénicas y antiinflamatorias. Los autores sugieren que la acción del propóleo puede ser en parte debida a la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa.

Las plantas antipalúdicas medicinales de Nigeria han mostrado potencial como agentes anticancerígenos, con actividad anticancerígena potencial contra el cáncer de mama, colon, próstata, cerebro/SNC, células sanguíneas, nasofaringe, hueso, cuello uterino, laringe, pulmón, hígado, páncreas, ovario, cánceres de piel, estómago, duodeno, riñón y esófago, lo que indica el enorme potencial que tienen estas plantas antipalúdicas como fuentes de nuevos agentes farmacológicos contra el cáncer⁽⁸¹⁾.

Otro estudio cuyo objetivo de investigación fue identificar la frecuencia y tipos de parasitosis que afectan a los escolares, así como determinar la efectividad del *Chenopodium ambrosioides* (Paico) y la *Cucurbita máxima duch* (semilla del zapallo) para el tratamiento de la parasitosis en escolares del nivel primario de la Institución Educativa Villa de Lago Puno, Perú, sus principales resultados indicaron que la frecuencia y porcentaje de la parasitosis intestinal fue del 40%. El *Chenopodium ambrosioides* presentó una efectividad del 70%, presentando resistencia del 30% frente a *Áscaris lumbricoides* y *Giardia lamblia*. La *Cucurbita máxima duch*, redujo la parasitosis en 80%, evidenciando ineffectividad en 20% para *Giardia lamblia*. Finalmente, la *Cucurbita máxima duch* y *Chenopodium ambrosioides* en el tratamiento de la parasitosis intestinal de escolares, presentaron resultados de efectividad similares ($T_s(0,05) = 0,35$; $G_I = 1$; $P = 0,735$)⁽⁹¹⁾.

El Pentagalolilglucosa (PGG) genera interés por ser derivado de plantas medicinales, postulándose como una alternativa terapéutica de origen natural, que podría tener menos efectos secundarios o incluso disminuir los generados por las terapias actualmente utilizadas. Aun cuando los estudios realizados hasta el momento se han limitado a ensayos *in vitro* e *in vivo* en 9 animales de experimentación, la actividad antitumoral del PGG ha sido claramente evidenciada, por lo que este compuesto de origen natural puede ser un futuro candidato para la realización de estudios clínicos en humanos⁽⁹⁶⁾. La actividad antiangiogénica y antimetastásica son funciones

que puede desempeñar la PGG tanto *in vivo* como *in vitro*. Este compuesto es capaz de inhibir la actividad y/o los niveles de las proteínas mediadoras de estos procesos como la MMP-9, VEGF y COX-2. También disminuye la hipoxia inducida por la expresión de HIF-1.

Actualmente, se siguen sumando aportes a iniciativas como la desarrollada, existen evidencias fundamentadas del valor multifacético, pleiotrópico de la metformina como antineoplásico, tanto en personas con DM 2 como en las que no la padecen. El efecto protector de este fármaco está involucrado en la prevención del proceso tumoral y en la eliminación de células cancerosas por diferentes mecanismos directos e indirectos, celulares e inmunológicos. La metformina ha demostrado un impacto positivo en la clínica del cáncer Villegas y colaboradores del instituto de Oncología y Radioterapia de la Habana lograron evidenciar mecanismos de acción antitumoral de la metformina incluyendo: disminución de la hiperglicemia, efectos en el metabolismo de la célula neoplásica y una vasta cantidad de propiedades inmunomoduladoras. Junto a lo anterior, están reportados casos clínicos que destaca podría ejercer su efecto antiproliferativo en hidatidosis vía inducción de estrés energético. En un estudio de eficacia *in vitro* e *in vivo* de metformina contra el estado larval de *E. granulosus* reportado en 2017 por Loos JA, Dávila VA y colaboradores, mostró efectos de muerte en parásitos en cultivos (protoscólices y metacestodos *in vitro*) que fueron significativos y dependientes de la dosis y el tiempo. La administración oral de metformina (50 mg/kg/día) en ratones infectados con *E. granulosus* fue altamente efectiva para reducir el tamaño y la cantidad de quistes de parásitos; Sin embargo, la acumulación de metformina intraquística fue mayor en los animales tratados con albendazol y metformina en comparación con los administrados con metformina sola. Estos autores señalan que, basados en sus datos, la metformina emerge como un fármaco anti-equinocócico prometedor ya que ha demostrado que inhibe eficientemente el desarrollo y el crecimiento de la etapa larvaria de *E. granulosus* y que su combinación con albendazol puede mejorar la terapia.

De acuerdo a lo señalado por la FDA la ciencia demuestra que la resistencia a los antiparasitarios no puede detenerse. Los parásitos seguirán evolucionando y desarrollando resistencia. Sin embargo, este proceso natural podría desacelerarse. Se describen como muchos y crecientes los factores que contribuyen a la resistencia antiparasitaria, entre ellos: La biología del parásito, La fuerza del sistema inmunológico del animal infectado; Las prácticas utilizadas para tratar el parásito; Las propiedades del medicamento antiparasitario utilizado en concreto; y ciertas prácticas de gestión del ganado. Esta capacidad del parásito pareciera ir acompañada de las mismas complejidades biológicas que los hacen agentes de difícil diseño para inmunizaciones, por lo que progresivamente aunado a la

ya mencionada latencia en el diseño de nuevos y eficaces antiparasitarios nos enfrentamos a un escenario de escasas herramientas terapéuticas.

Señalado lo anterior, vale la pena acrecentar la búsqueda de recursos bibliográficos que acrediten y demuestren los efectos antiparasitarios de distintas moléculas formuladas o naturalmente conocidas con actividad antineoplásica, previendo que con el advenimiento de nuevas tecnologías y desarrollos de edición genética y farmacológica se podrá realizar una exploración suficiente con resultados que justifiquen el desarrollo de la revisión.

Conclusiones

- Tanto el cáncer como las parasitosis representan dos grandes antagonismos la primera como entidad sumamente estudiada y atendida y la segunda englobada como enfermedad desatendida.
- Son ambas nosologías altamente incapacitantes que reflejan disparidades sociales y humanas en la accesibilidad de su atención y representan un grave problema de salud pública global con gran impacto en la economía de los países endémicos y no menor en la vida diaria de las personas a quienes aquejan.
- Señalar los puntos de control del ciclo celular ayuda a entender la fisiopatología del cáncer los posibles sitios de actuación de los antineoplásicos y así establecer asociaciones con posibles blancos para supresión parasitaria. Sin embargo, establecer similitudes con el CC parasitario es complejo dada la diversidad biológica de este grupo de microorganismos.
- Actualmente existe evidencia teórica de múltiples moléculas anticancerígenas que tienen a su vez actividad antiparasitaria.
- Mantener una línea de investigación por grupos moleculares acá expuestos de forma dirigida permitiría enriquecer los fundamentos teóricos subyacentes que justifiquen reutilización de fármacos inclusive de forma bilateral entre arsenales para ambas nosologías.
- Con respecto a lo anterior se propone intensificar en el desarrollo investigativo de aquellas moléculas de origen natural acá señaladas y las que no de las que posiblemente se puedan continuar estudios provechosos vistas las múltiples propiedades antiproliferativas descritas en la literatura.
- La línea de tiempo, dificultades logísticas, y las limitaciones en el descubrimiento de nuevas dianas moleculares hacen de la reutilización de fármacos una herramienta útil aplicable en el campo de clínico y de investigación en la actualidad.
- El desarrollo creciente de resistencia parasitaria contribuye a la justificación de reposicionamiento de fármacos para patologías de índole parasitario similar

a la ocurrencia actual de resistencia antineoplásicos también justificaría la reposición de fármacos dirigidos a la oncología.

- Profundizar y continuar el desarrollo de esta línea de investigación resultaría mucho más práctico y contributivo con la participación de mayores investigadores de distintas áreas de desempeño, parasitología, oncología, bioquímica, biología, por ejemplo.

Referencias

1. Ouchen F. Tema 14: Neoplasias. Definiciones. Nomenclatura. Características. Eusalud. 2008.
2. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez A, Murray C, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 19: 1784-1793.
3. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Ginés-Díaz Y, Melús-Palazón E. Cancer Expert Group. Cancer Prevention Recommendations. 2020 PAPPS update. *Aten Primaria*. 2020; 2:44-46.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2095-2128.
5. Salas D, Peiró R. Evidence on the prevention of cancer. *Rev Esp Sanid Penit*. 2013; 15:66-75.
6. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. *Ca Cancer J Clin*. 2016; 66:7-30.
7. Stolk W, Kulik M, le Rutte E, Jacobson J, Richardus J, de Vlas S. et al. Between-Country Inequalities in the Neglected Tropical Disease Burden in 1990 and 2010, with Projections for 2020. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004560
8. Mackey T, Liang B, Cuomo R, Hafen R, Brouwer K, Lee D. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27:949-979.
9. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016; 534:314-316. doi: 10.1038/534314a.
10. Santisteban A. Cáncer en el Siglo XXI. *Acta Méd. Peruana* [online]. 2006; 23: 112-118.
11. Kingston D. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. *J. Nat. Prod*. 201; 74: 496-511
12. León Siria R. Reposicionamiento de fármacos como estrategia para la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. 2021.
13. Aguirre-Plans J, Piñero J, Menche J, Sanz F, Furlong L, Schmidt H. et al. Proximal Pathway

- Enrichment Analysis for Targeting Comorbid Diseases via Network Endopharmacology. *Pharmaceuticals* 2018, 11, 61; doi:10.3390/ph11030061
14. Taylor M, Schmidt E, Dutcus C, Pinheiro E, Funahashi Y, Lubiniecki G. et al. The LEAP program: lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors. *Future Oncol.* 2021; 17: 637–648
 15. Raedler L, Keytruda (Pembrolizumab): First PD-1 Inhibitor Approved for Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma. *Am Health Drug Benefits.* 2015; 8:96-100
 16. Sanford M, McCormack P. Ofatumumab. *Drugs.* 2010; 70:1013-1019.
 17. Keating M, Dritselis A, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ofatumumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9:101-102.
 18. Avasarala J. & Olson P. Dosing schedules for Ofatumumab in multiple sclerosis: Overegging the pudding. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2021; 56.
 19. Mozas P, & Delgado J. Advances in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Med Clin (Barc).* 2016; 147:447-454.
 20. Midaglia L, Mora L, Mulero P, Sastre-Garriga J, Montalban X. Rituximab: its efficacy, effectiveness and safety in the treatment of multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2018; 66: 25-32
 21. Menzinger S. & Laffitte E. Talidomida. *Talidomida. EMC – Dermatología.* 2015; 49: 1-9
 22. Olivares L, Pizzariello G, D’Atri G, Martínez A, Casas C, Jalo, M. Lepra reaccional. *Rev Argentina Dermatol* 2009; 15: 125-130.
 23. Rodríguez L, Hernández C, Losada R, Plasencia I, Agramontes O, Hernández P. Empleo de la talidomida en una paciente con mieloma múltiple refractario. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2022; 18 N°3 Ciudad de la Habana.
 24. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Thalidomide: an unfinished history. *An Pediatr (Barc).* 2013; 78:283-287.
 25. Zorrilla A, Eirez M, Izquierdo M. Papel de los radicales libres sobre el ADN: carcinogénesis y terapia antioxidante. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2004; 23: 51-57.
 26. Díaz J, Domínguez G. Vías de reparación del ADN: nuevos blancos en la terapia contra el Cáncer. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2020; 15:221-227.
 27. Peralta-Zaragoza O, Bahena-Román M, Díaz-Benítez C, Madrid-Marina V. Regulation of the cell cycle and the development of cancer: therapeutic prospects. *Salud Pública Mex.* 1997; 39:451-62.
 28. Bermejo Toscano, Á. Inhibidores de puntos de control inmunitario en la terapia del cáncer. (Trabajo Fin de Máster Inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla.
 29. Cárdenas-Oyarzo A, Bocchieri-Oyarce P, Méndez-Laporte C, Zolezzi J, Ríos J. La inhibición de los puntos de control inmunológico, una terapia en evolución: remembranza del Premio Nobel de Medicina 2018. *Rev Med Chile.* 2022; 150:93-99
 30. Del Hoyo G, Sevilla E, Serrano O, Campo M, Herreros de Tejada A, López-Coterilla A. Terapia génica y biológica en el tratamiento del cáncer. *Farm Hosp.* 1999; 23:158-169.
 31. Hamada K, Alemany R, Zhang W, Hittelman W, Lotan R, Roth J, Mitchell M. Adenovirus-mediated transfer of a wild-type p53 gene and induction of apoptosis in cervical cancer. *Cancer Res.* 1996; 56:3047-54.
 32. Lagunas M, Valle A. & Soto I. Ciclo celular: Mecanismos de regulación. *Vertientes. Revista Especializada En Ciencias De La Salud,* 17(2). <https://www.revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/51694>
 33. Phillips A, Vousden K. E2F-1 induced apoptosis. *Apoptosis.* 2001; 6:173-182
 34. Ospina S, López J & Márquez M. In vitro antimitotic effect of methanolic extracts of seaweeds species from the colombian caribbean coast. *Vitae.* 2007; 14:84-89.
 35. Granados A. Evaluación de la respuesta a UVB en células inmortales y tumorigénicas de cérvix. Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Zacatecas. Tesis Doc. en Ciencias Básicas. 2021.
 36. Apt W. Infecciones por parásitos más frecuentes y su manejo. *Rev Med Clin Condes.* 2014; 25: 485-528
 37. Rodrigo C. Use of antibiotics in the paediatric population. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28: 310-20. doi: 10.1016/j.eimc.2010.03.001.
 38. Palacios D, Dailey I, Siebert D, Wilcock B. and Burke M. Synthesis-enabled functional group deletions reveal key underpinnings of amphotericin B ionchannel and antifungal activities. *Nat Acad Sci.* 2011; 108: 6733-6738. doi.org/10.1073/pnas.1015023108
 39. Yano T, Itoh Y, Kawamura E, Maeda A, Egashira N. Amphotericin B-Induced Renal Tubular Cell Injury Is Mediated by Na⁺ Influx through Ion-Permeable Pores and Subsequent Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases and Elevation of Intracellular Ca²⁺ Concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 1420-1426. doi:10.1128/AAC.01137-08
 40. Huang W, Zhang Z, Han X, Tang J, Wang J, Dong S, et al. Ion channel behavior of amphotericin B in sterol-free and cholesterol- or ergosterol-containing supported phosphatidylcholine bilayer model membranes investigated by electrochemistry and spectroscopy. *Biophys. J.* 2002; 83: 3245–3255.

- doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75326-5
41. Kugawa F, Ueno A. Profiles of caspase activation and gene expression in human breast cancer cell Line MCF-7, after cyclophosphamide, doxorubicin, 5-Fluorouracil (CDF) Multi-Drug Administration. *J Health Sci.* 2010; 56: 81-87. doi.org/10.1248/jhs.56.81
 42. Pérez-Trallero E. & Iglesias L. Tetracyclines, sulfonamides and metronidazole. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21:520-528. doi: 10.1016/s0213-005x(03)72999-1.
 43. Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetracyclines, sulfonamides, and metronidazole. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28: 122-130. doi: 10.1016/j.eimc.2009.10.002.
 44. Canale-Guerrero A, Chombo-Morales P, Ramírez-Cerda E, Feria-Velasco. El resurgimiento de las tetraciclinas. Universidad de Guadalajara Guadalajara, México A. e-Gnosis. 2011; 9: 1-6. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=73020063003>
 45. Oppermann M, Fechner H, Eberle J. Dimethyl sulfoxide enhances doxycycline-dependent protein expression in Tet-On cells. *Biotechniques.* 2007; 42:304, 306, 308 passim. doi: 10.2144/000112387.
 46. Reguera R, Pérez-Pertejo Y, Redondo C, Díaz González R, Balaña-Fource R. La ADN topoisomerasa tipo I de protozoos patógenos como Diana terapéutica de fármacos antitumorales. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 747-757.
 47. Roca J. Topoisomerasas de ADN de tipo II. *Investigación Científica. Sistema de Bibliotecas de la Universidad de Costa Rica.* 2003; 327: 40-49
 48. Kojiri K, Kondo H, Yoshinari T, Arakawa H, Nakajima S, Satoh F. et al. A new antitumor substance BE-13793C, produced by a streptomycete. Taxonomy, fermentation, isolation, structure determination and biological activity. *J Antibiot (Tokyo).* 1991; 44:723-728. doi: 10.7164/antibiotics.44.723.
 49. Janosik T, Rannug A, Rannug U, Wahlström N, Slätt J, Bergman J. Chemistry and properties of indolocarbazoles. *Chem Rev.* 2018; 18:9058-9128. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00186.
 50. Gani R. Protein kinase inhibition of clinically important staurosporine analogues. *Nat Prod Rep.* 2010; 27:489-498.
 51. Cartuche L, Reyes-Batlle M, Sifaoui I, Arberas-Jiménez I, Piñero J, Fernández J. et al. Antiamoebic activities of indolocarbazole metabolites isolated from streptomyces sanyensis cultures. *Mar Drugs.* 2019; 17:588. doi: 10.3390/md17100588.
 52. - Sánchez C, Méndez C, Salas J. Indolocarbazole natural products: occurrence, biosynthesis, and biological activity. *Nat Prod Rep.* 2006; 23:1007-1045. doi: 10.1039/b601930g.
 53. Arakawa H, Iguchi T, Yoshinari T, Kojiri K, Suda H, Okura A. ED-110, a novel indolocarbazole, prevents the growth of experimental tumors in mice. *Jpn J Cancer Res.* 1993; 84:574-581. doi: 10.1111/j.1349-7006.1993.tb00178.x.
 54. Nakano H, Omura S. Chemical biology of natural indolocarbazole products: 30 years since the discovery of staurosporine. *J Antibiot (Tokyo).* 2009; 62:17-26. doi: 10.1038/ja.2008.4.
 55. Yoshinari T, Yamada A, Uemura D, Nomura K, Arakawa H, Kojiri K. et al. Induction of topoisomerase I-mediated DNA cleavage by a new indolocarbazole, ED-110. *Cancer Res.* 1993; 53:490-494.
 56. Yin J, Howe J, Tan K. Staurosporine-induced programmed cell death in Blastocystis occurs independently of caspases and cathepsins and is augmented by calpain inhibition. *Microbiología.* 2010; 156: 1284-1293. doi: 10.1099/mic.0.034025-0.
 57. Tasas de mortalidad ajustada por edad 1985-1999 y proyecciones de mortalidad 2000 - 2010 según causa específica y sexo. Chile 1985-2010. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile y Ministerio de Salud Pública. Anuario 2002.
 58. Sherer C, Snape T. Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: Exploring the scope of indole and carbazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2015; 97:552-560. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.007.
 59. Campos J, García M, Marchal J, Morata C, Ramírez A, Paz E. Benzo-heterociclos de seis miembros con átomos de oxígeno y nitrógeno con actividad antitumoral. 2018. Oficina Española de Patentes y Marcas. España: ES2648538B1 (2018). [<http://hdl.handle.net/10481/66289>]
 60. Ali R, Mirza Z, Ashraf G, Kamal M, Ansari S, Damanhoury G, Abuzenadah A, Chaudhary A, Sheikh I. New anticancer agents: Recent developments in tumor therapy. *Anticancer Research.* 2012; 32: 2999-3006. PMID: 22753764
 61. Fernández N. Nuevos derivados de purinas con actividad antiproliferativa y estudios de aminación reductora por biotransformación. 2019. Tesis. Universidad de Granada. Fundación Dialnet.
 62. Alghamdi S, Suliman R, Almutairi K, Kahtani K, Aljatli D. Imidazole as a promising medicinal scaffold: Current status and future direction. *Drug Des Devel Ther.* 2021; 15: 3289-3312. doi.org/10.2147/DDDT.S307113.
 63. Ortiz J. Proteína quinasas como dianas farmacológicas. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2009.
 64. Fassolari M. Estudio funcional de la familia de enzimas Aurora quinasa en Trypanosoma cruzi. Tesis doctoral. 2013. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

65. Fu J, Bian M, Jiang Q, Zhang C. Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis. *Mol Cancer Res.* 2007; 5:1-10. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0208.
66. Damodaran A, Vaufrey L, Gavard O, Prigent C. Aurora a kinase is a priority pharmaceutical target for the treatment of cancers. *Trends Pharmacol Sci.* 2017; 38:687-700. doi: 10.1016/j.tips.2017.05.003.
67. Knockleby J, Pradines B, Gendrot M, Mosnier J, Nguyen T, Trinh T. Cytotoxic and anti-plasmodial activities of *Stephania dielsiana* Y.C. Wu extracts and the isolated compounds. *Molecules.* 2020; 25:3755. doi: 10.3390/molecules25163755.
68. Borisa A, Bhatt H. A comprehensive review on Aurora kinase: Small molecule inhibitors and clinical trial studies. *Eur J Med Chem.* 2017; 140: 1-19. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.08.045.
69. Willems E, Dedobbeleer M, Digregorio M, Lombard A, Lumapat P, Rogister B. The functional diversity of Aurora kinases: a comprehensive review. *Affiliations expand. Cell Div.* 2018;13: 7. doi: 10.1186/s13008-018-0040-6.
70. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, Vilarrubí-Estrella M. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria.* 2018; 50:41-65. doi: 10.1016/S0212-6567(18)30362-7.
71. Omura S. Philosophy of new drug Discovery. *Microbiol Rev.* 1986; 50: 259-279. doi: 10.1128/mr.50.3.259-279.1986.
72. Newman D, Cragg G, Snader K. The influence of natural products upon drug discovery. *Nat Prod Rep.* 2000; 17:215-34. doi: 10.1039/a902202c.
73. Clardy J, Walsh C. Lessons from natural molecules. *Nature.* 2004; 432:829-837. doi: 10.1038/nature03194.
74. Alanazi S, Alenzi N, Alenazi F, Tabassum H, Watson D. Chemical characterization of Saudi propolis and its antiparasitic and anticancer properties. *Sci Rep.* 2021;11: 5390. doi: 10.1038/s41598-021-84717-5.
75. Navarro J, Lezcano M, Mandri M, Gili M, Zamudio María. Acción anticariogénica del propóleo. *Rev. Ateneo Argent. Odontol.* 2018; 58: 49-53
76. Popova M, Graikou K, Chinou I, Bankova V. GC-MS profiling of diterpene compounds in Mediterranean propolis from Greece. *J Agric Food Chem.* 2010; 58:3167-3176. doi: 10.1021/jf903841k.
77. Peña R. Estandarización en propóleos: antecedentes químicos y biológicos. *Cienc. Inv. Agr.* 2008; 35: 17-26. doi.org/10.4067/S0718-16202008000100002.
78. Marcucci M. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie.* 1995; 26: 83-99
79. Dantas A, Olivieri B, Gomes F, De Castro S. Treatment of *Trypanosoma cruzi*-infected mice with propolis promotes changes in the immune response. *J Ethnopharmacol.* 2006;103: 187-193. doi: 10.1016/j.jep.2005.07.018.
80. Gascón J, Brustenga I. Malaria imported by immigrants. *An Sist Sanit Navar.* 2006; 1:121-125.
81. Adewole K. Nigerian antimalarial plants and their anticancer potential: A review. *J Integr Med.* 2020; 18:92-113. doi: 10.1016/j.joim.2020.01.001.
82. Muriuki, J. Los bosques como farmacopea: Identificación de nuevos tratamientos para el paludismo basados en la utilización de las plantas. *Unasylva.* 2006; 57: 24-25.
83. Santos J, Cury N, Yunes L, López J, Hernández-Macedo M. Effect of *Anacardium occidentale* leaf extract on human acute lymphoblastic leukaemia cell line. *Nat Prod Res.* 2019; 33: 1633-1636. doi: 10.1080/14786419.2018.1425841.
84. Guerrero L. *Artemisia Annu*: nuevas perspectivas en el tratamiento del Paludismo. *Natura Medicatrix.* 2002; 20: 180-184.
85. Gutiérrez D, Sosa F, Paco M, Ruisz G, Gimenez A. Actividad antipalúdica de plantas procedentes de la Amazonía peruana. *Biofarbo.* 2004; 12: 33-38.
86. Corman A, Díaz M, Rodríguez G, Schwartz S. Derivados de camptotecina como agentes antitumorales. 2011. Consejo Superior de Investigaciones Científicas CSIC, Universidad Politécnica de Valencia, Fundación Hospital Universitari Vall d'Hebron Institut de Recerca FIR VHIR. <http://hdl.handle.net/10261/48736>
87. Rodríguez G. Estudios Semisintéticos y Biológicos de 20-(S)Camptotecina en Terapia Antitumoral y Obtención de Materiales Porosos en Condiciones Biomiméticas. Tesis Doctoral. Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC) de la Universidad Politécnica de Valencia.
88. Salehi B, Sharifi-Rad J, Capanoglu, E., Adrar, N., Catalkaya, G., Shaheen, S. et al. *Cucurbita* Plants: From Farm to Industry. *Appl. Sci.* 2019; 9: 3387. doi:10.3390/app9163387
89. Sharifi-Rad M, Nazaruk J, Polito L, Morais-Braga M, Rocha J, Melo H. et al. *Matricaria* genus as a source of antimicrobial agents: From farm to pharmacy and food applications. *Microbiol Res.* 2018; 215:76-88. doi: 10.1016/j.micres.2018.06.010.
90. Ratnam N, Najibullah M, Ibrahim M. A review on *Cucurbita pepo*. *Int J Pharm Phytochem Res.* 2017; 9: 1190-1194. <https://doi.org/10.25258/phyto.v9i09.10305>
91. Abarca D. & Gonzales V. Efectividad del "*Chenopodium ambrosioides* y *Cucurbita maxima*

- Duch*” para el tratamiento de parasitosis en escolares de primaria, ciudad de Puno-Perú. *Rev Investig. (Esc. Post Grado)*. 2009; 5: N°3.
92. Alshammari G, Balakrishnan A, Alshatwi A, Al-Khalifa A. Cucurbita ficifolia Fruit Extract Induces Tp53/Caspase-Mediated Apoptosis in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:3712536. doi: 10.1155/2020/3712536.
 93. Vidhya C, Loganathan M, Baskaran N, Bhuvana S, & Meenatchi, R. Evaluation of in-vitro anti-cancer activity of aqueous extract of the *C. maxima seed*. *International Journal of Health Sciences*. 2022; 6: 7289–7298. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS2.6788>
 94. Aguilera A. Producción de ácido eláxico: Estudios enzimáticos. Tesis Doctorado. Universidad Autónoma Metropolitana, México, D.F. 2009.
 95. Márquez-López A, Chavéz-Parga Ma, González J. Aspectos generales sobre los elagitaninos y su conversión a ácido eláxico. *Ciencia Nicolaita*, (77), 36–58. <https://doi.org/10.35830/cn.vi77.458>
 96. Ruiz-Pompa K, González-Hernández J. Lo que debes saber del ácido eláxico. *Milenaria, Ciencia y Arte*. 2021. (18), 31-34. <https://www.milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/article/view/202>
 97. Torres Y. Actividad biológica y aplicaciones terapéuticas en cáncer del compuesto natural pentagalactoglucosa. Tesis/Trabajo de Grado - Monografía – Pregrado. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana 2011. <http://hdl.handle.net/10554/8895>
 98. La EMA lanza un proyecto piloto para impulsar la reutilización de fármacos. *Redacción Médica*. 28 oct 2021. 17.15H.
 99. Corsello S, Nagari R, Spangler R, Rossen J, Kocak M, Bryan J. et al. Discovering the anti-cancer potential of non-oncology drugs by systematic viability profiling. *Nat Cancer*. 2020; 1: 235–248. doi:10.1038/s43018-019-0018-6.
 100. Velázquez M. Sincronización del ciclo celular en una línea celular modelo para ensayo de gene targeting. Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. 2014. Máster en Investigación Biomédica. <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/7341>
 101. Cartuche L, Sifaoui I, López-Arencibia A, Bethencourt-Estrella C, San Nicolás-Hernández D, Lorenzo-Morales J. et al. Antikinetoplastid activity of indolocarbazoles from streptomyces sanyeensis. *Biomolecules*. 2020; 10: 657. doi: 10.3390/biom10040657.
 102. Maglangit F, Fang Q, Kyeremeh K, Sternberg J, Ebel R, Deng H. A Co-culturing approach enables discovery and biosynthesis of a bioactive indole alkaloid metabolite. *Molecules*. 2020; 25:256. doi: 10.3390/molecules25020256.
 103. Díaz D, Lloja L, Carbajal V. Preclinical studies of cucurbita maxima (pumpkin seeds) a traditional intestinal antiparasitic in rural urban areas. *Rev Gastroenterol Peru*. 2004; 24:323-327.
 104. Sánchez-Puelles, J. Reposicionamiento de fármacos: viejos fármacos en nuevas indicaciones terapéuticas. Centro de Investigaciones Biológicas Margarita. Salas Consejo Superior de Investigaciones Científicas Newsletter nº1 Junio, 2020.
 105. Peralta-Zaragoza O, Bahena-Román M, Díaz-Benítez C, Madrid-Marina V. Regulación del ciclo celular y desarrollo de cáncer: perspectivas terapéuticas. *Salud Pública Mex [Internet]*. 2023; 39:451-462. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6030>.
 106. Maldonado Y, Perales E. Efecto antiparasitario in vitro del extracto atánolico de las semillas de *Cucurbita ficifolia Bouché* (calabaza) en *Ascaris lumbricoides*. Tesis de Grado. Universidad Inca Garcilaso de la Vega. 2020. <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.1181/8/4989>
 107. Vega L, Platzer M, Sánchez I. Efecto inmunomodulador de los macrólidos en las enfermedades pulmonares. *Rev Chil Pediatr*. 2005; 76:559-566.
 108. Braña M, Martín-Cantalejo Y, Migallón A, Morán M. Parasitosis y cáncer. *An. R. Acad. Nac. Farm*. 2008; 74: 29-50.

Artículo	Compuesto estudiado	Blanco sugerido/mecanismo de acción	Tipo Celular Neoplásico	Blanco celular parasitario	Modelo estudiado
36,37	Claritromicina	Inhibición de producción de citoquinas pro inflamatorias, anti angiogénesis	No especificado	Toxoplasma	Teórico
38,41	Anfotericina B	Permeabilidad iónica en la membrana celular	Mama MCF-7	L. visceral Criptosporidiosis	In vitro
43,44,45	Tetraciclinas	Inducción de expresión de transgén	Melanoma fragmentación de ADN	<i>Plasmodium falciparum</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Balantidium coli</i> .	Teórico
46,47	Inhibidores ADN Topoisomerasas	Replicación, transcripción, recombinación y reparación del genoma	Leucemia	<i>P. falciparum</i> , <i>T. brucei</i> , <i>L. donovani</i> , <i>C. parvum</i>)	In vitro
48	Indolocarbazoles/ BE-13793C	Inhibición TOPI I II	Leucemia	Protozoos	Murino
53,54,55	Indolocarbazoles/ ED-110	Inhibidor TOPI I, inhibición de la síntesis de nucleótidos en lugar de la síntesis de proteínas; y detención del ciclo celular en G ₂	Leucemia/ Fibrosarcoma <i>Meth A</i> Ca de estomago Ca de colon	Kinetoplastidos de los géneros <i>Trypanosoma</i> y <i>Leishmania</i>	Murino
68,70	Inhibidores de aurora quinasas GSK1070916A	División celular segregación de cromátidas	Líneas celulares de mama y colon	<i>T. cruzi</i>	Humana <i>in vitro</i> Teórico
74	Propóleos (Ácido ferúlico y fisetinidol)	Citotoxicidad/ Anti mitogeno	Leucemia	<i>T. brucei</i>	<i>In vitro</i>
84,85	Plantas antipalúdicas/ Artemisina	Apoptosis/antiproliferativo/antiangiogenico	Líneas celulares de mama, próstata, pulmón y colon	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>In vitro</i>
86	Camptotecina	Inhibidor TOPI I	Ca. colon Ca. mama	<i>P. falciparum</i> <i>T. brucei</i>	<i>In vitro</i>
92,93	Cucurbita	Apoptosis	Ca de mama MCF-7	<i>Áscaris lumbricoides</i> y <i>Giardia lamblia</i>	Humana <i>In vitro</i>
94,97	Ácido elágico	Citotóxico, antimetástasico, antiangiogénico, antiproliferativo	Ca de próstata, Ca de mama, Ca de pulmón, Ca de hígado, sarcoma, melanoma	Helmintos planos y cilíndricos	In vitro/ In vivo animales xenoinjertados

Anexo 1. Compendio de la Revisión.

**Aula Invertida Reflexiva: desde el aula pasiva al aula activa.
Experiencia en Parasitología, carrera Tecnología Médica,
Universidad de Chile.**

***Reflective Flipped Classroom: from the passive to the active classroom.
Experience in Parasitology, Medical Technology degree,
University of Chile***

Zulantay Inés^{1,2}, Liempi Daniela^{1,3}, Fernández Franco^{1,4}, Ramírez Antonio^{1,5},
Guevara Andrés⁶, Poulsen Nicolás⁶, Gatica Joaquín⁶, Sofía Castel⁶, Apt Werner²

⁷Allende Marco, Araya Alexis, Baeza Carlos, Cabezas Lucas, Cabrera Martín, Cataldo Siboney,
Celis Maximiliano, Cerda Carolina, Cuevas Xavier, Delgado Alondra, Díaz Ailine, Díaz Bárbara,
Fuentes María J., Ibarra Millaray, Marambio Isidora, Muñoz Catalina, Niño de Zepeda Valentina, Opazo
Valentina, Ramos Gustavo; Sandoval María F., Silva Monserrat, Tsuchida Clarisa.

- 1 Docente Curso Parasitología, Versión 2023, 3° Año Carrera de Tecnología Médica, Mención Bioanálisis Clínico-Molecular, Hematología y Medicina Transfusional. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- 2 Laboratorio de Parasitología Básico-Clínico. Programa Biología Celular y Molecular, ICBM. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- 3 Instituto de Parasitología, Universidad Austral de Chile, Valdivia.
- 4 Departamento de Tecnología Médica. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- 5 Programa Magister en Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- 6 Tesista. Carrera de Tecnología Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
- 7 Curso Parasitología, 3° Año Carrera de Tecnología Médica, Versión 2023. Mención Bioanálisis Clínico-Molecular, Hematología y Medicina Transfusional. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Autor de correspondencia: Inés Zulantay Alfaro

E-mail: izulanta@uchile.cl

Recibido: 3 de mayo 2024

Aceptado: 20 de Diciembre 2024

Resumen

Introducción: La pandemia COVID nos enfrentó a situaciones académicamente inesperadas. Oportunidades de capacitación brindadas por la Universidad de Chile como los Programas: *Integración en Nuevas Herramientas Tecnológicas para la Docencia Universitaria* y *Evaluación de los Aprendizajes en contextos de Enseñanza mediados por Tecnologías*, han sido fundamentales para continuar aplicando, en el período post-pandemia, nuevas estrategias docentes, como **Aula Invertida (AI)**, también conocida como **Flipped Classroom**. **Objetivo:** En tiempos de retorno a la docencia presencial por pandemia COVID (primer semestre 2023), se aplicó la metodología de **AI reflexiva** (variante del AI tradicional), en el Curso de Parasitología Especialidad, 3° Año Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. **Metodología:** Se entregaron los fundamentos metodológicos de la **AI reflexiva** y se subió a la plataforma virtual de U-Cursos: distribución de temas, docentes facilitadores, material bibliográfico, instrucciones, rúbrica (escala de apreciaciones), plazos, dinámica de retroalimentaciones y de presentaciones presenciales. **Resultados:** Se generaron presentaciones de calidad, se aportó nuevo conocimiento, la retroalimentación constructiva se vio favorecida, se resolvieron dudas, se valoró el rol profesional y se plantearon nuevas interrogantes disciplinares. **AI reflexiva** fue valorada como positiva, con logros de aprendizajes significativos. **Conclusión:** **AI reflexiva** es una estrategia de aprendizaje interactiva y colaborativa en que el alumno es protagonista de su propio aprendizaje. Útil para la docencia que utiliza plataformas virtuales, modalidad híbrida o sincrónica. Debe contar con el acompañamiento y compromiso del facilitador docente, que transforma el aula (tradicional y/o virtual) en un lugar de aprendizaje activo.

Palabras claves: Aula Invertida, AI reflexiva, autoaprendizaje, retroalimentación inmediata, Parasitología

ABSTRACT

Introduction: The COVID pandemic confronted us with academically unexpected situations. Training opportunities provided by the University of Chile such as the Programs: *Integration in New Technological Tools for University Teaching* and *Evaluation of Learning in Teaching Contexts mediated by Technologies* have been fundamental to continue applying, in the post-pandemic period, new teaching strategies such as Inverted Classroom (IC), also known as *Flipped Classroom*. **Objective:** In times of return to face-to face teaching due to the COVID pandemic (first semester 2023), the reflective IC methodology (variant of the traditional IC) was applied in the Specialty Parasitology Course, 3rd Year Medical Technology, Faculty of Medicine, University of Chile. **Methodology:** The methodological foundations of reflective IC were delivered and upload to the U-Courses virtual platform: distribution of topics, facilitator teachers, bibliographic material, instructions, rubric (Appreciation Scale), deadlines, dynamics of feedback and oral presentation. **Results:** Quality presentations were generated, new knowledge was provided, the constructive feedback was favored, doubts were resolved, the professional role was valued and new disciplinary questions were raised. Reflective IC was valued as positive, with significant learning achievements. **Conclusions:** Reflective IC is an interactive and collaborative learning strategy in which the student is the protagonist of this or her own learning. Useful for teaching that uses virtual platforms, hybrid or synchronous modality. It must have the support and commitment of the teaching facilitator, who transforms the classroom (traditional and/or virtual) into a place of active learning.

Key words: Flipped Classroom, Reflective Flipped Classroom, Self-learning, Immediate Feedback, Parasitology

Introducción

Aula Invertida (AI) o *Flipped Classroom* (FC), es un modelo pedagógico que transfiere el trabajo de determinados procesos de aprendizaje fuera del aula y utiliza el tiempo de clase, junto con la experiencia del docente, para facilitar otros procesos de adquisición y práctica de conocimientos dentro del aula (Fig. 1)¹. **Aula Invertida (AI)**, también llamada **Flipped Classroom** se

caracteriza por: 1. Ambiente **Flexible**, en el cual alumnos y docentes crean y consensuan espacios adaptables para aprender 2. Cultura de aprendizaje o **Learning** con enfoque centrado en el alumno, activo en la construcción de conocimiento significativo 3. El docente o facilitador, entrega pautas o contenido **Intencional** para facilitar el aprendizaje y 4. El educador **Profesional** observa, educa y retroalimenta a su alumno continuamente²⁻⁴.



Fig 1. Esquema de clases, modelo tradicional y modelo invertido (Peña M., Unidad Focus)

En el presente estudio, se ha implementado una innovación docente que posee varios elementos distintivos que conectan con el AI tradicional^{5,6}, pero también presenta características propias por lo que la hemos mencionado **AI reflexiva**. En este estudio, los estudiantes preparan la clase antes de la sesión presencial lo que la alinea con el enfoque general del AI, ya que el proceso de aprendizaje se invierte (el tiempo en clase se dedica más a actividades de mayor interacción, profundización y retroalimentación). El hecho de que después de la presentación se aplique retroalimentación inmediata y se disponga de un espacio para la discusión grupal, la resolución de problemas y la reflexión, es un componente que añade una capa de interacción y colaboración significativa, lo cual va más allá de la simple presentación de contenidos. En este enfoque, no sólo se invierte la estructura de la clase, sino que se potencia el aprendizaje colaborativo y la reflexión crítica entre los estudiantes. En resumen, esta AI reflexiva, tiene un énfasis claro en la retroalimentación inmediata y en el aprendizaje colaborativo⁷⁻¹¹ durante la sesión presencial, manteniendo las ventajas del AI tradicional, observadas en la Fig. 2⁴.



Fig 2. Ventajas del “*Flipped Learning*”. Educación 2023. UNESCO.

Respecto de la asignatura de Parasitología en que se aplica este modelo de AI, se sitúa en el 3° año de la malla curricular de Tecnología Médica, mención de Bioanálisis Clínico Molecular, Hematología y Medicina Transfusional. Consta de 5 créditos, con horas presenciales y no presenciales, distribuidas en 18 semanas, tiempo insuficiente para abordar con clases teóricas tradicionales los resultados de aprendizaje esperados. Debido a ello, es esencial innovar en nuevas metodologías docentes sin comprometer la calidad educativa, manteniéndose en línea con el modelo educativo de la Universidad de Chile¹², el cual se basa en cinco principios orientadores: formación integral de las personas, pertinencia educativa, equidad e inclusión, calidad educativa, igualdad de género y no discriminación. Por otra parte, es necesario señalar que, debido a la emergencia sanitaria por COVID-19, las metodologías, calendarios y evaluaciones de los programas de curso 2023, sufrieron modificaciones, con la finalidad de dar cumplimientos satisfactorios a los

resultados de aprendizaje declarados y el propósito formativo comprometido. Los necesarios cambios se llevaron a cabo y fueron validados por la Dirección de la Escuela de Tecnología Médica. Los participantes fueron informados de manera oportuna a través de los canales formales institucionales.

Material y Método

Tipo de estudio y participantes: Estudio de diseño observacional longitudinal prospectivo de medidas repetidas con una unidad de investigación (no aleatorizada) que corresponde a todos los alumnos integrantes del curso de Parasitología 2023 (n=22), estudiantes de Tercer año de la Carrera de Tecnología Médica de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, entregado a la Mención Bioanálisis Clínico-Molecular, Hematología y Medicina Transfusional. Todos ellos cursaron previamente, en el 2° año de la carrera, la asignatura integrada Agentes Vivos de Enfermedad que incluía las disciplinas de Microbiología, Virología, Parasitología y Micología.

Resultados de Aprendizaje Curso de Parasitología.

-Identificar agentes parasitarios prevalentes y emergentes en nuestro país, a través de análisis morfológico y/o inmunológico y/o molecular; identificar las muestras biológicas y técnicas de elección para el diagnóstico parasitológico, considerando biología, epidemiología, antecedentes clínicos, hipótesis diagnóstica y disponibilidad de recursos; informar y validar exámenes parasitológicos, aplicando criterios de gestión de calidad; integrar conocimientos científicos que generen acciones para mejorar la calidad de vida de las personas y el entorno en que ellas viven y, valorar el trabajo interdisciplinario y de equipo.

Instrucciones enviadas al grupo curso

a. Fundamentación

“En la presente estrategia metodológica de Aula Invertida aplicada al Curso de Parasitología de la Carrera de Tecnología Médica, el estudiante aprende y revisa conceptos e información en casa con material subido a la plataforma docente institucional (U-Cursos), a la que se suma la búsqueda bibliográfica personal en fuentes validadas. Su trabajo personal, autorregulado, permite hacerlo responsable de su propio aprendizaje y contribuye, en una interacción de retroalimentación docente-estudiante, reflexiva y significativa, al reforzamiento o adquisición de nuevo conocimiento en todos los integrantes del curso. Los invitamos a participar activamente de esta estrategia metodológica colaborativa”.

b. Instrucciones

- Los estudiantes tendrán la responsabilidad de preparar durante el curso, dos AIs
- Para la preparación de las AIs, los estudiantes deben hacer uso del material, bibliografía subida a la plataforma U-Cursos (videos, clases, documentos, normativas, sitios web de bibliografía) y búsqueda bibliográfica personal.
- El estudiante debe preparar una presentación en formato Power Point (PPT) en base a la rúbrica de evaluación adjunta. En la primera diapositiva, debe incluir el título del tema y su nombre. Tiempo máximo de exposición: 15 minutos.
- Se entregará una Pauta de Retroalimentación para guiar la interacción expositor-grupo curso-docentes, posterior a su exposición.
- Retroalimentación: tiempo de **reflexión y aprendizaje significativo**: los docentes retroalimentan en forma constructiva e inmediata, el grupo curso realiza preguntas y aclara dudas, se analizan protocolos/técnicas/normativas y, se sugieren mejoras en el PPT, en caso de que se considere necesario.
- De acuerdo a la retroalimentación e interacción ocurrida en la sesión, el PPT corregido debe ser subido a la plataforma U-Cursos, en formato PDF, constituyendo material complementario de estudio para los respectivos certámenes teóricos.

c. Contenidos a desarrollar en cada parasitosis

- **Biología.** Describa: agente etiológico, ciclo evolutivo, estados evolutivos, hábitat, formas infectantes, mecanismos de transmisión y en caso de que se presenten: hospederos definitivos, hospederos intermediarios, hospederos paraténicos y hospederos accidentales.
- **Epidemiología.** Describa la epidemiología de la parasitosis: prevalencia, incidencia, mortalidad, grupos de riesgo, distribución geográfica e información One Health si corresponde a una infección zoonótica.

- **Patogenia.** Describa generalidades sobre la patogenia del parásito y el impacto de la infección en la salud de la población. Indique si es una infección de Notificación Obligatoria. Entregue detalles breves.
- **Clínica.** Describa generalidades sobre los síntomas y signos de la infección parasitaria en el ser humano. Indique si es una infección que puede llegar a comprometer la vida del paciente.
- **Diagnóstico directo.** Describa como se realiza el diagnóstico parasitológico directo de la parasitosis: formas evolutivas diagnósticas, métodos y muestras biológicas de elección, hallazgos que permite la aplicación de la técnica (parásito o algún elemento de él), informe e interpretación de los resultados y, detalles de la derivación de muestras para confirmación.
- **Diagnóstico Indirecto.** Describa como se realiza el diagnóstico indirecto de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y, detalles de la derivación de muestras para confirmación.
- **Diagnóstico Molecular.** Describa cómo se realiza el diagnóstico molecular de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y, detalles de la derivación de muestras para confirmación.
- **Diagnóstico Complementario.** Describa técnicas y procedimientos de diagnóstico complementario que descartan o confirman la hipótesis diagnóstica. Describe los hallazgos más frecuentes e interpretación de resultados

d. Parasitosis (44 temas)

Fueron clasificadas en tres Unidades Temáticas: I Enteroparásitos (19 temas), II Hemo-histoparásitos (14 temas) y III Artrópodos de Interés Médico (11 temas).

Unidad Temática	Contenidos
Enteroparásitos	Ascariosis, Tricocefalosis, Enterobiosis, Estrongiloidiosis, Uncinariosis, Anisakidosis, Difilobotriosis, Teniosis, Himenolepiosis, Dipilidiosis, Giardiosis, Blastocistosis, Balantidiosis, Amebiosis, Cistoisporosis, Criptosporidiosis, Ciclosporosis, Microsporidiosis y, Comensales Intestinales (no parásitos).
Hemo-histoparásitos	Fasciolosis, Esquistosomosis, Triquinosis, Cisticercosis, Hidatidosis, Tricomonosis, Toxoplasmosis, Enfermedad de Chagas, Malaria, Amebas de Vida Libre, Larva Migrante Visceral, Leishmaniosis, Filariosis, Babesiosis
Artrópodos Interés Médico	Mosquitos, Escabiosis, Demodicidiosis, Araneismo, Triatominos, Moscas/Myiasis, Pediculosis/Phthiriosis, Pulicosis, Chinchas, Garrapatas y Cucarachas

Rúbrica Analítica: desarrollada y evaluada por expertos en evaluación del Curso de Post-Título *Evaluación y Retroalimentación de los Aprendizajes en Contextos de Enseñanza Mediados por Tecnologías*^{13,14} ofertado a académicos por el Departamento de Pregrado de la Vicerrectoría de Asuntos Académicos de la

Universidad de Chile y cursado por la autora principal de este artículo. No fueron incluidos en esta rúbrica, aspectos relacionados con la retroalimentación inmediata y discusión interactiva entre expositor-grupo curso-docente, pues dicho proceso está bajo la responsabilidad de los docentes del curso.

	CRITERIOS DE EVALUACION E INDICADORES	CRITERIOS DE DESEMPEÑO o NIVELES DE LOGRO			
		Completamente Logrado	Logrado	Parcialmente logrado	No logrado
		3	2	1	0
	ASPECTOS TEORICOS DE LA PARASITOSIS Ponderación: 90%	3	2	1	0
1	BIOLOGIA DEL PARASITO	Describe en forma destacada el agente etiológico, ciclo evolutivo, estados evolutivos, hábitat, formas infectantes, hospederos definitivos, hospederos intermediarios, hospederos paraténicos y mecanismos de transmisión.	Proporciona una descripción adecuada del agente etiológico, ciclo evolutivo, estados evolutivos, hábitat, formas infectantes, hospederos definitivos, hospederos intermediarios, hospederos paraténicos y mecanismos de transmisión. Se evidencia comprensión general de los conceptos y se abordan los puntos principales.	Menciona elementos importantes del agente etiológico, ciclo evolutivo, estados evolutivos, hábitat, formas infectantes, hospederos definitivos, hospederos intermediarios, hospederos paraténicos y mecanismos de transmisión. Sin embargo, la descripción es incompleta y algunos aspectos han sido omitidos.	No proporciona una descripción adecuada del agente etiológico, ciclo evolutivo, estados evolutivos, hábitat, formas infectantes, hospederos definitivos, hospederos intermediarios, hospederos paraténicos y mecanismos de transmisión. Información insuficiente e incorrecta.
2	EPIDEMIOLOGIA DE LA PARASITOSIS	Describe en forma destacada la epidemiología de la parasitosis: prevalencia, incidencia, mortalidad, grupos de riesgo, distribución geográfica e información One Health si corresponde a una infección zoonótica.	Describe en forma correcta la epidemiología de la parasitosis: prevalencia, incidencia, mortalidad, grupos de riesgo, distribución geográfica e información One Health si corresponde a una infección zoonótica.	Describe la epidemiología de la parasitosis: prevalencia, incidencia, mortalidad, grupos de riesgo, distribución geográfica e información One Health si corresponde a una infección zoonótica. Se observan detalles incorrectos.	Describe en forma limitada e incorrecta la epidemiología de la parasitosis: prevalencia, incidencia, mortalidad, grupos de riesgo, distribución geográfica e información One Health si corresponde a una infección zoonótica.
3	IMPORTANCIA MEDICA	Describe en forma destacada generalidades sobre la patogenia del parásito y el impacto de la infección en la salud de la población. Indica si es una infección de Notificación Obligatoria y entrega detalles al respecto.	Describe generalidades sobre la patogenia del parásito y el impacto de la infección en la salud de la población. Indica si es una infección de Notificación Obligatoria y entrega detalles al respecto.	Describe parcialmente generalidades sobre la patogenia del parásito y el impacto de la infección en la salud de la población. Indica si es una infección de Notificación Obligatoria y entrega detalles al respecto. Presenta errores en la información entregada.	Describe en forma incorrecta generalidades sobre la patogenia del parásito y el impacto de la infección en la salud de la población. No indica si es una infección de Notificación Obligatoria y no entrega detalles al respecto.
4	ASPECTOS CLINICOS RELEVANTES	Describe claramente y en forma destacada, generalidades sobre los síntomas y signos de la infección parasitaria en el ser humano. Indica si es una infección que puede llegar a ser grave.	Describe generalidades sobre los síntomas y signos de la infección parasitaria en el ser humano. Indica si es una infección que puede llegar a ser grave	Describe parcialmente generalidades sobre los síntomas y signos de la infección parasitaria en el ser humano. Indica si es una infección que puede llegar a ser grave, pero con imprecisiones.	Describe en forma limitada e incorrecta los síntomas y signos de la infección parasitaria en el ser humano. No indica si es una infección que puede llegar a ser grave
5	DIAGNOSTICO PARASITOLOGICO DIRECTO	Describe en forma destacada como se realiza el diagnóstico parasitológico directo de la parasitosis: formas evolutivas diagnósticas, métodos y muestras biológicas de elección, hallazgos que permite la aplicación de la técnica	Describe en forma general como se realiza el diagnóstico parasitológico directo de la parasitosis: formas evolutivas diagnósticas, métodos y muestras biológicas de elección, hallazgos que permite la	Describe parcialmente como se realiza el diagnóstico parasitológico directo de la parasitosis: formas evolutivas diagnósticas, métodos y muestras biológicas de elección, hallazgos que permite la	Describe en forma incorrecta como se realiza el diagnóstico parasitológico directo de la parasitosis: formas evolutivas diagnósticas, métodos y muestras biológicas de elección, hallazgos

		(parásito o algún elemento de él), informe e interpretación de los resultados y, detalles de la derivación de muestras para confirmación.	aplicación de la técnica (parásito o algún elemento de él), informe e interpretación de los resultados y sin mayores detalles de la derivación de muestras para confirmación.	aplicación de la técnica (parásito o algún elemento de él), informe e interpretación de los resultados y, no entrega detalles de la derivación de muestras para confirmación.	que permite la aplicación de la técnica (parásito o algún elemento de él), informe e interpretación de los resultados y no entrega detalles de la derivación de muestras para confirmación.
6	DIAGNOSTICO INDIRECTO	Describe en forma destacada como se realiza el diagnóstico indirecto de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y, detalles de la derivación de muestras para confirmación.	Describe como se realiza el diagnóstico indirecto de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y, detalles de la derivación de muestras para confirmación.	Describe en forma destacada como se realiza el diagnóstico indirecto de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y no entrega detalles de la derivación de muestras para confirmación.	Describe en forma incorrecta como se realiza el diagnóstico indirecto de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y no entrega detalles de la derivación de muestras para confirmación.
7	DIAGNOSTICO MOLECULAR	Describe en forma destacada como se realiza el diagnóstico molecular de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y, detalles de la derivación de muestras para confirmación.	Describe como se realiza el diagnóstico molecular de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y, detalles de la derivación de muestras para confirmación.	Describe parcialmente como se realiza el diagnóstico molecular de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y no entrega detalles de la derivación de muestras para confirmación.	Describe en forma incorrecta como se realiza el diagnóstico molecular de la parasitosis: métodos y muestras biológicas de elección, sensibilidad y especificidad de la técnica, informe e interpretación de los resultados y no entrega detalles de la derivación de muestras para confirmación.
8	DIAGNOSTICO COMPLEMENTARIO	Describe en forma destacada técnicas y procedimientos de diagnóstico complementario que descartan o confirman la hipótesis diagnóstica. Describe los hallazgos más frecuentes e interpretación de resultados.	Describe las técnicas y procedimientos de diagnóstico complementario que descartan o confirman la hipótesis diagnóstica. Describe los hallazgos más frecuentes e interpretación de resultados.	Describe parcialmente las técnicas y procedimientos de diagnóstico complementario que descartan o confirman la hipótesis diagnóstica. Describe los hallazgos más frecuentes e interpretación de resultados.	Describe en forma incorrecta las técnicas y procedimientos de diagnóstico complementario que descartan o confirman la hipótesis diagnóstica. No describe los hallazgos más frecuentes e interpretación de resultados.
	PREPARACION AULA INVERTIDA Ponderación: 10%	3	2	1	0
1	UTILIZACION DE RECURSOS Y MATERIALES	Se evidencia el uso destacado de la información entregada para preparar el AI. Aporta nuevos antecedentes de interés con las referencias bibliográficas respectivas.	Se evidencia el uso correcto de la información entregada para preparar el AI. Aporta algunos antecedentes de interés con las referencias bibliográficas respectivas.	Se evidencia el uso parcial de la información entregada para preparar el AI. Aporta nuevos antecedentes de interés sin las referencias bibliográficas respectivas.	No se evidencia el uso correcto de la información entregada para preparar el AI. No aporta nuevos antecedentes de interés ni las referencias bibliográficas respectivas.

2	CALIDAD VISUAL	Utiliza en forma destacada y armónica imágenes del ciclo evolutivo, estados evolutivos, formas infectantes y formas diagnósticas. Al mismo tiempo, incorpora imágenes de buena calidad relacionadas con los diferentes tipos de diagnóstico (técnicas, muestras, hallazgos, interpretación y procedimientos) que complementan el contenido teórico	Utiliza imágenes del ciclo evolutivo, estados evolutivos, formas infectantes y formas diagnósticas. Al mismo tiempo, incorpora imágenes relacionadas con los diferentes tipos de diagnóstico (técnicas, muestras, hallazgos, interpretación y procedimientos) que complementan el contenido teórico	Utiliza pocas imágenes del ciclo evolutivo, estados evolutivos, formas infectantes y formas diagnósticas. Al mismo tiempo, incorpora imágenes de regular calidad relacionadas con los diferentes tipos de diagnóstico (técnicas, muestras, hallazgos, interpretación y procedimientos) que complementan el contenido teórico	Utiliza en forma limitada imágenes del ciclo evolutivo, estados evolutivos, formas infectantes y formas diagnósticas. Al mismo tiempo, no incorpora imágenes de buena calidad relacionadas con los diferentes tipos de diagnóstico (técnicas, muestras, hallazgos, interpretación y procedimientos) que complementan el contenido teórico
3	ESTRUCTURA Y ORGANIZACION	La presentación del AI es destacada. Estructurada, clara, ordenada, secuencial y de formato atractivo que facilita la comprensión del tema.	La presentación del AI es estructurada, clara, ordenada, secuencial y de formato que facilita la comprensión del tema	La presentación del AI es parcialmente estructurada, clara, ordenada, secuencial y de formato que facilite la comprensión del tema	La presentación del AI no es estructurada, clara, ordenada, secuencial y de formato atractivo que facilite la comprensión del tema
4	HABILIDADES DE COMUNICACION	Se expresa en forma destacada con claridad y fluidez, en el tono adecuado. Aplica correctamente los conceptos facilitando la comprensión oral. Mantiene el contacto visual y el interés del grupo curso haciendo énfasis en los aspectos más relevantes de su presentación.	Se expresa correctamente. Aplica los conceptos facilitando la comprensión oral. Mantiene el contacto visual y el interés del grupo curso y destaca los aspectos más relevantes de su presentación.	Se expresa con claridad y fluidez parcial sin el tono adecuado. Aplica correctamente los conceptos. Mantiene el contacto visual no haciendo énfasis en los aspectos más relevantes de su presentación.	No se expresa con claridad y fluidez, en el tono adecuado. No aplica correctamente los conceptos, por tanto, no facilita la comprensión oral. No mantiene el contacto visual y el interés del grupo curso.
5	RESPUESTA A PREGUNTAS	Responde correctamente y en forma destacada y fundamentada a las preguntas del docente y sus compañeros, demostrando dominio de la parasitosis en todos los aspectos desarrollados.	Responde correctamente a las preguntas del docente y sus compañeros, demostrando dominio de la parasitosis en todos los aspectos desarrollados.	Responde parcialmente a las preguntas del docente y sus compañeros, demostrando dominio parcial de la parasitosis en todos los aspectos desarrollados.	Responde erróneamente y sin fundamento a las preguntas del docente y sus compañeros, no demostrando dominio de la parasitosis en los aspectos desarrollados.
	PUNTAJE OBTENIDO _____/39 puntos				
	NOTA FINAL: ____				

Encuesta de Apreciación: Al final del curso, se aplicó a los 22 integrantes del curso, una encuesta voluntaria relacionada con su experiencia de AI de 15 preguntas (14 cerradas y 1 abierta). La presentación de la encuesta fue la siguiente:

“A raíz de la pandemia COVID-19, se implementaron innovaciones metodológicas en la docencia de todas las carreras de la Universidad de Chile. Disminuyeron las clases teóricas presenciales y los alumnos empezaron a adquirir mayor protagonismo y responsabilidad en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

En dicho período se adoptaron nuevas metodologías docentes, cuya continuidad debe ser evaluada. La versión 2023 del Curso de Parasitología para Tecnología Médica, sólo tuvo 3 clases teóricas entregadas por los docentes del curso. El resto de la teoría (90%), fue preparada y entregada al grupo curso por los propios estudiantes, en modalidad Aula Invertida (AI)”. Las alternativas de respuesta fueron: Totalmente de acuerdo, De acuerdo, Ni de acuerdo ni en desacuerdo, En desacuerdo y Totalmente en desacuerdo. Las preguntas fueron las siguientes:

N°	Preguntas cerradas
1	¿Piensa usted que la metodología de AI es útil para el logro de los Resultados de Aprendizaje esperados?
2	En cuanto al número de AIs designadas por alumno durante el curso (2), ¿le parece adecuado?
3	Para la preparación de su AI ¿Utilizó las instrucciones y escala de apreciaciones enviada a través de U-Cursos?
4	¿Considera que debería mejorar la rúbrica de evaluación para preparar las AIs?
5	En cuanto al tiempo invertido por usted para preparar cada AI, considera que fue:
6	En una escala de 1 a 7, ¿cómo auto-evalúa las AIs que estuvieron bajo su responsabilidad?
7	En cuanto a la retroalimentación inmediata entregada por los docentes al término de las sesiones de AIs, ¿constituyó un aporte para aclarar conceptos y enriquecer sus conocimientos?
8	En cuanto a la retroalimentación enviada por los docentes al término de las AIs (comentarios, puntos de discusión, reflexiones) ¿constituyó un aporte para aclarar conceptos y enriquecer sus conocimientos?
9	Indique los aspectos en los cuáles adquirió o fortaleció sus conocimientos respecto de todas las AIs que se desarrollaron durante el desarrollo del curso: - Biología del parásito - Epidemiología de las parasitosis - Importancia médica - Aspectos clínicos relevantes - Diagnóstico directo - Diagnóstico indirecto - Diagnóstico molecular - Diagnóstico complementario
10	¿Encuentra justas las evaluaciones con que se ha calificado el trabajo realizado por usted en las AIs?
11	¿Se encuentra satisfecho de haber sido protagonista de su propio aprendizaje y, al mismo tiempo, haber contribuido a los resultados de aprendizaje de sus compañeros de curso?
12	¿Recomendaría esta metodología docente (Aula Invertida), para ser aplicada en futuros cursos de Parasitología en la carrera de Tecnología Médica?
13	¿Considera usted que el auto-aprendizaje es una estrategia efectiva de aprendizaje autónomo?
14	Respecto de los Trabajos Prácticos (piezas de museo, diapoteca, preparaciones fijadas, preparaciones al fresco) y Guías de Autoaprendizaje, con los que se complementó las AIs ¿Fueron útiles para su aprendizaje?
Pregunta Abierta	
15	Finalmente, junto con agradecer su activa participación en el curso y responder a esta encuesta, le solicitamos indique, en forma breve, cuáles fueron sus dificultades para enfrentar las diversas tareas y evaluaciones del curso

Evaluación del Rendimiento Académico:

puesto que toda la teoría del Curso de Parasitología 2023, fue entregado a los estudiantes bajo la modalidad de AI reflexiva, fue muy importante para el equipo docente, evaluar estadísticamente el rendimiento del curso, tanto es sus aspectos teóricos como prácticos, pues todos los contenidos teóricos estaban conectados con las actividades prácticas. Las evaluaciones (certámenes) teóricos y prácticos, tienen una escala de 1 a 7. Se programaron 3 certámenes teóricos y 3 exámenes prácticos.

Análisis estadístico:

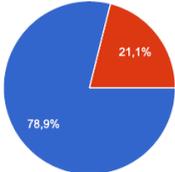
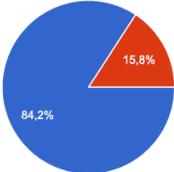
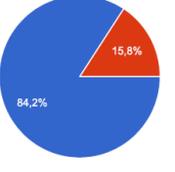
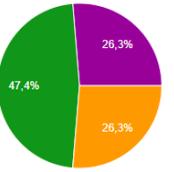
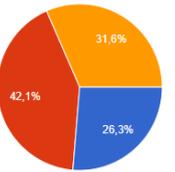
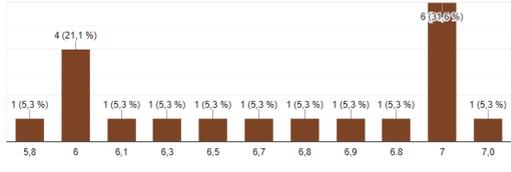
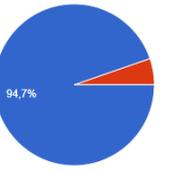
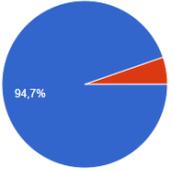
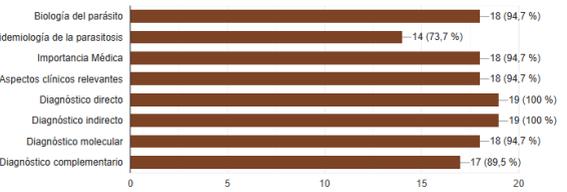
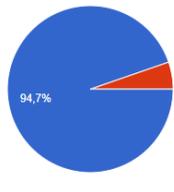
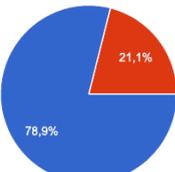
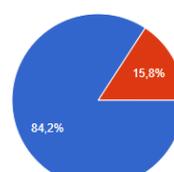
Para análisis del rendimiento académico, se utilizaron pruebas estadísticas paramétricas implementadas en Python (v3.8)¹⁵ mediante las bibliotecas `scipy.stats`¹⁶ y `pandas`. Se evaluó la normalidad de los datos y la homogeneidad de varianzas para confirmar el cumplimiento de los supuestos estadísticos.

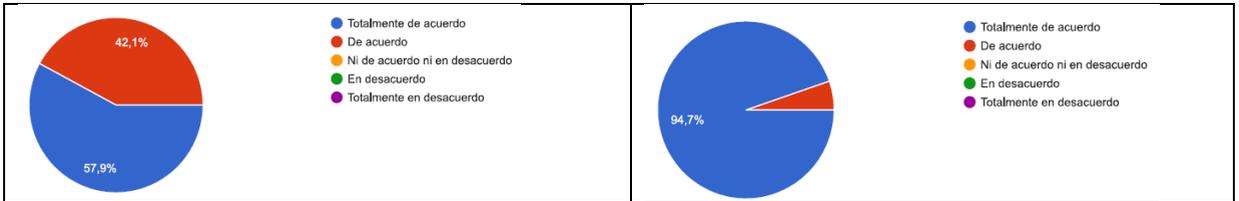
Para comparar las tres evaluaciones de cátedra y de práctico se realizaron análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas por separado. Posteriormente, se efectuaron comparaciones post-hoc entre pares de evaluaciones mediante pruebas t pareadas con corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones.

Para todas las evaluaciones se calcularon estadísticos descriptivos incluyendo media, mediana, valores mínimos y máximos. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$ para todos los análisis estadísticos.

Resultados

Puesto que la encuesta, respecto de la apreciación de la experiencia educativa con AI, era de carácter voluntario, se entregarán los resultados de 19/22 encuestas (86.4% de respuesta).

<p>P1. ¿Piensa usted que la metodología de AI es útil para el logro de los Resultados de Aprendizaje esperados?</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Ni de acuerdo ni en desacuerdo ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo 	<p>P2. En cuanto al número de AIs designadas por alumno durante el curso (2), ¿le parece adecuado?</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Ni de acuerdo ni en desacuerdo ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo
<p>P3. Para la preparación de su AI ¿Utilizó las instrucciones y escala de apreciaciones enviada a través de U-Cursos?</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Ni de acuerdo ni en desacuerdo ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo 	<p>P4. ¿Considera que debería mejorar la rúbrica de evaluación para preparar las AIs?</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Ni de acuerdo ni en desacuerdo ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo
<p>P5. En cuanto al tiempo invertido por usted para preparar cada AI, considera que fue:</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Más tiempo de lo programado ● Menos tiempo de lo programado ● No fue un factor relevante en mis actividades ● Me generó conflicto, pues me faltaba tiempo 	<p>P6. En una escala de 1 a 7, ¿cómo auto-evalúa las AIs que estuvieron bajo su responsabilidad?</p> 
<p>P7. En cuanto a la retroalimentación inmediata entregada por los docentes al término de las sesiones de AIs, ¿constituyó un aporte para aclarar conceptos y enriquecer sus conocimientos?</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Ni de acuerdo ni en desacuerdo ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo 	<p>P8. En cuanto a la retroalimentación enviada por los docentes al término de las AIs (comentarios, puntos de discusión, reflexiones) ¿constituyó un aporte para aclarar conceptos y enriquecer sus conocimientos?</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Ni de acuerdo ni en desacuerdo ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo
<p>P9. Indique los aspectos en los cuáles adquirió o fortaleció sus conocimientos respecto de todas las AIs que se desarrollaron durante el desarrollo del curso:</p> 	<p>P10. ¿Encuentra justas las evaluaciones con que se ha calificado el trabajo realizado por usted en las AIs?</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Ni de acuerdo ni en desacuerdo ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo
<p>P11. ¿Se encuentra satisfecho de haber sido protagonista de su propio aprendizaje y, al mismo tiempo, haber contribuido a los resultados de aprendizaje de sus compañeros de curso?</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Ni de acuerdo ni en desacuerdo ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo 	<p>P12. ¿Recomendaría esta metodología docente (Aula Invertida), para ser aplicada en futuros cursos de Parasitología en la carrera de Tecnología Médica?</p>  <ul style="list-style-type: none"> ● Totalmente de acuerdo ● De acuerdo ● Ni de acuerdo ni en desacuerdo ● En desacuerdo ● Totalmente en desacuerdo
<p>P13. ¿Considera usted que el auto-aprendizaje es una estrategia efectiva de aprendizaje autónomo?</p>	<p>P14. La Colección Biológica de Parasitología (Proyecto FIDOP 2023-48) con los que se complementó las AIs ¿Fueron útiles para su aprendizaje?</p>



P15. Finalmente, junto con agradecer su activa participación en el curso y responder a esta encuesta, le solicitamos indique, en forma breve, cuáles fueron sus dificultades para enfrentar el desarrollo de las Aulas Invertidas

-Personalmente se me hizo un poco difícil seleccionar la información para exponer. Más allá de eso no presenté otras dificultades.

-Poco tiempo disponible para hacer AIs de manera tranquila, con dedicación y calidad

-Puede haber veces en que algún compañero no sepa presentar o le cueste más expresarse y por tanto, sería perjudicial para esa persona y además para el aprendizaje de los compañeros ya que no se entendería

-En general este modelo de AIs supuso un gran desafío, dado que corresponde a una modalidad de aprendizaje totalmente nueva para nosotros. Aun así, fue muy enriquecedor y permitió sobrellevar de buena manera el curso a pesar de su alta carga académica.

-En general no tuve mayores dificultades, pues tuve mucha información otorgada por los docentes que me permitieron complementar mi presentación

-Debo organizar mejor mi tiempo.

-Una de las principales dificultades que tuve al momento de realizar las AI asignadas, fue saber cómo organizar la información de forma tal que pudiera abarcar lo más relevante, pero que a la vez pudiera sintetizar para poder calzar en el tiempo otorgado a las presentaciones.

-La mayor dificultad correspondía al proceso de síntesis de la información disponible. Tener que dejar información afuera causaba un conflicto interno sobre si lo que a criterio personal era lo más relevante de transmitir a los pares, sin embargo, esto hasta cierto punto instaba a empoderarse de su AI y aplicar efectivamente el criterio profesional sobre la información que debemos de manejar en función de las competencias particulares como carrera y con ello, agregaba una responsabilidad adicional.

-Mi mayor dificultad fue el tiempo, ya que para preparar mis AI's tuve que leer mucha información (papers, libros, publicaciones, etc.) e inclusive antes de presentar la AI sentí que necesitaba más tiempo.

-Una de las dificultades más grandes al momento de preparar el AI fue la búsqueda de información, ya que a pesar de que los docentes entregan material para realizar la presentación, personalmente, igual dedicaba tiempo en buscar más información que consideraba faltaba o que no estaba muy clara en el material enviado. Al buscar en internet había ocasiones que diferentes sitios entregaban diferente información y esto me generaba cierta confusión, sobre cuál era correcta y cual no, de todas maneras, los docentes siempre se mostraron disponibles para resolver cualquier tipo de duda.

-La verdad no se me presentaron muchas dificultades, lo único que fue un desafío al principio desarrollar el material para presentar las AI, pero fue muy entretenido. Solo me queda agradecer a los docentes por su labor y compromiso con el ramo. Una muy buena experiencia haber participado de Parasitología 2023.

-Las AIs se convirtieron en nuestra principal fuente de aprendizaje y se obtuvieron resultados bastante satisfactorios, aunque se debe mencionar que para la Unidad de Artrópodos de Interés Médico se notó una baja en cuanto al material complementario disponible.

Análisis estadístico evaluaciones teóricas y prácticas:

En cuanto al rendimiento académico de los certámenes teóricos, se evidenciaron variaciones (Fig. 3). La primera evaluación presentó un promedio de 6.2 (mediana 6.4), con la mayor dispersión de notas, registrando el mínimo más bajo de las tres evaluaciones (4.1) y un máximo de 7.0. En la segunda evaluación teórica, se observó un incremento en el promedio a 6.79 (mediana 6.7), con una notable reducción en la dispersión de las calificaciones (mínimo 6.6, máximo 7.0). La tercera evaluación teórica mantuvo un promedio similar de 6.63 (mediana 6.8), aunque con una leve ampliación en el rango de notas (mínimo 5.6, máximo 7.0).

El análisis estadístico reveló diferencias significativas entre las evaluaciones (ANOVA $p < 0.001$), específicamente entre la primera y segunda evaluación ($p < 0.001$), y entre la primera y tercera evaluación

($p < 0.01$), mientras que la segunda y tercera evaluación no mostraron diferencias significativas entre sí ($p = 0.384$). En cuanto a las evaluaciones prácticas, los estudiantes evidenciaron un rendimiento consistente durante el semestre (Fig. 4). El primer práctico registró un promedio de 6.6 (mediana 6.8), presentando la mayor variabilidad en las calificaciones con un mínimo de 4.9 y un máximo de 7.0. El segundo práctico mostró un incremento en el promedio a 6.85 (mediana 6.95), con un rango más acotado de calificaciones (mínimo 6.5, máximo 7.0). El tercer práctico mantuvo un promedio similar de 6.84 (mediana 6.9), con un rango de notas comparable al segundo (mínimo 6.3, máximo 7.0). El análisis estadístico mostró diferencias marginalmente significativas entre las evaluaciones (ANOVA $p = 0.046$), aunque las comparaciones específicas entre los prácticos no revelaron diferencias significativas (Práctico 1 vs 2: $p = 0.113$; Práctico 2 vs 3: $p = 2.381$; Práctico 1 vs 3: $p = 0.186$).

Fig. 3. Rendimiento académico en certámenes teóricos. Análisis comparativo de las calificaciones según Unidad Temática (azul: Enteroparásitos, naranja: Hemo-histoparásitos, verde: Artrópodos de interés médico)

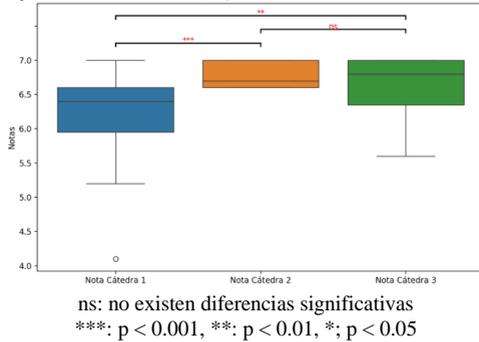
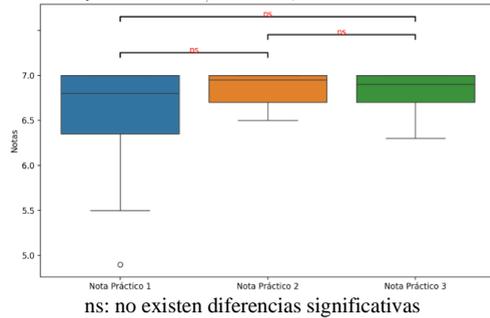


Fig. 4. Rendimiento académico en certámenes prácticos. Análisis comparativo de las calificaciones según Unidad Temática (azul: Enteroparásitos, naranja: Hemo-histoparásitos, verde: Artrópodos de interés médico)



Discusión

Señala el Modelo Educativo de la Universidad de Chile: "Para nuestra universidad, educar es una tarea medular y trascendente: formar personas, nuevas generaciones de ciudadanos y ciudadanas, profesionales, graduados, graduadas y especialistas que, a la luz de nuestro sello institucional, orientan sus aprendizajes hacia el desarrollo de todas sus potencialidades con miras a enfrentar, creativa y autónomamente, los desafíos del país y del mundo. Por esta razón, asumir de manera reflexiva y crítica esta tarea, resulta ineludible", constituyendo una invitación a trabajar como comunidad universitaria por una formación de calidad, en un marco de equidad e inclusión, como los principios centrales que fundamentan las prácticas docentes, los aprendizajes y las estrategias para su implementación". Desde esta mirada, los estudiantes desempeñan un papel activo y central en el proceso formativo: autorregulan sus aprendizajes a medida que construyen nuevos significados mediante la interacción con otras personas y con el mundo, proceso en el que los conocimientos y las experiencias previas son el punto de partida para la construcción de nuevos aprendizajes. A partir de estas premisas, la docencia, una de las funciones esenciales en la Universidad de Chile, es concebida como la actividad en que las y los docentes planifican, implementan y evalúan, buscando facilitar los procesos de aprendizaje de sus estudiantes. Es nuestro compromiso, contribuir a la formación de nuestros estudiantes favoreciendo el desarrollo progresivo de competencias específicas, genéricas y competencias sello de acuerdo con los principios y valores que sustentan a la Universidad de Chile, colaborando en el desarrollo de nuestra sociedad¹².

Las parasitosis, son infecciones que afectan especialmente a personas vulnerables, de bajo nivel socioeconómico, sin acceso a educación y condiciones irregulares de alcantarillado, agua potable y vivienda^{17,18}. Son estas características que se entrecruzan con la

misión de los egresados de nuestra Universidad, comprometidos en la transformación y mejora de la sociedad a través de su quehacer profesional¹².

En el presente estudio, se estudia la aplicación de un recurso docente mediado por tecnologías: Aula Invertida, utilizando en los contenidos prácticos, la incipiente (año 2023) Colección Biológica de Parasitología de la Facultad de Medicina (Proyecto FIDOP 2023-48 FAMED)¹⁹.

Continuando con la adhesión al modelo educativo de la Universidad de Chile en los aspectos evaluativos:

- "El/la docente aborda la evaluación como una instancia de aprendizaje, basada en un proceso de retroalimentación continua en una doble perspectiva"

- "Proporciona a sus estudiantes información oportuna respecto de sus logros, de manera que puedan autorregular sus procesos de aprendizaje y mejorar su desempeño"

- "La evaluación ofrece a la o el docente la posibilidad de analizar y reflexionar en torno a su práctica y de replantear sus estrategias, de acuerdo con los resultados que va logrando"¹².

En el presente estudio, claves de la evaluación del proceso formativo que reflexionó y puso en práctica el equipo fueron: retroalimentación inmediata, promoción de la autorregulación, evaluación formativa, co-evaluación, impacto de la aplicación del AI Reflexiva, en las calificaciones obtenidas por los estudiantes (teóricos y prácticos).

Al observar los resultados de la encuesta aplicada a los estudiantes, se evidencia que, en la mayoría de las preguntas formuladas,

Con respecto al análisis estadístico de las notas en los certámenes teóricos, se revela una progresión significativa en el rendimiento académico de los estudiantes a lo largo del semestre. Se observa una mejora estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre la primera y segunda evaluación, lo que sugiere una adaptación positiva de los estudiantes a la metodología del curso. Esta mejora se mantiene en la tercera evaluación, donde no se encontraron diferencias significativas respecto a la segunda cátedra ($p=0.384$), indicando una estabilización del rendimiento en niveles superiores. La comparación entre la primera y tercera

evaluación también muestra una diferencia significativa ($p < 0.01$), confirmando que los estudiantes mantuvieron un nivel de desempeño superior a la inicial. Este patrón sugiere un proceso de aprendizaje efectivo enriquecido con las AI, donde los estudiantes no solo mejoraron inicialmente, sino que también consolidaron sus conocimientos, manteniendo un rendimiento elevado hasta el final del curso. Por otra parte, el análisis estadístico de las evaluaciones prácticas revela un patrón interesante en el proceso de aprendizaje. Si bien el ANOVA inicial sugiere diferencias marginalmente significativas entre las tres evaluaciones ($p = 0.046$), un análisis más detallado mediante comparaciones pareadas no logra detectar diferencias significativas específicas entre ninguno de los prácticos ($p > 0.05$ en todas las comparaciones). Esta aparente discrepancia entre el ANOVA global y las comparaciones específicas podría sugerir que, aunque existe una tendencia sutil de variación en el rendimiento, esta no es lo suficientemente robusta para manifestarse en las comparaciones individuales. La ausencia de diferencias significativas entre las evaluaciones prácticas, junto con las altas medianas observadas (6.8, 6.95 y 6.9 respectivamente), sugiere que los estudiantes mantuvieron un rendimiento consistentemente alto en las actividades prácticas a lo largo del semestre. Este patrón contrasta notablemente con lo observado en las evaluaciones teóricas, donde sí se evidenciaron cambios significativos, lo que podría indicar que las competencias prácticas se desarrollaron de manera más estable y sostenida desde el inicio del curso. Con respecto a las limitaciones y mejoras del curso, a raíz de los resultados de la encuesta, se implementará en el curso de Parasitología 2025 para Tecnología Médica: designación de tutores docentes en todas las AIs; priorización de contenidos según el propósito formativo del curso y resultados de aprendizaje esperados; organización del tiempo de exposición de las AIs, desarrollo de pauta del proceso interactivo de retroalimentación inmediata para cada una de las AIs, orientación sobre la aplicación de la rúbrica analítica y, apoyar a los estudiantes en el análisis crítico de selección y uso de material complementario aportado para el desarrollo de las diferentes AIs.

Agradecimientos

Proyecto FIDOP 2023-48 FAMED (mayo 2023-diciembre 2024). Departamento de Pregrado, Vicerrectoría de Asuntos Académicos. Universidad de Chile.

Referencias

1. El aula invertida. Unidad Focus. 2021. Peña M. <https://www.unidadfocus.com/post/el-aula-invertida>
2. Vidal, L., M, Rivera, N., Nolla, N. y cols. Aula invertida, nueva estrategia didáctica. Ed Med Sup. 2016; 30(3):678. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412016000300020
3. Flores, M. Aula invertida para un aprendizaje invertido. Revista Digital IberoAmerica Divulga,

- Organización de Estados Iberoamericanos (OEI), Abril 2015. <http://www.oei.es/historico/divulgacioncientifica/?Aula-invertida-para-un-aprendizaje>
4. Flipped Learning. UNESCO. 2023. www.iesalc.unesco.org
5. UNSW. El Aula Invertida. ¿Qué es una clase invertida? 2025. <https://www.teaching.unsw.edu.au/flipped-classroom>
6. Espinoza A., Garrido MP, Martínez C. El modelo pedagógico Flipped Classroom: contribución al desarrollo de aprendizajes y habilidades para la sociedad del siglo XXI. Rev Ed Américas. 2019 (8). Universidad de Las Américas, Chile. <https://revistas.udla.cl/index.php/rea/article/view/3/2>
7. VTI-EOL. Metodología de Enseñanza: Aula Invertida. Universidad de Chile. 2025. https://oficinaeol.uchile.cl/blog/posts/2024_06_28_metodologia_ensenanza_aula_invertida
8. Equipo Aula Planeta. Diez consejos para aplicar el aprendizaje colaborativo en el aula. <http://www.aulaplaneta.com/2014/11/03/recursos-tic/diez-consejos-para-aplicar-el-aprendizaje-colaborativo-en-el-aula/>. 2014
9. Martínez, W., Ezquivel, I. y Martínez, J. Aula Invertida o Modelo Invertido de Aprendizaje. Origen, Sustento e Implicaciones, capítulo de “Los Modelos Tecno-Educativos, revolucionando el aprendizaje del siglo XXI”, Ed. DSAE-Universidad Veracruzana. 2014: 143-160. https://www.researchgate.net/publication/273765424_Aula_Invertida_o_Modelo_Invertido_de_Aprendizaje_origen_sustento_e_implicaciones
10. Herrera, A. Aula Invertida Inteligente (AII), una estrategia pertinente para el internado de medicina. V Congreso en Docencia en Educación Superior Codes y I Congreso Latinoamericano y del Caribe de Innovación en Investigación en Educación Superior LatinoTI La Serena, Chile. 8,9 y 10 de noviembre del 2023. DOI: <https://doi.org/10.15443/codes2169>
11. Estes, M., Ingram, R., Liu, J.C. A review of flipped classroom research, practice, and technologies. Int Hetl Review. July 29, 2014. <https://www.hetl.org/a-review-of-flipped-classroom-research-practice-and-technologies/>
12. Universidad de Chile. Modelo Educativo Universidad de Chile. Chile: Vicerrectoría de Asuntos Académicos. 2021. <https://www.bachillerato.uchile.cl/portal/wp-content/uploads/2024/04/modelo-educativo-uchile.pdf>
13. Vicerrectoría de Asuntos Académicos, Universidad de Chile y Vicerrectoría de Tecnologías de la Información, Universidad de Chile. Entornos de enseñanza y aprendizaje mediados por tecnologías:

- orientaciones para la docencia universitaria. Universidad de Chile. 2021. <https://doi.org/10.34720/wn6b-ny10>
14. Evaluación de los aprendizajes en contextos mediados por tecnologías. Vicerrectoría de Asuntos Académicos (VAA) y Vicerrectoría de Tecnologías de la Información (VTI), Universidad de Chile. <https://uchile.cl/presentacion/asuntos-academicos/pregrado/departamento-de-pregrado/formacion-docente/Curso-Evaluacion-de-los-aprendizajes-en-contextos-mediados-por-tecnologias>
 15. Statistical. <https://www.python.org/>
 16. Statistical functions (scipy.stats). <https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/stats.html>
 17. Apt W., Zulantay I, Canals M., Fredes F. Visión de las parasitosis humanas en Chile. *Rev Parasitol Latinoam* 2021. 70 (3):47-67 <https://sociedadchilenaparasitologia.cl/wp-content/uploads/2022/01/Revista-Parasitolog%C3%ADa-Latinoamericana-2021-Vol-70-N3-ok.pdf>
 18. Liempi, D., Zulantay I., Apt, W., Canals, M. Mortalidad por parasitosis endémicas e importadas en Chile. 1997-2020. *Rev Chilena Infectol* 2022; 39 (2): 138-148 [file:///C:/Users/Ines/Downloads/1330-8314-2-PB%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Ines/Downloads/1330-8314-2-PB%20(2).pdf)
 19. Zulantay I., Sánchez A, Urquiza A, Urquiza N, Apt W, Canals M. Declaración cuantitativa del material patrimonial de Parasitología recuperado a través del proyecto de innovación docente FIDOP. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. *Rev Parasitol Latinoam* (2024); 73 (1): 50-60.

Parasitología médica y/o veterinaria: investigación original

Ascaris lumbricoides. Indicaciones del tratamiento quirúrgico y manejo transoperatorio. Serie de Casos.

Ascaris lumbricoides. Indications for surgical treatment and trans operative management. Case series.

Dos Santos Ramírez Joshua Wandherley ¹

¹ Magister en Cirugía General, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Autor de Correspondência: Jéshua Wandherley Dos Santos Ramírez

E-mail: jeshuadossantos@gmail.com

Recibido: 8 de octubre 2024

Aceptado: 22 de diciembre 2024

Resumen

La infección por *Ascaris lumbricoides* es un problema de salud pública ya establecido que afecta especialmente a niños vulnerables de estrato socioeconómico bajo y con factores ambientales como la carencia de saneamiento y de agua potable, el hacinamiento y las malas condiciones de higiene. El nematodo afecta la salud del paciente de varias maneras, una de ellas es durante su fase intestinal donde provoca síntomas gastrointestinales y puede ocasionar, obstrucción y perforación intestinal especialmente si la cantidad de nematodos es mayor de 60, lo cual se considera infección intestinal masiva. El objetivo del artículo es revisar según literatura actual cuales son las formas de manejo médico y quirúrgico en este tipo de pacientes y las opciones intraoperatorias. Presentación de casos: se presenta una serie de casos de pacientes que presentaron la patología, el manejo que fue brindado y los resultados obtenidos.

Palabras clave: *Ascaris lumbricoides*, nematodo, infección, manejo intraoperatorio.

Abstract

Ascaris lumbricoides infection is an established public health problem that especially affects vulnerable children from low socioeconomic status and with environmental factors such as lack of sanitation and drinking water, overcrowding and poor hygiene conditions. Nematode affects the patient's health in several ways, one of them is during its intestinal phase where it causes gastrointestinal symptoms and can cause intestinal obstruction and perforation, especially if the number of nematodes is greater than 60, which is considered an massive intestinal infection. The objective of the article is to review, according to current literature, the forms of medical and surgical management in this type of patient and the intraoperative options. For which a series of cases of patients who presented the pathology, the management that was provided and the results obtained are presented.

Keywords: *Ascaris lumbricoides*, nematode, infection, intraoperative management.

Introducción

Las enfermedades parasitarias constituyen un problema de salud pública e incluso la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que más de la tercera parte de la población mundial está infectada por uno o más parásitos y que las muertes anuales por esta patología y sus complicaciones son de al menos 155,000⁽¹⁾. Por ser una geo helmintiasis debe cumplir una etapa de su ciclo vital en el suelo, por lo que la adquisición de la enfermedad se relaciona con la ingestión de tierra, agua, o alimento contaminado con huevos embrionarios⁽¹⁾. La piperazina es el tratamiento de última elección ya que provoca parálisis flácida del parásito⁽¹⁾. *Ascaris lumbricoides* se encuentra entre las diez infecciones más comunes a nivel mundial, responsable de hasta 30% de la geo helmintiasis⁽²⁾. Los factores ambientales como la carencia de saneamiento y de agua potable, el hacinamiento, la precariedad de las viviendas y las malas condiciones de higiene favorecen la transmisión y persistencia de este problema⁽²⁾. La mayoría de los pacientes son "asintomáticos"⁽²⁾. El tratamiento es médico y el fármaco de elección es el lampato de pirantel, seguido por benzimidazoles y la piperazina⁽²⁾. Si los pacientes presentan síntomas el diagnóstico se realiza combinando estudios de clínica como exámenes de sangre y por hallazgos radiológicos, así como por medio de examen de deposiciones⁽³⁾. Las complicaciones suelen darse cuando la cantidad de áscaris es grande dando cuadros de obstrucción intestinal o biliar.

En la gran mayoría de pacientes Cuando el tratamiento médico no resuelve la infección puede ser necesario el manejo quirúrgico y es en este aspecto se justifica la importancia de este artículo. Existen diferentes escenarios a los cuales el cirujano se puede enfrentar y el manejo transoperatorio es distinto⁽⁴⁾, por lo que se presenta una serie de casos, cada uno distinto y su manejo transoperatorio.

Presentación de casos

La serie de pacientes aquí presentados son casos operados por el investigador en el hospital de Joyabaj, Quiché. Este es un hospital público que se ubica en una zona rural y precaria de Guatemala a 150 kilómetros de la capital de dicho país. Son casos intervenidos de enero del 2020 a diciembre de 2023.

Las imágenes presentadas son fotos de los pacientes incluidos en la serie y fueron tomadas por el staff quirúrgico durante las intervenciones.

1. Invaginación intestinal por áscaris

El primer caso corresponde al de un niño de 5 años, que, consulta el 17 de octubre del 2020 por cuadro obstructivo con vómitos de contenido alimenticio y estreñimiento de 2 días de evolución. Se presenta con taquicardia y taquipnea, con abdomen globoso y defensa a la palpación. Se realiza tacto rectal que revela heces con aspecto de jalea de grosella. Exámenes de laboratorio normales, se realiza radiografías revelan signos de obstrucción intestinal (**Figura 1**).

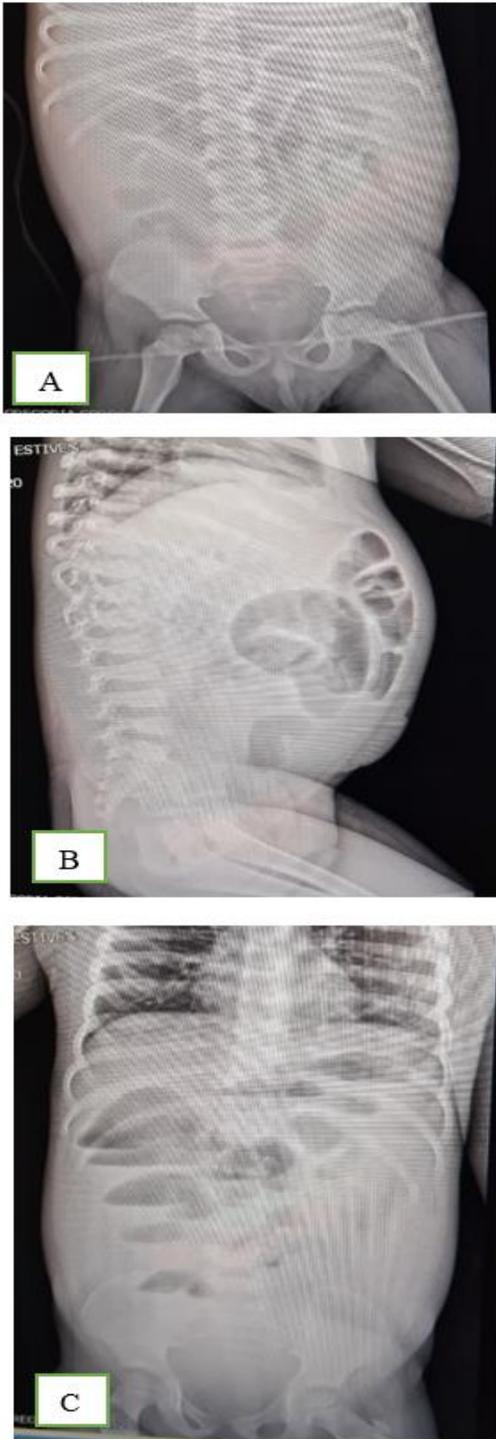


Figura 1. Radiografía de abdomen de paciente N° 1 A) proyección de abdomen en decúbito que muestra asas de intestino delgado dilatadas con edema interesas. B) proyección lateral evidencia asa engrosada y enrollada, con ausencia de gas distal. C) proyección de pie que evidencia niveles hidroaéreos y ausencia de gas distal.

Se completan con ultrasonido y tomografía abdominal que confirman el diagnóstico de invaginación intestinal por *Ascaris lumbricoides* en fleon terminal. (Figuras 2 y 3).

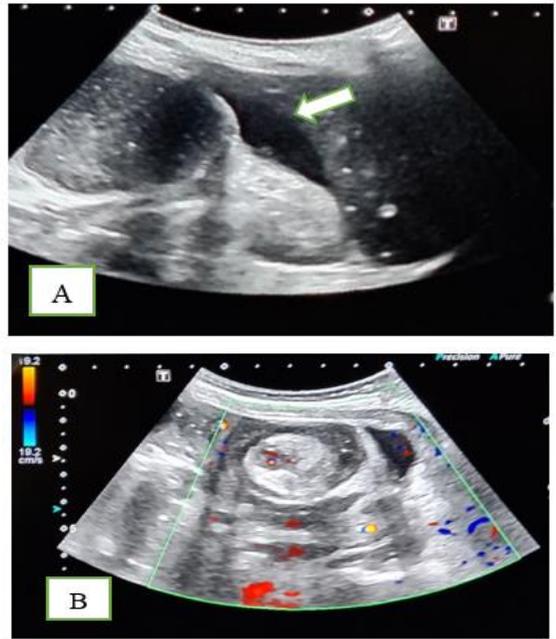


Figura 2. Imágenes de ultrasonido de paciente de caso N° 1 A) Imagen anecogénica señalado con flecha blanca, compatible con líquido libre en cavidad abdominal. B) Imagen en forma de diana o signo de target.



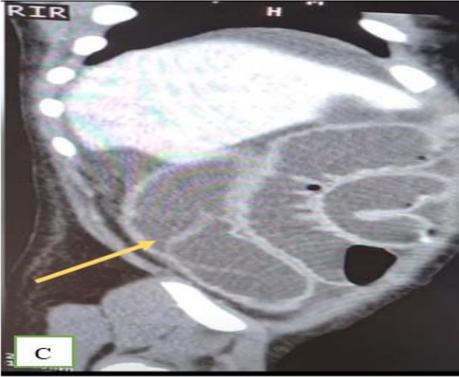


Figura 3. Imagen de tomografía de paciente de caso N° 1 A) proyección axial que demuestra signo de diana o semiluna. B) Proyección coronal que muestra signo de pseudoriñon, flecha amarilla señala muestra imagen hiperdensa en el interior de asa de intestino delgado sugestivo de *Ascaris*. C) proyección sagital que muestra imagen hiperdensa en el interior de asa de intestino delgado sugestivo de *Ascaris*.

Se lleva a sala de operaciones el 18 de octubre donde se practica reducción manual de invaginación y posteriormente se realiza taxis intestinales anterógrada hasta el recto de los nematodos con lo que se logra extraer 10 especímenes vía rectal. Segmentos de intestino afectadas no evidencia signos de isquemia o gangrena, se decide no reseca segmento invaginado. (Figura 4).

Se instauro tratamiento médico con pamoato de pirantel en el post operatorio mediato, se da de alta estable y con ganancia de peso. Seguimiento por consulta externa satisfactorio.

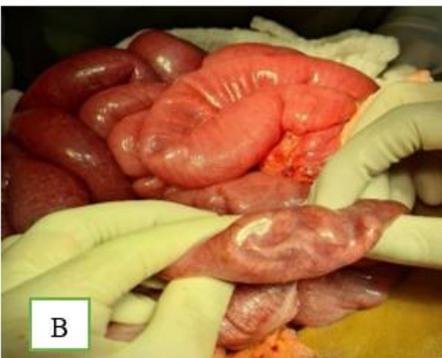
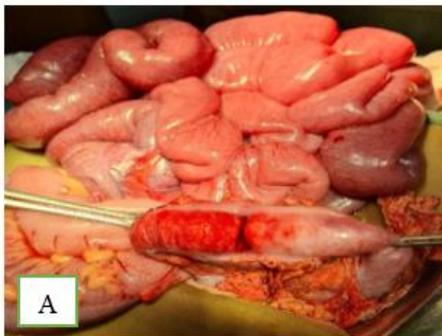


Figura 4. Imágenes transoperatorias de paciente de caso N° 1 A) Imagen demuestra invaginación ileoiliar, con cambios vasculares reversibles. B) asa de ileon proximal que muestra áscaris en su interior.

2. Infección por *Ascaris* como diagnóstico diferencial de apendicitis aguda.

Niño de 5 años masculino referido de centro de salud el 02 de julio del 2023 para descartar apendicitis aguda. Presenta dolor tipo cólico (intermitente), a la palpación pruebas clásicas de apendicitis negativas, no hay hipo o anorexia, no presenta nauseas o vómitos, afebril. Laboratorios normales y punteo de escala PAS (Pediatric Appendicitis score) 0 puntos, que indica probabilidad de 0-2% de apendicitis aguda. Se decide ingreso, se solicita coproanálisis y se inicia hidratación IV. Después de 6 horas de ingreso, de forma espontánea paciente expulsa varios especímenes de *Ascaris lumbricoides*. Se inicia pamoato de pirantel y tamizaje de las heces con lo que expulsa aun 7 nematodos más. Se da alta médica y seguimiento con adecuada evolución.

3. Obstrucción intestinal total por *Ascaris lumbricoides*.

Niño de 6 años masculino que consulta el 24 de agosto por cuadro de obstrucción de 3 días de evolución, con vómitos de contenido intestinal y estreñimiento. Al examen físico signos vitales normales, abdomen distendido, ruidos gastrointestinales de lucha, a la palpación con signos de irritación peritoneal, ampolla rectal vacía. Leucocitosis y PCR elevada, radiografía presenta signos de obstrucción intestinal. Se realiza laparotomía exploradora se evidencia infección intestinal por áscaris a nivel del íleon distal con más de 60 especímenes. Se decide realizar enterotomía de 5mm, en borde antimesentérico de íleon terminal a 50cms de válvula ileocecal y extracción de los nematodos. Se realiza cierre primario en dos planos (Figura 5). Se inicia pamoato de pirantel 72 horas después de la enterotomía y dieta. Se da egreso, seguimiento con adecuada evolución.





Figura 5. Imágenes transoperatorias de paciente de caso N° 3 A) Infección intestinal con más de 60 especímenes en su interior. B) enterotomía de 5mm para retiro de especímenes.



Figura 6. Imágenes transoperatorias de paciente de caso N° 3 A) Cierre primario de intestino delgado, ya con extracción de áscaris B) Áscaris retiradas.

4. Perforación intestinal por *Ascaris lumbricoides*.

Paciente femenina de 4 años. Referida de centro de salud el 9 de octubre del 2023 por distensión abdominal de 1 semana de evolución, con historia de fiebre no

cuantificada y vómitos. Al examen físico hipotensa, taquicardia, taquipnea, abdomen distendido, ruidos gastrointestinales ausentes, con signos de peritonitis generalizada. Leucocitosis y PCR elevada. Radiografía de abdomen evidencia marcada dilatación de asas de intestino delgado y signo de apilamiento de monedas. Se decide realizar laparotomía exploradora de urgencia se evidencia 700cc de material purulento con perforación de íleon terminal a 40cms de válvula ileocecal e infestación por *Ascaris lumbricoides*. Se realiza ileostomía terminal y extracción de áscaris. Paciente con plan de operación de “second look” pero presenta desenlace fatal 48 horas posteriores a intervención quirúrgica (**Figura7**).



Figura7. Imágenes transoperatorias de paciente de caso N° 5 A) Asas de intestino delgado dilatadas con inflamación severa. B) Perforación a nivel de íleon terminal. C) Especímenes extraídos.

Discusión

La infección por áscaris no complicada es una patología que debe manejarse con tratamiento médico, siendo el mebendazol el fármaco de elección y como segunda línea el pamoato de pirantel⁽¹⁾. El albendazol está asociado con migración explosiva del nematodo y no es segura su administración en esa patología. Cuando la infección provoca obstrucción intestinal total, invaginación, vólvulo o perforación, se considera complicada y debe indicarse tratamiento quirúrgico. El borderline es la obstrucción parcial, en donde debería manejarse con tratamiento médico y si falla optar por la intervención quirúrgica⁽²⁾. El tiempo de espera recomendado es de 24 horas, posterior a eso se considera el fallo. El manejo debería incluir descompresión con sonda nasogástrica, analgésico, antibióticos, manejo de líquidos electrolitos, el uso de antihelmínticos como el pamoato en ese punto es controversial ya que algunos autores afirman que su uso puede potenciar la obstrucción al provocar espasticidad del nematodo⁽²⁾. El fallo del manejo médico puede deberse a la dificultad del nematodo de atravesar la válvula ileocecal y en ese punto simular cuadros apendiculares. Respecto al manejo postoperatorio, el uso de Pamoato de Pirantel se recomienda posterior a la evidencia de peristaltismo y previo al inicio de dieta, la dosis usada fue de 11mg/kg en mono dosis para pacientes operados y en pacientes con manejo conservador se valora repetir la dosis en 6 semanas⁽³⁾. En las opciones intraoperatorias realizar taxis intestinales solo se reserva para casos donde la cantidad de especímenes es pequeña⁽³⁾, el ordenamiento de los nematodos es contraproducente y puede ocasionar daños intestinales incluso perforación⁽⁵⁾. Ante la invaginación intestinal por áscaris el tratamiento no difiere del que se instaura por otras patologías. Donde debe efectuarse reducción del segmento invaginado y evaluar viabilidad intestinal. El manejo del vólvulo y la perforación intestinal no difiere establecido por otras patologías⁽⁵⁾. Si se evidencia infección (más de 60 especímenes) se recomienda realizar enterotomía en borde antimesentérico extracción de especímenes y cierre primario^(6 y 8). Se recomienda enterotomía del menor tamaño posible para asegurar un cierre sin estenosis intestinal.

Conclusiones

El manejo transoperatorio de *Ascaris lumbricoides* es complejo y debe ser individualizado ya que logramos observar es distinto entre cada caso. Si bien muchas veces el manejo es médico y la conducta quirúrgica debe ser expectante la decisión de intervención quirúrgica se debe al fracaso en el tratamiento médico o hallazgos indiscutibles como perforación, invaginación o peritonitis. La técnica quirúrgica depende de los

hallazgos intraoperatorio y va desde taxis intestinal a enterotomía o resección y anastomosis del segmento intestinal afectado.

Referencias

1. Patricia Dall' Orso, Veronica Cantou, Karina Rosano, Karina De los Santos, Nora Fernández, Ruver Berazategui, Gustavo Giachetto. *Ascaris lumbricoides*. Complicaciones graves en niños hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch. Pediatr. Urug. vol.85 no.3 Montevideo. (2014)
2. Álvarez Solís RM, Gutiérrez Lucatero S, Vargas Vallejo M, Quero Hernández A, Bulnes Mendizábal D, Hernández Sierra JF. Diferencias clínicas entre oclusión y suboclusión intestinal por *Ascaris lumbricoides*: datos que orientan al tratamiento quirúrgico. Acta Pediatr Mex; 32(3):156-62. (2011)
3. R.S. Ramareddy, A. Alladi, O.S. Siddapa, V. Deepti, T. Akthar, B. Mamata. Surgical complications of *Ascaris lumbricoides* in children. J Indian Assoc Pediatr Surg, 17 (3), pp. 116-119. (2012)
4. Soomro MA, Akhtar J. Non-operative management of intestinal obstruction due to *Ascaris lumbricoides*. J Coll Physicians Surg Pak; 13:86-9. (2003).
5. Steinberg R, Davies J, Millar AJ, Brown RA, Rode H. Unusual intestinal sequelae after operations for *Ascaris lumbricoides* infestation. Pediatr Surg Int; 19:85-7. (2003)
6. Mishra P K, Agrawal A, Joshi M, Sanghvi B, Shah H, Parelkar V. Intestinal obstruction in children due to ascariasis: A tertiary health centre experience. Afr J Paediatr Surg; 5: 65-70. (2008)
7. Álvarez R, Gutiérrez S, Vargas M, Quero A, Bulnes D, Hernández J. Diferencias clínicas entre oclusión y suboclusión intestinal por *Ascaris lumbricoides*. Datos que orientan al tratamiento quirúrgico. Acta Pediatr Mex; 32: 156-62. (2011).
8. De Silva NR, Guyatt HL, Bundy DA. Worm burden in intestinal obstruction caused by *Ascaris lumbricoides* Trop Med Int Health. 1997;2:189-90.

Parasitología médica y/o veterinaria: investigación original

Actualidad de *Cochliomyia hominivorax* en Costa Rica y su importancia en la salud animal y humana.

Current situation of *Cochliomyia hominivorax* in Costa Rica
and its importance in animal and human health.

Ruiz Sánchez Rebeca¹, Esquivel Dobles Andrés²

¹Microbióloga y Química Clínica. Investigadora Independiente. MQC 1761. San José. Costa Rica.

²Microbiólogo y Químico Clínico. Investigador Independiente. MQC 1707. San José. Costa Rica.

Autor de correspondencia: Rebeca Ruiz Sánchez

E-mail: reberuisan@gmail.com

Recibido: 7 de octubre 2024

Aceptado: 16 de diciembre 2024

Resumen

Propósito: Se revisan las características biológicas y ecológicas *Cochliomyia hominivorax*, Gusano Barrenador del Ganado (GBG), su impacto en la producción animal y la salud pública, con un enfoque particular en Costa Rica. **Metodología:** Revisión de la literatura existente sobre taxonomía, biología, ciclo de vida y distribución geográfica *C. hominivorax*. **Resultados:** La especie *C. hominivorax* es endémica de regiones tropicales y subtropicales de América, su ciclo de vida comparte una fase de vida libre y otra parasitaria, tiene una alta capacidad de dispersión y es un agente productor de miasis que representa un reto para la producción animal y la salud pública. Costa Rica, después de haber sido declarado libre del GBG en el año 2000, ha reportado nuevos casos desde el año 2023 con un repunte significativo en 2024. **Conclusiones:** La erradicación del GBG requiere cooperación internacional y estrategias de control regionales. Es importante que la población realice el reporte oportuno de casos de GBG, el reciente repunte de casos en Costa Rica destaca la necesidad de mantener y fortalecer los esfuerzos de prevención, vigilancia y educación, así como el mantenimiento de canales de comunicación con instituciones de salud. La liberación de machos estériles ha sido una herramienta de erradicación adecuada y sustentable para *C. hominivorax*, ha demostrado no solo ser efectiva, sino que además genera poco o nulo impacto ambiental a diferencia de los insecticidas químicos. **Palabras clave:** *Cochliomyia hominivorax*, GBG, miasis, larva, zoonosis.

Abstract

Aim: The biological and ecological characteristics of the New World Screwworm (NWS), *Cochliomyia hominivorax*, and its impact on animal production and public health are reviewed, with a particular focus on Costa Rica. **Methodology:** Review of existing literature on the taxonomy, biology, life cycle, and geographical distribution of the NWS. **Results:** The species *C. hominivorax* is endemic to tropical and subtropical regions of the Americas, its life cycle shares a free and a parasitic life phase, it has a high dispersal capacity and is an agent that produces myiasis that represents a challenge for animal production and public health. Costa Rica, after being declared free of NWS in 2000, has reported new cases since 2023 with a significant rebound in 2024. **Conclusions:** The eradication of NWS requires international cooperation and regional control strategies. It is important for the population to promptly report NWS cases, the recent resurgence of cases in Costa Rica highlights the need to maintain and strengthen prevention, surveillance, and education efforts, as well as maintaining communication channels with health institutions. The release of sterile males has been an adequate and sustainable eradication tool for *C. hominivorax*, proving not only effective but also causing little to no environmental impact compared to chemical insecticides. **Keywords:** *Cochliomyia hominivorax*, NWS, myiasis, larva, zoonosis.

Introducción

Las moscas son insectos con ciclos de vida complejos en donde sus estadios larvarios requieren un nicho ecológico distinto al de los adultos para poder desarrollarse. En general, las moscas requieren sustratos húmedos o ricos en proteína para completar su desarrollo larvario por lo que algunas especies utilizan tejidos vivos o muertos de animales o humanos produciendo miasis⁽¹⁾.

El orden Díptera está conformado por más de 120 mil especies descritas y su infraorden Muscomorpha ha sido responsable con mayor frecuencia de casos de miasis en humanos y animales⁽¹⁾. En la **Figura 1** se muestran los principales géneros reportados en miasis.

Como se observa en la **Figura 1**, son muchos los géneros de moscas que pueden causar miasis, con frecuencia suelen ser ocasionadas por especies oportunistas y la infestación va a depender de muchos factores, sin embargo, las moscas responsables de miasis obligatorias como *Cochliomyia hominivorax* suelen tener un rango geográfico y de hospederos

definido, así como predilección por sitios anatómicos⁽¹⁾.

Las moscas cuyas larvas actúan como agentes productores de miasis de importancia económica veterinaria se encuentran en la super familia Oestroidea que a su vez tiene tres familias de moscas productoras de miasis llamadas Oestridae, Calliphoridae y Sarcophagidae. Oestridae contiene cuatro sub-familias de importancia que son Oestrinae, Gasterophilinae, Hypodermatinae y Cuterebrinae (en este encontramos al género *Dermatobia*), todos son parásitos obligados con una alta especificidad de hospedero. Calliphoridae son una familia grande compuesta por más de 1000 especies de las cuales al menos 80 se han descrito como causantes de miasis cutánea, en él encontramos cuatro géneros importantes a saber: *Cochliomyia*, *Chrysomya*, *Lucilia* y *Calliphora*. En la Familia Sarcophagidae encontramos más de 2000 especies distribuidas en 400 géneros, la mayoría de ellas no son de importancia veterinaria excepto los encontrados en el género *Wohlfahrtia*⁽²⁾. La miasis es una enfermedad que constituye un problema serio de salud humana y animal, si no se aplican medidas de prevención y control

adecuadas los sistemas de producción animal pueden verse gravemente afectados e incurrir en pérdidas millonarias. En el caso de la salud pública las poblaciones más vulnerables son los niños, adultos mayores, personas con condiciones de abandono o poca higiene y esta parasitosis al ser muy agresiva puede

causar serias lesiones e incluso la muerte.

El presente artículo presenta una revisión de las características biológicas, ecológicas y de relevancia de *C. hominivorax*, así como aspectos epidemiológicos en las Américas y Costa Rica y su impacto en la salud pública.

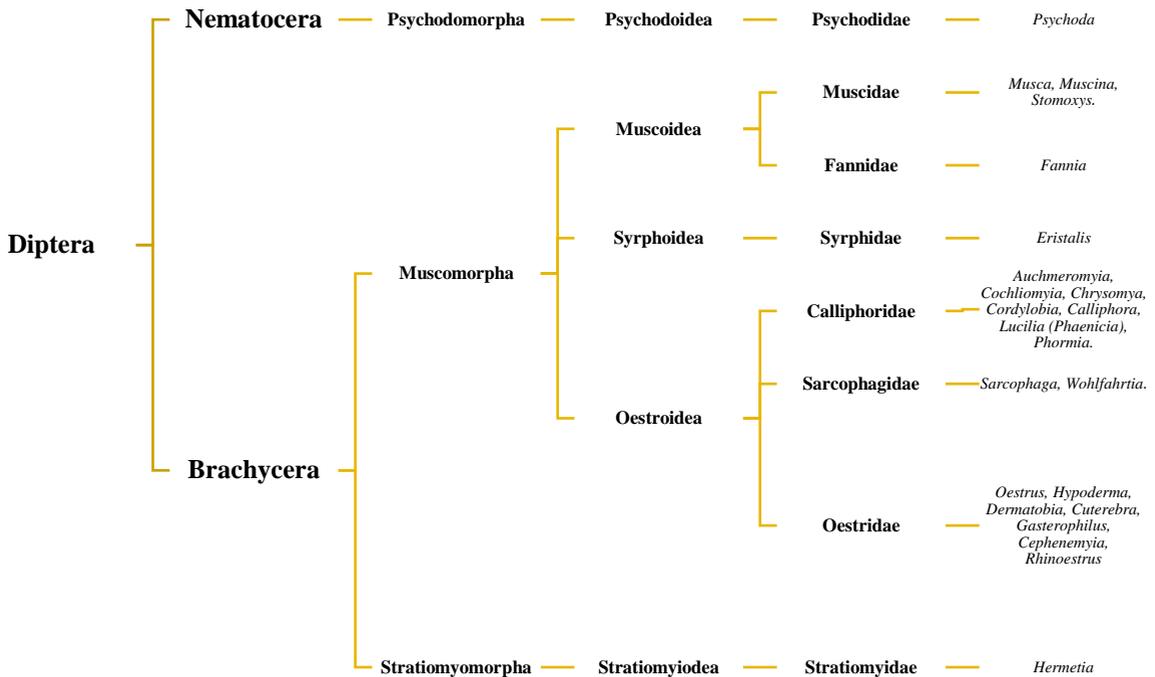


Figura 1. Taxonomía de los principales géneros reportados en miasis en humanos y animales. Modificado de⁽¹⁾.

Taxonomía y descripción

La especie *Cochliomyia hominivorax* se incluye en la subfamilia Chrysomyinae de la familia Calliphoridae y del orden Díptera. El género *Cochliomyia* es endémico de las Américas e incluye 4 especies: *Cochliomyia mínima*, *C. aldrichi*, *C. macellaria* y *C. hominivorax*, estas últimas dos se han estudiado ampliamente por su importancia comercial, forense y en salud pública⁽³⁾.

Los adultos de *C. hominivorax* poseen un color metálico azul-verdoso con ojos rojizos y tres líneas oscuras en la superficie dorsal del tórax, en el caso del macho sus ojos son holópticos y en la hembra son dicópticos y su tamaño oscila entre los 8-9 mm, las hembras pueden ovipositar entre 10 a 1600 huevecillos y lo hacen en los bordes secos de las heridas.

En el caso de las larvas, son ápodas, los troncos traqueales tienen una pigmentación oscura que se extiende hasta el noveno o décimo segmento, su cuerpo posee 12 segmentos rodeados por espinetas, la respiración la realizan a través de estigmas (2 anteriores en forma de mano y 2 caudales) y estos son criterios taxonómicos importantes^(2,4).

El estadio larval de *C. hominivorax* se conoce como “gusano barrenador del Nuevo Mundo” o “Gusano Barrenador de Ganado” (GBG por sus siglas) es de

carácter endémico en zonas tropicales y subtropicales del hemisferio oeste⁽⁵⁾, su supervivencia en climas más fríos no es viable debido a que este no sobrevive a bajas temperaturas y porque la baja población de animales puede ser insuficiente para completar su ciclo biológico⁽⁶⁾.

La identificación morfológica de larvas y adultos es de suma importancia debido a que gran cantidad de especies de moscas poseen ciclos de vida en donde el estadio larval es capaz de producir miasis en humanos y animales, en las Américas se han encontrado dos especies que han predominado y estas son *C. hominivorax* y *Dermatobia hominis*⁽⁷⁾.

Debido a esto y a que las diferencias morfológicas entre una especie y otra pueden ser sutiles, el estudio de las miasis mediante métodos moleculares han tomado más fuerza, se ha utilizado predominantemente el ADN mitocondrial y múltiples tipos de técnicas (RAPDs, 28s rRNA, ADLPs, entre otros), la aparición de más estudios moleculares ha permitido estudiar patrones de variación genética entre poblaciones, y ha dilucidado la evolución de estos insectos, también se ha resuelto enigmas taxonómicos que por morfología no habían sido aclarados⁽⁸⁾.

Distribución geográfica

C. hominivorax es endémica de regiones tropicales y subtropicales de América y ha sido erradicada de muchas zonas gracias al programa de Manejo Integrado de Plagas en Áreas Extensas⁽⁹⁾. Sin embargo, la miasis producida por las larvas de esta mosca no respeta fronteras, las estrategias de control y erradicación deben ser regionales, pues aún en nuestro continente existen zonas naturalmente infestadas, tal es el caso de Suramérica y algunas islas del Caribe⁽¹⁰⁾.

En 1959 el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos inició el programa de erradicación del Gusano Barrenador y en el año 1966 se declaró al país libre de la plaga, no obstante, la amenaza es constante, en 2016 se volvió a presentar un brote en Florida⁽¹¹⁾.

Después de años de campañas de erradicación para el año 2007 *C. hominivorax* fue eliminada de Centro América, Puerto Rico y las Islas Vírgenes⁽³⁾ pero no de Sur América en donde no se han visto esfuerzos suficientes y conjuntos para tal fin⁽⁷⁾.

Ciclo de vida y ecología

El ciclo de vida de *C. hominivorax* comprende desde el huevecillo, 3 estadios de larva, pupa y adulto, los dos primeros se desarrollan dentro del hospedero y los dos últimos se desarrollan en el ambiente y son afectados directamente por este⁽⁹⁾, el ciclo de vida comprende una fase parasitaria que dura entre 4 a 8 días y una fase de vida libre cuya duración va a depender de las condiciones ambientales para un total de 24 a 60 días⁽¹²⁾. La hembra deja sus huevos en animales de sangre caliente que poseen heridas o cavidades expuestas⁽⁵⁾, estos eclosionan entre 12 a 24 horas y comienzan a alimentarse de los tejidos circundantes. Es importante destacar que la mosca adulta puede desplazarse grandes distancias en busca de un lugar apto para ovipositar y si estos lugares son escasos puede hacerlo varias veces en una misma herida, colocando en promedio 200 huevos cada tres días (puede ovipositar más de 10 veces a lo largo de su ciclo de vida)⁽¹⁰⁾. Las etapas larvales (L1 a L3) toman de 4 a 8 días, luego estas dejan la herida para caer en el suelo, enterrarse y desarrollarse en pupas (7 a 10 días) y luego en adultos, los cuales deben esperar de 2 a 4 días para reproducirse⁽⁹⁾.

Los adultos de *C. hominivorax* se encuentra en zonas boscosas con presencia de animales (principalmente ganado), además se ha visto que evitan ambientes fríos (con temperaturas menores a 10 grados) o muy secos como las áreas de las costas⁽¹⁰⁾. *C. hominivorax* se desarrolla en un ámbito de temperatura que oscila entre 14.5° C a 43.5° C con una temperatura óptima para la reproducción de 27.5° C, además su capacidad de dispersión depende de características tales como la humedad, la temperatura ambiental y la densidad de animales, en zonas con alta densidad de animales y condiciones ambientales adecuadas la dispersión de las

hembras puede rondar los 3 a 20 km y en zonas áridas con pocos animales y con ayuda de factores como el viento puede alcanzar los 300 km⁽¹³⁾.

La introducción de mamíferos domésticos desde otros continentes y la crianza en masa de estos rompió el balance ecológico existente, por lo que al existir mayor cantidad de hospederos disponibles se ocasiona un aumento de las poblaciones de la mosca⁽¹⁰⁾.

Miasis causada por el Gusano Barrenador

El término miasis fue acuñado por el entomólogo Inglés Frederick William Hope en 1840 y proviene de la unión de la palabra griega “Myia” que significa “mosca” y el sufijo “asis” que designa “enfermedad”⁽⁷⁾, la miasis se refiere a la infestación que producen las larvas de diversos dípteros en tejidos (vivos o necróticos) de vertebrados⁽¹⁴⁾.

Las miasis se clasifican en primarias, secundarias o accidentales, las primarias refieren cuando el parásito es obligado y requiere del hospedero para completar su ciclo de vida y por lo general sólo parasitan organismos vivos, este es el caso de *C. hominivorax* y *D. hominis*, por el contrario, en las secundarias la parasitosis es facultativa y se desarrolla en materia orgánica o tejidos necróticos para completar su ciclo de vida⁽¹⁴⁾; finalmente encontramos las miasis accidentales en donde la miasis es producida por ingesta o inhalación de larvas⁽⁷⁾. Las miasis también pueden ser clasificadas de acuerdo con el sitio anatómico afectado como cutáneas, oftálmicas, bucales, nasales entre otros⁽⁵⁾.

C. hominivorax es un parásito obligado en donde su fase larval se desarrolla en tejidos vivos de hospederos de sangre caliente esto constituye un gran problema para el sector productor ganadero ya que anualmente ocasiona grandes pérdidas económicas y es una amenaza constante para los países que hacen un esfuerzo por erradicarlo⁽⁹⁾.

En las Américas la mayoría de los estudios de miasis se han realizado en *C. hominivorax* y *D. hominis* debido a que son las especies que mayor impacto generan en la salud humana y animal, esto ha permitido establecer planes de control exitosos. Sin embargo, se estima que en el neotrópico las miasis no obligatorias son causadas por aproximadamente 25 especies de moscas, 10 de las cuales se consideran accidentales y 7 facultativas, pero la información al respecto responde en su mayoría al reporte de casos aislados y pocos estudios a establecer su impacto ecológico o sobre otras especies de mamíferos silvestres, anfibios o reptiles^(1, 15).

Epidemiología y Situación en Costa Rica

El Departamento de Agricultura de Estados Unidos firmó un convenio cooperativo con el Ministerio de Agricultura de Costa Rica el 29 de noviembre de 1993 y en abril de 1996 se comenzó con la liberación de 60 millones de moscas estériles por semana para cubrir la

totalidad del país, para el año 2000 se había declarado al país como libre del gusano barrenador⁽¹⁶⁾.

Por cerca de 20 años Norte y Centroamérica han estado libres de esta plaga, no obstante, en el año 2021 se reportaron en Panamá casos en ganado bovino y en Julio de 2023 se reportó en Costa Rica en una zona fronteriza con Panamá un caso en un animal doméstico⁽¹⁷⁾.

Para el 10 de agosto de 2024 Costa Rica ya presentaba 299 casos nuevos para un total de 5029 casos acumulados siendo la región Huetar Caribe y Norte las más afectadas con 20% y 19% de los casos

respectivamente, sin embargo, para esta fecha ya se han presentado casos a lo largo de todo el país⁽¹⁸⁾, las zonas más afectadas son aquellas que tienen una combinación de factores favorables para el desarrollo del díptero tales como clima, temperatura, presencia de zona boscosas y concentración de animales de producción.

Tal y como se muestra en la **Figura 2**, la semana epidemiológica 26 fue la que presentó la mayor cantidad de casos y a pesar de los esfuerzos institucionales de prevención y liberación de moscas estériles no se ha logrado mitigar considerablemente la aparición de casos nuevos.

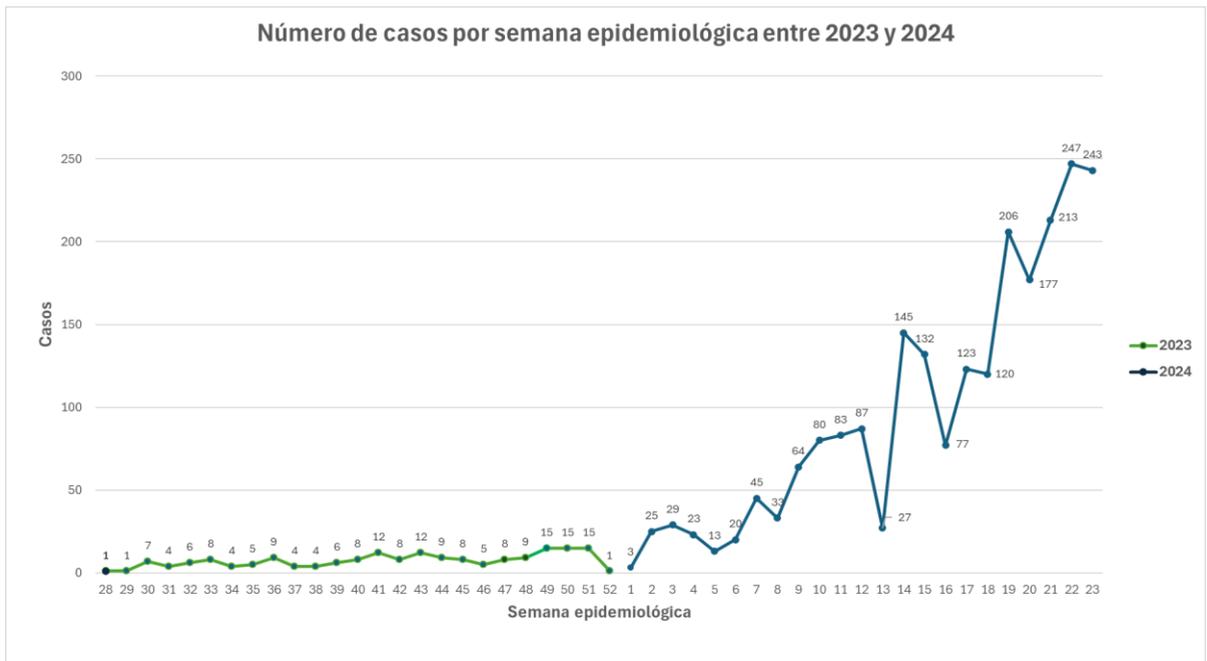


Figura 2. Casos de miasis producidos por la larva de *C. hominivorax* presentados en Costa Rica entre las semanas 28 y 52 de 2023 y el año 2024. Modificado de⁽¹⁸⁾.

Es importante destacar que el 75,74% de estos casos se presentaron en bovinos ya que esta es una actividad económica ampliamente distribuida en el país, el 15,33% en perros, el porcentaje restante fue en equinos, porcinos, ovinos, felinos caprinos, bubalinos, conejos, aves y otros animales silvestres. Solamente el 0,05% se presentó en humanos⁽¹⁸⁾.

Para la semana epidemiológica 23 del presente año se habían reportado 25 casos en humanos (dos fallecidos), en su mayoría adultos mayores de 75 años y hombres, los casos se presentaron tanto en zonas rurales como urbanas y se distribuyeron en todo el territorio nacional por lo que el Ministerio de Salud de Costa Rica ha realizado llamados constantes a extremar medidas de prevención y a acudir a centros médicos en caso de presentar síntomas y signos que alerten de un posible caso⁽¹⁸⁾.

Diversas instituciones de Salud Costarricenses han

implementado estrategias para la mitigación de los casos por el GBG, se mantienen canales de comunicación abiertos para recibir reportes de animales afectados, visitas de vigilancia epidemiológica (a la semana epidemiológica 32 se han realizado 12796 visitas en todo el territorio nacional) y vuelos dispensadores constantes.

Control y prevención

En muchos países como Ecuador existe un subregistro de casos importante debido a que el reporte de las miasis no es obligatorio, también, muchos casos ocurren en comunidades alejadas o indígenas y son tratadas por personal no-médico con remedios empíricos⁽⁷⁾, el abordaje adecuado de los casos mediante remoción larval, debridación, uso correcto de antibióticos y aplicación de ivermectina es fundamental para la salud pública y un adecuado reporte de los casos

permite mantener bases científicas sólidas para el control y prevención.

Existe una creciente necesidad de alternativas de control y prevención sustentables y responsables para el manejo de plagas, una técnica que se ha utilizado de forma amplia es el control mediante liberación de insectos adultos estériles. Este es un método de control de plagas especie-específica y consiste en la liberación de millones de insectos estériles mediante irradiación, los cuales competirán con las versiones silvestres y como consecuencia la descendencia no será viable⁽¹⁹⁾, lamentablemente en algunas regiones de las Américas aún se utilizan insecticidas químicos para su control lo que genera temor por el riesgo para la salud y la posible selección de individuos resistentes⁽²⁰⁾.

El método de liberación de insectos estériles sigue siendo el método más confiable para el control. Es importante destacar que en la brecha del Darién existe una llamada “barrera estéril” que ha sido muy exitosa y se ha mantenido gracias a la liberación regular de machos estériles⁽²⁰⁾.

De la misma manera se ha estudiado si el control de las poblaciones de esta mosca con agentes estériles puede causar alteraciones del ecosistema o sobre otras especies y se ha determinado que a pesar de que la mosca del GBG tiene un papel como polinizador, la población de este califórido es muy baja comparado con otros de la misma familia, por lo que su contribución es limitada o insignificante y no se ha reconocido ninguna otra función que pueda verse afectada por el control poblacional con moscas estériles⁽²¹⁾.

Otra forma de control consiste en el uso de trampas con atrayentes sintéticos, se sabe que las moscas hembra son atraídas por el hospedero debido a diversas señales olfativas, por lo tanto, se han probado sustratos atrayentes en dispositivos para atrapar hembras grávidas y así reducir poblaciones, sin embargo, esta es una técnica que tiene sus limitantes si se quiere aplicar para regiones extensas⁽²⁰⁾.

Costa Rica ha formado parte del programa “Gusano Barrenador-Vigilancia Epidemiológica” el cual es uno de los programas del SENASA (Servicio Nacional de Salud Animal) que se fortaleció mediante un acuerdo cooperativo con el Gobierno de Estados Unidos, dicho programa tiene como misión la vigilancia de las gusaneras en animales de sangre caliente, así como las enfermedades acordadas por ambos países que causan afectación a la salud pública y animal⁽²²⁾.

Aualmente se invierten millones de dólares en la liberación de moscas estériles, principalmente en Panamá, lo que ha servido como muralla para mantener el Centro y Norte de América libres de este parásito, no obstante, se han presentado casos y brotes por razones tales como: transporte regular de animales positivos por GBG, movimiento de vida silvestre, falta de controles de plagas en países vecinos como Colombia y la amenaza latente del cambio climático, se estima que

para 2050 con un incremento de 2°C se aumentará el rango endémico del GBG⁽¹³⁾.

El programa de erradicación del GBG contempla la correcta identificación de esta mosca como un punto importante en su eliminación, se han visto variantes morfológicas entre individuos de distintas poblaciones y esto puede dificultar su correcta identificación, los estudios genéticos han aportado nuevas herramientas para este fin y otros como la distribución de poblaciones, evolución y diferenciación de especies como en el caso de *C. macellaria* en donde su distribución geográfica se traslapa con la de *C. hominivorax* y morfológicamente son muy similares⁽¹¹⁾.

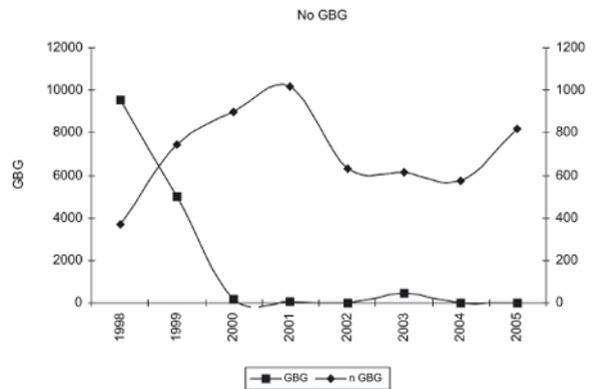


Figura 3. Ocurrencia de casos por miasis producida por *Cochliomyia hominivorax* y otras especies en Panamá entre los años 1998-2005. GBG refiere a *C. hominivorax*; no GBG: otras especies. Tomado de⁽¹⁵⁾.

La **Figura 3** muestra el éxito del Programa de cooperación entre Panamá y la Comisión Estadounidense para la erradicación y prevención del Gusano Barrenador y se observa como el control con insectos estériles es especie específico⁽¹⁵⁾, no obstante, y como se muestra en la **Figura 3** también se ha señalado un aumento de los casos de miasis por otras especies (tal es el caso de *D. hominis*) probablemente como consecuencia de la relajación en las actividades de control por parte de los dueños de animales de cría⁽¹⁾. Salvaguardar la industria ganadera ha sido uno de los principales objetivos de este programa por las posibles pérdidas multimillonarias en ámbitos comerciales, sanitarios y ambientales. El programa ha contado con diversas fases (control, erradicación y vigilancia) iniciando en 1995 con la liberación de moscas estériles a lo largo del país, hoy en día el programa está comprometido con la vigilancia epidemiológica activa y pasiva y su valor para la región es enorme.

Impacto sobre la salud pública

Las miasis son infestaciones que pueden afectar tejidos humanos (vivos o necróticos), las poblaciones fundamentalmente afectadas son los adultos mayores, niños, personas con compromisos inmunológicos,

indigentes y criadores de animales, el mayor factor de riesgo es la presencia de heridas expuestas, úlceras, hemorroides, funciones físicas y mentales disminuidas, higiene pobre, dormir al aire libre y la cercanía con animales⁽⁶⁾. Esta es una enfermedad de rápida evolución, agresiva y que puede presentar una amplia destrucción de tejidos ya que la mosca requiere un entorno húmedo y rico en proteína para completar su desarrollo larvario, dependiendo de las manifestaciones clínicas podemos encontrar: **1. Miasis forunculares:** las cuales se localizan de forma subcutánea y lo que requiere es que la piel se encuentre expuesta, **2. Miasis traumáticas:** en la que la invasión de larvas se da en heridas abiertas o cualquier tipo de orificio o cavidad expuesta, **3. Miasis migratorias:** en donde la infestación de larvas se da en un sitio distinto al de oviposición e incluso a través de órganos⁽²³⁾.

Los síntomas de la enfermedad en humanos puede incluir: dolor localizado, prurito intenso, malestar en la zona afectada, eritema cutáneo, nódulos cutáneos, heridas con supuración y protuberancias dolorosas en la piel que pueden presentar la sensación de movimiento, también se puede observar la presencia tanto de huevecillos como larvas en las heridas, de no recibir tratamiento oportuno, las infestaciones por el gusano pueden causar la muerte por shock tóxico o la penetración de órganos y cavidades⁽²⁴⁾.

Esta enfermedad ocurre predominantemente en poblaciones susceptibles y en muchas regiones es una zoonosis desatendida muy ligada a un origen socioeconómico, falta de acciones preventivas por parte de los gobiernos, pobreza y marginalización por lo que corresponde a un problema serio de salud pública⁽⁷⁾.

El Ministerio de Salud de Costa Rica y la Caja Costarricense de Seguro Social realizan un trabajo conjunto para el tratamiento y prevención de esta enfermedad en humanos, entre las medidas tomadas se encuentran: vigilancia de personas con condiciones de vida pobre en higiene (toxicomanías, enfermedades como diabetes mellitus, disfunciones psíquicas y motoras y alcoholismo), visitas de campo con barridos en los alrededores de viviendas con casos confirmados, coordinación con otras instituciones como el SENASA y el INCIENSA, brindar capacitación y apoyo a las personas cuyas actividades de vida o trabajo impliquen una mayor exposición y riesgo por este evento⁽²⁴⁾.

La detección se realiza en centros de salud públicos o privados y la notificación de los casos se realiza de manera obligatoria, así como la confirmación entomológica siguiendo los lineamientos y protocolos establecidos por el Ministerio de Salud.

Conclusiones y recomendaciones

La erradicación de *C. hominivorax* requiere cooperación internacional y estrategias regionales de control.

Es importante que la población realice el reporte oportuno de casos de GBG con el fin de gestionar un control adecuado de los brotes y mermar su impacto.

El reciente repunte de casos en Costa Rica destaca la necesidad de mantener y fortalecer los esfuerzos de prevención, vigilancia y educación con campañas de divulgación en la comunidad, que incluyan los procedimientos y los medios de comunicación oportunos con SENASA y otras instituciones de salud. El reporte de los casos por parte de las organizaciones de salud debe ser obligatorio para que las estrategias de control y prevención sean exitosas, de la misma forma una correcta identificación del insecto o larva es clave para el cumplimiento de este objetivo.

La liberación de machos estériles ha sido una herramienta de erradicación adecuada y sustentable para *Cochliomyia hominivorax*, ha demostrado no solo ser efectiva, sino que además genera poco o nulo impacto ambiental a diferencia de los insecticidas químicos

Referencias

1. Forero Becerra EG. Miasis en salud pública y salud pública veterinaria. Una Salud. Revista Sapuvet de Salud Pública. 2011 Dec; 2(2).
2. Wall R, Shearer D. Chapter 5 Myiasis. In Wall R, Shearer D. Veterinary Ectoparasites: Biology, Pathology and Control. London: Blackwell Science; 2001. p. 114-141.
3. Yusseff Vanegas S, Agnarsson I. Molecular phylogeny of the forensically important genus *Cochliomyia* (Diptera: Calliphoridae). Zookeys. 2016 Aug; 609.
4. Lopez R, Rodriguez L. *Cochliomyia hominivorax*, Criterios para su identificación. PROGRAMA PARA LA ERRADICACIÓN DEL GUSANO BARRENADOR DEL GANADO. Ministerio de Agricultura y Ganadería, República de Costa Rica - Estados Unidos de América; 1997.
5. Pereira de Barros G, Bricarello PA. Myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858): A Neglected Zoonosis in Brazil. Open Journal of Veterinary Medicine. 2020 Junio; 10.
6. Castro Hidalgo J, Milla Nuñez N, Naupay Igrada A, Zegarra Velit J. Cutaneous myiasis by *Cochliomyia hominivorax* Coquerel, 1858 (Diptera Calliphoridae) associated with oral neoplasia, in geriatric patient. Neotropical Helminthology. 2018 Dec; 12(2).
7. Espinosa H, Salgado O, Espinosa-Martin L, Salazar-Torres K. Myiasis in a Neglected Elderly: Urgent Action Needed in South America. International Medical Case Reports Journal. 2022 Dec; 15.
8. Hall MJ, Wall RL, Stevens JR. Traumatic Myiasis:

- A Neglected Disease in a Changing World. *Annu. Rev. Entomol.* 2016 Dec; 61.
9. Fresia P, Pimentel S, Iriarte V, Marques L, Durán V, Saravia A, et al. Historical perspective and new avenues to control the myiasis causing *Cochliomyia hominivorax* fly in Uruguay. *Agrociencia Uruguay.* 2'21 Nov; 25(2).
 10. Forero Becerra EG, Cortés V JA, Villamil J LC. Ecología y epidemiología del Gusano Barrenador del Ganado, *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel, 1858). *Revista de Medicina Veterinaria.* 2007 Dec;(14).
 11. Toledo Perdomo CE, Skoda S. Estudio molecular de seis cepas de *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel) (Diptera: Calliphoridae) y *Cochliomyia macellaria*. *Agron. Mesoam.* 2020 Aug; 31(2).
 12. Castells D, Iriarte MV, Saporiti T, Pimentel S, Marques L. Miasis por *Cochliomyia hominivorax*. In *Jornadas Uruguayas de Buiatría edición 48; 2021; Modalidad virtual.* p. 69, 78.
 13. Gutierrez A, Ponti L, Arias A. Deconstructing the eradication of new world screwworm in North America: retrospective analysis and climate warming effects. *Medical and Veterinary Entomology.* 2019; 33.
 14. Bugelli V, Tarozzi I, Galante N, Bortolini S, Franceschetti L. Review on forensic importance of myiasis: Focus on medicolegal issues on post-mortem interval estimation and neglect evaluation. *Legal Medicine.* 2023 Apr;(63).
 15. Bermudez S, Espinosa J, Cielo A, Chavel F, Subía J, Barrios S, et al. Incidence of myiasis in Panama during the eradication of *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel 1858, Diptera: Calliphoridae)(2002-2005). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007 Sep; 102(6).
 16. Wyss JH. Screwworm eradication in the americas. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 916(1).
 17. Boletín Epidemiológico Extraordinario. Boletín epidemiológico. MAG, Servicio Nacional de Salud Animal; 2023.
 18. Boletín Epidemiológico Extraordinario, Gusano Barrenador 10 de agosto 2024. Costa Rica: Ministerio de Agricultura y Ganadería, Servicio Nacional de Salud Animal; 2024.
 19. Concha C, Yan Y, Arp A, Quilisque E, Sagel A, Pérez de León A, et al. An early female lethal system of the New World screwworm, *Cochliomyia hominivorax*, for buitechnology-enhanced SIT. *Genetics.* 2020 Dec; 21(2).
 20. Rodriguez Diego JG, Olivares Orozco JL, Sanchez Castilleja Y, Arece García J. El Gusano Barrenador del Ganado, *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae): un problema en la salud animal y humana. *Rev. Salud Anim.* 2016 May; 38(2).
 21. Etchevers I, Iriarte M, Marques L, Dalla-Rizza M, Marzaroli J, Saravia A, et al. Review on ecological interactions of the *Cochliomyia hominivorax* fly and assessment of the possible impacts of its eradication in Uruguay. *Agrociencia Uruguay.* 2022 Sep; 26(2).
 22. Vindas Bolaños RA. Premio Nacional a la Calidad. El caso del Programa Gusano Barrenador. ICAP-Revista Centroamericana de Administración Pública. 2011.
 23. Coronel Yáñez AP, Sacta Caguana BP, Crespo Coronel CM. Caso Clínico: Miasis Traumática. *Revista Médica HJCA.* 2016 Mar; 8(1).
 24. Rica MdSdC. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/>. [Online]; 2024 [cited 2024 Agosto 20. Available from: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-guias-y-lineamientos/zoonosis/gusano-barrenador/7439-version-01-05-de-abril-de-2024-lineamiento-nacional-para-la-vigilancia-de-miasis-por-gusano-barrenador-en-humanos/file>

Parasitología médica y/o veterinaria: investigación original

Caracterización clínico-demográfica de pacientes mayores de 70 años con enfermedad de Chagas: Un análisis descriptivo.

Clinical and demographic characterization of patients over 70 years old with Chagas disease: A descriptive analysis.

Fernández-Guardiola Franco^{1,3}, Vergara Natalia⁴, García Christian⁴, Sandoval-Vargas Diego⁵, Zulantay Inés⁶, Apt Werner⁶, Canals Mauriocio^{1,2}, Alle Kasim⁷.

- ¹ Programa de Doctorado en Salud Pública, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Av. Independencia 939, Santiago, Chile.
- ² Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Av. Independencia 939, Santiago, Chile.
- ³ Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Av. Independencia 939, Santiago, Chile.
- ⁴ Departamento de Epidemiología, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile, Santiago, Chile.
- ⁵ Centre for Biotechnology and Engineering (CeBiB), Department of Chemical Engineering, Biotechnology and Materials, University of Chile, Santiago, Chile
- ⁶ Laboratorio de Parasitología Básico-Clinico de Parasitología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- ⁷ Health Economics Research Centre, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, UK.

Autor de Correspondencia: Franco Fernández Guardiola

E-mail: franco.fernandez.g@uchile.cl

Recibido: 11 de octubre 2024

Aceptado: 23 de diciembre 2024

Resumen

Introducción: La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, es una patología endémica en América Latina con una prevalencia significativa en adultos mayores debido a su evolución crónica y tardía. En Chile, sigue siendo un problema de salud pública, especialmente en poblaciones de edad avanzada, donde predominan las complicaciones cardiovasculares y digestivas. **Objetivos:** El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar clínica y demográficamente a 200 pacientes mayores de 70 años con diagnóstico confirmado de Chagas en Chile entre 2007 y 2021, analizando variables como edad, sexo, estado vital, hospitalización y comorbilidades. **Materiales y métodos:** Se utilizó un diseño descriptivo exploratorio con datos de registros del sistema de notificación obligatoria, defunciones y egresos hospitalarios. **Resultados:** La edad media fue de 77.2 años, con un predominio masculino (59%). La mayor concentración de casos se presentó en la Macrozona Centro (67%), seguida de la Zona Metropolitana (17.5%) y la Macrozona Norte (15.5%). El 94% de los casos correspondió a la fase crónica de la enfermedad. El 100% de los pacientes requirió hospitalización, con una mediana de estadía de 8 días, siendo más prolongada entre los fallecidos. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (21%), insuficiencia cardíaca (5%) y otras patologías cardiovasculares y gastrointestinales. La tasa de mortalidad fue del 21.5%, siendo más elevada en los pacientes de mayor edad, con una media de 79.3 años entre los fallecidos. **Conclusiones:** Estos hallazgos evidencian una carga clínica significativa en esta población, destacando la necesidad de intervenciones médicas especializadas y un mejor acceso a la atención sanitaria para reducir la progresión de la enfermedad y la mortalidad asociada. **Palabras clave:** Enfermedad de Chagas, Adultos mayores, Mortalidad, hospitalización, Salud Pública.

Abstract

Background: Chagas disease, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, is an endemic condition in Latin America with significant prevalence in older adults due to its chronic and late evolution. In Chile, it remains a public health concern, particularly among elderly populations where cardiovascular and digestive complications are predominant. **Aim:** This study aimed to clinically and demographically characterize 200 patients over 70 years old with confirmed Chagas disease in Chile between 2007 and 2021, analyzing variables such as age, sex, vital status, hospitalization, and comorbidities. **Methods** A descriptive exploratory design was employed using data from mandatory notification systems, death records, and hospital discharge databases. **Results:** The mean age was 77.2 years, with a male predominance (59%). Most cases were concentrated in the Central Macrozone (67%), followed by the Metropolitan Zone (17.5%) and the Northern Macrozone (15.5%). The chronic phase of the disease accounted for 94% of cases. All patients required hospitalization, with a median stay of 8 days, which was longer among deceased patients. The most frequent comorbidities were arterial hypertension (21%), heart failure (5%), and other cardiovascular and gastrointestinal conditions. The mortality rate reached 21.5%, being higher among older patients, with a mean age of 79.3 years among the deceased. **Conclusions:** These findings reveal a significant clinical burden in this population, emphasizing the need for specialized medical interventions and improved healthcare access to reduce disease progression and associated mortality. **Keywords:** Chagas disease, Elderly patients, Mortality, Hospitalization, Public Health.

Introducción

La enfermedad de Chagas, también conocida como Tripanosomiasis Americana, es una infección parasitaria causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*⁽¹⁾. Inicialmente endémica en América Latina, esta parasitosis se ha convertido en una preocupación de la salud global debido a las complejas dinámicas de transmisión, que involucran vectores nativos⁽²⁾, desplazamientos migratorios⁽³⁾ y los cambios ambientales. La enfermedad de Chagas ha vivido una transición desde lo regional hasta una distribución global, introduciéndose en regiones no endémicas como América del Norte, Europa, Australia y Japón. Si bien, durante los 1990 al 2019, la prevalencia y carga global de la enfermedad ha disminuido significativamente, con una reducción del 11.3% en la prevalencia mundial y un 23.7% en los años de vidas ajustados por discapacidad

(DALYs), sigue representando un problema de salud pública importante, especialmente en el continente americano, en donde se concentra la mayor parte de los casos⁽⁴⁾. A pesar de los avances en el control de la transmisión, decenas de miles de nuevas infecciones ocurren anualmente⁽²⁾.

A esto se le agrega el desafío que representa en la actualidad la transmisión congénita de la enfermedad en países endémicos, donde las actuales técnicas de diagnóstico no son lo suficientemente efectivas para detectar todos los casos. Se estima que entre 8,000 y 15,000 recién nacidos tienen la infección anualmente, lo que destaca la importancia de mejorar los flujos de cribado y diagnóstico en las gestantes y en los infantes⁽⁵⁾. A pesar de que los métodos moleculares han demostrado ser una opción prometedora para la detección temprana y el tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita, su uso sigue siendo limitado en la mayoría de los países

afectados. Estudios recientes han estimado que entre 157,972 y 214,074 recién nacidos deben ser examinados anualmente, con una tasa de transmisión estimada del 5%^(6,7).

En Chile, la tasa de hospitalización por Chagas crónico ha disminuido significativamente⁽⁸⁾. Si bien, la principal manifestación clínica de la enfermedad de Chagas es la cardiomiopatía chagásica, que afecta al 30-40% de los afectados y puede ser letal^(9,10), la presentación más común de la enfermedad entre los pacientes hospitalizados chilenos es la afección digestiva, aunque se ha observado un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con compromiso cardiaco, especialmente en aquellos de mayor edad. Los pacientes masculinos y pacientes entre los 60 y 79 años tienen las tasas más altas de hospitalización, y el riesgo de intervención quirúrgica más alto se observa en aquellos con compromiso digestivo⁽⁸⁾.

En este estudio se presenta una caracterización clínica y demográfica de los pacientes mayores de 70 años con diagnóstico confirmado para la enfermedad de Chagas en Chile durante los años 2007 a 2021.

Materiales y Métodos

En este estudio exploratorio descriptivo, se utilizaron registros del sistema de notificación obligatoria, complementados con datos de defunciones y egresos hospitalarios, que incluyó información clínico-demográfica de pacientes mayores de 70 años con diagnóstico confirmado de enfermedad de Chagas en Chile entre los años 2007 y 2021. La metodología consistió en la revisión y análisis de variables clave como etapa diagnóstica, estado vital, hospitalización, días de hospitalización y diagnósticos secundarios. Se realizó una limpieza inicial de los datos para identificar y corregir posibles inconsistencias, seguida de un análisis descriptivo de las variables categóricas y continuas. Para las variables categóricas, como etapa diagnóstica y estado vital, se calcularon frecuencias absolutas y relativas, y se realizaron análisis cruzados para explorar su relación con otras variables como sexo y edad. En el caso de las variables continuas, como días de hospitalización, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, y se generaron visualizaciones como histogramas y boxplots para describir su distribución. Además, se identificaron y analizaron los diagnósticos secundarios presentes en las hospitalizaciones, utilizando frecuencias absolutas para determinar las patologías más prevalentes. Los resultados se presentaron en gráficos para facilitar su interpretación y discusión. Esta metodología permitió caracterizar de manera integral a la población estudiada, identificando patrones clínicos y demográficos relevantes asociados a la enfermedad de Chagas en este grupo etario.

Resultados

En este estudio exploratorio descriptivo se caracterizó clínico-demográficamente a 200 pacientes mayores de 70 años con diagnóstico confirmado para la enfermedad de Chagas en Chile entre los años 2007 a 2021 (**Fig. 1**). Edad. En el análisis de la población mayor de 70 años, se identificó una edad media de 77.2 años (DE = 5.34), con un rango entre 70 y 92 años. La distribución etaria mostró una concentración significativa en el grupo de 70–80 años, representando el 71.5% de la muestra. Los grupos de edad con mayor frecuencia que fueron 73 años (9%), 71, 76 y 77 años (8.5% cada uno). La distribución presentó una asimetría positiva, con una cola extendida hacia las edades más avanzadas, donde solo el 13.5% de los pacientes superaba los 83 años. La mediana de edad fue de 76 años, con un rango intercuartílico de 7 años (P25=73, P75=80). Sexo. En la población estudiada se observó un predominio del sexo masculino con 118 hombres (59%) versus 82 mujeres (41%), estableciendo una razón hombre:mujer de 1.44:1. Al analizar la distribución etaria según sexo, las mujeres presentaron una edad media ligeramente mayor (77.74 años, DE=5.64) en comparación con los hombres (76.81 años, DE=5.11). Ambos grupos mostraron una edad mínima de 70 años y máxima de 92 años, aunque las mujeres presentaron una mayor dispersión en el rango intercuartílico (P25-P75: 74-81 años) en comparación con los hombres (P25-P75: 73-79 años). Distribución Geográfica. En cuanto a la distribución geográfica, la Macrozona Centro concentró la mayor proporción de casos con 134 pacientes (67%), seguida de la Zona Metropolitana con 35 casos (17.5%) y la Macrozona Norte con 31 casos (15.5%). Se observaron diferencias notables en la distribución por sexo según zona: la zona Metropolitana mostró una marcada predominancia masculina (77.1% hombres), mientras que la Macrozona Norte presentó una distribución más equilibrada (48.4% hombres, 51.6% mujeres). La Macrozona Centro mantuvo una proporción similar a la distribución general de la muestra (56.7% hombres, 43.3% mujeres). Etapa diagnóstica. En relación con la etapa diagnóstica, se observó un marcado predominio de la forma crónica de la enfermedad con 188 casos (94%) sobre la forma aguda que registró solo 12 casos (6%). La distribución por sexo mantuvo un patrón similar en ambas etapas diagnósticas: en la fase crónica, el 59% correspondió a hombres y 41% a mujeres, mientras que en la fase aguda la distribución fue de 58.3% hombres y 41.7% mujeres. Esta consistencia en la proporción por sexo sugiere que no existe una relación entre el sexo y la etapa diagnóstica población estudiante. Es importante destacar que la alta prevalencia de casos crónicos es consistente con el perfil etario de la muestra (mayores de 70 años), lo que podría indicar un diagnóstico tardío de la enfermedad o la evolución natural de la misma en este grupo etario.

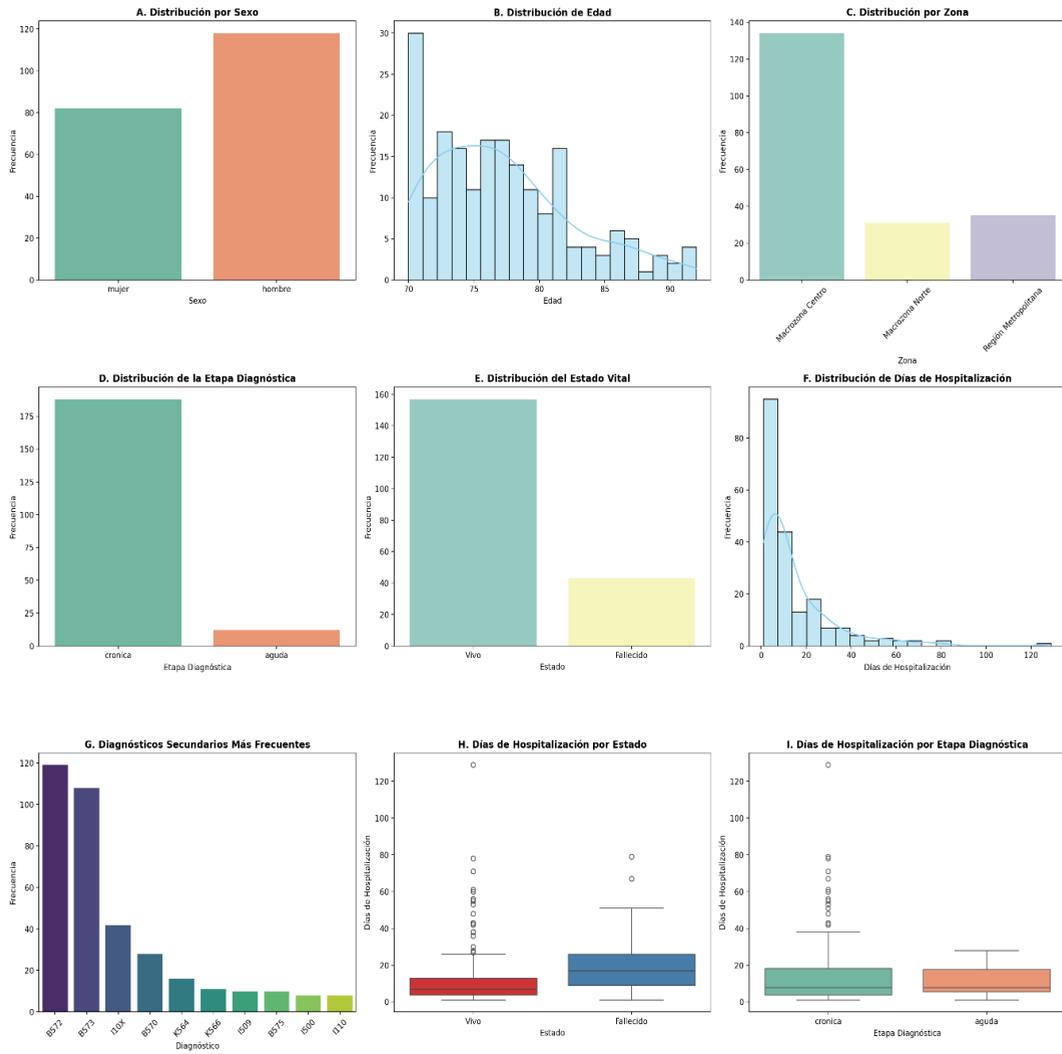


Figura 1. Caracterización clínico-demográfica de pacientes mayores de 70 años con enfermedad de Chagas en Chile (2007-2021).

Hospitalización. En relación con la hospitalización, se encontró que el 100% de los pacientes requirieron al menos una hospitalización durante el periodo de estudio. La duración de la estadía hospitalaria presentó una mediana de 8 días (RIC: 4-18.25 días), con un promedio de 14.6 días (DE=17.4) y un rango que varió desde 1 hasta 129 días, evidenciando una marcada variabilidad en la duración de las hospitalizaciones. Al analizar por estado vital, los pacientes fallecidos presentaron estadías hospitalarias más prolongadas (mediana= 17 días, RIC: 9–26 días) en comparación con los pacientes vivos (mediana=7 días, RIC: 4-13 días). Respecto a la etapa diagnóstica, los pacientes en fase crónica mostraron una tendencia a hospitalizaciones más prolongadas (media=14.8 días, DE=17.8) en comparación con los pacientes en fase aguda (media=11.5 días, DE=9.2), aunque con una mediana similar de 8 días en ambos grupos. Es notable que el 25% de los pacientes tuvo hospitalizaciones breves de 4 días o menos, mientras que otro 25% requirió estadías superiores a los 18 días,

reflejando la heterogeneidad en la complejidad y evolución clínica de los pacientes.

Diagnósticos secundarios. En el análisis de los diagnósticos secundarios presentes en todas las hospitalizaciones, los más frecuentes fueron: enfermedad de Chagas con compromiso cardíaco (B572, n=119), enfermedad de Chagas con compromiso de otros órganos (B573, n=108), hipertensión arterial esencial (I10X, n=42), enfermedad de Chagas aguda (B570, n=28), y constipación (K564, n=16). Otros diagnósticos relevantes incluyeron obstrucción intestinal (K566, n=11), insuficiencia cardíaca (I509, n=10), y enfermedad de Chagas crónica sin especificar (B575, n=10). Estos resultados reflejan una alta prevalencia de patologías cardiovasculares y gastrointestinales.

Estado vital. Se observó que 157 personas (78.5%) se encontraban vivas al momento del estudio, mientras que 43 (21.5%) habían fallecido. La distribución por sexo se mantuvo similar en ambos grupos, con aproximadamente 595 de hombres tanto fallecidos como

vivos. Sin embargo, se encontraron diferencias importantes en la edad: los pacientes fallecidos presentaron una edad media superior de 79.3 años, DE=6.22) en comparación con los vivos (76.62 años, DE=4.94). La mediana de edad en fallecidos fue de 79 años (RIC: 74-83.5) versus 76 años (RIC: 73-79) en los vivos, sugiriendo una potencial relación entre la edad avanzada y la mortalidad en esta población. Es notable que el rango de edad en ambos grupos fue similar, alcanzando los 91-92 años como edad máxima.

Discusión

El análisis de 200 pacientes chagásicos mayores de 70 años en Chile entre 2007 y 2021 revela hallazgos que, en su mayoría, concuerdan con la literatura existente, aunque presentan particularidades dignas de discusión. La edad media de 77,2 años y el predominio masculino (59%) observados en este estudio son consistentes con datos nacionales que indican una mayor prevalencia de la enfermedad de Chagas en hombres de edad avanzada. Estudios previos en la Región de Coquimbo reportan una mayor mortalidad en hombres mayores de 60 años con complicaciones cardíacas y digestivas asociadas a la enfermedad. De manera similar, estudios previos realizados en Brasil muestran que la edad promedio de los pacientes es de 60 años, con un 38% de la población mayor de 65 años y una distribución de género relativamente equilibrada, con un 56,9% de mujeres. En Chile, los egresos hospitalarios por Chagas se concentran en el grupo etario de 60 a 79 años, con un predominio masculino del 56,9%, lo que refuerza una mayor prevalencia de la enfermedad en hombres mayores en comparación con la cohorte brasileña. En términos de resultados de salud y mortalidad, la infección por *T. cruzi* se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en adultos mayores, siendo más pronunciado en pacientes con compromiso cardíaco, tanto en Brasil como en Chile. Geográficamente, la carga de hospitalizaciones por Chagas en Chile ha mostrado una disminución con el tiempo, concentrándose en municipios del norte del país, lo que podría reflejar variaciones regionales en la carga de la enfermedad y posibles mejoras en el acceso a la atención médica. La interrupción de la transmisión vectorial en 1999 influyó en la distribución etaria y geográfica de los casos, aunque el aumento de reportes posteriores podría estar relacionado con una mejor capacidad de detección y la migración interna^(8,11-13). La concentración de casos en la Macrozona Centro (67%) y la Zona Metropolitana (17,5%) refleja patrones históricos de endemidad en estas regiones. La Región de Coquimbo, parte de la Macrozona Centro, ha sido identificada como una zona de alto riesgo para la enfermedad de Chagas en Chile⁽¹¹⁾. El predominio de la fase crónica (94%) es esperable en una cohorte de edad avanzada, dado que la enfermedad

de Chagas tiende a permanecer asintomática durante años antes de manifestarse clínicamente. Este hallazgo coincide con la alta prevalencia de casos crónicos en adultos mayores reportada en la literatura. En una cohorte brasileña, el 38% de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica tenía más de 65 años, reflejando una presencia sustancial de la enfermedad en esta población etaria. De manera similar, un estudio en España evidenció que la tasa de letalidad por Chagas aumentaba con la edad, alcanzando su punto máximo en los grupos de 70-79 y 80-89 años, lo que refuerza la naturaleza crónica y progresiva de la enfermedad en personas mayores. En cuanto a la presentación clínica, la forma predominante en pacientes mayores es la cardíaca, aunque una proporción significativa también presenta formas mixtas con compromiso cardíaco y digestivo. La afectación cardíaca es la manifestación más común de la fase crónica, contribuyendo a las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad en esta población. La infección por *T. cruzi* es un fuerte predictor de mortalidad en adultos mayores, especialmente en los rangos etarios de 70-79 y mayores de 80 años, lo que subraya la gravedad de la enfermedad en este grupo. Además, las comorbilidades frecuentes en pacientes mayores con Chagas, como hipertensión, osteoporosis y dislipidemia, complican aún más su manejo clínico y pronóstico^(8,12,14-16). La necesidad de hospitalización en el 100% de los pacientes y la alta prevalencia de comorbilidades cardiovasculares, como hipertensión arterial (21%) e insuficiencia cardíaca (5%), subrayan la carga clínica significativa en esta población. La literatura destaca que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en adultos mayores en Chile, lo que es consistente con nuestros hallazgos. El riesgo de mortalidad hospitalaria por enfermedad de Chagas aumenta con la edad, siendo más elevado en los grupos de 70-79 y 80-89 años, con una mayor probabilidad de fallecimiento durante la hospitalización en estos rangos etarios. Los pacientes mayores con Chagas suelen presentar múltiples comorbilidades, como hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca, diabetes, insuficiencia renal crónica y neoplasias, lo que complica el manejo clínico y aumenta el riesgo de mortalidad. Las complicaciones cardíacas son especialmente prevalentes en esta población, siendo un factor determinante tanto en las hospitalizaciones como en el incremento de la mortalidad. Desde un punto de vista demográfico, los pacientes hospitalizados son mayoritariamente hombres y, con frecuencia, provienen de sectores socioeconómicos bajos, lo que podría influir en el acceso tardío a los servicios de salud y al tratamiento oportuno. Clínicamente, las formas predominantes en pacientes mayores incluyen la cardíaca y la indeterminada, con cambios electrocardiográficos significativos como el bloqueo de rama derecha. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de atención médica especializada para la población mayor con enfermedad de Chagas, enfocándose

tanto en el manejo de la enfermedad como en sus comorbilidades asociadas. Es fundamental asegurar un acceso oportuno al diagnóstico y a intervenciones tempranas para prevenir complicaciones graves. Además, los esfuerzos en salud pública deben centrarse en mejorar la disponibilidad de recursos y la cobertura de atención en regiones con altas tasas de hospitalización, con el objetivo de reducir la progresión de la enfermedad y la mortalidad asociada^(8,17-19).

La mortalidad del 21,5% observada en este estudio, asociada a una edad media superior en los pacientes fallecidos (79,3 años), sugiere que la edad avanzada es un factor de riesgo significativo para la mortalidad en pacientes con enfermedad de Chagas. Este hallazgo es consistente con estudios que reportan una mayor mortalidad en personas mayores con comorbilidades asociadas.

Conclusiones

El presente estudio descriptivo exploratorio permitió caracterizar clínico-demográficamente a una cohorte de 200 pacientes mayores de 70 años con diagnóstico confirmado de enfermedad de Chagas en Chile entre 2007 y 2021. Se identificó una edad media de 77.2 años con predominio en el grupo de 70 a 80 años, y una mayor representación del sexo masculino (59%). La distribución geográfica evidenció una concentración de casos en la Macrozona Centro (67%), seguida por la Zona Metropolitana (17.5%) y la Macrozona Norte (15.5%). La mayoría de los casos correspondió a la fase crónica de la enfermedad (94%), reflejando un diagnóstico tardío o la evolución natural en este grupo etario. Todos los pacientes requirieron al menos una hospitalización durante el período estudiado, con una notable variabilidad en la duración de las estadías (mediana: 8 días, RIC: 4-18.25 días). Se observó una alta prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y gastrointestinales, siendo las más frecuentes la enfermedad de Chagas con compromiso cardíaco y otros órganos, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. Finalmente, la mortalidad alcanzó un 21.5%, con una asociación entre mayor edad y fallecimiento, lo que resalta la vulnerabilidad de esta población. Estos hallazgos aportan información clave para la planificación de estrategias de manejo clínico y vigilancia epidemiológica en adultos mayores con Chagas en Chile.

Referencias

1. Echeverría LE, Morillo CA. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2019;33 1:119–34. Available from: <https://consensus.app/papers/trypanosomiasis-chagas-disease-echeverria%20C3%ADa/8f01286774354f1b1480951f9faa183/>
2. Cucunubá ZM, Gutiérrez-Romero SA, Ramírez JD,

- Velásquez-Ortiz N, Ceccarelli S, Parra-Henao G, et al. The epidemiology of Chagas disease in the Americas [Internet]. 2024.
3. Jiménez P, Jaimes J, Poveda C, Ramírez JD. A systematic review of the *Trypanosoma cruzi* genetic heterogeneity, host immune response and genetic factors as plausible drivers of chronic chagasic cardiomyopathy. Vol. 146, Parasitology. Cambridge University Press; 2019. p. 269–83.
4. Gómez-Ochoa SA, Rojas LZ, Echeverría LE, Muka T, Franco OH. Global, Regional, and National Trends of Chagas Disease from 1990 to 2019: Comprehensive Analysis of the Global Burden of Disease Study. Glob Heart. 2022;17(1).
5. Picado A, Cruz , Redard-Jacot M, Schijman AG, Torrico F, Sosa-Estani S, et al. The burden of congenital Chagas disease and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. BMJ Glob Health. 2018 Oct;3(5):e001069.
6. Matthews S, Tannis A, Puchner KP, Bottazzi ME, Cafferata ML, Comandé D, et al. Estimation of the morbidity and mortality of congenital Chagas disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2022 Nov 1;16(11).
7. Francisco-González L, Rubio-San-Simón A, González-Tomé MI, Manzanares Á, Epalza C, del Mar Santos M, et al. Congenital transmission of Chagas disease in a non-endemic area, ¿is an early diagnosis possible? PLoS One. 2019 Jul 1;14(7).
8. Atero N, Torres M, Dominguez A, Diethelmvarela B, Córdova-Buhrle F, Mardones FO. Spatio-temporal distribution of hospitalizations for chronic Chagas disease and risk factors associated with in-hospital mortality and surgical intervention in Chile. PLoS Negl Trop Dis. 2024 Apr 1;18(4).
9. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR>
10. Lidani KCF, Andrade FA, Bavia L, Damasceno FS, Beltrame MH, Messias-Reason IJ, et al. Chagas disease: From discovery to a worldwide health problem. Vol. 49, Journal of Physical Oceanography. American Meteorological Society; 2019.
11. Salas P. Epidemiología de la enfermedad de Chagas: alta mortalidad y tasa de incidencia, Región de Coquimbo Epidemiology of Chagas disease: high mortality and incidence rate, Coquimbo Region [Internet]. Available from: www.revinf.cl
12. Lima-Costa M, Peixoto S, Ribeiro A. Chagas disease and mortality in old age as an emerging issue: 10 year follow-up of the Bambuí population-based cohort study (Brazil). Int J Cardiol [Internet]. 2010;145 2:362–3.
13. Canals M, Canals A, Ayala S, Valdebenito J, Alvarado S, Cáceres D. Changes in Age and Geographic Distribution of the Risk of Chagas

- Disease in Chile from 1989 to 2017. Vol. 21, Vector-Borne and Zoonotic Diseases. Mary Ann Liebert Inc.; 2021. p. 98–104.
14. Vizzoni A, Varela M, Sangenis L, Hasslocher-Moreno A, Brasil P Do, Saraiva R. Ageing with Chagas disease: an overview of an urban Brazilian cohort in Rio de Janeiro. *Parasit Vectors* [Internet]. 2018;11.
 15. Alves R, Thomaz RP, Almeida E, Wanderley J, Guariento M. Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2009;42 6:622–8.
 16. Martins-Melo F, Castro M, Werneck G. Levels and trends in Chagas disease-related mortality in Brazil, 2000-2019. *Acta Trop* [Internet]. 2021;105948.
 17. Pereira LDS, Freitas E, De Barros Vasconcelos Fidalgo ASO, Andrade M, Candido D, Da Silva J, et al. Clinical And Epidemiological Profile of Elderly Patients With Chagas Disease Followed Between 2005-2013 by Pharmaceutical Care Service In Ceará State, Northeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2015;57:145–52.
 18. Herrador Z, Rivas E, Gherasim A, Gómez-Barroso D, García J, Benito A, et al. Using Hospital Discharge Database to Characterize Chagas Disease Evolution in Spain: There Is a Need for a Systematic Approach towards Disease Detection and Control. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015;9.
 19. Ramos-Rincón J, Llenas-García J, Pinargote-Celorio H, Sánchez-García V, Wikman-Jorgensen P, Navarro M, et al. Chagas Disease-Related Mortality in Spain, 1997 to 2018. *Microorganisms* [Internet]. 2021;9.

**Papel de la inmunómica en el estudio de protozoos parásitos:
*Plasmodium, Leishmania y Trypanosoma cruzi.***

Avalos Alejandro¹

¹ Unidad de Parasitología Molecular, Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Antofagasta, Antofagasta-Chile.

Autor de correspondencia: Alejandro Avalos

E-mail: alejandro.avalos@uantof.cl

Recibido: 3 de agosto 2024

Aceptado: 22 de diciembre 2024

Resumen

La proteómica basada en cromatografía líquida asociada a espectrometría de masas (LC-MS/MS), es actualmente una herramienta fundamental en la identificación y cuantificación de péptidos y proteínas, que aplicada en la inmunómica contribuye fuertemente a la identificación de biomarcadores de importancia médica o biológica. En esta monografía se abordan aspectos generales de la espectrometría de masas, su integración en la inmunómica, y como ésta se lleva a la práctica de manera experimental. Por último, se destaca su contribución en la selección de biomarcadores en los protozoos parásitos *Plasmodium*, *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi*.

Palabras claves: Biomarcadores, Espectrometría de masas, Inmunómica, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Trypanosoma cruzi*.

Abstract

Liquid chromatography-mass spectrometry-based proteomics (LC-MS/MS) is currently a fundamental tool for the identification and quantification of peptides and proteins, which, when applied to immunomics, strongly contributes to the identification of biomarkers of biological or medical importance. This monograph addresses general aspects of mass spectrometry, its integration into immunomics, and how it is put into practice experimentally. Finally, its contribution to the selection of biomarkers in the parasitic protozoa *Plasmodium*, *Leishmania* and *Trypanosoma cruzi* is highlighted.

Key Words: Biomarkers, Mass spectrometry, Immunomics, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Trypanosoma cruzi*.

Introducción

El término genoma fue introducido por el botánico alemán Hans Wikler en 1920⁽¹⁾, a partir de las palabras GENes y CromosOMAs. Puede definirse en consecuencia, como el conjunto completo de cromosomas y sus genes en una especie biológica determinada.

Entonces, la genómica es el estudio de los genomas completos de los diferentes organismos, y consiste en la determinación de la secuencia completa de su ADN y la ubicación de los genes secuenciados en los diferentes cromosomas⁽²⁾. Por analogía con el concepto de genoma, uniendo los términos PROTEína y genOMA, Marc Wilkins acuñó en 1994 el término proteoma, para referirse al conjunto completo de las proteínas que una célula u organismo puede expresar⁽³⁾.

Sin embargo, el desarrollo histórico de las metodologías aplicables a lo que ahora llamamos proteómica, se inició en 1964⁽⁴⁾, con la introducción de la “disc electrophoresis” en geles de poliacrilamida propuesta por Ornstein y Davis.

Para entender el término proteómica, es necesario abordar el concepto de proteoma, que se refiere al conjunto de proteínas presentes en una célula, identificadas según su ubicación, interacciones y modificaciones postraduccionales en un momento y bajo condiciones específicas. Con esta premisa, la proteómica se encarga de detallar e identificar el proteoma bajo esas mismas condiciones⁽³⁾.

Entre los principales métodos en proteómica, se encuentran por un lado, los enfoques basados en gel, como SDS-PAGE, 2D-PAGE y 2D-DIGE. Éstos, utilizan geles de poliacrilamida como un tamiz molecular para separar las proteínas denaturadas según su y masa y punto isoelectrónico⁽⁵⁾. Estas técnicas en gel, permiten una primera caracterización de un complejo de

proteínas separadas de una muestra. Por otra parte la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) separa macromoléculas biológicas como complejos proteicos, proteínas y péptidos basándose en las diferencias estructurales, químicas y funcionales de las proteínas por medio de una columna cromatográfica. Según los requisitos analíticos existen diversas columnas y aplicaciones como la Cromatografía líquida de Fase Inversa (RPLC), Cromatografía Líquida de Interacción Hidrófila (HILIC), Cromatografía de Interacción Hidrofóbica (HIC), Cromatografía de Intercambio Iónico (IEC) y la Cromatografía de Exclusión por Tamaño (SEC), los cuales, dependiendo de sus propiedades, facilitarían la separación de los péptidos contenidos en una muestra^(6,7). Posteriormente, se realiza su identificación mediante espectrometría de masas (MS/MS), esto genera una configuración de tipo cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS), la cual proporciona una visión general de todas las proteínas presentes en la muestra. Dependiendo de los objetivos del experimento, se pueden seleccionar proteínas específicas de una muestra para su identificación mediante espectrometría de masas. Así surge una estrategia de selección inmune conocida como inmunoprecipitación, y su identificación se denomina inmunómica.

La inmunómica es el estudio del inmunoma, que puede definirse como el conjunto de antígenos o epítomos que interactúan con el sistema inmunológico del huésped⁽⁸⁾. Así como el proteoma de un organismo se deriva del genoma, el inmunoma se deriva del proteoma. Por ello, la naturaleza del inmunoma depende tanto del huésped como del patógeno.

La inmunómica permite un enfoque racional para la selección de antígenos que sean potenciales blancos para intervenciones profilácticas o terapéuticas en una escala de genoma completo, utilizando muestras biológicas de

humanos o animales con inmunidad a la infección o enfermedad de interés⁽⁹⁾. El término "inmunómica" fue acuñado en 2001 por Klysik⁽¹⁰⁾, quien sugirió que los avances tecnológicos en curso deberían servir para abordar las correlaciones entre los genes y las propiedades funcionales de sus productos proteicos⁽⁸⁾. Hoy en día, el término inmunómica se refiere a una integración de inmunología molecular, genómica, proteómica, transcriptómica y bioinformática. Lo anterior, proporciona un vínculo muy necesario entre estos campos y permite una correlación efectiva entre la investigación en inmunología y la aplicación clínica⁽⁹⁾. Sin embargo, es necesario considerar que la definición de inmunómica puede estar sujeta a diferentes interpretaciones, como suele ocurrir con los campos de estudio en rápida evolución, como aquellos que componen el dominio general de la "ómica". Por ello, es probable que su ámbito de investigación se amplíe y abarque conceptos, que aún podrían estar bajo investigación. Por lo tanto, la evolución de métodos y técnicas en los campos que se encuentran actualmente bajo el concepto de inmunómica, probablemente influirán en la definición y el contexto de este término⁽⁸⁾. La genómica ha surgido con éxito como un área de investigación, distinta de otros campos de investigación científica. Sin embargo, todavía no se puede decir lo mismo de la inmunómica, el campo de investigación relacionado con la interfaz entre el sistema inmunológico del huésped y las proteínas derivadas de patógenos o del hospedador. La investigación científica de esa interfaz, generalmente implica buscar los antígenos y mapear los epítomos que estimulan una respuesta inmune⁽¹¹⁾. De este modo, la genética combinada con la proteómica permite una mejor comprensión de las interacciones parásito-huésped y las respuestas inmunitarias del huésped. La inmunómica demuestra que los antígenos son objetivos de la inmunidad inducida o adquirida de forma natural (NAI)⁽¹²⁾. Por ello, se ha planteado que la inmunoproteómica es útil para aportar propuestas generales de diagnóstico o para la selección de biomarcadores⁽¹³⁾. Además, esta metodología puede ser fácilmente aplicada a múltiples infecciones humanas y animales, especialmente aquellas de mayor prevalencia y severidad⁽¹³⁾. Muchas de las enfermedades que afectan a los habitantes del mundo en desarrollo, son infecciones crónicas ocasionadas por patógenos complejos adaptados a la coexistencia a largo plazo con el sistema inmunológico humano; malaria, tuberculosis, leishmaniasis, esquistosomiasis y tripanosomiasis, son ejemplos de ello. Los patógenos que causan estas enfermedades, expresan cientos o miles de posibles dianas antigénicas, a menudo en distintas fases de sus ciclos de vida. Además, han desarrollado sofisticadas estrategias de evasión inmune⁽⁹⁾. De esta manera, el objetivo de la presente monografía es revisar en primer lugar lo que se conoce sobre la inmunómica en

algunos protozoos parásitos, y en segundo lugar, describir el como ésta se lleva a la práctica de manera experimental en lo que se refiere a la determinación del inmunoma de un parásito en particular. Con la finalidad de contribuir al conocimiento actual de la inmunómica de protozoos parásitos e incentivar a jóvenes investigadores para adentrarse en la investigación aplicada de este fascinante campo que es la Parasitología.

Material y Método

Se efectuó una búsqueda bibliográfica sobre inmunómica en protozoos parásitos, partiendo desde la base de la terminología de genómica, proteómica e inmunómica culminando en el contexto de la parasitología. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Manuales de Proteómica, Libros de Protocolos en Proteómica, Web of Science y publicaciones de la Sociedad Española de Proteómica, utilizando los siguientes términos: "Proteomic", "Immunomic" o "Immunome", "Immunomic in Parasites", "*Plasmodium* Immunomic", "*Leishmania* Immunomic", "*Trypanosoma cruzi* Immunomic", "Immunome protocol", Immunoproteomic *Plasmodium* mass spectrometry, Immunoproteomic *Trypanosoma cruzi* mass spectrometry, Immunoproteomic *Leishmania* mass spectrometry.

1. Generalidades de Inmunoproteómica

El diverso panorama de la respuesta inmune adaptativa, está influenciado por los péptidos presentados por las células del sistema inmunitario. Éstos, pueden derivar de patógenos virales o microbianos, así como de células tumorales y parásitos. El estudio de biomarcadores o antígenos inmunitarios no es una novedad, y durante muchos años se han empleado métodos clásicos como la aglutinación, el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o el Western Blot, para investigar la respuesta inmunitaria en relación a la vacunación o a las enfermedades. Sin embargo, en muchas de estas técnicas tradicionales, la identificación de proteínas o péptidos ha sido un desafío significativo. Los recientes avances en genómica y proteómica han propiciado un rápido progreso en los enfoques proteómicos. La inmunoproteómica abarca una serie de enfoques en constante desarrollo que comparten el objetivo común de identificar y cuantificar péptidos o proteínas antigénicas⁽¹⁴⁾. La inmunoproteómica engloba una amplia gama de enfoques, entre ellos aquellos basados en gel, basados en microarrays de proteínas, espectrometría de masas, basados en ADN o enfoques *in silico*. Estos métodos han demostrado ser valiosos para

comprender tanto la infección como la enfermedad, así como la progresión de diversas patologías. Además, la inmunoproteómica desempeña un papel crucial en la investigación de candidatos a vacunas y en la identificación de biomarcadores relevantes, en el diagnóstico o pronóstico de la infección⁽¹⁴⁾.

1.1 Aplicación en investigación básica y aplicada

Para abordar experimentalmente un ensayo de inmunoproteómica, éste se podría separar en tres pasos que consisten en la fijación de los anticuerpos, captura del antígeno y la preparación de la muestra para análisis de espectrometría de masas. Cada uno de estos pasos desempeña un papel crucial en la obtención de datos precisos y reproducibles que contribuyan al avance del conocimiento en el campo de la inmunoproteómica.

La fijación y purificación de anticuerpos se realiza mediante inmunoprecipitación (**Fig.1**)⁽¹⁶⁾, que consiste básicamente en inmovilizar los anticuerpos con un reactivo que puede ser una proteína A o proteína G. La proteína A es un factor de virulencia que se expresa en la superficie de *Staphylococcus aureus*⁽¹⁷⁾. Ésta, se liga a los anticuerpos en sentido inverso, es decir, por medio de la región Fc, exponiendo las regiones Fab (zona de unión al antígeno). Con esto, las bacterias dificultan la opsonización y la fagocitosis.

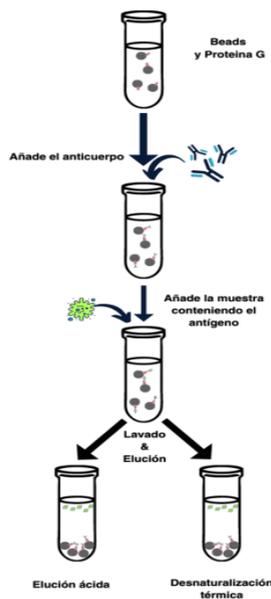


Figura 1. Representación esquemática de la inmunoprecipitación de proteínas antigénicas⁽¹⁸⁾.

La proteína G es extraída de *Streptococcus* del grupo G⁽¹⁶⁾, cumple la misma función que la proteína A y debido a esta capacidad biológica que poseen ambas proteínas, la industria bioquímica genera por ejemplo proteínas A o G adheridas a partículas de agarosa, de

manera tal que al incubar los anticuerpos con este reactivo y con un posterior lavado para eliminar el material no ligado, se aíslan dichos anticuerpos para la captura eficiente y selectiva de antígenos. La captura de antígenos, se realiza en tubo Eppendorf, donde se mezclan los anticuerpos purificados con los antígenos de interés, etapa que generalmente se realiza en agitador rotativo por un tiempo de 30 a 60 minutos para propiciar la interacción antígeno-anticuerpo. Luego, se continúa con lavados para la eliminación del excedente de antígeno y la elución de la muestra, ya sea por denaturación térmica o elución ácida. De este modo, es posible recuperar todos los antígenos que fueron capturados por los anticuerpos.

El tercer paso es la preparación de proteínas antigénicas para espectrometría de masas (MS/MS) (**Fig. 2**)^(14,19). Este paso consta de varios procedimientos. Si se quiere realizar una digestión en gel, lo primero es efectuar la cuantificación de proteínas, ya sea por método de Bradford o usando algún kit comercial como el Kit de ensayo de proteínas Pierce™ de 660 nm, para realizar una electroforesis denaturante en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). Luego, las proteínas se digieren con tripsina grado LC-MS/MS. La tripsina es una peptidasa que cliva enlaces peptídicos de las proteínas, muy específicamente entre una lisina y una arginina⁽²⁰⁾. Ésta, debe ser adicionada acorde a la cuantificación de proteínas previamente obtenida. Como resultado de la digestión, conseguiremos péptidos los cuales deben ser cuantificados con un kit comercial como por ejemplo Pierce™ Quantitative Peptide Assays & Standards. Cada espectrómetro de masas tiene limitantes en cuanto a la concentración de péptidos que puede procesar en el orden de ng/μl. Por esta razón, se cuantifican los péptidos. Finalmente el espectrómetro de masas determinará el perfil de proteínas antigénicas que se desee identificar (**Fig. 2**)^(19,21).

1.2 Espectrómetros de masas

La espectrometría de masas es la herramienta molecular más poderosa en cuanto a identificación, cuantificación y caracterización de proteínas. Se fundamenta en el principio de ionización que poseen los aminoácidos que conforman péptidos y proteínas, para ser detectados por los espectrómetros según su relación masa-carga (m/z). En términos generales, un espectrómetro de masas se compone de tres componentes fundamentales: una fuente de ionización, un analizador de masas y un detector. La fuente de ionización, como su nombre lo sugiere, tiene la función de ionizar proteínas o péptidos, facilitando su análisis posterior. El analizador de masas separa los iones generados en función de su relación masa/carga (m/z)⁽²²⁾. Finalmente, el detector registra la cantidad de iones presentes en cada valor específico de (m/z), permitiendo la obtención de un espectro de masas detallado (**Fig. 2**)^(19,23).

Actualmente existe una amplia gama de espectrómetros de masas, los que difieren en cuanto a precisión de masa, resolución, sensibilidad, velocidad, rango dinámico y tipo de analizador. Seleccionar el equipo adecuado, dependerá de los objetivos experimentales del investigador.

Los tipos de analizadores de los espectrómetros de masas comúnmente usados, son los de Trampa de Iones, Cuadrupolos (Q), Tiempo de Vuelo (QTOF), Orbitrap y últimamente TIMS-TOF⁽²⁴⁾.

Trampa de Iones: usan campos eléctricos de corriente continua y alterna en 4 electrodos en forma de varilla que atrapan los iones confinándolos en su radio. De este modo, los iones son expulsados por una ranura que se encuentra en 2 de las 4 varillas de los electrodos. Esto es posible ya que se fija una frecuencia de corriente alterna en las barras de salida. Así, los iones que coincidan con el seteo de voltaje serán expulsados, pudiéndose aislar de esta forma los iones de nuestro interés confinándolos dentro del radio de la trampa de iones, para posteriormente fragmentarlos por colisión e identificarlos^(23,24).

Cuadrupolos (Q): La principal diferencia entre la Trampa de Iones y el Cuadrupolo (Q) reside en que a las 4 varillas se aplica una corriente continua que alterna el signo del voltaje de amplitud en pares opuesto del cuadrupolo, es decir, 2 varillas serán positivas y las otras 2 tendrán signo opuesto. Al contrario de la trampa de iones, se detectan los iones que logran salir del cuadrupolo mientras que los iones que no logran atravesar no serán analizados. El cuadrupolo puede combinarse con otros instrumentos analizadores como el triple cuadrupolo (QQQ), donde en Q1 se filtran los iones según su m/z , en Q2 se fragmentan en una celda de colisión y por último en Q3 se examinan los iones fragmentados^(23,24).

Tiempo de vuelo (TOF): Este analizador de masa de Tiempo de Vuelo, acelera los iones para posteriormente pasar a un tubo de vuelo donde se separan los iones según su masa molecular, donde los iones de mayor masa viajarán más lentamente que los de menor masa y por tanto tardarán más en ser detectados. Este analizador debe estar enlazado a un detector como una placa^(23,25).

Cada uno de estos analizadores, puede operar de manera independiente pero usualmente se combinan para formar espectrómetros híbridos con mayor capacidad de ionización y detección de iones. Una confección de tipo híbrido, sería por ejemplo acoplar una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), junto a un cuadrupolo y tiempo de vuelo (QTOF).

TIMS-TOF: La Espectrometría de Movilidad Iónica, acoplada a Tiempo de Vuelo es en la actualidad una de las últimas tecnologías en espectrometría de masas, que añade una dimensión extra al análisis, al separar los iones en fase gaseosa por su tamaño y forma, pudiendo identificar y distinguir isómeros estructurales^(22,26).

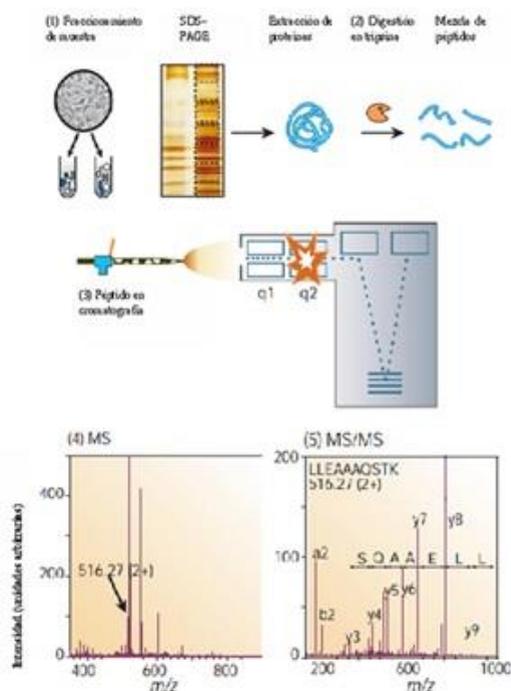


Figura 2. Diseño representativo de un experimento de proteómica basado en espectrometría de masas⁽¹⁹⁾.

2. Inmunómica en Parasitología

En la inmunómica de parásitos la mayor información existente se centra en *Plasmodium falciparum* debido a décadas de investigación que han sido dedicadas a la búsqueda de una vacuna eficaz contra el parásito causante de la malaria^(8,12,27). Por ello, nos centraremos mayoritariamente en este protozoo, que ha afectado la vida de 228 millones de personas en el Africa y el mundo⁽²⁸⁾. Es importante subrayar que *Plasmodium*, *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi* representan problemas significativos de salud pública a nivel global. Actualmente, no se dispone de vacunas para estas enfermedades, y, en el caso de *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi*, los tratamientos disponibles presentan importantes limitaciones en términos de eficacia, seguridad y accesibilidad. En este contexto, el enfoque inmunómico se perfila como una herramienta prometedora para la identificación de objetivos terapéuticos e inmunoprolifáticos que puedan mejorar las estrategias de prevención y tratamiento.

2.1 La inmunómica en la infección por Plasmodium

El complejo ciclo de vida de *Plasmodium* (entornos intra y extracelulares) ha dificultado el desarrollo de una vacuna contra la malaria, sumado a la gran cantidad de proteínas putativas (5.268) que se pueden expresar en diferentes etapas de su ciclo⁽⁹⁾. Por ello, ha surgido con

más relevancia la inmunómica en busca de antígenos objetivos con alta inmunogenicidad, y por tanto la selección de un repertorio de proteínas de mayor prioridad⁽⁹⁾.

Se ha logrado completar las secuencias genómicas de diversas cepas de diferentes especies de *Plasmodium*, incluyendo 3D7 de *P.falciparum*, Sal I de *P.vivax*, 17XNL de *P.yoelii*, y H de *P.knowlesi*⁽²⁹⁻³³⁾. Por otro lado, los proteomas de *P.falciparum*, *P.yoelii* y *P.berghei* también han sido reportados^(29,34-38). Estas colecciones de datos genómicos y proteómicos permitirán optimizar procesos cruciales en el diseño de vacunas, donde la inmunómica podría jugar un rol relevante al identificar con precisión los componentes inmunogénicos más prometedores, minimizando así el ensayo y error en etapas posteriores del desarrollo.

Mediante un ensayo de ELISA, se identificaron anticuerpos IgG anti-*P. falciparum* altamente reactivos en sueros de personas infectadas. Los sueros más reactivos se evaluaron mediante western-blot donde se fraccionaron antígenos de *P. falciparum*, detectándose cuatro bandas proteicas en el rango de 40 a 60 kDa. Estas bandas, fueron analizadas mediante espectrometría de masas, revelando seis proteínas inmunogénicas. Ellas fueron: Factor de elongación-1 alfa (EF-1 α), Proteína disulfuro isomerasa (PDI); Fosfoglicerato quinasa (PGK); Proteína de 78 kDa regulada por glucosa homóloga (GRP-78); Proteína 2 asociada a roptria (RAP 2) y Proteína 3 asociada a roptria (RAP 3)⁽³⁹⁾.

En otro estudio, se analizaron las proteínas de membrana de los eritrocitos humanos que se ven alteradas tras la infección por *P.falciparum* y *P.vivax*, evaluando su capacidad antigénica. Lo anterior, con la finalidad de identificar nuevos objetivos moleculares de relevancia inmunológica que puedan ser utilizados en estrategias de inmunopprofilaxis. Al realizar western-blot y posterior espectrometría de masas, se identificaron cuatro proteínas de membrana de los eritrocitos infectados con *P.falciparum*: Cadena beta de espectrina; Anquirina-1; Proteína de transporte de aniones banda 3 y Proteína de membrana del eritrocito banda 4.2. Mientras que en *P.vivax* solo se identificó la Proteína de transporte de aniones banda 3⁽⁴⁰⁾. La autoantigenicidad observada, es el resultado del desarrollo intracelular del parásito, que genera alteraciones conformacionales o modificaciones postraduccionales en la estructura de las proteínas de la membrana del eritrocito⁽⁴¹⁾. En el contexto de la infección por *P. vivax*, se ha investigado el papel de los anticuerpos dirigidos contra eritrocitos humanos no infectados en la anemia asociada a la malaria. Los análisis realizados mediante espectrometría de masas han permitido identificar a las proteínas Banda 3 y espectrina como las principales dianas de estos autoanticuerpos⁽⁴²⁾. Estos hallazgos, sugieren un mecanismo inmunopatológico mediado por autoanticuerpos que podría significativamente al desarrollo de anemia en individuos afectados por esta

Parasitosis⁽⁴²⁾.

En otro reporte, se emplearon membranas de glóbulos rojos fantasmas previamente infectados con *P.falciparum* con el objetivo de identificar proteínas reconocidas por los sueros de pacientes asintomáticos. A través del uso de espectrometría de masas, se lograron identificar las proteínas PfHSP70 y PfHSP70x, las cuales podrían desempeñar un papel relevante en la modulación del desenlace clínico de la malaria⁽⁴³⁾.

En *P. knowlesi*, desde una perspectiva diagnóstica orientada a la identificación de biomarcadores, se ha llevado a cabo un análisis exhaustivo del perfil y la expresión de proteínas séricas en pacientes infectados con este parásito, comparándolos con sueros de individuos sanos utilizados como controles. Mediante espectrometría de masas, se identificaron tres proteínas séricas: Serotransferrina (TF), Hemopexina (HPX) y Haptoglobina (HAP), las cuales se presentaron como potenciales marcadores antigénicos asociados a la infección por *P.knowlesi*⁽⁴⁴⁾.

Recientemente se ha llevado a cabo la identificación de antígenos reconocidos por IgM en sueros de individuos infectados por *P. falciparum* utilizando un enfoque basado en inmunoprecipitación acoplada a cromatografía líquida y espectrometría de masas (LC-MS/MS). Este análisis, permitió la detección de 110 antígenos específicos de *P. falciparum* reconocidos por IgM. Además, el método demostró su capacidad para diferenciar de manera efectiva entre individuos infectados y no infectados, subrayando su relevancia como herramienta para la caracterización de la respuesta inmunológica, así como también, su potencial aplicación en el desarrollo de vacunas y diagnósticos serológicos avanzados⁽⁴⁵⁾.

2.2 La inmunómica en la infección por *Trypanosoma cruzi*

Son más de 100 años los transcurridos desde que el doctor Carlos Chagas describió esta parasitosis y muy poco se ha avanzado en términos de tratamiento efectivo^(46,47). La forma crónica de la enfermedad, causa alteraciones cardíacas y digestivas, siendo la cardiopatía chagásica la manifestación clínica más relevante⁽⁴⁸⁾. Si bien sabemos que los dos fármacos existentes hoy en día, actúan en la fase aguda de la Enfermedad de Chagas, esto no garantiza la erradicación completa del parásito. Más aún, no existe un óptimo tratamiento para la fase crónica de la infección⁽⁴⁹⁾.

En el marco de la búsqueda de biomarcadores y candidatos a vacunas para prevenir la cardiopatía chagásica, un estudio, planteó un abordaje experimental utilizando muestras de suero obtenidas de donantes sanos y de pacientes en distintas etapas de la enfermedad: fase indeterminada, fase crónica con miocardiopatía temprana y fase crónica con miocardiopatía avanzada. Estas muestras fueron sometidas a un proceso

de purificación de anticuerpos de tipo IgG mediante cromatografía de afinidad en una columna de proteína G. Una vez purificados, los anticuerpos se utilizaron en reacciones de inmunoprecipitación utilizando perlas magnéticas recubiertas con proteína G. En esta etapa, las IgGs fueron capturadas y se incubaron con proteínas totales derivadas de lisados de tripomastigotes sanguíneos de *T. cruzi* (cepa Y), utilizados como antígeno. Tras esta incubación, se llevaron a cabo lavados adicionales para eliminar proteínas no específicas y, finalmente, las proteínas inmunoreactivas fueron eluidas. Estas proteínas eluidas se sometieron a digestión en gel utilizando tripsina y, posteriormente, se realizó un análisis de identificación y cuantificación basado en espectrometría de masas⁽⁵⁰⁾. Los resultados determinaron dos proteínas relacionadas con la evolución de la forma cardíaca de la Enfermedad de Chagas, la Cap 5.5 descrita como una proteína similar a la Calpaína que de momento se informó que poseía una función estructural, al igual que la otra proteína identificada como un autoantígeno I-6 que participa en el entrecruzamiento de microtúbulos. Ambas proteínas representan hallazgos relevantes dada su implicación como biomarcadores en la patogénesis de la cardiopatía Chagásica⁽⁵⁰⁾.

2.3 La inmunómica en la infección por *Leishmania*

El género *Leishmania* está compuesto por diferentes especies, cuya infección se traduce en variadas manifestaciones clínicas que incluyen la leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral⁽⁵¹⁾. En el continente americano, esta parasitosis afecta a 20 países incluidos Brasil y Argentina, lo que realza la importancia de esta enfermedad⁽⁵²⁾.

A través de la búsqueda de moléculas con valor inmunoprotector para uso humano, en el modelo murino se han identificado cuatro proteínas inmunodominantes: Triparredoxina peroxidasa citosólica de *L. amazonensis*, una proteína no caracterizada de *L. mexicana*, la KAP (Proteína similar a la proteína asociada al cinetoplasto) de *L. infantum* y HSP (Proteína putativa de choque térmico) DNAJ de *L. major*. Documentando que estas proteínas están altamente conservadas en el género *Leishmania*⁽⁵³⁾.

En otro estudio con el objetivo de proponer un método serodiagnóstico de mayor rendimiento para la leishmaniasis tegumentaria (cutánea y mucocutánea) mediante espectrometría de masas se han identificado ocho proteínas antigénicas de *L. braziliensis* que fueron previamente reconocidas por sueros de pacientes con leishmaniasis tegumentaria. Lo anterior, para componer una proteína quimérica, con resultados exitosos de 100% de sensibilidad y especificidad en ensayos inmunodiagnósticos que permitieron la detección de casos de leishmaniasis cutánea y mucocutánea⁽⁵⁴⁾. En

contexto diagnóstico, un equipo de investigadores, utilizando *L. panamensis* como antígeno, identificó a la enzima 3-oxoacil-reductasa como el principal biomarcador reconocido por los sueros de pacientes con leishmaniasis. Este biomarcador no fue detectado en los demás grupos de pacientes analizados, incluyendo aquellos diagnosticados con Enfermedad de Chagas. Estos hallazgos posicionan a la 3-oxoacil-reductasa como un candidato prometedor para el desarrollo de una prueba diagnóstica específica y sensible⁽⁵⁵⁾.

Conclusiones

La inmunómica ha surgido como una valiosa herramienta en el análisis de las interacciones moleculares entre protozoos parásitos y el sistema inmune del huésped, permitiendo la identificación de antígenos con aplicaciones terapéuticas y diagnósticas. Este enfoque interdisciplinario, que integra inmunología, genómica, proteómica y bioinformática, facilita avances significativos en el entendimiento de las respuestas inmunitarias y en el diseño de estrategias dirigidas para combatir enfermedades como la malaria, la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. Los hallazgos derivados de este campo subrayan su relevancia en la parasitología moderna y su contribución al desarrollo de intervenciones innovadoras en la salud global. La profundización de los estudios de “ómicas”, en general y del proteoma y el inmunoma, en particular, permitirán no solo profundizar nuestro conocimiento sobre la biología parasitaria, sino que además permitirán en el futuro, el diseño de nuevas estrategias inmunoterapéuticas e inmunoproliféricas. Bajo esta lógica como Perspectivas a Futuro, la inmunómica representa una herramienta prometedora para avanzar en la identificación de antígenos específicos, facilitando el desarrollo de vacunas más eficaces contra protozoos como *Plasmodium*, *Leishmania* y *T. cruzi*. Además, los biomarcadores identificados a través de inmunoproteómica pueden ser utilizados para diseñar herramientas diagnósticas con mayor sensibilidad y especificidad. Asimismo, los hallazgos en este campo podrían aplicarse al desarrollo de terapias personalizadas, adaptadas a las necesidades particulares de los pacientes, generando un fuerte impacto en términos de salud pública. Por último, aunque los esfuerzos actuales se concentran principalmente en protozoos de alta prevalencia, existe un gran potencial para expandir el enfoque hacia otras especies menos estudiadas, pero igualmente relevantes.

Referencias

1. Noguera-Solano R, Ruiz-Gutierrez R, Rodriguez-Caso JM. Genome: Twisting stories with DNA. *Endeavour*. 2013;37(4):213–9.

2. Giani AM, Gallo GR, Gianfranceschi L, Formenti G. Long walk to genomics: History and current approaches to genome sequencing and assembly. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:9–19.
3. Parker CE, Warren MR, Mocanu V. Mass spectrometry for proteomics. In: Alzate O, editor. Boca Raton (FL); 2010.
4. Liebler DC. Proteomic approaches to characterize protein modifications: New tools to study the effects of environmental exposures. *Environ Health Perspect*. 2002;110(SUPPL. 1):3–9.
5. Chrambach A, Rodbard D. Polyacrylamide gel electrophoresis. *Science*. 1971;172(3982):440–51.
6. Labrou NE. Protein purification: An overview. *Methods Mol Biol*. 2014;1129:3–10.
7. Liu W, Weng LX, Gao MX, Zhang XM. Applications of high performance liquid chromatography-mass spectrometry in proteomics. *Chinese J Chromatogr*. 2024 ;42(7):601–12.
8. De Sousa KP, Doolan DL. Immunomics: A 21st century approach to vaccine development for complex pathogens. *Parasitology*. 2016;143(2):236–44.
9. Doolan D. *Plasmodium* immunomics. *Int J Parasitol*. 2011;41(1):3–20.
10. Klysik J. Concept of Immunomics: A new frontier in the battle for gene function? *Acta Biotheor*. 2001;49(3):191–202.
11. Groot A. Immunomics : discovering new targets for vaccines and therapeutics. *Drug Discov Today*. 2006;11(5–6):203–9.
12. Kassegne K, Abe E, Chen J, Zhou X. Immunomic approaches for antigen discovery of human parasites. *Expert Rev Proteomics*. 2016;13(12):1091–101.
13. Quero S, Párraga-Niño N, García-Núñez M, Sabria M. Proteómica en enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(4):253–60.
14. Jungblut PR. Proteome analysis of bacterial pathogens. *Microbes Infect*. 2001;3(10):831–40.
15. Mann M, Kumar C, Zeng WF, Strauss MT. Artificial intelligence for proteomics and biomarker discovery. *Cell Syst*. 2021;12(8):759–70.
16. Hess JL, Blazer L, Romer T, Faber L, Buller RM, Boyle MDP. Immunoproteomics. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2005;815(1–2):65–75.
17. Kaboord B, Perr M. Isolation of proteins and protein complexes by immunoprecipitation. *Methods Mol Biol*. 2008;424:349–64.
18. Seijo A. Protocolo de Inmunoprecipitación. <https://www.abynetek.com/protocolo-de-inmunoprecipitacion/>. 2023.
19. Aebersold R, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics. *Nature*. 2003;422:198–207.
20. Tsiatsiani L, Heck AJR. Proteomics beyond trypsin. *FEBS J*. 2015;282(14):2612–26.
21. Domon B, Aebersold R. Mass spectrometry and protein analysis. *Science* 2006;312(5771):212–7.
22. Shuken SR. An introduction to mass spectrometry-based proteomics. *J Proteome Res*. 2023;22(7):2151–71.
23. Zhang G, Annan RS, Carr SA, Neubert TA. Overview of peptide and protein analysis by mass spectrometry. *Curr Protoc Protein Sci*. 2010;(SUPPL.62):1–30.
24. Savaryn JP, Toby TK, Kelleher NL. A researcher's guide to mass spectrometry-based proteomics. *Proteomics*. 2016;16(18):2435–43.
25. Boesl U. Time-of-flight mass spectrometry: Introduction to the basics. *Mass Spectrom Rev*. 2017 ;36(1):86–109.
26. Meier F, Park MA, Mann M. Trapped ion mobility spectrometry and parallel accumulation–serial fragmentation in proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2021;20:100138.
27. Nevagi RJ, Good MF, Stanisic DI. *Plasmodium* infection and drug cure for malaria vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20(2):163–83.
28. Varo R. An update on malaria. 2020;2275400:24.
29. Carlton JM, Angiuoli S V., Suh BB, Kooij TW, Perteau M, Silva JC, et al. Genome sequence and comparative analysis of the model rodent malaria parasite *Plasmodium yoelii yoelii*. *Nature*. 2002;419(6906):512–9.
30. Gardner MJ, Hall N, Fung E, White O, Berriman M, Hyman RW, et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 2002;419(6906):498–511.
31. Carlton J, Silva J, Hall N. The genome of model malaria parasites, and comparative genomics. *Curr Issues Mol Biol*. 2005;7(1):23–38.
32. Carlton JM, Adams JH, Silva JC, Bidwell SL, Lorenzi H, Caler E, et al. Comparative genomics of the neglected human malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Nature*. 2008;455(7214):757–63.
33. Pain A, Böhme U, Berry AE, Mungall K, Finn RD, Jackson AP, et al. The genome of the simian and human malaria parasite *Plasmodium knowlesi*. *Nature*. 2008;455(7214):799–803.
34. Florens L, Washburn M, Muster N, Wolters D, Gardner M, Anthony R, et al. A proteomic view of the malaria parasite life cycle. *Proc 50th ASMS Conf Mass Spectrom Allied Top*. 2002;419:59–60.
35. Lasonder E, Yasushi Ishihama, Jens S. Andersen, Adriaan M. W. Vermunt, Arnab Pain, Robert W. Sauerwein, et al. Analysis of the *Plasmodium falciparum* proteome by high-accuracy mass spectrometry. *Nature*. 2002;542:537–42.
36. Hall N, Karras M, Raine JD, Carlton JM, Kooij TWA, Berriman M, et al. A comprehensive survey of the *Plasmodium* life cycle by genomic. 2005; 307(5706):82-6.

37. Tarun AS, Peng X, Dumpit RF, Ogata Y, Silva-Rivera H, Camargo N, et al. A combined transcriptome and proteome survey of malaria parasite liver stages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(1):305–10.
38. Lasonder E, Janse CJ, Van Gemert GJ, Mair GR, Vermunt AMW, Douradinha BG, et al. Proteomic profiling of *Plasmodium* sporozoite maturation identifies new proteins essential for parasite development and infectivity. *PLoS Pathog*. 2008;4(10).
39. Costa RM, Nogueira F, De Sousa KP, Vitorino R, Silva MS. Immunoproteomic analysis of *Plasmodium falciparum* antigens using sera from patients with clinical history of imported malaria. *Malar J*. 2013;12(1):1–7.
40. Castro-Salguedo C, Mendez-Cuadro D, Moneriz C. Erythrocyte membrane proteins involved in the immune response to *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infection. *Parasitol Res*. 2021;120(5):1789–97.
41. Winograd E, Prudhomme JG, Sherman IW. Band 3 clustering promotes the exposure of neoantigens in *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Mol Biochem Parasitol*. 2005;142(1):98–105.
42. Mourão LC, Baptista RDP, De Almeida ZB, Grynberg P, Pucci MM, Castro-Gomes T, et al. Anti-band 3 and anti-spectrin antibodies are increased in *Plasmodium vivax* infection and are associated with anemia. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–12.
43. Cabral FJ, Vianna LG, Medeiros MM, Carlos BC, Martha RD, Silva NM, et al. Immunoproteomics of *Plasmodium falciparum*-infected red blood cell membrane fractions. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(12):850–6.
44. Chen Y, Chan CK, Kerishnan JP, Lau YL, Wong YL, Gopinath SCB. Identification of circulating biomarkers in sera of *Plasmodium knowlesi*-infected malaria patients - comparison against *Plasmodium vivax* infection. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):1–10.
45. Abad P, Coronado M, Vincelle-Nieto Á, Pérez-Benavente S, Fobil JN, Puyet A, et al. Shotgun characterization of the circulating IgM antigenome of an infectious pathogen by immunocapture-LC-MS/MS from dried serum spots. *J Proteome Res*. 2024;23(2):633–43.
46. Sanmartino M. 100 años de Chagas (1909-2009): revisión, balance y perspectiva. *Rev Soc Entomol Argent*. 2009;68:243–52.
47. Jurberg C. Chagas: one hundred years later. *Bull World Health Organ*. 2009;87(7):491–2.
48. Saraiva RM, Mediano MFF, Mendes FSNS, Sperandio da Silva GM, Veloso HH, Sangenis LHC, et al. Chagas heart disease: An overview of World J Cardiol. 2021;13(12):654–75.
49. Hochberg NS, Montgomery SP. Chagas Disease. *Ann Intern Med*. 2023 ;176(2):ITC17–32.
50. Caminha MA, de Lorena VMB, de Oliveira Júnior W, Perales J, Carvalho PC, Lima DB, et al. *Trypanosoma cruzi* immunoproteome: Calpain-like CAP5.5 differentially detected throughout distinct stages of human Chagas Disease cardiomyopathy. *J Proteomics*. 2019;194 :179–90.
51. Apt W. *Parasitología humana*. McGraw-Hil, editor. 2013.
52. WHO. *Control of the leishmaniasis*. Geneva WHO. 2010.
53. Germanó MJ, Mackern-Oberti JP, Vitório JG, Duarte MC, Pimenta DC, Sanchez MV, et al. Identification of immunodominant antigens from a first-generation vaccine against cutaneous leishmaniasis. *Front Immunol*. 2022;13:1–11.
54. Garcia GC, Carvalho AMRS, Duarte MC, Silva MFC e., Medeiros FAC, Coelho EAF, et al. Development of a chimeric protein based on a proteomic approach for the serological diagnosis of human tegumentary leishmaniasis. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(18):6805–17.
55. Caraballo-Guzmán AJ, Ospina-Villa JD, Cuesta-Cacedo AP, Sánchez-Jiménez MM. Immunoproteomics characterization of *Leishmania panamensis* proteins for potential clinical diagnosis of mucosal leishmaniasis. *Parasite Immunol*. 2021;43(6):2–5.



PROGRAMA
I REUNIÓN CIENTÍFICA DOCENTE
Lunes 12 de Agosto, 2024 - Modalidad "on line", vía Zoom
Horario: 15:00 a 17:00 hrs.

TRABAJO CIENTÍFICO

"Nuevos desafíos en la investigación de la enfermedad de Chagas: La infección oral por *Trypanosoma cruzi* mediante carnivorismo".

Víctor Torres^a, Víctor Contreras^b, Bessy Gutiérrez^a, Juan San Francisco^a, Alejandro Catalán^a, José Luis Vega^c, Kyung-Mee Moon^d, Leonard J. Foster^d, Rafael F. de Almeida^e and Jorge González^{a, f}.**

^aMolecular Parasitology Unit, Medical Technology Department, University of Antofagasta, Antofagasta, Chile.

^bHospital de El Salvador.

^cPhysiology Department, Universidad de Concepción, Chile.

^dDepartment of Biochemistry & Molecular Biology, Michael Smith Laboratories, University of British Columbia, Canada.

^eLaboratório de Biologia Molecular e Sistêmica de Tripanossomatídeos (Labtryp), Instituto Carlos Chagas Fiocruz (ICC-Fiocruz), Curitiba, Paraná, Brazil.

^fResearch Center in Immunology and Biomedical Biotechnology of Antofagasta.

TRABAJOS DE INCORPORACIÓN

"Evaluación de parásitos protozoarios en zonas de descarga de plantas de tratamiento de aguas servidas: Implicancias para la salud de las personas".

Pilar Suárez^{1,2,3}, Gladys Vidal^{2,3} e Italo Fernandez¹.

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

²Environmental Engineering & Biotechnology Group (GIBA-UDEC), Environmental Science Faculty, Universidad de Concepción, Concepción 4030000, Chile.

³Water Research Center for Agriculture and Mining (CRHIAM), ANID Fondap Center. Victoria 1295, Concepción, Chile.

"Helmintos y ectoparásitos en chuncho austral (*Glaucidium nana*) de las regiones de Maule, Ñuble y Biobío, Chile"

Javier Andrade Hernández^{1*}, Pablo Oyarzún-Ruiz², Martín Zamorano-Uribe¹, Sebastián González¹, Lucila Moreno³, Carolina Silva-de la Fuente⁴, Sergey Mironov⁵, Sebastián Muñoz-Leal¹.

¹Departamento de Ciencia Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Chillán, Chile.

²Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

³Departamento de Zoología, Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

⁴Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Católica del Maule, Curicó, Chile.

⁵Zoological Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia*.

“Evaluación de parásitos protozoarios en zonas de descarga de plantas de tratamientos de aguas servidas: Implicancias para la salud de las personas”

Pilar Suárez^{1,2,3*}, Gladys Vidal^{2,3}, Italo Fernandez¹.

¹Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

²Environmental Engineering & Biotechnology Group (GIBA-UDEC), Environmental Science Faculty, Universidad de Concepción, Concepción 4030000, Chile.

³Water Research Center for Agriculture and Mining (CRHIAM), ANID Fondap Center. Victoria 1295, Concepción, Chile.

*Corresponding author: pilarsuarez@udec.cl

Los parásitos waterborne, como *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica* y *Blastocystis hominis*, son causantes de infecciones a través del consumo de agua contaminada. La contaminación del agua ocurre durante el ciclo urbano del agua, que involucra la captación, uso doméstico y descarga de aguas servidas, que contienen estos parásitos. Las aguas servidas deben ser tratadas para evitar la contaminación de fuentes de agua como ríos, lagos, lagunas y mar. Sin embargo, tecnologías de tratamiento inadecuadas, como los emisarios submarinos y algunos procesos de desinfección como la cloración son poco efectivos y pueden permitir la presencia de parásitos en la descarga (efluente) a las fuentes de agua.

Las cholgas (*Aulacomya atra*) son bivalvos muy consumidos en la región del Biobío, que pueden acumular estos parásitos a través de la filtración del agua. Este estudio evaluó la eficiencia de desinfección de los efluentes de plantas de tratamiento de aguas servidas y la presencia de parásitos en organismos bioacumuladores en la bahía de Concepción, donde existen plantas de tratamiento y emisarios submarinos que descargan sus efluentes. Se seleccionaron tres zonas de estudio: Norte (emisario), Centro (emisario) y Sur (planta de tratamiento). Se analizaron 200 ejemplares de cholga de cada sector y se detectaron parásitos a través de genes marcadores como SSU-rDNA (*B. hominis*), β *Giardina* (*G. duodenalis*) y HLY-6 para *E. histolytica*. Para la detección de ooquistes de *Cryptosporidium* spp., se le realizó tinción Ziehl Neelsen y de estas muestras positivas se aisló *Cryptosporidium* spp. a través de Inmuno-separación magnética (ThermoFisher). Posteriormente, se realizó inmunofluorescencia directa con el kit Meryfluor (meridian bioscience). Además, se analizó la presencia del coliformes fecales en las cholgas por el número más probable en fermentación por tubos múltiples.

Los resultados mostraron que el efluente de la planta de tratamiento cumplió con las normativas de desinfección por cloración, pero aún se detectaron *C. parvum* y *B. hominis* ST3. En los bivalvos, el 22% presentó *B. hominis*, el 28% *E. histolytica* y el 30% *G. duodenalis*. La mayor prevalencia de parásitos se observó en la zona Sur, con un 32,5% de *B. hominis*, 40% de *E. histolytica* y 32,5% de *G. duodenalis*. Las zonas Norte y Centro presentaron menores prevalencias. Los coliformes fecales fueron más altos en la zona Sur ($3,6 \times 10^2$ NMP/25g), lo que sugiere que las diferencias en la presencia de parásitos podrían estar relacionadas con las corrientes marinas y la forma de la bahía.

Se detectaron parásitos waterborne en todas las zonas de la bahía, siendo la zona Sur la más afectada. Las diferencias en la prevalencia podrían estar asociadas con el tratamiento de aguas y las corrientes marinas. Se espera que por efecto del cambio climático haya cambios en el movimiento de las corrientes lo que involucra mayor tiempo de retención de las aguas en la bahía, aumentando la probabilidad de contaminación de bivalvos, lo que involucra un riesgo para las personas que consumen estos productos crudos.

Helmintos y ectoparásitos en chuncho austral (*Glaucidium nana*) de las regiones de Maule, Ñuble y Biobío, Chile

Javier Andrade Hernández^{1*}, Pablo Oyarzún-Ruiz², Martín Zamorano-Uribe¹, Sebastián González¹, Lucila Moreno³, Carolina Silva-de la fuente⁴, Sergey Mironov⁵, Sebastián Muñoz-Leal¹

¹Departamento de Ciencia Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Chillán, Chile, ²Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile, ³Departamento de Zoología, Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile ⁴Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Católica del Maule, Curicó, Chile, ⁵Zoological Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. *Correspondencia a: JavierAndade@gmail.com

Introducción: Las investigaciones sobre parasitismo en rapaces nocturnas son limitadas debido a que son especies protegidas por ley, lo que dificulta su captura y por la falta de comunicación entre los investigadores y centros de rehabilitación de fauna silvestre. El chuncho austral (*Glaucidium nana*) es el segundo búho más pequeño que habita en Chile, con una distribución geográfica entre Atacama y Cabo de Hornos. A nivel nacional, la fauna parasitaria del solo cuenta con el registro de tres especies de piojos, una pulga y una mosca hipobóscida. **Objetivo:** Dicho lo anterior, el objetivo que se planteó fue identificar morfológicamente los helmintos y ectoparásitos en el chuncho austral. **Material y métodos:** Entre los años 2015-2022 se obtuvieron un total de 56 aves provenientes de las regiones del Maule, Ñuble y Biobío, a las cuales se le realizó una necropsia parasitaria. Los parásitos encontrados se identificaron morfológicamente utilizando claves dicotómicas. **Resultados y discusión:** Respecto a los helmintos, en 12 aves (P= 21,42%) se colectó al menos un taxón, identificándose una especie de acantocéfalo, dos trematodos y tres nematodos. En nueve aves se aisló el acantocéfalo *Centrorhynchus albidus*, registrándose machos y hembras grávidas, lo que indicaría que *G. nana* es un hospedador adecuado. Además, se aislaron 2 trematodos distintos; en un ave se colectó *Echinostoma* cf. *erraticum* y en otra se aisló *Tanaisia precaria*. Se colectaron tres especies de nematodos: *Synhimantus (Dispharynx) nasuta* se aisló en cuatro aves, en un ave se registró *Splendidofilaria* sp., y en otros dos ejemplares se colectó *Subulura* sp., que correspondería a una nueva especie. En 28 aves (P= 50%) se colectó al menos un tipo de ectoparásito, identificándose tres especies de piojos y tres ácaros. En siete aves se aisló el piojo *Strigiphilus* sp., en seis carcasas el piojo *Colpocephalum* cf. *pectinatum*, y en un ave se colectó un piojo de la familia Philopteridae. Se encontraron ninfas, machos y hembras de *Strigiphilus* sp. y *Colpocephalum* cf. *pectinatum*, lo que sugeriría a *G. nana* como un hospedador adecuado. Respecto a los ácaros, en tres aves se aisló el ácaro hematófago *Ornithonyssus* sp., en otras 16 se registró el ácaro subcutáneo *Tyrodectes glaucidii*, y en nueve aves fue colectado el ácaro plumícola *Dermonoton* sp., que se trataría de una nueva especie. **Conclusión:** Este estudio reporta 10 asociaciones parásito-hospedador antes desconocidas para *G. nana*, seis helmintos y cuatro ectoparásitos, tres de los cuales se registran por primera vez en búhos neotropicales. Además, se indica la presencia de tres posibles nuevas especies parasitarias en esta rapace nocturna.

Financiamiento: Fondecyt Iniciación 11220177

XX Jornadas Anuales de Parasitología

23 de Abril, 2025



Sociedad Chilena de Parasitología (SOCHIPA)
Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile

Comité Organizador: *Inés Zulantay, Werner Apt, Mauricio Canals, Maximiliano Celis*

Lanzamiento Libro

“Historia de la Parasitología Chilena”

Dr. Werner Apt

Mesas Redondas de Investigación

“Parasitología en el ámbito de Una-Salud”

Coordina: Dra. Galia Ramírez

“Jóvenes parasitólogos (trabajos libres orales)”

Coordina: Dra. Patricia Honores

Trabajos Libres (orales y posters)

Presidente Comité Científico

Dr. Fernando Fredes, Presidente SOCHIPA

Docencia en Parasitología

Visita a Mural y Sala Docente

Proyecto FIDOP

Facultad de Medicina-Universidad de Chile

VALOR PRE INSCRIPCIÓN

	Hasta 1 Marzo	2 al 31 Marzo	Hasta el 13 Abril
Socios	\$30.000	\$35.000	\$45.000
Estudiantes Pregrado	\$15.000	\$15.000	\$20.000
Estudiantes Postgrado	\$20.000	\$20.000	\$25.000
No Socios	\$40.000	\$45.000	\$50.000

Envío de resúmenes Trabajos Libres: Desde el 3 de febrero 2025 al el 13 de abril 2025.

El pago de inscripción le da derecho a enviar dos resúmenes como primer autor

Recepción de Resúmenes y consultas: contacto@sociedadchilenaparasitologia.cl

Pago de Inscripción: Solicitar datos de transferencia

Modelo y sugerencias para Resumen, el que será incorporado en la Edición 74(1) de la Revista Parasitología Latinoamericana, Junio 2025.

COMPRIENDIENDO LA INFECCIÓN DE *Trypanosoma cruzi* EN EJEMPLARES DE *Mepraia* sp. PROVENIENTES DE UNA ISLA COSTERA DEL DESIERTO DE ATACAMA

Campos-Soto Ricardo¹, Quiroga Nicol², San Juan Esteban², Araya-Donoso Raúl³, Díaz-Campusano Gabriel⁴, Botto-Mahan Carezza²

¹Escuela de Ciencias Agrícolas y Veterinarias, Universidad Viña del Mar, Viña del Mar, Chile

²Departamento de Ciencias Ecológicas, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Santiago, Chile

³School of Life Sciences, Arizona State University, Tempe, USA

Programa de Magister en Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Introducción: *Mepraia* es un género de la subfamilia Triatominae endémico de Chile y responsable de transmitir *Trypanosoma cruzi* en el ciclo silvestre. Poblaciones de *Mepraia* han sido reportadas habitando en las Islas Santa María y Pan de Azúcar en el norte de Chile. Se reportó la infección por *T. cruzi* en los triatominos de ambas islas. En la Isla Pan de Azúcar se ha descrito la presencia de vinchucas y roedores infectados. Sin embargo, en la Isla Santa María hasta el momento no se ha reportado la presencia de micromamíferos y los vertebrados más comunes que habitan son el corredor de atacama *Microlophus atacamensis*, el jote de cabeza roja *Cathartes aura* y varias aves marinas. Sorpresivamente un alto porcentaje de infección e infecciones mixtas se ha demostrado en vinchucas de esta isla. Las infecciones mixtas y porcentajes altos de infección son prevalentes en ecosistemas con una alta biodiversidad y abundancia de mamíferos. Esto contrasta con la nula captura de micromamíferos reportada en la Isla Santa María. Recientemente se ha reportado reptiles como hospederos de *T. cruzi* en un área endémica de Chile. Estos antecedentes sugieren que estas vinchucas insulares se alimentan del reptil *M. atacamensis* y que éste está infectado con *T. cruzi*. **Objetivo:** Determinar de qué se están alimentando estos triatominos en la Isla Santa María. **Materiales y Método:** La fuente de alimento de los triatominos se determinó mediante amplificación de Cyt b de vertebrado y posterior secuenciación. **Resultados:** Los resultados preliminares muestran que estos triatominos insulares se alimentan de *M. atacamensis*, *C. aura* y *Thylamys elegans*. **Conclusiones:** Este es el primer registro de *T. elegans* en esta isla evidenciado de manera indirecta con esta metodología. Estos resultados contribuyen al entendimiento del desconocido ciclo de vida que desarrolla *T. cruzi* en esta particular isla del extremo norte del desierto de Atacama.

Financiamiento: Proyecto UVM FIIUVM-CTC-2211, FONDECYT 1221045

TOTAL DE CARACTERES CON ESPACIOS: 2500

Se sugiere incluir al menos:

Introducción, Objetivo, Desarrollo del trabajo o Revisión o Descripción del caso clínico y, Puntos de Discusión o Conclusiones.

REVISTA

PARASITOLOGÍA LATINOAMERICANA



Órgano Oficial de la SOCHIPA



Órgano Oficial de la Federación
Latinoamericana de Parasitólogos



Órgano Oficial de la Red de Zoonosis