



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA INDOAMÉRICA

FACULTAD DE CIENCIAS DEL MEDIO AMBIENTE

CARRERA DE INGENIERÍA EN BIODIVERSIDAD Y RECURSOS GENÉTICOS

TEMA: _____

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE METABOLITOS SECUNDARIOS DE PLANTAS
PARA EL TRATAMIENTO DEL CHAGAS.

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Ingeniería en Biodiversidad y
Recursos Genéticos.

Autor

Marvin David Cobeña Quilumba

Tutora

Nora H. Oleas PhD

Quito-Ecuador
2025

**AUTORIZACIÓN POR PARTE DEL AUTOR PARA LA CONSULTA,
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TRABAJO DE TÍTULACIÓN**


Yo, Marvin David Cobeña Quilumba, declaro ser autor del Trabajo de Titulación con el nombre “Revisión bibliográfica de metabolitos secundarios de plantas para el tratamiento de Chagas”, como requisito para optar al grado de Ingeniero y autorizo al Sistema de Bibliotecas de la Universidad Tecnológica Indoamérica, para que con fines netamente académicos divulgue esta obra a través del Repositorio Digital Institucional (RDI-UTI).

Los usuarios del RDI-UTI podrán consultar el contenido de este trabajo en las redes de información del país y del exterior, con las cuales la Universidad tenga convenios. La Universidad Tecnológica Indoamérica no se hace responsable por el plagio o copia del contenido parcial o total de este trabajo.

Del mismo modo, acepto que los Derechos de Autor, Morales y Patrimoniales, sobre esta obra, serán compartidos entre mi persona y la Universidad Tecnológica Indoamérica, y que no tramitaré la publicación de esta obra en ningún otro medio, sin autorización expresa de la misma. En caso de que exista el potencial de generación de beneficios económicos o patentes, producto de este trabajo, acepto que se deberán firmar convenios específicos adicionales, donde se acuerden los términos de adjudicación de dichos beneficios.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Quito, a la primera semana del mes de octubre de 2025, firmo conforme:

Autor: Marvin David Cobeña Quilumba

Firma: 

Número de Cédula: 1727474692

Dirección: Pichincha, Quito, Cotocollao, Prados del Condado.

Correo Electrónico: marvincobena@gmail.com

Teléfono: 0978610767

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Trabajo de Titulación “Revisión bibliográfica de metabolitos secundarios de plantas para el tratamiento de Chagas” presentado por Marvin David Cobeña Quilumba para optar por el Título Ingeniería en Biodiversidad y Recursos Genéticos,

CERTIFICO

Que dicho trabajo de investigación ha sido revisado en todas sus partes y considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del Tribunal Examinador que se designe.

Quito, 19 de diciembre 2025

.....

Nora H. Oleas PhD.

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Quien suscribe, declaro que los contenidos y los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, como requerimiento previo para la obtención del Título de Ingeniería en Biodiversidad y Recursos Genéticos, son absolutamente originales, auténticos y personales y de exclusiva responsabilidad legal y académica del autor

Quito, 29 de octubre de 2025



.....
Marvin David Cobeña Quilumba
CI. 1727474692

APROBACIÓN TRIBUNAL

El trabajo de Titulación ha sido revisado, aprobado y autorizada su impresión y empastado, sobre el Tema: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE METABOLITOS SECUNDARIOS DE PLANTAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CHAGAS, previo a la obtención del Título de Ingeniería en Biodiversidad y Recursos Genéticos, reúne los requisitos de fondo y forma para que el estudiante pueda presentarse a la sustentación del trabajo de titulación.

Quito, 19 de diciembre de 2025

.....

PhD. Fabian Santos

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

.....

Dr. Daniel Chavez

PRIMER VOCAL

DEDICATORIA

A la vida, por darme la fortaleza, la sabiduría y la perseverancia necesarias para culminar esta etapa de mi vida.

A mis padres, por ser el pilar fundamental de mi formación, por su amor incondicional, sus consejos y sacrificios que me han guiado siempre en el camino correcto.

A mis hermanos y familiares, quienes con palabras de aliento y compañía constante han sido un apoyo invaluable en este proceso.

Dedico este trabajo también a todas las personas que sueñan con superarse, recordándoles que con esfuerzo, disciplina y fe los sueños se hacen realidad.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la **Universidad Tecnológica Indoamérica**, por abrirme las puertas al conocimiento y darme la oportunidad de crecer tanto en lo académico como en lo personal.

A mi tutora, **Nora H. Oleas PhD.**, por su guía, paciencia y apoyo durante el desarrollo de esta investigación, su experiencia y dedicación fueron esenciales para la culminación de este trabajo. Este trabajo fue parcialmente apoyado por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED) Red 223RT0140 (RENATEC).

A mis docentes, quienes durante mi formación universitaria compartieron sus conocimientos y valores, dejándome enseñanzas que llevaré siempre conmigo.

A mis compañeros y amigos, que con su apoyo, motivación y compañía hicieron más llevadero este camino académico.

Finalmente, a mi familia, razón principal de cada logro alcanzado, y a todos quienes, de una u otra manera, contribuyeron en la realización de esta meta que hoy se materializa en mi vida.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AUTORIZACIÓN POR PARTE DEL AUTOR PARA LA CONSULTA, REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TRABAJO DE TÍTULACIÓN	ii
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	iii
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD.....	iv
APROBACIÓN TRIBUNAL	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTO	vii
ÍNDICE DE CONTENIDOS	viii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
RESUMEN EJECUTIVO.....	x
ABSTRACT.....	xi
CAPÍTULO I	1
Introducción	1
Metabolitos secundarios y su uso medicinal.....	2
El mal de Chagas: Un problema de salud pública.....	3
Ciclo del <i>Trypanosoma</i>	5
TratamientoS convencionales para el mal de Chagas y sus limitaciones.....	6
Objetivo general	8
Objetivos específicos.....	9
CAPÍTULO II.....	10
Metodología.....	10
CAPÍTULO III.....	12
Resultados.....	12
CAPÍTULO IV.....	21
Discusión.....	21
CAPÍTULO V.....	25
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de la literatura obtenida sobre metabolitos secundarios y <i>Trypanosoma cruzi</i>	11
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de vida de <i>Trypanosoma cruzi</i>	6
Figura 2. Número de documentos para el tratamiento de Chagas sobre metabolitos secundarios de plantas.....	12
Figura 3. Países donde se ha estudiado la enfermedad de Chagas hasta 2023 según datos de Scopus.	13
Figura 4. Redes de las áreas temáticas sobre el estudio de la enfermedad de Chagas en base de información obtenida en Scopus hasta 2023 obtenidas con VOS viewer.	14
Figura 5. Familias de plantas más estudiadas para el control de Chagas	16
Figura 6. Especies de plantas más estudiadas para el control de Chagas	17
Figura 7. Distribución del número de estudios sobre la enfermedad de Chagas y plantas medicinales por país.....	20

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA INDOAMÉRICA

FACULTAD DE CIENCIAS DEL MEDIO AMBIENTE

CARRERA DE INGENIERÍA EN BIODIVERSIDAD Y RECURSOS GENÉTICOS

TEMA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE METABOLITOS SECUNDARIOS DE PLANTAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CHAGAS.

AUTOR: Marvin David Cobeña Quilumba

TUTOR: Nora H. Oleas PhD.

RESUMEN EJECUTIVO

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, sigue siendo una enfermedad tropical desatendida con tratamientos eficaces limitados. En la búsqueda de terapias alternativas, los metabolitos secundarios de las plantas han surgido como compuestos prometedores por sus propiedades antiparasitarias. Esta revisión bibliográfica analiza la literatura científica desde 1963 a 2023 utilizando las herramientas Scopus y VOSviewer, y se centra en los estudios que investigan el uso de compuestos derivados de plantas para el tratamiento del Chagas. Se identificaron un total de 599 documentos, con Brasil a la cabeza en volumen de publicaciones. Las familias de plantas más estudiadas fueron Asteraceae, Lauraceae y Myrtaceae, y los metabolitos comunes incluyeron alcaloides, flavonoides, terpenos y esteroides. Entre los compuestos notables, MoFTI y T-cadinol mostraron una actividad antiparasitaria significativa. Pese a los prometedores resultados in vitro, es necesario seguir investigando para validar su eficacia clínica. El estudio pone de relieve una laguna en la investigación en países como Ecuador y fomenta el desarrollo de estrategias basadas en productos naturales para combatir esta amenaza para la salud pública.

DESCRIPTORES: *Trypanosoma cruzi*, metabolitos secundarios, enfermedad de Chagas, Sur América.

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA INDOAMÉRICA
FACULTAD DE CIENCIAS DEL MEDIO AMBIENTE
CARRERA DE INGENIERÍA EN BIODIVERSIDAD Y RECURSOS GENÉTICOS

THEME: LITERATURE REVIEW OF SECONDARY PLANT METABOLITES FOR THE TREATMENT OF CHAGAS DISEASE.

AUTHOR: Marvin David Cobeña Quilumba

TUTOR: Nora H. Oleas PhD.

ABSTRACT

Chagas disease, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, remains a neglected tropical disease with limited effective treatments. In the search for alternative therapies, secondary plant metabolites have emerged as promising compounds due to their antiparasitic properties. This bibliographic review analyzes scientific literature from 1963 to 2023 using Scopus and VOSviewer tools, focusing on studies that investigate the use of plant-derived compounds for Chagas treatment. A total of 599 documents were identified, with Brazil leading in publication volume. The most studied plant families were Asteraceae, Lauraceae, and Myrtaceae, and common metabolites included alkaloids, flavonoids, terpenes, and sterols. Among the notable compounds, MoFTI and T-cadinol showed significant antiparasitic activity. Despite promising in vitro results, further research is necessary to validate their clinical efficacy. The study highlights a research gap in countries like Ecuador and encourages the development of natural product-based strategies to combat this public health threat.

KEYWORDS: *Trypanosoma cruzi*, secondary metabolites, Chagas disease, plant compounds, antiparasitic activity, South America.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La presente investigación, titulada “*Revisión bibliográfica de metabolitos secundarios de plantas para el tratamiento del Chagas*”, aborda de manera sistemática el papel de los compuestos naturales en el desarrollo de alternativas terapéuticas frente a *Trypanosoma cruzi*. En el Capítulo I, se expone el marco conceptual y contextual de la enfermedad de Chagas, destacando su relevancia como problema de salud pública en América Latina, su ciclo biológico, los tratamientos convencionales y sus limitaciones. Asimismo, se introduce el potencial farmacológico de los metabolitos secundarios —como alcaloides, flavonoides, terpenos y esteroides— que sustentan la hipótesis del estudio.

El Capítulo II detalla la metodología empleada, basada en un análisis bibliométrico y descriptivo de la literatura científica indexada en Scopus entre 1963 y 2023, utilizando las herramientas VOSviewer y Excel para la visualización de redes temáticas y patrones de investigación. En el Capítulo III, se presentan los resultados del análisis, que evidencian el aumento sostenido de publicaciones en las últimas décadas, el liderazgo de Brasil en producción científica, y la identificación de familias vegetales relevantes como *Asteraceae*, *Piperaceae* y *Annonaceae*, junto con metabolitos específicos de alta actividad antiparasitaria.

El Capítulo IV profundiza en la discusión de los hallazgos, contrastando las tendencias regionales, los vacíos en la investigación ecuatoriana y el potencial de los compuestos naturales como alternativa terapéutica. Finalmente, el Capítulo V presenta las conclusiones, donde se enfatiza la necesidad de fortalecer la investigación regional, validar la eficacia clínica de los metabolitos más prometedores y fomentar la innovación en bioprospección vegetal como una vía sostenible para el combate de enfermedades tropicales desatendidas.

METABOLITOS SECUNDARIOS Y SU USO MEDICINAL

Los metabolitos secundarios son compuestos producidos por plantas, hongos, bacterias y algunos animales, que desempeñan un papel importante en su crecimiento, desarrollo y reproducción, además de conferirles ventajas adaptativas (Vélez-Terranova et al., 2014). Estos compuestos poseen diversas propiedades medicinales y han sido ampliamente utilizados para la elaboración de fármacos y tratamientos terapéuticos (Gamboa, 2023). Entre los ejemplos más destacados de metabolitos secundarios se encuentran los alcaloides, como la morfina y la quinina, así como otros compuestos como los terpenoides y fenoles (Hernández-Alvarado et al., 2018).

Los alcaloides y las pectinas, cumplen funciones fisiológicas que incluyen el transporte de nitrógeno tóxico y otros compuestos de reserva (Pérez-Alonso & Jiménez, 2011). Por otro lado, los compuestos fenólicos, como los flavonoides, actúan como protectores frente a la radiación ultravioleta (Jiménez, 2021).

Las plantas representan una de las principales fuentes de metabolitos secundarios utilizados por la humanidad, debido a sus propiedades medicinales y curativas frente a diversas enfermedades (Morón, 2010). Los compuestos activos de las plantas medicinales se han empleado para estimular el sistema inmune y para mejorar la salud. Un ejemplo es, *Moringa oleífera*, un árbol originario de los Himalayas actualmente distribuido en todo el mundo, cuyas hojas se han utilizado en tratamiento de enfermedades infecciosas, trastornos gastrointestinales y problemas vasculares (Razis et al., 2014).

El interés por las propiedades bioactivas de los metabolitos secundarios de las plantas continúa creciendo, especialmente en relación con su uso preventivo frente a diversas enfermedades. Para este propósito, es necesario comprender la estructura de estos compuestos y sus efectos biológicos en el ser humano, lo que permitirá un uso más eficaz

y seguro (Durmic & Blache, 2012). Por ejemplo, los antioxidantes presentes en las frutas, verduras y plantas medicinales, protegen a las células del estrés oxidativo contribuyendo a la prevención de enfermedades. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud recomienda una ingesta diaria de al menos 400 g de frutas y verduras como medida para prevenir enfermedades crónicas (Aguilera et al., 2016).

Los metabolitos secundarios, a diferencia de los metabolitos primarios, están distribuidos de manera limitada en el reino vegetal, ya que se producen en pequeñas cantidades y de forma específica según el género, la familia o la especie de la planta. Algunos compuestos importantes, como los terpenos, constituyen un grupo con más de 40,000 moléculas que desempeñan un papel crucial en la supervivencia de las plantas (Pérez-Urria & Ávalos, 2009). Los terpenos, insolubles en agua, se forman a partir de la unión de unidades de isopreno y poseen propiedades farmacéuticas, como efectos anticarcinogénicos, antiulcerosos, antimaláricos y antimicrobianos (López-Carreras et al., 2012). Por otro lado, los glicósidos, formados por la condensación entre una molécula de azúcar y otra con un grupo hidroxilo mediante un enlace glucosídico, también son relevantes. Estos compuestos presentan propiedades antimicrobianas, fungicidas, insecticidas, anticancerígenas, antiinflamatorias y alelopáticas (Augustin et al., 2011).

EL MAL DE CHAGAS: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

La enfermedad de Chagas, también conocida como tripanosomiasis americana es causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* (Calvo, 2016). Este parásito se transmite al ser humano a través de insectos hematófagos, en particular el *Panstrongylus megistus* un chinche proveniente de América del Sur (Salazar et al., 2016). Esta enfermedad fue descubierta por Carlos Chagas hace más de 100 años, y ha sido una enfermedad tropical desatendida en la actualidad, se estima que afecta a aproximadamente 1,9 millones de

personas solo en Brasil y provoca cerca de 15 millones de muertes anuales a nivel mundial (Santos Jr et al., 2013).

La enfermedad de Chagas (ECh) ha estado presente en el continente americano por más de 9.000 años, a través de análisis de restos de momias humanas procedentes de zonas costeras y valles del norte de Chile y el sur de Perú, se detectó la presencia del parásito *Trypanosoma cruzi* utilizando técnicas de PCR (Apt & Zulantay, 2011). Estos restos pertenecen a grupos culturales que habitaron la región desde el 7.000 A.C. hasta el 1.500 D.C., coincidiendo con la llegada de los españoles, y forman parte de los primeros asentamientos humanos en América, como la cultura Chinchorro (Aufderheide et al., 2004). Aunque la ECh es una enfermedad parasitaria de origen antiguo, su tratamiento es de aplicación relativamente reciente (López-Gijón, 2024).

En el caso de Ecuador, esta enfermedad es considerada endémica del país, principalmente en las provincias de Loja, Manabí y Guayas (Lozano Robles, 2024). El principal vector autóctono transmisor de la enfermedad es *Rhodnius ecuadoriensis* (Quispilema et al., 2023), aunque también se estudia a *T. dimidiata*, para identificar el surgimiento de nuevos linajes silvestres de *T. cruzi* para patógenos humanos. De hecho, tres, de las cuatro regiones geográficas del país, tienen características eco epidemiológicas que facilitan la distribución de diversas especies de vectores, así como el desarrollo de ciclos domésticos y silvestres del parásito (Quispilema et al., 2023). En provincias amazónicas las apariciones de estas infecciones parasitarias son constantes, así mismo se registran casos avanzados y alta mortalidad que requiere hospitalización en estas zonas (Ortiz, 2021). En zonas como Loja y el Oro, se evidencia factores subyacentes como el tipo de viviendas precarias y dificultades para acceder a servicios adecuados de salud (Gonzales, 2024). También el factor del clima es algo importante para el crecimiento del triatoma, mientras más elevada sea la temperatura, pueden tener una eclosión del 100% si se mantiene en temperatura

de 20°C a 29°C (Gomez Núñez, 1964). Según un informe de Cambio Climático, Salud y Enfermedades Tropicales en Quito 2014, se encuentra una prevalencia de seropositividad de *T. cruzi* en parroquias de Pacto, Nanegalito, Nanegal y Guales con un porcentaje de 6.83% (MSP, 2021), en la parroquia de Puyo es la más vulnerable para para la enfermedad del Chagas por mayor tasa de exposición, mayor presencia de ventores infectados y una prevalencia de enfermedad en menores de 14 años y adultos mayores (Benavides, 2011).

Según el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, así como la OMS y la OPS, la enfermedad de Chagas no está ligada a un nivel socioeconómico específico, aunque se observa una mayor prevalencia en las poblaciones de clase baja y media (Ordóñez Delgado, 2025). Los datos recopilados por el Subsistema de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública entre 2013 y 2019 revelan que en Ecuador se han identificado 17 especies de triatomos como vectores, distribuyéndose 8 especies en la región litoral, 10 en la sierra y otras 10 en la Amazonía (Carrillo Benitez et al., 2024).

CICLO DEL *TRIPANOSOMA*

El *Trypanosoma cruzi* se transmite a través de la defecación de su vector natural, los triatomos (chinchas). El ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi* inicia cuando el insecto vector, conocido como triatoma o “chinche besucona”, se alimenta de sangre y defeca cerca del sitio de la mordedura, liberando tripomastigotes metacíclicos. Estos penetran en el organismo humano o de un huésped vertebrado a través de la herida o mucosas, donde invaden las células y se transforman en amastigotes (Murcia et al., 2013). Dentro de las células, los amastigotes se multiplican por fisión binaria hasta romperlas, liberando nuevos tripomastigotes que ingresan al torrente sanguíneo y pueden infectar otros tejidos. Cuando el triatoma vuelve a alimentarse de un huésped infectado, ingiere los tripomastigotes circulantes, los cuales en su intestino medio se transforman en epimastigotes, se multiplican

y posteriormente se convierten en tripomastigotes metacíclicos en el intestino posterior, completando así el ciclo biológico del parásito. Otras formas de infectarse pueden ser por transfusión de sangre, trasplante de órganos y de una madre infectada al feto (Figura 1) (Brener, 1973).

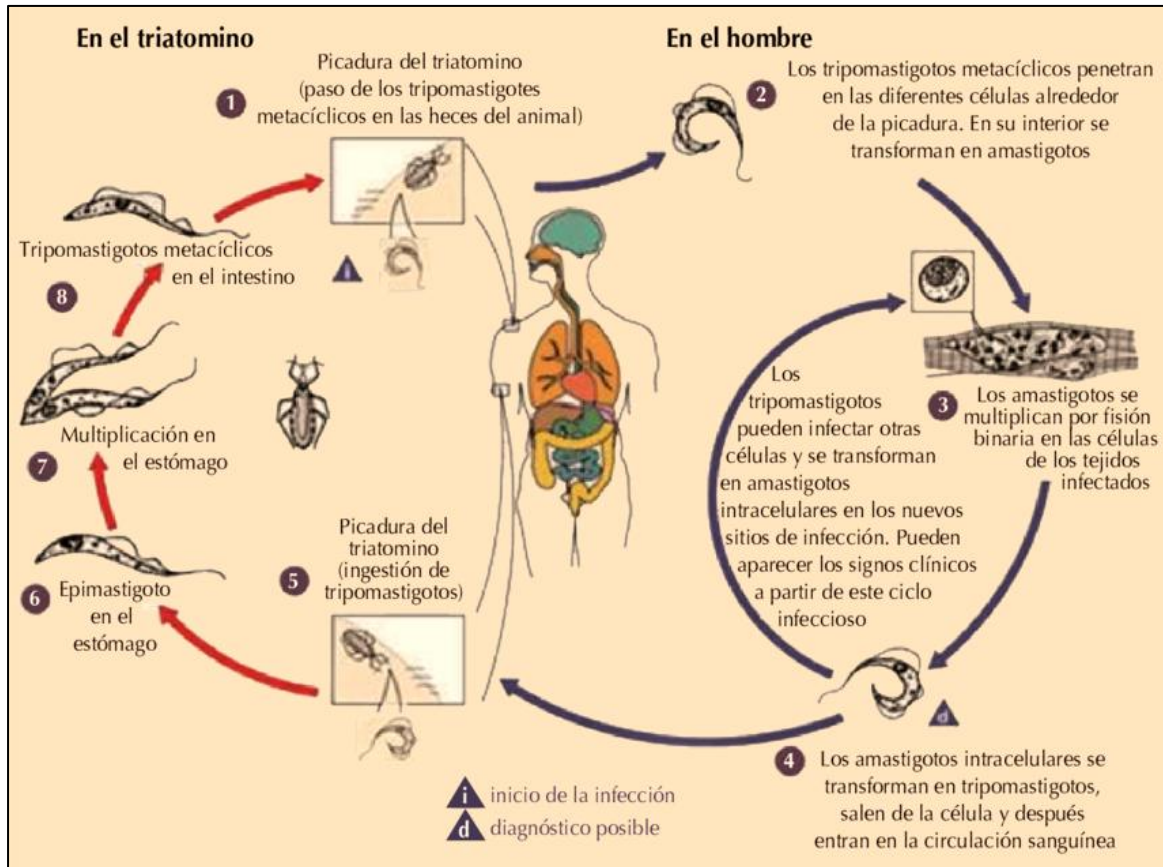


Figura 1. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*
Modificado de: CDC, (2024).

TRATAMIENTOS CONVENCIONALES PARA EL MAL DE CHAGAS Y SUS LIMITACIONES

El tratamiento del mal de Chagas comenzó en las décadas de los 70 y 80, con el uso de Nifurtimox (NF) y Benznidazol (BNZ) (Dias, 2005). Para que un fármaco sea eficaz contra esta enfermedad, debe atacar las formas amastigotas del *T. cruzi*, que son las responsables de la reproducción celular en mamíferos (Steverding & Tyler, 2005). La fase amastigota del parásito es crucial por ser la fase más aguda o la etapa más temprana y eficaz para

eliminarla, el motivo es que se replica dentro de la célula, diseminando la infección en todo el cuerpo, por lo tanto, erradicar la enfermedad en esta fase es crucial (Gabriela Peña, 2022). Las formas epimastigotas y tripomastigotas, que se originan a partir de las amastigotas, son menos relevantes en la respuesta a los medicamentos (Andrade & Andrade, 1980).

Sabiendo que es una enfermedad que carece de vacuna y de una forma eficaz para el control crónico de la enfermedad, el Chagas es casi 100% curable si se lo trata a tiempo con los medicamentos Beznidazol y Nifurtimox (OMS, 2025). Este tratamiento se la administra por vía oral entre 60 a 90 días bajo supervisión médica, pero el tratamiento es más efectivo si la infección es reciente y se recomienda que sean adultos menores a 60 años con serología positiva para *T. cruzi* para evitar complicaciones cardíacas (Bern., et al 2007). En muchos casos, se ha recurrido al control químico como medida preventiva. Este se ha realizado mediante la fumigación de viviendas infestadas. Actualmente se destacan los insecticidas piretroides usados por programas para el control de dicha enfermedad (Mougabure Cueto & Lobbia, 2021). Sin embargo, el mal de Chagas representa un importante desafío para la salud pública en Latinoamérica, ya que su epidemiología es compleja debido a la cantidad de vectores, la variabilidad genética del parásito, la diversidad de reservorios, y los distintos ciclos y formas de transmisión (Guhl, 2009). Las estrategias preventivas y de control se han centrado principalmente en la disminución de la población de vectores.

Uno de los problemas actuales es la variación en la susceptibilidad de un individuo a un insecticida, esto depende de la variación en sus procesos químicos y fisiológicos al interactuar con el compuesto (Mougabure Cueto & Lobbia, 2021). En una población, los individuos presentan diferentes grados de susceptibilidad al tóxico; sin embargo, debido a las variaciones genéticas, algunos desarrollan resistencia a ciertos insecticidas, lo que resulta en un aumento de la proporción de individuos resistentes (Mougabure Cueto & Lobbia, 2021).

Este trabajo se enfocará en explorar los estudios existentes sobre los metabolitos secundarios en la enfermedad de Chagas, una afección tropical desatendida que aún no cuenta con tratamientos totalmente efectivos. La investigación tiene como objetivo proporcionar una visión comprensiva de los compuestos bioactivos que podrían tener un papel en el tratamiento o manejo de esta enfermedad, evaluando tanto su potencial terapéutico como sus mecanismos de acción. Al revisar y sintetizar la información actual sobre estos metabolitos, este estudio busca identificar vacíos en el conocimiento científico que puedan ser aprovechados como oportunidades para desarrollar investigaciones complementarias y explorar nuevas estrategias de tratamiento. Asimismo, este análisis puede contribuir a establecer una base de información que facilite la innovación en terapias alternativas, beneficiando a las poblaciones afectadas y ampliando las posibilidades de tratamiento en el ámbito de la medicina tropical.

OBJETIVO GENERAL

Este trabajo se enfocará en explorar los estudios existentes sobre los metabolitos secundarios en relación con la enfermedad de Chagas, una afección tropical desatendida que aún no cuenta con tratamientos totalmente efectivos. La investigación tiene como objetivo proporcionar una visión comprensiva de los compuestos bioactivos que podrían tener un papel en el tratamiento o manejo de esta enfermedad, evaluando tanto su potencial terapéutico como sus mecanismos de acción. Al revisar y sintetizar la información actual sobre estos metabolitos, este estudio busca identificar vacíos en el conocimiento científico que puedan ser aprovechados como oportunidades para desarrollar investigaciones complementarias y explorar nuevas estrategias de tratamiento. Asimismo, este análisis puede contribuir a establecer una base de información que facilite la innovación en terapias

alternativas, beneficiando a las poblaciones afectadas y ampliando las posibilidades de tratamiento en el ámbito de la medicina tropical.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la literatura científica sobre el uso de plantas en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, con el fin de identificar patrones en la exploración de especies, compuestos activos promisorios y ubicaciones geográficas de los estudios.
- Identificar los tópicos centrales del estudio de productos naturales y *T. cruzi*.
- Determinar las regiones geográficas donde se han concentrado las investigaciones sobre el uso de plantas en el tratamiento del Chagas.
- Identificar las familias y especies de plantas que han sido estudiadas en América del Sur por sus propiedades potencialmente eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.
- Analizar los compuestos activos derivados de plantas que han mostrado eficacia en estudios científicos para combatir la enfermedad de Chagas.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión exhaustiva bibliográfica utilizando la base de datos Scopus. La búsqueda se realizó el 9 de septiembre de 2024, se descartaron los datos 2024 porque el año no había concluido y se decidió reportar la información de años completos. Se excluyeron del análisis documentos clasificados como erratum, editoriales, cartas, encuestas pequeñas y conference paper. El enfoque estuvo dirigido al estudio del parásito *Trypanosoma cruzi* y los estudios basados en metabolitos secundarios de plantas empleados para su control. La búsqueda se llevó a cabo utilizando palabras clave como "aceae" (subfijo que se utiliza para familias en botánica), "metabolitos secundarios" y "*Trypanosoma cruzi*", obteniendo un total de 599 resultados relevantes correspondientes a artículos científicos publicados desde 1963 hasta la fecha de búsqueda sobre la enfermedad de Chagas (Tabla 1). Un análisis descriptivo sobre la producción científica, incluyendo la publicación por años y países, se realizó en Scopus con la herramienta Analyze results disponible en línea.

La información se exportó desde Scopus en formato CSV, posteriormente se organizaron los datos en una hoja de cálculo en Excel, para el análisis bibliométrico, se empleó el software VOSviewer (versión 1.6.7), (Van Eck & Waltman, 2010). Este programa está diseñado específicamente para la visualización de redes bibliométricas y es capaz de manejar un gran volumen de metadatos (Jiménez, 2021). Las redes bibliométricas generadas con VOSviewer permiten visualizar miles de nodos, lo que facilita el análisis de la información recopilada de manera clara y estructurada (Limaymanta, 2020). Utilizamos los parámetros estándar como sugiere el manual VOSviewer (Van Eck & Waltman, 2019). Este software aplica un algoritmo de maximización de modularidad que detectó cinco comunidades con alta cohesión interna. Estos clústeres representan grupos temáticos bien definidos que

emergen naturalmente del análisis de co-ocurrencia, en nuestro caso basado en palabras claves obtenidas de los artículos.

Además, de cada artículo identificamos qué especies de plantas fueron estudiadas y qué moléculas fueron reportadas. Por ende, se clasificaron los datos de la siguiente manera:

- Familia, género y especie de las plantas utilizadas.
- Parte de la planta empleada en los tratamientos.
- Principales compuestos químicos utilizados.
- Resultados obtenidos en los estudios.
- Origen geográfico de cada especie.

Tabla 1. Resumen de la literatura obtenida sobre metabolitos secundarios y *Trypanosoma cruzi*

Base de datos	Scopus
Palabras clave	*aceae, "metabolitos secundarios", " <i>Trypanosoma cruzi</i> "
Búsqueda por tema	Título artículo, Resumen y palabras clave
Tipo de documento	Artículo, Revisión, Libros
Año de publicación	1963-2023 presente
Idiomas	Todos
Documentos encontrados	599

CAPÍTULO III

RESULTADOS

El estudio más antiguo sobre la enfermedad de Chagas registrado en Scopus fue realizado en 1963, lo que constituye la primera evidencia científica de la enfermedad disponible en esa base de datos. Hasta el año 2023 vemos que los estudios se han incrementado hasta la actualidad, específicamente desde el 2003 (Figura 2). Se evidencia que del número de documentos relacionados con la enfermedad de Chagas ha variado a lo largo de los años.

En 2019 muchos de los países de América del Sur fueron afectados por la enfermedad de Chagas, es donde en la imagen se ve el pico más alto entre 50 a 60 documentos donde se evidencia más estudios realizados en el 2021. Por el contrario, en el 2023 la tendencia y el estudio bajo drásticamente, una explicación podría ser por enfermedad del COVID 19 en donde se enfocaron los estudios por buscar un tratamiento ante este problema de interés mundial que afecto a muchos países.

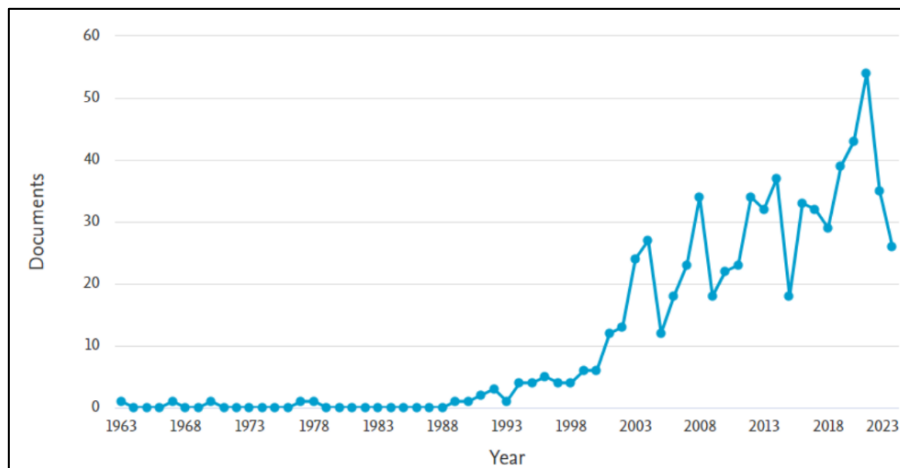


Figura 2. Número de documentos para el tratamiento de Chagas sobre metabolitos secundarios de plantas.

- **Regiones geográficas con mayores resultados**

De acuerdo con la información recopilada, Brasil lidera en estudios sobre la enfermedad de Chagas y las especies de plantas empleadas para su control. También destacan Alemania y Argentina con investigaciones orientadas al uso de especies de plantas para el tratamiento de dicha enfermedad (Figura 3).

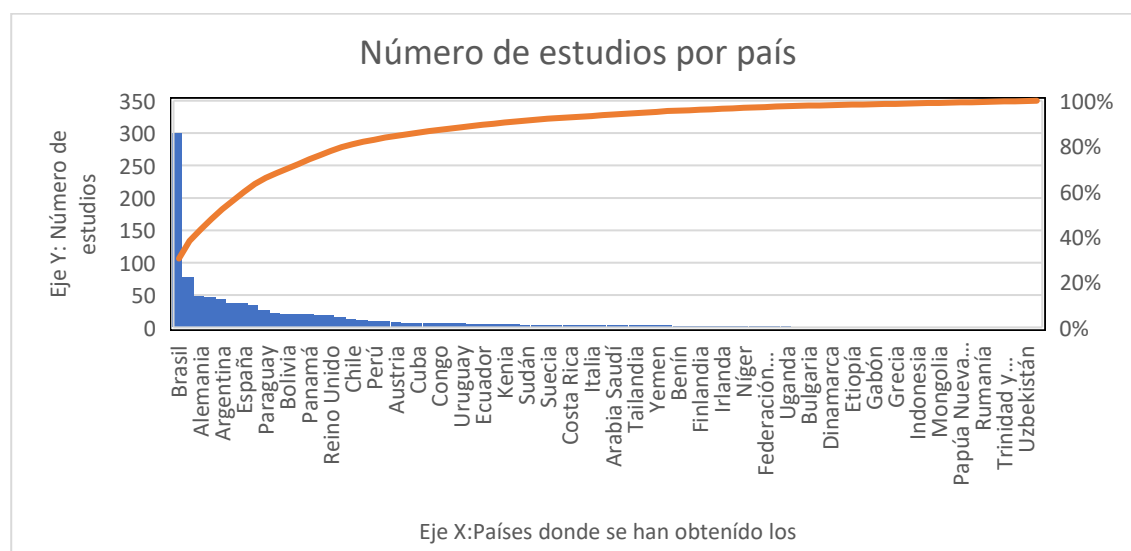


Figura 3. Países donde se ha estudiado la enfermedad de Chagas hasta 2023 según datos de Scopus.

En el eje horizontal (X), se representan diferentes países, ordenados en base al número de estudios, de mayor a menor. En el eje vertical (Y) se indica la cantidad de estudios teniendo una escala de un máximo de 350, la línea naranja muestra la acumulación porcentual de número de estudios (curva acumulada). En la Figura 3, los países con mayores resultados son latinoamericanos, la mayoría de los países tiene menos de 50 estudios.

La distribución sigue una relación de Pareto, donde un pequeño número de países contribuye con la mayor proporción de estudios, son numerosos los países con menor proporción de estudio, pero su contribución total es marginal. En el caso de Ecuador solo se registraron 5 estudios hasta el año 2023 (Figura 3), lo que resalta la necesidad de fortalecer la investigación nacional considerando la relevancia de esta en el país.

Áreas de estudio sobre la enfermedad de Chagas

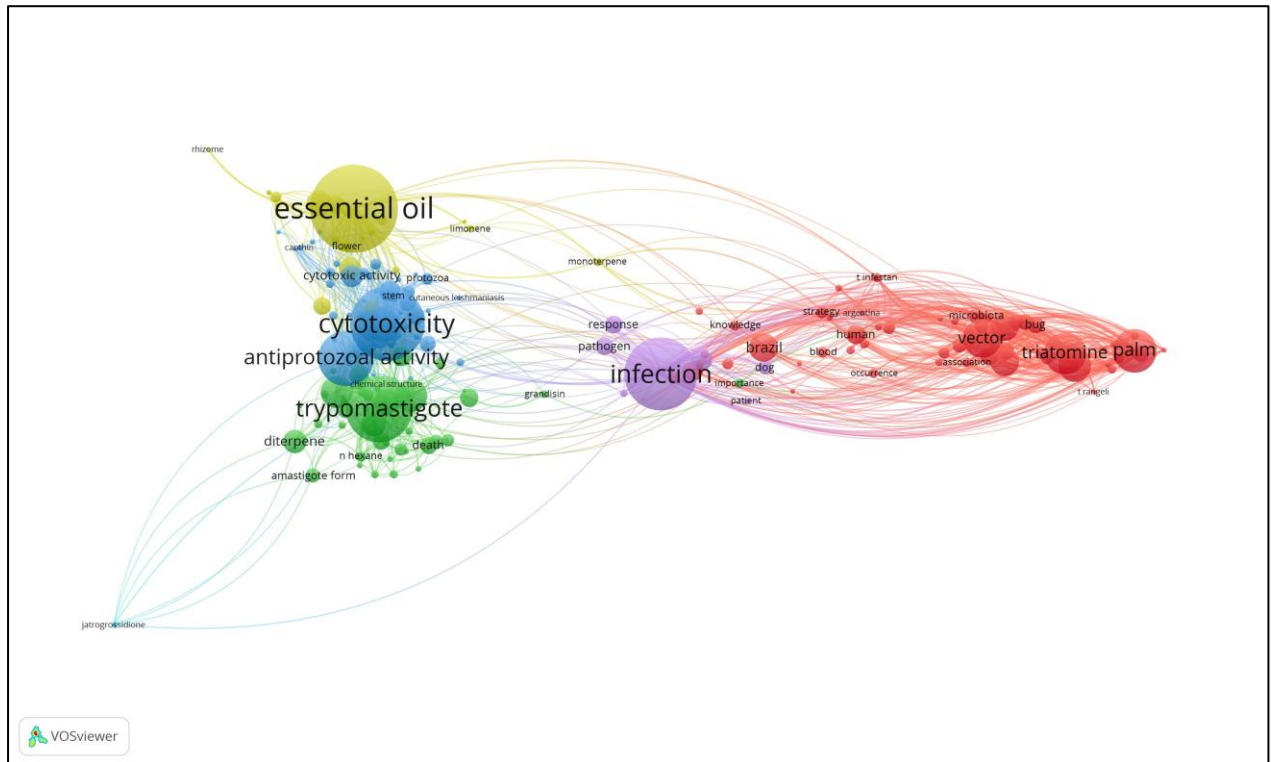


Figura 4. Redes de las áreas temáticas sobre el estudio de la enfermedad de Chagas en base de información obtenida en Scopus hasta 2023 obtenidas con VOS viewer.

El mapa presentado en la Figura 4, nos muestra las relaciones temáticas en el estudio de los metabolitos secundarios para la enfermedad de Chagas. Los colores representan clústeres temáticos, el tamaño de los nodos indica la frecuencia de aparición o importancia del término según los datos recopilados, y líneas reflejan relaciones entre términos.

- **Amarillo:** Términos como "essential oil" están asociados con componentes naturales, plantas, y compuestos químicos como "limonene".
- **Azul:** se encuentra la citotoxicidad de los aceites ante el parásito, y también está la actividad antiprotozoaria y posibles antídotos.

- **Verde:** Términos como "trypomastigote", "cytotoxicity" y "antiprotozoal activity" sugieren investigaciones relacionadas con actividad biológica o terapéutica contra protozoarios.
- **Morado:** Está centrado en "infection", relacionado con la respuesta del hospedador y patógenos. Los hospederos más afectados según la literatura encontrada son más que todo mamíferos como humanos y perros, en donde es más eficaz el crecimiento del *T. cruzi*.
- **Rojo:** Este clúster se centra en "triatomine palm", "vector" y "bug", indicando una conexión con enfermedades transmitidas por insectos, como la enfermedad de Chagas. Incluso podemos ver los países suramericanos como Brasil y Argentina en donde es más frecuente el parásito o el animal que lo transporta que es la chinche.

Por otro lado, las líneas de conexión quieren decir que estos términos están relacionados. Por ejemplo, hay conexiones entre "cytotoxicity" y "antiprotozoal activity", con lo cual podemos concluir que estas propiedades se estudian juntas en el contexto de terapias o tratamiento frente a la enfermedad.

Aunque los clústeres están diferenciados por color, hay interacciones (líneas cruzadas) entre ellos, mostrando que los temas no están completamente aislados. Por ejemplo: Hay conexiones entre "infección" (morado) y "trypomastigote" (verde), indicando investigaciones sobre infecciones parasitarias. Los compuestos químicos del clúster amarillo tienen relación con los estudios de citotoxicidad y actividad antiparasitaria (verde).

- **Familias de plantas**

En base a la literatura revisada, se identificaron las familias de plantas que han sido estudiadas en relación a la enfermedad de Chagas.

En el diagrama de pastel podemos observar en forma de fila de izquierda a derecha las familias de plantas más estudiadas. Está encabezada por las Asteraceae (29,33%) seguidas de Lauraceae (12,14%) y Myrtaceae (9,10%). Estas son las familias que han tenido una mayor eficacia con respecto al parásito *T. cruzi*.

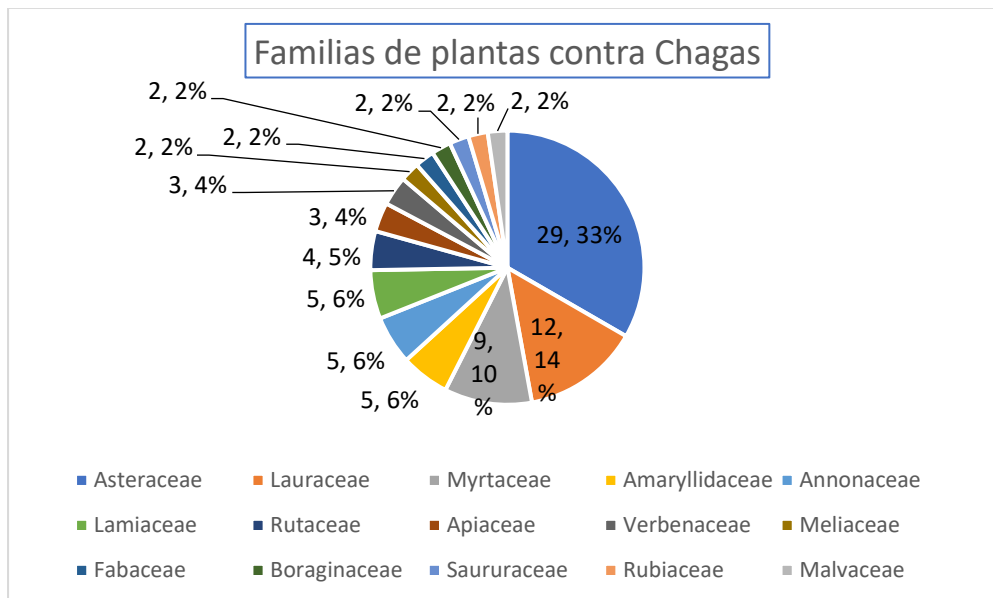


Figura 5. Familias de plantas más estudiadas para el control de Chagas

- Especies de plantas

En cuanto a especies, en el eje Y de la figura 6, tenemos el número de apariciones de las especies de plantas más utilizadas. En el eje de las X tenemos el nombre de las especies más frecuentes obtenidas en la revisión bibliográfica. Por lo cual las más utilizadas son *Nectandra-oppitifolia* (Lauraceae) y *Porcelia-macrocarpa-* (Annonaceae).

Cabe recalcar que estos datos no significan que sean las especies de plantas más eficaces ante el parásito *T. cruzi* causante de la enfermedad de Chagas, ya que estas plantas fueron la materia prima para obtener los metabolitos secundarios para el control del parásito.

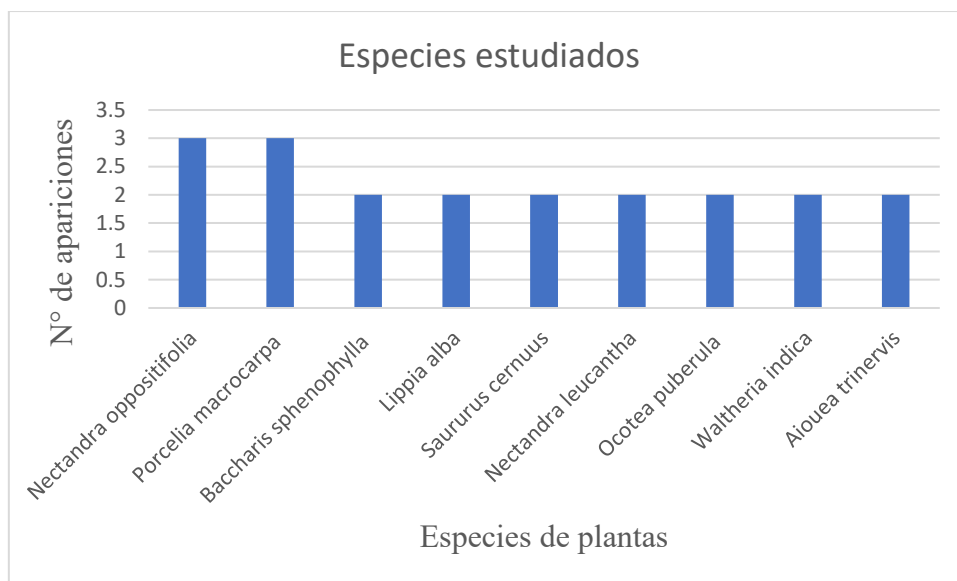


Figura 6. Especies de plantas más estudiadas para el control de Chagas

- **Metabolitos secundarios**

Después de realizar la revisión bibliográfica y desglosar la información de familia y género pudimos identificar diferentes metabolitos de plantas con actividad frente a *T. cruzi*. En su mayoría se utilizaron compuestos y extractos de plantas que se habían utilizado anteriormente para productos naturales y farmacéuticos. A continuación, tenemos un listado de los metabolitos secundarios que se evidenciaron en los artículos analizados.

1. Cumarinas, terpenos/esteroles y flavonoides
2. T-cadinol (Sesquiterpeno de *Casearia sylvestris*)
3. **Alcaloides identificados por GC-MS:**
 - Licoramina
 - Galantindol
 - 8-O-desmetilmaritidina

- 8-O-desmetilhomolicorina
 - Nerinina
 - Trisphaeridina
 - Desoxitazettina
 - Tazettamida
 - Hippeastidina (también llamada aulicina)
 - Tazzetina
 - Ismina
 - 3-epimacronina
4. MoFTI (Inhibidor de tripsina) – mostró lisis de tripomastigotes con CL50 de 43,5 $\mu\text{g/mL}$.
5. Heliantuberolida-8-O-tiglato (Análogo estructural del tiglato de 4,15-isotriplicolida).
6. **Extractos obtenidos de diferentes solventes:**
- Hexano
 - Éter de petróleo
 - Diclorometano
 - Acetato de etilo
 - Metanol
 - Agua bidestilada

7. Otros compuestos identificados en plantas:

- 3',4'-Dihidroxibonanzina
- Apigenina
- Ácido betulínico
- Bonanzina
- Deshidroleucodina
- Dihidroluteolina
- Dracunculina y bis-dracunculina
- Helenalina
- Nepetina
- Escoparol
- Escopoletina
- Estigmasterol
- Ácido (Z)-p-hidroxicinámico
- β -Sitosterol

Además, se reporta que los extractos fueron probados contra diferentes cepas del parásito, como *T. cruzi* (Talahuen C2C4), obteniendo valores de IC₅₀ de 69,03 $\mu\text{g/mL}$ y 88,75 $\mu\text{g/mL}$, considerados satisfactorios (Pérez-Triviño et al., 2017).

Se han identificado varios alcaloides, terpenos, flavonoides y esteroides con actividad contra el *Trypanosoma cruzi*. Al igual los compuestos MoFTI y T-cadinol parecen ser particularmente prometedores debido a su actividad específica. Podríamos decir que la

combinación de diferentes solventes en la extracción ha permitido obtener múltiples compuestos bioactivos.

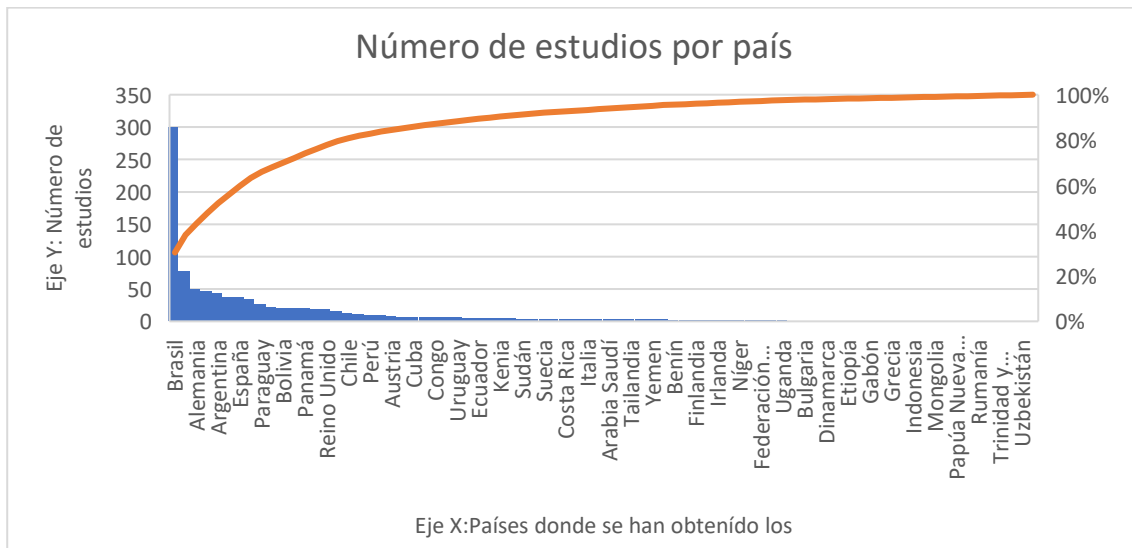


Figura 7. Distribución del número de estudios sobre la enfermedad de Chagas y plantas medicinales por país

El gráfico muestra una clara concentración de la producción científica en pocos países, con Brasil liderando ampliamente el número de estudios, seguido a distancia por Alemania, Argentina, España y México. La curva acumulada evidencia un patrón tipo Pareto, donde cerca del 20 % de los países generan la mayoría de las investigaciones. Este resultado refleja una desigual distribución del conocimiento y subraya la necesidad de fortalecer la capacidad investigativa en regiones con menor producción, promoviendo la cooperación internacional y el desarrollo de redes científicas más equitativas.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

Como hemos visualizado en este trabajo de revisión científica, en muchos países se han desarrollado diferentes tipos de estudios que abordan la enfermedad de Chagas. En el caso de Ecuador, diversas investigaciones publicadas en 2019 evidencian un aumento en la producción científica relacionada con la enfermedad de Chagas durante ese periodo. La enfermedad de Chagas (EC) está ampliamente presente en el país y el vector responsable se ha identificado en 18 de las 24 provincias, donde se han registrado al menos 13 especies de triatomíneos asociadas con la transmisión de la enfermedad (Salazar-Schettino et al., 2016). Según el sistema de vigilancia epidemiológica (SIVE) del Ministerio de Salud Pública de Ecuador, entre 2013 y 2019 se confirmaron 439 casos de EC, con una prevalencia mayor de la forma crónica frente a la aguda (75,4 % y 24,6 %, respectivamente). En el año 2020, se notificaron 113 casos adicionales, de los cuales el 89 % correspondió a la forma crónica y el 11 % a la aguda (Wong Vázquez et al., 2021).

El estudio de la enfermedad de Chagas ha experimentado variaciones significativas a lo largo del tiempo, reflejando el nivel de interés científico y la urgencia de abordar esta afección parasitaria. Los datos analizados muestran un incremento en las publicaciones académicas hasta el 2019, año en el que se evidenció un pico en la investigación debido al aumento de casos en varios países de América del Sur. Sin embargo, el 2023 reflejó una caída abrupta en el número de estudios, probablemente influenciada por la pandemia de COVID-19, que desplazó la atención de la comunidad científica hacia la búsqueda de soluciones para esta crisis sanitaria global.

En cuanto a los enfoques de investigación, el análisis temático de la literatura permitió identificar cinco clústeres principales de estudio, los cuales abarcan desde los componentes

naturales utilizados en el tratamiento de la enfermedad hasta la biología del vector y la infección en hospedadores mamíferos. Particularmente, el clúster relacionado con la actividad antiprotozoaria y citotoxicidad de los metabolitos secundarios ha sido de gran interés, ya que se ha explorado el uso de aceites esenciales y compuestos bioactivos con potencial terapéutico.

En el presente estudio encontramos que las familias de plantas más estudiadas para el tratamiento de Chagas son las Asteraceae, seguida por *Lauraceae* y *Myrtaceae*. Otras revisiones encontraron que se han realizado la mayor parte de estudios con plantas de las familias Asteraceae, Piperaceae y Annonaceae en Latinoamérica (Nekoei et al. 2022). Estas plantas han demostrado poseer metabolitos secundarios con propiedades antiparasitarias y citotóxicas, como flavonoides, terpenos y alcaloides, los cuales han sido evaluados en diversas cepas de *Trypanosoma cruzi*. No obstante, aunque algunas especies vegetales han mostrado actividad significativa contra el parásito, su eficacia clínica aún requiere mayor investigación. En este sentido, Nekoei et al. (2022) destacan que solo un número limitado de especies (menos del 15%) ha sido evaluado *in vivo*, en los estudios latinoamericanos recientes se observa una situación similar: la mayoría de las pruebas se limita a ensayos *in vitro*, sin avanzar hacia fases preclínicas o clínicas. En los dos casos, los metabolitos secundarios identificados (principalmente terpenos y alcaloides) son responsables de la actividad antiparasitaria. Por tanto, puede afirmarse que existe todavía un potencial no explorado en Latinoamérica siendo esta una región con alto potencial aún poco explorado en términos farmacológicos.

El análisis de las familias y géneros de plantas más estudiados para el tratamiento de la enfermedad de Chagas reveló que las Asteraceae continúan siendo una de las familias botánicas más representadas y repetitivas en ambos estudios con un número de apariciones similares según lo revisado. Esta tendencia coincide con los hallazgos de Nekoei et al.

(2022), quienes, en su revisión sistemática global, identificaron que en América Latina las familias Annonaceae, Asteraceae y Fabaceae concentran el mayor número de especies evaluadas con potencial antitrypanosomal. Dichas familias incluyen compuestos bioactivos como flavonoides, terpenos y alcaloides, reconocidos por su actividad antiparasitaria y citotóxica frente a *Trypanosoma cruzi*. Sin embargo, a pesar de que diversas especies vegetales han demostrado eficacia *in vitro*, su validación clínica continúa siendo limitada y requiere investigaciones adicionales que fortalezcan la evidencia sobre su uso terapéutico (Nekoei et al., 2022).

Adicionalmente, la revisión bibliográfica permitió identificar los metabolitos secundarios más prometedores en la lucha contra la enfermedad de Chagas. Dentro de estos, destacan los alcaloides (licoramina, galantindol, entre otros), flavonoides, cumarinas y esteroides, así como el compuesto MoFTI (inhibidor de tripsina) y el T-cadinol, los cuales han mostrado niveles considerables de actividad antiparasitaria. Además, la utilización de diferentes solventes en la extracción de estos compuestos ha permitido obtener una diversidad de sustancias bioactivas con potencial terapéutico.

Por otro lado, la distribución geográfica de los estudios sobre Chagas ha sido desigual, con Brasil liderando la investigación sobre la enfermedad debido a su alta incidencia y preocupación gubernamental por el control epidemiológico. En contraste, países como Ecuador presentan un bajo número de estudios, a pesar de que la enfermedad está presente en 18 de sus 24 provincias. La falta de investigaciones locales podría estar limitando el desarrollo de estrategias efectivas para la prevención y tratamiento de Chagas en estas regiones.

A pesar de los avances científicos en el estudio de la enfermedad y el descubrimiento de compuestos con actividad biológica contra *T. cruzi*, aún no existe una cura definitiva para

la erradicación del parásito. Los esfuerzos actuales han estado enfocados en el desarrollo de tratamientos alternativos y el control epidemiológico en zonas endémicas, especialmente en colaboración con países que enfrentan una alta carga de la enfermedad. Es fundamental que se continúe promoviendo la investigación sobre compuestos naturales y estrategias de control para mejorar la calidad de vida de las poblaciones afectadas y reducir la propagación de la enfermedad en el futuro.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

- El presente estudio sobre los metabolitos secundarios de plantas en el tratamiento de la enfermedad de Chagas proporciona una visión integral de la investigación realizada hasta la fecha. Se ha evidenciado que los compuestos bioactivos extraídos de diversas especies vegetales han demostrado una notable actividad contra *Trypanosoma cruzi*, el agente causal de la enfermedad. Entre los metabolitos más relevantes identificados se encuentran los alcaloides, terpenos, flavonoides y esteroides, los cuales han mostrado un potencial significativo en ensayos de laboratorio.
- El análisis de la distribución geográfica de los estudios ha revelado una concentración predominante en países de América del Sur, con Brasil liderando la investigación sobre esta patología. Sin embargo, se ha identificado una carencia de estudios en países como Ecuador, a pesar de la presencia endémica de la enfermedad en diversas provincias. Esto sugiere la necesidad de fortalecer la investigación y promoción de estrategias de control en estas regiones.
- A pesar del progreso alcanzado en la identificación de compuestos prometedores, aún no se ha encontrado una cura definitiva para la enfermedad de Chagas. Los tratamientos actuales continúan presentando limitaciones, como efectos adversos y baja eficacia en la fase crónica de la enfermedad. Por lo tanto, es crucial fomentar el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas basadas en productos naturales, así como realizar estudios clínicos que validen la eficacia y seguridad de los compuestos identificados.

- En conclusión, los metabolitos secundarios de plantas representan una vía prometedora para el desarrollo de tratamientos más efectivos contra la enfermedad de Chagas. Sin embargo, es imperativo continuar con la investigación científica para optimizar su aplicación y contribuir a la lucha contra esta enfermedad desatendida que afecta a millones de personas en América Latina.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilera, Y., Martin-Cabrejas, M. A., & González de Mejía, E. (2016). Phenolic compounds in fruits and beverages consumed as part of the Mediterranean diet: their role in prevention of chronic diseases. *Phytochemistry reviews*, 15(3), 405-423. <https://doi.org/10.1007/s11101-015-9443-z>
- Andrade, Z. A., & Andrade, S. G. (1980). A patologia da doença de Chagas experimental no cão. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 75, 77-95. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761980000200008>
- Apt, W., & Zulantay, I. (2011). Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Revista Médica de Chile*, 139(2), 247-257. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000200016>
- Aufderheide, A. C., Salo, W., Madden, M., Streitz, J., Buikstra, J., Guhl, F., Arriaza, B., Renier, C., Wittmers, Jr, L., Fornaciari, G., & Allison, M. (2004). A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(7), 2034-2039. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307312101>
- Augustin, J. M., Kuzina, V., Andersen, S. B., & Bak, S. (2011). Molecular activities, biosynthesis and evolution of triterpenoid saponins. *Phytochemistry*, 72(6), 435-457.
- Benavides P, Análisis de la influencia de factores sociales en el estado nutricional de escolares del noroccidente de Pichincha, en el marco de la estrategia de atención primaria en salud y escuelas promotoras de salud, Repositorio USFQ, 2011:3-36
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, Maguire JH, Acquatella H, Morillo C, Kirchhoff LV, Gilman RH, Reyes PA, Salvatella R, Moore AC. (2007). [Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review](#). JAMA.
- Brener, Z. (1973). Biology of *Trypanosoma cruzi*. *Annu Rev Microbiol* ;27,347-82. doi: 10.1146/annurev.mi.27.100173.002023. PMID: 4201691.
- Calvo, M. S. (2016). Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 72(616), 539-544. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=66599>
- Carrillo Benitez, E. Z., Bolivar Salomon, L. M., & Guevara Aguilar, C. A. (2024). *Análisis comparativo epidemiológico de la enfermedad de Chagas en Paraguay y Ecuador*. Universidad Santo Tomás.
- CDC. (2024). Importancia del laboratorio en el diagnóstico del Chagas. Obtenido de <https://www.cdc.gov/chagas/es/hcp/diagnosis-testing/pruebas-y-diagnostico-clinicos-para-la-enfermedad-de-chagas.html>

- Dias, J. C. P. (2005). Enfermedad de Chagas: epidemiología y control. *Enfermedades emergentes*, 7(1), 11-18.
- Durmic, Z., & Blache, D. (2012). Bioactive plants and plant products: Effects on animal function, health and welfare. *Animal feed science and technology*, 176(1-4), 150-162. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2012.07.018>
- Gamboa, B. J. (2023). *Sustancias bioactivas en plantas; utilidad medicinal*. Repositorio Institucional Universidad de La Laguna. <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/33700>
- Gomez Nunez JC. Mass rearing of rhodnius prolixus. (1964). *Bull World Health Organ*;31(4):565-7. PMID: 14272468; PMCID: PMC2555052.
- González-Patricio JL, et al. (2024). Knowledge, attitudes and practices regarding Chagas disease among youth in southern Ecuador. *Rural Remote Health*.
- Guhl, F. (2009). Enfermedad de Chagas: Realidad y perspectivas. *Revista Biomedica*, 20(3), 228-234. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v20i3.139>
- Hernández-Alvarado, J., Zaragoza-Bastida, A., López-Rodríguez, G., Peláez-Acero, A., Olmedo-Juárez, A., & Rivero-Pérez, N. (2018). Actividad antibacteriana y sobre nematodos gastrointestinales de metabolitos secundarios vegetales: enfoque en Medicina Veterinaria. *Abanico Veterinario*, 8(1), 14-27. <https://doi.org/10.21929/abavet2018.81.1>
- Jiménez, A. J. (2021). Impacto del mindfulness en el rendimiento académico de estudiantes universitarios: una revisión sistemática de literatura con VOSviewer. *Revista Educa UMCH*, 17(1). <https://doi.org/10.35756/educaumch.202117.151>
- Limaymanta, C. H. (2020). El mapeo científico con VOSviewer: un ejemplo con datos de WoS. *Otlet. Revista para profesionales de información*, 10. <https://www.revistaotlet.com/tips-cesar-limaymanta-mapeo-cientifico-con-vosviewer/>
- López-Carreras, N., Miguel, M., & Aleixandre, A. (2012). Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 32(3): 81-91. <http://hdl.handle.net/10261/101431>
- López-Gijón, R. (2024). *La salud y la enfermedad en las poblaciones del pasado a través de la paleoparasitología* (Doctoral dissertation, Universidad de Granada). <https://hdl.handle.net/10481/88593>
- Lozano Robles, A. I. (2024). *Factores asociados a las enfermedades tropicales en el Ecuador*. Tesis de grado, Universidad Católica de Cuenca. Repositorio Institucional de la Universidad Católica de Cuenca. <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/18468>
- Morón, F. J. (2010). ¿Son importantes las plantas medicinales en la actualidad? *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 15(2), 1-2. https://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962010000200001&script=sci_arttext

- Mougabure Cueto, G. A., & Lobbia, P. A. (2021). *Estado de la resistencia a insecticidas en Triatoma infestans de Argentina*. Informe técnico, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Repositorio Institucional CONICET. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/150066>
- Murcia, L., Carrilero, B., Saura, D., Iborra, M. A., & Segovia, M. (2013). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 31, 26-34. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(13\)70111-3](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70111-3)
- Narváez, F. A. (2022). *Factores determinantes de la salud (estructurales e intermedios) en la presencia del vector de la enfermedad de Chagas (triatomino) en las comunidades rurales: Naranjillo (Loja) y Maconta Bajo (Manabí) en el año 2014*. Tesis de grado, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. <https://repositorio.puce.edu.ec/items/1dd1d293-f20f-4ce7-9dc0-5b644cb8b5b3>
- Nekoei, S., Khamesipour, F., Habtemariam, S., de Souza, W., Mohammadi Pour, P., & Hosseini, S. R. (2022). The anti-Trypanosoma activities of medicinal plants: A systematic review of the literature. *Veterinary Medicine and Science*, 8(6), 2738-2772. <https://doi.org/10.1002/vms3.912>
- Ordóñez Delgado, K. L. (2025). *Estrategias para la promoción y prevención de la enfermedad de Chagas en la provincia de El Oro, Ecuador año 2024*. Master's thesis, Quito: Universidad de las Américas. <http://dspace.udla.edu.ec/handle/33000/17392>
- Organización Mundial de la Salud. (2025). Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
- Ortiz-Prado E, et al. Severe Chagas disease in Ecuador: a countrywide geodemographic epidemiological analysis from to (2021). *PLoS One*. 2023;18(5):e0271234.
- Pérez-Alonso, N., & Jiménez, E. (2011). Producción de metabolitos secundarios de plantas mediante el cultivo in vitro. *Biotecnología vegetal*, 11(4). <https://revista.ibp.co.cu/index.php/BV/article/view/255/837>
- Pérez-Treviño, K. C., Galaviz, L., Iracheta-Villarreal, J. M., Lucero-Velasco, E. A., & Molina-Garza, Z. J. (2017). Actividad contra *Trypanosoma cruzi* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) de extractos metanólicos de plantas de uso medicinal en México. *Revista de Biología Tropical*, 65(4), 1459-1469.
- Pérez-Urria, E., & Ávalos, A. (2009). *Metabolismo secundario de plantas*. <http://darwin.bio.ucm.es/revistas/index.php/reduca-biologia/issue/archive>
- Quispilema, E. M. Z., Galarza, B. H. C., Ordoñez, L. S., Montero, A. A. B., & Zamora, I. T. C. (2023). Aproximación teórica de la enfermedad de Chagas en Ecuador 2023. *Más Vida*, 5(4), 64-77. <https://doi.org/10.47606/ACVEN/MV0212>
- Razis, A. F., Ibrahim, M. D., & Kntayya, S. B. (2014). Health benefits of *Moringa oleifera*. *Asian pacific journal of cancer prevention*, 15(20), 8571-8576. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.20.8571>

- Salazar-Schettino, P. M., Bucio-Torres, M. I., Cabrera-Bravo, M., Alba-Alvarado, M. C., Castillo-Saldaña, D. R., Zenteno-Galindo, E. A., Rojo-Medina, J., Fernández-Santos, N. A., & Perera-Salazar, M. G. (2016). Enfermedad de Chagas en México. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 59(3), 6-16. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422016000300006
- Santos Jr, J. E. D., Viola, M. G., Lorosa, E. S., Machado, E. M. D. M., Ruas, A. L., & Corseuil, E. (2013). Evaluation of natural foci of *Panstrongylus megistus* in a forest fragment in Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 46(5), 575-583. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0149-2013>
- Secretaría del Ambiente del Distrito Metropolitano de Quito. (2014). Estudio de Vulnerabilidad al Cambio Climático. Quito: DMQ 2014; 15-40
- Steverding, D., & Tyler, K. M. (2005). Novel antitrypanosomal agents. *Expert opinion on investigational drugs*, 14(8), 939-955. <https://doi.org/10.1517/13543784.14.8.939>
- Van Eck, N., & Waltman, L. (2010). Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*, 84(2), 523-538. <https://doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3>
- Van Eck, N.J., & Waltman, L. (2019). VOSviewer software version 1.6.11, developed at Leiden University's Centre for Science and Technology Studies (CWTS). Disponible en <https://www.vosviewer.com/>.
- Vélez-Terranova, M., Campos Gaona, R. C., & Sánchez-Guerrero, H. (2014). Uso de metabolitos secundarios de las plantas para reducir la metanogénesis ruminal. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, 17(3), 489-499. <https://www.redalyc.org/pdf/939/93935728004.pdf>
- Wong Vázquez, L., Acosta Mayorga, C. G., Blacio Villa, C. O., & Pérez Naranjo, F. D. R. (2021). Estrategias para la detección precoz y vigilancia entomológica del mal de Chagas en Ecuador: entre el olvido y la reemergencia. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*. *Boletín de Malariología y Salud*. 452-460. <https://www.revistaotlet.com/tips-cesar-limaymanta-mapeo-cientifico-con-vosviewer/>
- Peña-Callejas, G., González, J., Jiménez-Cortés, J. G., Fuentes-Vicente, J. A. D., Salazar-Schettino, P. M., Bucio-Torres, M. I., ... & Flores-Villegas, A. L. (2022). Enfermedad de Chagas: biología y transmisión de *Trypanosoma cruzi*. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 25.