



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NUEVAS FORMULACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIOSIS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2021

Autor: Sagrario Ortega Melero

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez y María Isabel González Álvarez

CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE (COIR)

Estimado/a tutor/a:

Tras revisar su solicitud de evaluación de TFG/TFM:

- Nombre del Tutor/a: Dña. Marta González Álvarez
- Nombre del estudiante: Sagrario Ortega
- Título de la actividad: “**Nuevas formulaciones para el tratamiento de la leishmaniosis**”
- Tipo de solicitud: TFG
- Tipo de actividad: Revisión bibliográfica

Le comunicamos que la evaluación de la misma es **CONFORME**. Se la ha asignado el Código de Investigación Responsable (COIR): **TFG.AUT.DI.MGA.06.20**

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	pág.4
2. ANTECEDENTES.....	pág.5-19
2.1. Agente causal.....	pág.5
2.2. Epidemiología.....	pág.5-6
2.3. Ciclo biológico.....	pág.6-8
2.4. Clínica y sintomatología.....	pág.8-10
2.5. Diagnóstico y tratamiento.....	pág.11-17
2.6. Profilaxis frente a la leishmaniosis.....	pág.17-18
2.7. Coinfección con VIH.....	pág.18-19
3. OBJETIVOS.....	pág.19
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	pág.19-21
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	pág.22-33
5.1. Estrategias para el tratamiento de la leishmaniosis.....	pág.22-32
6. CONCLUSIONES.....	pág.34
7. BIBLIOGRAFÍA.....	pág.35-39

1. RESUMEN

La leishmaniosis engloba un complejo de enfermedades originadas por parásitos protozoos intracelulares del género *Leishmania*, cuya transmisión se lleva a cabo mediante la picadura de las hembras infectadas de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*, más comúnmente conocida como mosca de la arena.

Esta enfermedad constituye una zoonosis endémica a lo largo de mundo, y a día de hoy continúa siendo un grave problema de salud ciertamente olvidado, ya que los recursos destinados tanto a su investigación como al tratamiento son bastantes pobres.

Se pueden diferenciar cuatro formas principales de leishmaniosis: visceral, cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. La presencia tanto de distintas especies de *Leishmania* como de las diversas manifestaciones clínicas que pueden tener lugar conlleva una complicación de la terapéutica.

Aunque se disponen de varios medicamentos antileishmania en el mercado, estos presentan serias limitaciones como son su alto nivel de toxicidad y su baja efectividad, así como la aparición de resistencias parasitarias.

Frente a este problema, se están desarrollando nuevas formulaciones basadas en nanosistemas cuyos resultados sugieren ser una vía prometedora para la mejora del tratamiento frente a la leishmaniosis en un futuro. En el presente trabajo se llevará a cabo una revisión mediante la que se intentará abordar las nuevas formulaciones existentes o en vía de desarrollo, junto con sus posibilidades para el tratamiento contra la leishmaniosis; así como la intención de reportar las dificultades y deficiencias ante las que nos encontramos respecto a la lucha frente a dicha enfermedad.

2. ANTECEDENTES

2.1. AGENTE CAUSAL

La leishmaniosis o leishmaniasis engloba a un conjunto de enfermedades producidas por parásitos protozoos intracelulares obligados del género *Leishmania*, cuya transmisión es llevada a cabo a través de la picadura de las hembras infectadas de los géneros *Phlebotomus* (en el Viejo Mundo: África, Este de Asia, Mediterráneo e India) y *Lutzomyia* (en el Nuevo Mundo: América Central y del Sur), comúnmente conocida como mosca de la arena.

La infección humana es provocada debido a unas 21 de las 30 especies que infectan mamíferos, en las que se encuentran incluidas el complejo *L. donovani* con 3 especies (*L. donovani*, *L. infantum*, y *L. chagasi*); el conjunto *L. mexicana* con 3 especies principales (*L. mexicana*, *L. amazonensis*, y *L. venezuelensis*); *L. tropica*; *L. major*; *L. aethiopica*; y el subgénero *Viannia* con 4 especies principales (*L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guayanensis*, *L. (V.) panamensis* y *L. (V.) peruviana*). Las distintas especies son indistinguibles a nivel morfológico, pero pueden diferenciarse mediante métodos moleculares, análisis isoenzimático, y por anticuerpos monoclonales. [1]

La clasificación de la enfermedad si bien es compleja, se puede llevar a cabo atendiendo a las manifestaciones clínicas, siendo posible diferenciar como las principales formas: Leishmaniasis visceral, Leishmaniasis cutánea, Leishmaniasis mucocutánea, y Leishmaniasis cutánea difusa.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología depende de las diversas especies de flebótomos, así como de sus características parasitarias; también depende de las particularidades ecológicas locales de las zonas de transmisión, de la exposición y de los comportamientos adoptados por la población humana frente al parásito. Cabe mencionar que se han identificado más de 90 especies parasitarias

transmisoras de Leishmania, y en torno a 70 especies animales, incluyendo al ser humano, como reservorios naturales de parásitos de dicha enfermedad. [2]

La leishmaniosis se halla en parte de unos 88 países, donde aproximadamente viven en torno a 350 millones de personas. Los hábitats en los que se encuentra la enfermedad van desde las selvas tropicales de América Central y del Sur hasta los desiertos de Asia Occidental. La encontramos principalmente en México, América Central y América del Sur, desde Texas hasta el Norte argentino (excluyendo Uruguay y Chile), el Sur de Europa, Asia (exceptuando sudeste asiático), Oriente Medio y África (en particular el este y norte). [1]

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estiman entre 700000 y 1 millón de nuevos casos al año. Como principales factores de riesgo destacan el cambio climático, pues los cambios de temperatura, precipitaciones y humedad conllevan consecuencias importantes en los vectores y reservorios alterando su distribución, supervivencia, y tamaño de población; la movilidad de la población a áreas donde ya existen ciclos de transmisión, y las condiciones socioeconómicas, ya que la pobreza, la malnutrición y las insuficiencias de saneamiento de sus hogares influyen promoviendo el desarrollo de lugares para cría y reposo de los flebótomos, y con ello aumentando su acceso a la población humana. [2]

2.3. CICLO BIOLÓGICO

La leishmaniosis se trasfiere a través de la picadura de hembras infectadas pertenecientes a los géneros *Phlebotomus* o *Lutzomyia*. Éstas inyectan el estadio infeccioso, los promastigotes, que son la forma flagelada, desde su probóscide (cavidad bucal del vector) durante la absorción de sangre. Los promastigotes que llegan a la herida de punción son fagocitados por los macrófagos y otros tipos de células fagocíticas mononucleares. Los promastigotes se transforman dentro de estas células en la fase tisular del parásito conocidas como amastigotes, forma no flagelada, que se multiplican

por división simple y proceden a infectar otras células fagocíticas mononucleares en el hospedador.

El parásito, el huésped y otras variables influyen en que la infección sea sintomática y en que se produzca un tipo u otro de leishmaniosis. Los flebótomos se infectan al ingerir células infecciosas durante la absorción de sangre. En su interior, el parásito continúa su evolución durante 4-25 días, tiempo tras el cual los amastigotes se transforman en promastigotes, se desarrollan en el intestino, y migran a la probóscide. Estos promastigotes serán devueltos a través de la picadura al hospedador, provocando la propagación de la enfermedad. (ver figura 1) [1]

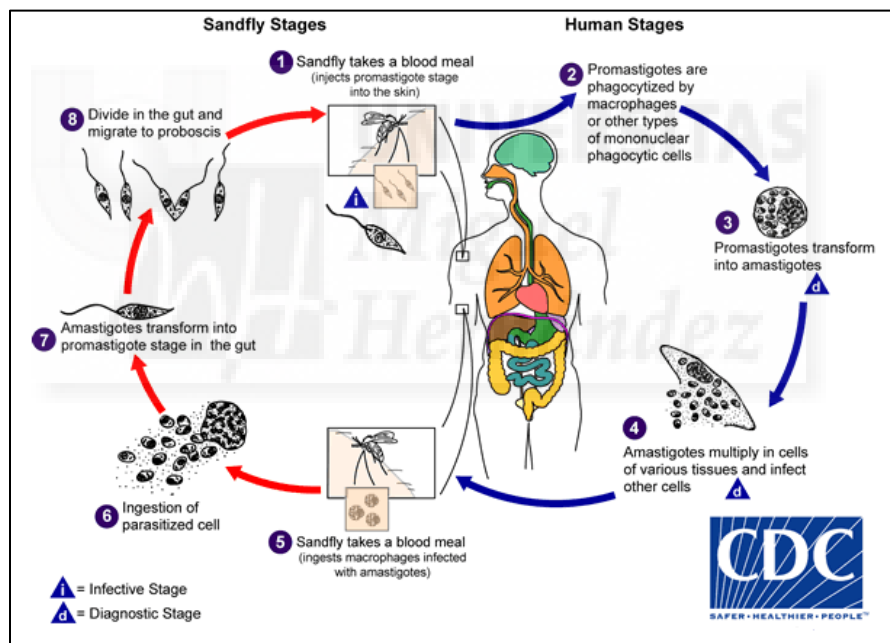


Figura 1. Ciclo biológico [Diagrama obtenido del CDC: Center for Disease Control and Prevention]

Esta enfermedad está calificada mayoritariamente como una zoonótica debido al requerimiento de un reservorio animal para cumplir el ciclo biológico. El ser humano es considerado como hospedador accidental, siendo los hospedadores habituales mamíferos como roedores, zorros, lobos, y perros en el Viejo Mundo, mientras que en el Nuevo Mundo encontramos perezosos, osos

hormigueros, zarigüeyas y roedores. Cabe mencionar que los perros son animales gravemente afectados por esta enfermedad.

Respecto a los vectores (*Phlebotomus* y *Lutzomyia*) suelen ser especies con patrones de alimentación nocturna.

2.4. CLÍNICA Y SINTOMATOLOGÍA

Es posible distinguir 4 tipos principales de leishmaniosis:

- **Leishmaniosis cutánea (LC):** se trata de la forma más común. Esta cursa con lesiones en la piel en forma de llagas, que pueden cambiar su forma y tamaño, y llegar a ulcerarse en el centro con el borde sobreelevado, bien definido e hiperpigmentado. Pueden ser dolorosas o cursar sin dolor. Y, aunque generalmente se curan por sí mismas tras un tiempo, puede darse una sobreinfección bacteriana. Un ejemplo dentro de este tipo es lo que se conoce como úlcera de Bagdad o botón de Oriente. (ver figura 2)



Figura 2. Niño de Kabul en espera de tratamiento para la LC. [Fotografía obtenida de la web oficial de la OMS y tomada por C.Black]

- **Leishmaniosis mucocutánea (LMC):** cursa con úlceras en la piel en un primer estadio, que más tarde se extienden y provocan una destrucción progresiva de los tejidos cutáneos, es especial en la zona de nariz (tabique nasal) y boca (labios y paladar), aunque puede extenderse hasta la faringe y laringe si no es tratada. Esta variedad de leishmaniosis nunca cura de forma espontánea. [3] (ver figura 3)



Figura 3. Leishmaniosis mucocutánea tardía. [Fotografía tomada de Burstein Z, Guillén A. Galería fotográfica Leishmaniasis cutánea y mucocutánea en el Perú] [4]

- **Leishmaniosis cutánea difusa (LCD):** causa lesiones cutáneas de forma diseminadas y crónicas, que presentan engrosamiento cutáneo en forma de placas. Las lesiones presentan similitud a las causadas por la lepra.
- **Leishmaniosis visceral (LV):** constituye la forma más seria ya que, si no se trata adecuadamente y a tiempo, puede llegar a ser mortal en más del 90% de los casos. Mayormente, los niños menores a cinco años son los más perjudicados. Los síntomas más frecuentes con los que cursa este tipo de leishmaniosis son: fiebre, pérdida de peso, anemia grave, esplenomegalia y también puede producirse hepatomegalia (ver figura 4). Asimismo, puede darse inflamación de los ganglios, produciéndose edema de los miembros inferiores. Una de sus formas más destacadas es la conocida como **Kala-azar**, que es el termino empleado para los casos más avanzados y graves de LV, y que puede dar lugar al desarrollo de leishmaniosis dérmica post kala-azar. [1],[5]



Figura 4. Leishmaniosis visceral con presencia de esplenomegalia y hepatomegalia [Fotografía obtenida de PAHO: Pan American Health Organization; créditos a: Costa, JML, CPq GM-Fiocruz, Brasil]

- **Leishmaniosis dérmica post-kala-azar (LDPK):** se trata de una complicación de la LV que se presenta como una erupción macular, papular o nodular en distintas zonas del cuerpo como el rostro, tronco y brazos. Su aparición puede variar desde unos seis meses a un año, e incluso tardar algunos años más, tras la curación aparente del Kala-azar, aunque en algunas ocasiones también puede aparecer antes. [6] (ver figura 5)



*Figura 5. Paciente con PKDL.
[Fotografía obtenida de la
web oficial de la OMS]*

Como hemos observado, el espectro clínico de la leishmaniosis engloba desde la aparición de úlceras cutáneas auto resolutivas hasta a una enfermedad mucocutánea invasiva y mutilante, que puede desencadenar en una infección sistémica letal. Se pueden asociar diversas presentaciones clínicas y consecuencias dependiendo de la especie, por ello la identificación de la especie puede ser de gran ayuda ante la decisión del manejo clínico, viendo el tratamiento más adecuado, por ejemplo.

La sintomatología general va desde simples alteraciones gastrointestinales como por ejemplo vómitos, diarrea, pérdida de apetito y de peso, pasando por fatiga y debilidad, fiebre, llagas en la piel y úlceras, piel escamosa y oscurecida, hasta dificultad para deglutir y respirar, hemorragias, y destrucción de diferentes mucosas.

2.5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Para el diagnóstico de la leishmaniosis se pueden llevar a cabo diversos métodos de laboratorio con los que se detectará el parásito e identificará la especie.

Se puede diagnosticar mediante la detección de parásitos en muestras recogidas de tejidos o de la médula ósea, a través de un examen microscópico de luz de portaobjetos, métodos moleculares y técnicas de cultivo especializadas. La especie puede ser identificada con métodos moleculares y técnicas bioquímicas (como el análisis de isoenzimas de parásitos cultivados).

De forma más concreta, para el diagnóstico de la leishmaniosis visceral, se suelen realizar frotis de punción esplénica o de médula ósea, biopsias, intradermorreacción de Montenegro que consiste en una reacción de hipersensibilidad retardada, y mediante la realización de cultivos en medio de Novy-McNeal-Nicolle (NNN) y en medio de Schneider, que tras unos 8 días de incubación a temperatura ambiente (20-30°) se revisarán y se observarán los promastigotes. También se llevan a cabo métodos serológicos con los que se pueden: analizar anticuerpos contra el antígeno de superficie recombinante K39, realizar el test de Aglutinación Directa de antígeno liofilizable (DAT), o el antígeno en orina para *Leishmania* (KATEX); y métodos moleculares (PCR-*Leishmania*).

Por otro lado, para diagnosticar una leishmaniosis cutánea, las técnicas empleadas generalmente son las mismas que para el diagnóstico de una LV, salvo por el tipo de frotis, que en este caso será directo, coloreados con Giemsa o Wright.

En cuanto al tratamiento, este viene determinado en parte por factores del huésped y del parásito, ya que su efectividad varía en función de la especie de *Leishmania* a tratar, así como de la zona geográfica donde nos encontremos; también hay que considerar el tipo de población, pues niños pequeños, mujeres

embarazadas / lactantes, ancianos y personas inmunodeprimidas pueden requerir distintos medicamentos y dosificación.

Los tratamientos farmacológicos conocidos y empleados por el momento son:

- **Antimoniales pentavalentes/Sb^v**: presentan acción leishmanicida. Están indicados para el tratamiento, en primera línea, de todos los tipos de leishmaniosis, sobre todo LV (kala azar), LC (botón de Oriente) y LMC. Su modo de administración es por vía intramuscular. Estos compuestos presentan contraindicaciones en un bajo porcentaje de los casos, destacando hipersensibilidad, insuficiencia renal, hepática o cardíaca. Se ha observado una significativa disminución de eficacia a lo largo del tiempo debido a la aparición de resistencias. Actualmente, hay dos compuestos comercializados: el **Glucantime®** (Meglumina antimoniato) y el **Pentostam®** (Estibogluconato sódico).

Se ha evaluado el posible efecto sinérgico del Pentostam con alopurinol [7], de forma intra-lesional para el tratamiento de la LC. Los resultados indican que esta combinación sería capaz de reducir el tiempo de curación de las lesiones sin aumento evidente de la toxicidad.

- **Isetionato de Pentamidina**: agente anti leishmaniosis y anti tripanosomiasis; interfiere en el metabolismo nuclear mediante inhibición de la síntesis de ARN, ADN, y en la síntesis proteica. Está indicado para el tratamiento de leishmaniosis visceral y cutánea. Se administra por vía intramuscular e intravenosa. Presentan efectos adversos como hipersensibilidad, taquicardia, bradicardia y alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia e hipocalcemia, trastorno del sentido del gusto, náuseas...También se ha observado Diabetes Mellitus como efecto secundario. Con respecto a los antimoniales presenta menos eficacia.

- **Anfotericina B (AmB):** para el tratamiento de leishmaniosis encontramos **Anfotericina B deoxicolato** y **Anfotericina B liposomal (AmBisome®)**. Se trata de un compuesto que puede actuar como antimicótico, fungicida o fungistático dependiendo de la dosis empleada; éste actúa mediante la unión al ergosterol de la membrana celular, con aumento de su permeabilidad. Administración intravenosa. Ha mostrado altas tasas de curación frente a las diversas formas de la enfermedad, constituyendo el tratamiento de elección frente a LV. Sin embargo, presenta inconvenientes como sus elevados costes y su toxicidad, pues puede provocar nefrotoxicidad, cardiotoxicidad, alteraciones gastrointestinales severas, entre otras reacciones adversas.

En un estudio realizado por Alves de Oliveira MJ et al. [8] se probó la posibilidad de emplear radiación gamma en hidrogeles poliméricos de reticulación con la incorporación de la anfotericina B en dicho gel, como alternativa para el tratamiento de la LC. Los resultados obtenidos mostraron gran destrucción de los promastigotes, sin afectar a las propiedades antiparasitarias y estructurales de la AmB tras la irradiación.

- **Sulfato de paromomicina (PM):** pertenece al grupo de antibióticos aminoglucósidos, de clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad) según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). Presenta una mala absorción oral, por lo que se administra por vía tópica e intravenosa. Manifiesta alta eficacia contra un amplio espectro de bacterias y protozoos, incluyendo la leishmaniosis, en concreto la LC y la LV. Respecto a su mecanismo de acción aún se tienen conocimientos incompletos, pero la inhibición de la translocación y reciclaje de las subunidades ribosómicas, así como la modificación del potencial de la membrana mitocondrial, son probablemente responsables de la inhibición de la síntesis proteica y de los efectos mitocondriales, respectivamente.

Actualmente, el tratamiento con PM se está desarrollando siguiendo dos líneas principales: una centrada en formulaciones convencionales (pomadas y cremas), y otra que está explorando nuevos sistemas de administración de fármacos con micro y nanotecnologías con las que se busca reducir la toxicidad y mejorar la eficacia de la paromomicina.

- **Miltefosina:** fue desarrollado como fármaco antineoplásico, pero actualmente se emplea como tratamiento oral (siendo el primer agente de administración oral anti leishmania) en casos de LC, LMC y LV. Es preciso señalar que, aunque presenta elevadas tasas de curación, en general no es bien tolerado por el paciente, con una intolerancia gastrointestinal del 50%, y con elevación de los valores de GOT/GPT, y con un 1-2% de nefrotoxicidad.

Debido a los problemas de intolerancia, se está estudiando la posibilidad de combinarla con PM tópica, lo que facilitaría a los pacientes auto administrársela y conllevaría menos efectos adversos.

- **Compuestos azólicos (ketoconazol, itraconazol y fluconazol):** son compuestos antimicóticos y antifúngicos, que inhiben la síntesis de esteroides. Se pueden administrar vía oral o tópica. En general presentan baja eficacia y conllevan problemas de toxicidad.

Bahrami S. et al. [9] en su estudio han intentado determinar los efectos de una posible combinación de voriconazol (azol de 2ª generación) más amiodarona (antiarrítmico). Esta combinación mostró una significativa reducción de la carga parasitaria y mejoró el control y curación de las lesiones, pudiendo ser un enfoque terapéutico esperanzador como tratamiento para LC.

- **Alopurinol:** disminuye los niveles de ácido úrico en plasma y orina, siendo uno de los principales fármacos antigotosos. Se administra por vía oral. Actualmente es el único tratamiento ante la leishmaniosis canina y suele utilizarse de forma combinada con antimoniales. En humanos no está demostrada su eficacia antes las diversas formas de leishmaniosis.
- **Crema de Imiquimod al 5%:** el imiquimod pertenece al grupo de fármacos imidazo-quinolinas, agentes inmunomoduladores y antineoplásicos. Si bien este compuesto era originalmente empleado para tratar el cáncer de piel, recientemente se ha descubierto que es de gran ayuda frente a las lesiones causadas por leishmaniosis cutánea al inducir fuertes respuestas inmunitarias Th1 y la generación de óxido nítrico en los macrófagos. Fuentes-Nava G et al. [10] reportaron el primer caso de LC tratada con éxito con imiquimod al 5% como tratamiento de primera línea.

No obstante, estudios en pacientes con LC en el viejo mundo, causada por *L.tropica*, no han demostrado una mejora significativa con este tratamiento, por lo que podría no ser una opción tan prometedora contra la LC en esta parte del mundo, siendo necesaria más investigación. [11]

En resumen, como se ha ido comentando los principales obstáculos que encontramos son la elevada toxicidad y la aparición de resistencias por parte de estos compuestos. Teniendo en cuenta que el tratamiento debe administrarse de manera individualizada debido a la amplitud de especies implicadas, se hace preciso el desarrollo de fármacos efectivos frente a las diversas formas en que se presenta la enfermedad.

Como terapia alternativa/complementaria podemos encontrar:

- **Termoterapia:** consiste en proporcionar una terapia de calor localizada. En general, se aplica localmente durante 30s, con un calor de 50°C, de una a cuatro sesiones semanales y con anestesia local. Algunos estudios comparan su eficacia con la de los antimoniales pentavalentes. No obstante, esta terapia no puede ser aplicada en lesiones cutáneas cercanas a la mucosa o en aquellas lesiones que pueden comprometerla. Además, mencionar que como efectos adversos puede darse hiperpigmentación e infecciones secundarias.
- **Crioterapia:** se basa en la aplicación de nitrógeno líquido sobre la lesión cutánea durante aproximadamente 15-20s, tres veces por sesión, de forma semanal hasta su curación. Actúa destruyendo los tejidos infectados, y ha sido demostrada su eficacia en combinación con antimonio de meglumina. Como efectos secundarios puede darse eritema, hipo o hiperpigmentación, infecciones y ardor.
- **Láser de CO₂:** esta técnica emplea una fuente láser de CO₂ continua sobre las lesiones cutáneas con una potencia de 30-100W; promoviendo la termólisis de los tejidos infectados. Además, son pocos los efectos adversos que suelen aparecer, siendo los más frecuentes: hiperpigmentación, enrojecimiento persistente y cicatrización hipertrófica.
- **Terapia fotodinámica:** actúa mediante la producción de especies reactivas de oxígeno utilizando una molécula fotosensibilizadora en presencia de luz visible de baja intensidad que promueve la muerte celular. Esta técnica, si bien no resulta invasiva, requiere equipos médicos especiales. Los efectos secundarios que pueden tener lugar tras su aplicación son: prurito, ardor, enrojecimiento e hipo o hiperpigmentación.

- **Esplenectomía:** esta última alternativa aún se está estudiando para los casos en los que los pacientes presentan múltiples recaídas. Los resultados obtenidos en adultos inmunocompetentes con múltiples recaídas han mostrado buena respuesta en general, minimizando los efectos del hiperesplenismo y curando casos refractarios de leishmaniosis visceral; sin embargo, en un paciente pediátrico con LV, no fue una solución eficaz; por lo que la edad podría ser un factor de riesgo muy relevante para esta forma de leishmaniosis, siendo mucho más insatisfactoria en niños. [12]

2.6. PROFILAXIS FRENTE A LA LEISHMANIOSIS

La vacunación supondría una posibilidad para proporcionar protección a largo plazo contra la leishmaniosis, así como para reducir la transmisión de la infección. Sin embargo, actualmente no se dispone en el mercado de una vacuna perfecta para el control de esta enfermedad.

No obstante, ante la ausencia de dicha vacuna, diversos estudios han demostrado que el desarrollo de una es un objetivo alcanzable, gracias a la cantidad de información genética y biológica de la que se dispone sobre el parásito.

Hay un enfoque conocido como **leishmanización**, el cual se practica en Uzbekistán (país de Asia Central), donde emplean una mezcla de *L.major* vivo y muerto aislado de una lesión activa para producir una vacuna para las poblaciones de alto riesgo. Esta constituye la única estrategia de vacunación que ha demostrado ser eficaz en humanos por el momento. [13]

Por último, cabe mencionar la **vacuna Leishmune**, primera vacuna diseñada para el tratamiento de la LV canina. Presenta un elevado potencial como vacuna bloqueadora de la transmisión para el control de la LV zoonótica con alrededor de un 76-80% de eficacia. [14],[15]

Cabe esperar que, en un futuro próximo, el conocimiento de todo el genoma de *Leishmania* spp. permita ampliar el descubrimiento de nuevas estrategias para el desarrollo de vacunas.

2.7. COINFECCIÓN CON VIH

La coinfección de leishmaniasis con VIH es un asunto de gran interés, ya que en las personas con coexistencia de ambas enfermedades hay mayor probabilidad de padecer la forma completa de la enfermedad pues acelera la aparición del SIDA debido a la inmunosupresión acumulativa y la estimulación de replicación del virus. Además, también puede dar lugar al cambio de una infección asintomática de *Leishmania* a una sintomática.

El tratamiento con antirretrovirales, en países desarrollados, está permitiendo la disminución de la coinfección, ayudando a reducir el avance de la enfermedad, retrasando las recidivas y aumentando la supervivencia de los infectados.

Actualmente, hay descritas altas tasas de coexistencia de estas enfermedades en Brasil, Etiopía y el estado indio de Bihar. [2]

Tal y como se comenta en el artículo "*Frequency of Leishmania spp. infection among HIV-infected patients living in an urban area in Brazil: a cross-sectional study*" [16], la LV (leishmaniosis visceral) es la que mayor carga de morbilidad y mortalidad causa en esta situación de coinfección con VIH. Ambas infecciones, tanto por LV como por VIH, conllevan variaciones inmunológicas que de manera concomitante pueden potenciar sus efectos con resultado negativo para las dos enfermedades; el VIH aumenta las probabilidades de progresión de infección asintomática hacia LV, que tenderá a una forma más severa y atípica.

Dicho estudio apuntó una frecuencia de aproximadamente el 15,0% de coinfección en Brasil, con una débil concordancia de las pruebas empleadas,

señalando un aumento progresivo de VIH/Leishmaniosis causado por la superposición de las áreas geográficas de ambas infecciones por urbanización. Sin embargo, el estudio indica que, si se consideran otras zonas del planeta, la frecuencia de coinfección resulta menor; por ejemplo, respecto a España, donde estiman una frecuencia del 64,0%, es bastante menor.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los nuevos tratamientos para la leishmaniosis.

En concreto, los objetivos específicos perseguidos son:

- 1- Determinar y valorar las nuevas formulaciones basadas en nanotecnología que encontramos para el tratamiento de la leishmaniosis.
- 2- Explorar otras estrategias de formulación efectivas para el tratamiento de dicha patología.
- 3- Informar sobre las dificultades ante las que se encuentra la lucha frente a la leishmaniosis.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para poder desarrollar el presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos obtenidos, vía Internet, de bases de datos relacionadas con el ámbito de las ciencias de la salud como: MEDLINE (vía PubMed), Scopus, Web of Science, y otras fuentes de información como Google Académico.

Los términos de búsqueda han sido definidos mediante la consulta de DeCs, Descriptores en Ciencias de la Salud, creado por el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud.

Se han tenido en cuenta los descriptores “leishmaniasis”, “leishmaniasis, cutaneous”, “leishmaniasis, diffuse cutaneous”, “leishmaniasis, mucocutaneous”, “leishmaniasis, visceral”, y “drug compounding” como texto en los campos de registro de título y el resumen.

Finalmente, la ecuación de búsqueda final se desarrolló para su aplicación en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, junto con la selección del filtro: “in the last 10 years”, y cuyo resultado fue:

```
(((((("Leishmaniasis"[Mesh]) OR ("Leishmaniasis"[Title/Abstract])) OR ("Leishmaniasis, Cutaneous"[Mesh]) OR ("Leishmaniasis, Cutaneous"[Title/Abstract]))) OR (("Leishmaniasis, Diffuse Cutaneous"[Mesh]) OR ("Leishmaniasis, Diffuse Cutaneous"[Title/Abstract]))) OR (("Leishmaniasis, Mucocutaneous"[Mesh]) OR ("Leishmaniasis, Mucocutaneous"[Title/Abstract]))) OR ("Leishmaniasis, Visceral"[Mesh]) OR ("Leishmaniasis, Visceral"[Title/Abstract]))) AND (("Drug Compounding"[Mesh]) OR ("Drug Compounding"[Title/Abstract])) Filters: in the last 10 years
```

Dichos términos fueron empleados para crear otras ecuaciones en las diversas bases de datos. Tras aplicar los criterios de búsqueda se recuperaron un total de 112 referencias: 55 en MEDLINE, y 57 en SCOPUS; y 14 a través de búsqueda manual. De los 126 registros totales obtenidos, 33 fueron rechazados por el filtro de fecha “in the last 10 years”, 37 por estar duplicados en más de una base de datos, y 25 por no ser adecuados al tema de estudio principal. Tras la aplicación de estos criterios de inclusión y exclusión, se aceptaron 31 para su revisión. A continuación, se muestra de forma esquematizada este proceso. (ver figura 5)

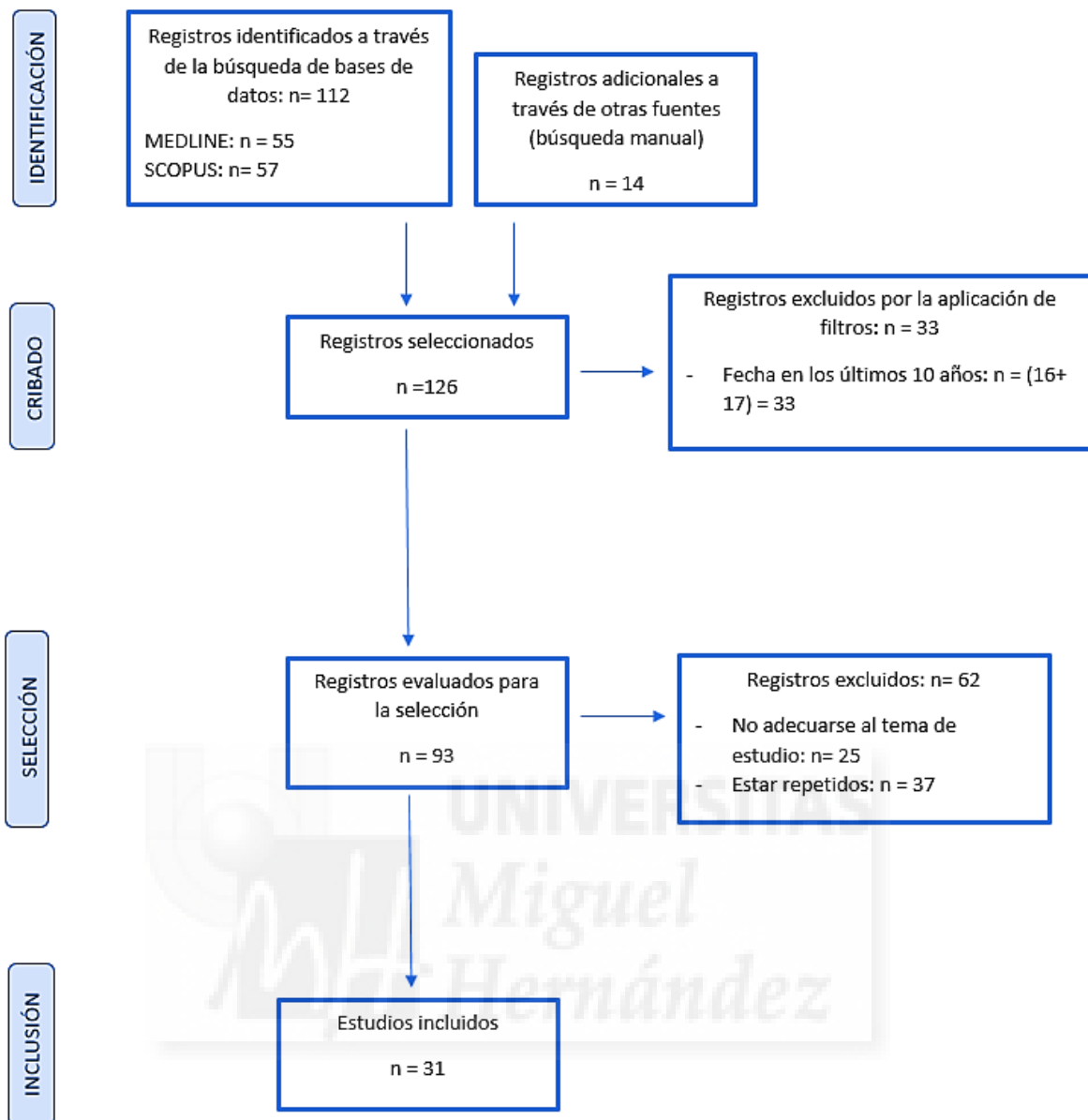


Figura 5. Diagrama de identificación y selección de estudios

Por último, comentar que la revisión bibliográfica ha sido realizada entre los meses de marzo-mayo de 2021, tanto en inglés como en español, limitando por fecha de publicación; se ha dado prioridad a la información más reciente que no superase una antigüedad de cinco años, y como límite que no pasara de diez años desde 2021.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento y pronóstico de la leishmaniosis ha evolucionado en las últimas décadas gracias al desarrollo de las nuevas técnicas de formulación y de nuevos materiales; no obstante, todavía no se dispone de un tratamiento definitivo, que sea completamente eficaz y seguro.

A continuación, se comentarán las alternativas buscadas en los últimos años para su uso en el tratamiento de dicha enfermedad.

5.1. ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIOSIS

5.1.1. NANOFORMULACIONES

A lo largo de los últimos años la aplicación de nanotecnologías para el tratamiento de enfermedades, incluidas las parasitarias, ha obtenido bastante relevancia, persiguiendo el objetivo de mejorar el rendimiento de los fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades.

La **nanotecnología** se entiende como el desarrollo de la ciencia y la tecnología a niveles atómicos y moleculares, en escala de aproximadamente 1-100 nm. Mediante el uso de nanosistemas de transporte cargados de fármacos, como nanopartículas, liposomas, nanoemulsiones, nanopartículas poliméricas o nanocápsulas, entre otros, persigue una administración más eficaz de los fármacos.

En cuanto a su aplicación en el tratamiento de las diversas leishmaniosis, la estrategia principal es dirigir los fármacos mediante nanosistemas de administración adecuados directamente a los macrófagos. Además, el uso de estos nanosistemas nos abre la posibilidad de administrar múltiples cargas de diferentes fármacos en un mismo portador, logrando así una terapia combinada que puede tener un efecto sinérgico, mejorando la eficacia y disminuyendo las resistencias. [17],[18]

A) NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Las nanopartículas poliméricas consisten en una matriz polimérica (nano o microesferas) o un sistema de depósito (nano o microcápsulas), formadas por partículas coloidales biocompatibles y biodegradables de diversa naturaleza; incluyen polímeros sintéticos como el poliácido láctico (PLA), poliácido glicólico (PGA), poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), y polímeros naturales como gelatina, albúmina, alginato y quitosan.

Son capaces de transportar fármacos por diferentes vías, y sus avanzadas propiedades fisicoquímicas han mejorado la biodisponibilidad, biodegradabilidad y la dinámica celular. Destacan dos formas principales: **nanoesferas** y **nanocápsulas**; en el caso de las nanoesferas el fármaco se dispersa de forma uniforme ya que no se encuentra encapsulado en una cavidad que está a su vez rodeada por una membrana polimérica, como es el caso de las nanocápsulas.

En su uso para el tratamiento de la leishmaniosis, Sousa-Batista A et al. [19] llevaron a cabo un estudio sobre nanopartículas poliméricas con policaprolactona cargadas con antimonio de meglumina en ratones BALB/c con *L.amazonensis* (modelo de LC) y con *L.infantum* (modelo de LV). Las conclusiones alcanzadas probaron que el uso de antimonio de meglumina puede llegar a ser más eficaz para el tratamiento de la LV, y a su vez puede ser empleado como agente de diagnóstico. Por el contrario, para el tratamiento de LC su uso no queda respaldado por los resultados de este estudio.

→ **Chitosan**

El chitosan, polisacárido lineal constituido por D-glucosamina y N-acetil-d-glucosamina, es un polímero no tóxico, biocompatible y biodegradable, administrable por diferentes vías, y que presenta cualidades para ser utilizado en nuevas estrategias frente a la leishmaniosis.

En concreto diversos estudios de chitosan de bajo peso molecular han demostrado su capacidad anti leishmanial intrínseca. El caso del chitosan de bajo peso molecular con un grado de desacetilación del 95%, por ejemplo, mostró ser eficaz sobre promastigotes de *L.major*, consiguiendo reducir de manera significativa el tamaño de las lesiones dérmicas en ratones BALB/c infectados. [17]

Otra ventaja a destacar de este compuesto es su efecto potenciador en combinación con otros fármacos. A continuación, analizaremos varias combinaciones:

- **Nanoformulaciones de chitosan con anfotericina B:** esta combinación ha demostrado conseguir una gran reducción citotóxica de la AmB con una significativa reducción y curación de las lesiones cutáneas.

Podemos destacar un avance de una formulación de N-palmitoil-N-metil-N,N-dimetil-N,N,N-trimetil-6-o-glicol chitosan (GCPQ) para encapsular AmB, para tratamientos orales, dio lugar a nanopartículas con una biodisponibilidad oral comparable a la del fármaco parenteral comercializado AmBisome® para el tratamiento de la leishmaniosis visceral. En consecuencia, esta formulación podría facilitar el camino para el desarrollo de un nuevo tratamiento oral frente a la LV. [20]

- **Nanoformulaciones de chitosan con paromomicina:** la evaluación de nanopartículas de poli-d,L-lactida-co-glicolida (PLGA) cargadas con chitosan tiolado manosilado (MTC) más paromomicina, (MTC-PLGA-PM), demostró una potencial actividad anti leishmanial frente a los amastigotes intramacrófagos de *L.donovani*, por lo que estas nanopartículas constituyen una estrategia bastante prometedora para el tratamiento de la LV. [20], [21]

- **Nanotransferosomas cargados de Rifampicina en gel de quitosan:** estos nanotransferosomas fueron utilizados para la preparación de una formulación tópica, la cual mostró una tasa de permeabilidad tres veces mayor que la solución de rifampicina, y mayor captación por parte de los macrófagos con la consiguiente mejora de la actividad anti leishmanial, lo que hace que esta formulación merezca ser más estudiada. [20]
- **Ácido betulínico con quitosan:** el ácido betulínico es un compuesto que puede obtenerse de diversas especies vegetales o de su precursor metabólico, la botulina; presenta propiedades biológicas como actividades anti-VIH, antitumorales y antiparasitarias, destacando su actividad anti leishmanial frente a *L.donovani*. La combinación del ác.betulínico en nanopartículas de quitosan ha evidenciado una elevada captación celular del fármaco, entorno al 97%, y una lenta liberación del ácido sin toxicidad significativa. La actividad de este complejo también demostró la mejora de la cicatrización de lesiones de *L.major* en ratones BALB/c con un tratamiento de seis semanas. [20]

B) NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

Las nanopartículas lipídicas sólidas son nanoesferas formadas por lípidos capaces de permanecer en estado sólido a la temperatura corporal, y que se estabilizan por emulsionantes. Sus principales ventajas son la protección que proporcionan al fármaco frente a condiciones adversas ambientales, su biocompatibilidad y su biodegradación. No obstante, este tipo de nanopartículas presentan baja eficacia de carga de fármacos y la posibilidad de que el fármaco se libere en ráfagas en el cuerpo.

Las nanopartículas lipídicas sólidas recubiertas con quitosan más anfotericina B demostraron un efecto más potente para la quimioterapia de infecciones por Leishmania que formulaciones del mercado (como AmBisome y Fungizone), con una mayor seguridad en cuanto a la toxicidad. De manera análoga, se ha

investigado la anfotericina B (AmB) con miltefosina (HePC) dentro de nanopartículas lipídicas de quitosán (CNLC), HePC-AmB-CNLCs; con estas se obtuvieron una eficacia de atrapamiento de anfotericina entorno al 85% y una liberación de la formulación lenta. Esto sugiere una oportunidad para la administración de la AmB con menos efectos adversos y con la limitación de aparición de resistencias. [20]

En el ámbito de las vacunas contra la leishmaniosis, se está investigando la aplicación de **nanopartículas lipídicas sólidas catiónicas** (NLSs) para la administración de antígenos [22]. Estas presentan dos estrategias: a) atrapamiento del antígeno en la matriz lipídica de la nanopartícula y b) interacción eléctrica del antígeno que conduce a la absorción superficial.

Las NLS catiónicas prometen como eficaces portadores de vacunas de ADN, gracias a su capacidad para transferir el ADN al núcleo celular antes de su degradación. En este aspecto, las NLSs cargadas con genes de proteinasa de cisteína se presentan como nueva formulación de vacuna de ADN no viral contra la leishmaniasis.

C) LIPOSOMAS

Los liposomas constituyen uno de los nanosistemas de transporte más empleados, ya que estos penetran los macrófagos en la fagocitosis y depositan el fármaco directamente en el lugar donde se haya el parásito. Componen pequeñas vesículas esféricas lipídicas artificiales formadas por bicapas fosfolípidas que rodean un núcleo acuoso.

Cabe mencionar que el sistema reticuloendotelial (SER) es el principal lugar de acumulación de liposomas tras su administración sistémica, y es donde son desechados por los macrófagos residentes. Asociados a este sistema se encuentran órganos como el hígado, el bazo o el riñón, entre otros, por lo que

es un nano transportador óptimo para enfermedades que afecten al SER, como es el caso de la leishmaniosis.

Se ha demostrado que los fármacos liposomales son muy útiles gracias a su capacidad para reducir los efectos adversos de los fármacos encapsulados en relación con los fármacos libres, lo que implica una mejora de la eficacia y seguridad [23]. Por ejemplo, liposomas con manosa y N-acetil galactosamina sulfatada mostraron mayor actividad antileishmanial así como una mayor localización intracelular de AmB en comparación con liposomas no modificados. [24]

Un estudio reciente realizado in vitro en macrófagos dérmicos de ratones BALB/c infectados con *L.major* mostró que la formulación de miltefosina nanoliposomal obtenía mayor resultado terapéutico en comparación con la formulación convencional. Este resultado fue respaldado por otra formulación de miltefosina liposomal al 4%. Por consiguiente, ambos estudios, a falta de más investigación, refuerzan la idea de que los liposomas pueden mejorar el resultado terapéutico de la miltefosina para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea. [11]

Actualmente hay varias formulaciones de paromomicina en liposomas en fase de ensayo clínico por haber presentado una oportunidad para el tratamiento de la leishmaniosis visceral gracias a que estos sistemas pueden ser internalizados por los macrófagos y entregar la paromomicina de forma más efectiva. Sin embargo, en comparación con las formulaciones convencionales con paromomicina, estas presentan el inconveniente de un mayor coste económico, aunque podría ser obviado por el significativo aumento de eficacia y reducción de las reacciones adversas del fármaco. [25]

Recientemente, también se analizó un sistema de administración liposomal nanodeformable cargado con gel de estibogluconato sódico para su aplicación tópica en ratones BALB/c infectados por *L.tropica*. Los resultados obtenidos

fueron de mejora de la actividad/efecto de la formulación tópica con una significativa reducción del tamaño de la lesión. En consecuencia, este informe también sirve de ejemplo de cómo los nuevos sistemas de administración de fármacos pueden mejorar en gran medida el resultado terapéutico de los fármacos utilizados convencionalmente. [11]

Por último, destacar el estudio de **KalsomeTM10**, una formulación liposomal constituida por un liposoma intercalado de anfotericina B, enriquecido con esteroides y de laminaridad mixta en solución salina al 0.9%, en la que la concentración de anfotericina B es de 0.2 mg/mg del lípido total. El factor de añadir ergosterol en vez de colesterol, aumenta la afinidad de unión a la AmB, lo que facilita una mayor carga en menos liposomas. Además, con esto se reduce también la toxicidad y el coste total del fármaco. Shadab M et al. [26], comprobaron que KalsomeTM10 conseguía tanto la fragmentación del ADN como la detención del ciclo celular en promastigotes y amastigotes; también observaron que la eliminación parasitaria en los ratones BALB/c infectados con leishmaniosis visceral era prácticamente completa, correlacionándolo con una mejor respuesta Th1. Por lo tanto, este nuevo compuesto a falta de más investigación, podría resultar mucho más eficaz que otros comercializados como el AmBisome.

D) NANOCÁPSULAS LIPÍDICAS

Las nanocápsulas lipídicas son portadores que imitan a las lipoproteínas con tamaños entre los 20-100nm. Se componen por un núcleo lipídico rodeado por una membrana de surfactante cuya estructura es híbrida entre las nanocápsulas poliméricas y los liposomas.

Estos nanosistemas presentan ventajas como alta biodisponibilidad del fármaco, y la capacidad de entregar el contenido directamente en el sitio de destino a una dosis reducible, lo que conlleva una significativa reducción de los efectos adversos.

Se han estudiado sistemas de nanocápsulas lipídicas cargadas con miltefosina, en cuyos resultados han presentado una alta eficiencia de atrapamiento, buenas propiedades coloidales, liberación sostenida del fármaco y estabilidad física. [24]

E) MICELAS POLIMÉRICAS

Las micelas poliméricas son nanoestructuras compuestas de copolímeros de bloque con naturaleza anfifílica, donde los grupos polares quedan en la superficie y los apolares en el interior de la micela.

Para el tratamiento de la leishmaniosis se ha estudiado una combinación de anfotericina B con doxorubicina (DOX), un fármaco quimioterapéutico empleado para tratar diversos tipos de cáncer, en forma de nanomicela manosilada.

Esta combinación, **AmB&DOX@MCC**, permitió la acumulación específica y la liberación de fármacos en los macrófagos por medio de una excelente orientación activa y liberación sensible al pH, probando una óptima bioseguridad y biocompatibilidad. Cabe mencionar que algunos estudios anteriores también habían comprobado que la AmB podía potenciar el efecto anticancerígeno del DOX. Junto con esto, la combinación de ambos fármacos dentro del sistema de nanomicelas promete ser una solución eficaz para la terapia anti leishmanial por medio de un aumento de la eficacia sinérgica del fármaco. [27]

F) NIOSOMAS

Los niosomas son vesículas constituidas por surfactantes no iónicos y colesterol, que se disponen en una bicapa en fase acuosa, siguiendo una estructura parecida a la de los liposomas. Estos sistemas podrían llegar a ser una gran alternativa a los liposomas, pues constituyen vehículos muy

prometedores para el objetivo de conseguir la liberación controlada del agente farmacológico. Además, tienen gran estabilidad y son biocompatibles, biodegradables y no inmunogénicos.

En 2019, se publicó un estudio [28] en el que se evaluaba la combinación de selenio con Glucantime de forma acoplada a niosomas. Esta formulación niosomal demostró menor citotoxicidad con respecto a los compuestos solos gracias a su liberación controlada del fármaco, así como un significativo aumento del efecto inhibitorio. Por consiguiente, se concluye que el niosoma de selenio más Glucantime poseen un gran efecto antileishmanial.

G) NANOEMULSIONES

Las nanoemulsiones son mezclas de dos líquidos inmiscibles estabilizadas gracias al uso de un agente tensioactivo (emulsionante) mediante interacciones electrostática repulsivas. Estas formulaciones destacan como uno de los mejores sistemas de administración de fármacos (DDS) gracias a su capacidad para solubilizar fármacos hidrofóbicos y su estabilidad fisicoquímica. Además, presentan un bajo nivel de toxicidad y resultan más rentables pues pueden emplearse para la administración de más de un fármaco.

Recientemente se ha llevado a cabo una valoración de una nanoemulsión de aceite en agua de ftalocianina de zinc (un fotosensibilizador) para administración tópica en tratamiento conjunto con terapia fotodinámica. Los resultados obtenidos fueron bastante buenos sobre diversas lesiones cutáneas causadas por leishmaniosis, por lo que podría ser una potencial alternativa terapéutica en un futuro. [29],[30]

Otra alternativa terapéutica actual llevada a cabo por Goyal DK et al. [31], ha sido la evaluación del potencial adyuvante de AddaVax, una formulación en nanoemulsión similar al MF59, autorizado en la vacuna de la gripe, junto con la vacuna inactivada con formalina para la inducción inmunológica. Se realizó en

un modelo animal con ratones BALB/c, y se obtuvo como resultado una reducción de la carga parasitaria, con una significativa elevación de la respuesta DTH, que se ve disminuida por la infección de Leishmania, con una mejora gracias a la incorporación del adyuvante. No obstante, deben llevarse a cabo más estudios en modelos animales superiores.

En conclusión, las nanopartículas, como vehículo de fármacos o como adyuvante, aumentan las respuestas inmunitarias, por lo que su incorporación a los fármacos químicos es una estrategia que permite mejorar la calidad, eficacia y sostenibilidad de los medicamentos. A pesar de esto, el coste de producción y comercialización no parece económicamente viable, lo que supone un gran obstáculo. Se ha de seguir investigando

5.1.2. COMPLEJOS

La formación de complejos también puede resultar útil para mejorar el tratamiento de la leishmaniosis. Destacan entre ellos:

- **Complejo lipídico de anfotericina B (ABLC):** esta formulación lipídica se lleva empleando desde los años 90 frente a la forma visceral de la enfermedad. Sin embargo, el estudio de cohorte llevado a cabo en 2018 por Tuon FF et al., [32] evidenció una baja tasa de curación (entorno al 46%) y diversos efectos secundarios relacionados con la infusión. Análogamente, también se mostró una tasa de recaída del 7.7%. Por consiguiente, este estudio prueba que el uso de este fármaco es bastante cuestionable.
- **Formulaciones de dextrina-AmB (Dex-AmB):** la dextrina pertenece a un grupo de oligosacáridos de bajo peso molecular producida por la hidrólisis del almidón. Se han llevado a cabo investigaciones para ver si esta puede ser empleada como sistema de administración de fármacos con anfotericina, por su biocompatibilidad, y así poder alcanzar una mayor

eficacia terapéutica, con una significativa disminución de la toxicidad que presenta la AmB.

Una de estas investigaciones es la desarrollada por Silva-Carvalho R, et al. [33]; estudia la eficacia de nanocomplejos auto ensamblados formados mediante la disolución de Dex y AmB en tampón de borato alcalino, y la posterior obtención de partículas dispersables en agua, frente a la especie *L.infantum*. El resultado fue que los nanocomplejos sí eran eficaces frente a los parásitos en cultivo axénico de promastigotes y amastigotes de *L.infantum*, disminuyendo por tanto la infección intramacrofágica, y reduciendo la toxicidad de la anfotericina B.

Por consiguiente, los resultados obtenidos sugieren que los nuevos complejos podrían ser un gran avance para el tratamiento de la leishmaniosis, mejorando la caída de las tasas de curación de las formulaciones clásicas.

En la actualidad, pese a que en la última década se ha producido un aumento de las investigaciones de nuevas formulaciones que empleen nuevas tecnologías y otras vías de administración, todavía no se dispone de un tratamiento que sea definitivo, completamente seguro y eficaz. Muchos factores, como la falta de eficacia, los graves efectos adversos, las terapias largas y costosas y la administración parenteral de la mayoría de los fármacos, dan lugar a un escaso cumplimiento por parte de los pacientes y, al mismo tiempo, aumentan el riesgo de resistencias emergentes.

A día de hoy, la OMS sigue catalogando a la leishmaniosis como una enfermedad olvidada, pese a ser una enfermedad en continua expansión, en gran parte debido a la falta de atención y escasos recursos destinados a su investigación como al tratamiento; además del factor de tratarse en gran

medida en una patología endémica principalmente en países de ingresos medios-bajos.

El tratamiento actual de la leishmaniosis dista mucho de ser un tratamiento ideal, sobre todo si consideramos que el que permanece como primera elección sigue siendo el que emplea los antimoniales pentavalentes, pese a los graves efectos adversos que presentan, y la cada vez más frecuente aparición de resistencias. A este le sigue el tratamiento con anfotericina B y con paromomicina.

No obstante, el aumento del fracaso terapéutico sigue motivando para la búsqueda de alternativas como el uso de tratamiento combinado con sistemas de liberación controlada, como nanopartículas y liposomas, con los que parece que se logra conseguir mayor eficacia y seguridad y menos efectos adversos respecto a los tratamientos convencionales, y sugieren nuevas posibilidades para desarrollar tratamientos eficaces frente a la leishmaniosis. Además, estos sistemas de liberación controlada abren posibles caminos al desarrollo de formulaciones orales, ya que permiten el encapsulamiento de fármacos y solucionarían los problemas de solubilidad o biodisponibilidad oral.

En cuanto a la estrategia de vacunación, no sólo proporcionaría protección a largo plazo, sino que también reduciría la transmisión de la enfermedad. Al mismo tiempo, de que sería el método más económico para la prevención de la leishmaniosis.

En definitiva, existe la necesidad clínica de contar con medicamentos más seguros, eficaces y económicos frente a las diversas formas de leishmaniosis, siendo como hemos visto, uno de los principales puntos el desarrollo de vacunas, que podría resultar clave tanto para la prevención como para el tratamiento de la enfermedad; por ello se ha de seguir investigando sobre este tema.

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión bibliográfica, las conclusiones obtenidas han sido:

- 1- Se han desarrollado nuevas formulaciones para el tratamiento de leishmaniosis basadas en nanotecnología tales como nanopartículas poliméricas, lipídicas o liposomas con los que se consigue una liberación controlada, así como una mayor eficacia y seguridad.
- 2- Los liposomas presentan gran potencial de mejora a nivel de eficacia y tolerancia para los fármacos antileishmania, especialmente la formulación liposomal KalsomeTM10 ya que podría resultar mucho más eficaz que otras comercializadas como AmBisome.
- 3- El empleo de quitosán de bajo peso molecular ha demostrado efecto potenciador junto a otros agentes terapéuticos de la leishmaniosis.
- 4- Diversos grupos de investigación han puesto de manifiesto la posibilidad de formar complejos con los principios activos para obtener mejores resultados en el tratamiento de la leishmaniosis. El más prometedor es el complejo dextrina-anfotericina B.
- 5- Las principales dificultades en la lucha frente a la leishmaniosis son la falta de eficacia de los agentes actuales, las graves reacciones adversas que conllevan y la aparición de resistencias.
- 6- Otras dificultades asociadas a las anteriores son el elevado coste económico y la falta de recursos destinados a su investigación.
- 7- Por último, destacar el problema de poder extrapolar los conocimientos actuales basados en modelos animales a los humanos.

7. BIBLIOGRAFÍA

[1] CDC: Center for Disease Control and Prevention. Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern. Available at: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html> [Actualizado en diciembre 2017]

[2] WHO: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> [Actualizado en marzo 2020]

[3] Del Rosal-Rabes T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ. Leishmaniasis cutánea. Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. Rev Pediatr Aten Primaria. 2010;12: 263-71

[4] Burstein Z, Guillén A. Galería fotográfica Leishmaniasis cutánea y mucocutánea en el Perú. Rev Peru Med.Exp.Salud Pública 2002;19(4). Available at: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/medicina_experimental/v19_n4/enPDF/Leishmaniasis.pdf

[5] PAHO: Pan American Health Organization. Available at: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6420:2012-leishmaniasis-visceral&Itemid=39347&lang=es

[6] CDC: Center for Disease Control and Prevention. Global Health. Available at: https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/health_professionals/index.html#tx [Actualizado en junio 2020]

[7] Rashid HU, Ullah I, Adeeb H, Zeb M, Mohammad A, Rehman N. Synergistic Effect Of Oral Allopurinol And Intralesional Sodium Stibogluconate In The Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2020; Oct-Dec;32(4):558-561. PMID: 33225663.

[8] Alves de Oliveira MJ, Estrada Villegas GM, Motta FD, Fabela-Sánchez O, Espinosa-Roa A, Luzzetti Fotoran W, et al. Influence of gamma radiation on Amphotericin B incorporated in PVP hidrogel as an alternative treatment for cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica* 215. 2021; DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105805

[9] Bahrami S, Oryan A, Bemani E. Efficacy of amiodarone and voriconazole combination therapy in cutaneous leishmaniasis in the mice experimentally infected with *Leishmania major*, *J Infect Chemother*, DOI: 10.1016/j.jiac.2021.02.011

[10] Fuentes-Nava G, Tirado-Sánchez A, Fernández-Figueroa EA, Sánchez-Montes S, Becker I, Bonifaz A. Efficacy of imiquimod 5% cream as first-line management in cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania mexicana*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021; Mar 22;54. DOI: 10.1590/0037-8682-0305-2020.

[11] Azim M, Khan SA, Ullah S, Ullah S, Anjum SI. Therapeutic advances in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: A review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3). DOI:10.1371/journal.pntd.0009099

[12] Campos MAG, Moraes Filho AS, Rêgo GRFM, Silva ROL, Sousa RAB, Tchuisseu YP, et al. Is splenectomy an option for multiple relapses in a child with visceral leishmaniasis? A case report. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021; Mar 22;54. DOI:10.1590/0037-8682-0748-2020.

[13] Salvador Iborra, José Carlos Solana, José María Requena & Manuel Soto (2018): Vaccine candidates against leishmania under current research, *Expert Review of Vaccines*, DOI: 10.1080/14760584.2018.1459191

[14] Srivastava S, Shankar P, Mishra J, Singh S. Possibilities and challenges for developing a successful vaccine for leishmaniasis. *Parasit Vectors*. 2016; May 12;9(1):277. DOI:10.1186/s13071-016-1553-y

- [15] Ghorbani M, Farhoudi R. Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? *Drug Design, Development and Therapy*, 2017; 12 (25–40). DOI:10.2147/dddt.s146521
- [16] Cunha MA, Celeste BJ, Kesper N, Fugimori M, Lago M, Ibanes AS, et al. Frequency of *Leishmania* spp. infection among HIV-infected patients living in an urban area in Brazil: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20: 885. DOI:10.1186/s12879-020-05622-2
- [17] Nafari A, Cheraghpour K, Sepahvand M, Shahrokhi G, Gabal E, Mahmoudvand H. Nanoparticles: New agents toward treatment of leishmaniasis. *Parasite Epidemiology and Control* 10. 2020. DOI: 10.1016/j.parepi.2020.e00156
- [18] Saleem K, Khursheed Z, Hano C, Anjum I, Anjum S. Applications of Nanomaterials in Leishmaniasis: A Focus on Recent Advances and Challenges. *Nanomaterials* 2019; 9. DOI:10.3390/nano9121749
- [19] Sousa-Batista A, Cerqueira-Coutinho C, do Carmo FS, Albernaz MS, Santos-Oliveira R. *Polycaprolactone Antimony Nanoparticles as Drug Delivery System for Leishmaniasis. American Journal of Therapeutics*, 2016; 1. DOI:10.1097/mjt.0000000000000539
- [20] Loiseau PM, Pomel S, Croft SL. Chitosan Contribution to Therapeutic and Vaccinal Approaches for the Control of Leishmaniasis. *Molecules*. 2020; Sep 9;25(18). DOI: 10.3390/molecules25184123
- [21] Afzal I, Sarwar HS, Sohail MF, Varikuti S, Jahan S, Akhtar S, et al. Mannosylated thiolated paromomycin-loaded PLGA nanoparticles for the oral therapy of visceral leishmaniasis. *Nanomedicine (Lond)*. 2019; Feb;14(4):387-406. DOI: 10.2217/nnm-2018-0038
- [22] Askarizadeh A, Badiie A, Khamesipour A. Development of nano-carriers for *Leishmania* vaccine delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020. DOI:10.1080/17425247.2020.1713746

[23] Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2013;65(1):36–48. Available from: DOI: 10.1016/J.ADDR.2012.09.037

[24] De Almeida L, Fujimura AT, Cistia MLD, Fonseca-Santos B, Imamura KB, Michels PM, et al. Nanotechnological Strategies for Treatment of Leishmaniasis: A Review. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2017;13(2), 117–133. DOI:10.1166/jbn.2017.2349

[25] Matos APS, Viçosa AL, Ré MI, Ricci-Júnior E, Holandino C. A review of current treatments strategies based on paromomycin for leishmaniasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 57. 2020. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101664

[26] Shadab M., Jha B, Asad M, Deepthi M, Kamran M., Ali N Apoptosis-like cell death in *Leishmania donovani* treated with Kalsome™10, a new liposomal amphotericin B. *PLoS ONE* 2017; 12(2): e0171306. DOI: 10.1371/journal.pone.0171306

[27] Wei P, Ye Z, Cao S, Bai S, Seeberger PH, Yin J et al. Combination therapy with amphotericin B and doxorubicin encapsulated in mannosylated nanomicelles for visceral leishmaniasis. *Colloids and Surfaces A* 598. 2020. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2020.124804

[28] Mostafavi M, Khazaeli P, Sharifi I, Farajzadeh S, Sharifi H, Keyhani A, et al. A novel niosomal combination of selenium coupled with glucantime against *leishmania tropica*. *Korean J Parasitol* Vol. 57, No. 1: 1-8, February 2019. DOI: 10.3347/kjp.2019.57.1.1

[29] Torres-Guerrero E, Arenas R. Leishmaniasis. Alternativas terapéuticas actuales. *Dermatol Rev Mex*. 2018; septiembre-octubre;62(5):400-409

[30] De Oliveira de Siqueira LB, da Silva Cardoso V, Rodrigues IA, Vazquez-Villa AL, dos Santos EP, da Costa Leal Ribeiro Guimarães B, et al. (2017). Development and evaluation of zinc phthalocyanine nanoemulsions for use in photodynamic therapy for *Leishmania* spp. *Nanotechnology*, 2017. 28(6). DOI:10.1088/1361-6528/28/6/065101

[31] Goyal DK, Keshav P, Kaur S. Adjuvanted vaccines driven protection against visceral infection in BALB/c mice by *Leishmania donovani*. *Microbial Pathogenesis*. Volume 151. 2021. DOI: 10.1016/j.micpaht.2021.104733

[32] Tuon FF, Santos CR, Cieslinski J, Souza RM, Imamura R, Amato VS. Treatment of mucosal leishmaniasis with amphotericin B lipid complex (ABLC). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018; Nov 8;60: e71. DOI: 10.1590/S1678-9946201860071

[33] Silva-Carvalho R, Fidalgo J, Melo KR, Queiroz MF, Leal S, Rocha HA, et al. Development of dextrin-amphotericin B formulations for the treatment of Leishmaniasis. *International Journal of Biological Macromolecules* 153. 2020; 276–288. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.019