



Biotempo (Lima)

<https://revistas.urp.edu.pe/index.php/Biotempo>

latindex  
catálogo



REVIEW ARTICLE / ARTÍCULO DE REVISIÓN

## NANOBIOTECHNOLOGY IN THE TREATMENT OF *LEISHMANIA* SPP.

## NANOBIOTECNOLOGÍA EN EL TRATAMIENTO DE *LEISHMANIA* SPP.

Gilberto Bastidas<sup>1,\*</sup> & Geraldine Bastidas-Delgado<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Salud Pública y Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.

<sup>2</sup> Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.

\* Corresponding author: E-mail: [bastidasprotozoo@hotmail.com](mailto:bastidasprotozoo@hotmail.com)

### ABSTRACT

Leishmaniasis is a major public health problem due to the high morbidity and mortality that it has worldwide with a tendency to increase cases and spread of infection at different latitudes. Besides, the number of chemotherapeutic agents is small, its toxicity is high and when its toxicity is reduced, bioavailability also reduces the success of vaccination strategies. It is here that the design of nanotechnology-based drug delivery systems turns out to be a promising strategy in the treatment of this parasite. The objective of this paper was to show relevant information on nanotechnology applied to the treatment of leishmaniasis as an innovative tool for the control of this disease. Through the review of scientific literature in databases based on descriptors or related keywords. The paper was structured in five sections to facilitate reading and analysis: pharmacological treatment still recommended and a small introduction to vaccines against leishmaniasis, application of nanotechnology in human health, the case of leishmaniasis, aspects that are pointed out in nanomedicines for better its effectiveness, vaccines against leishmaniasis in nanotechnology, and conclusions. It is concluded that nanobiotechnology, specifically nanoparticles, is an excellent tool for introducing the active substance of drugs into infected cells during the pathological process produced by the parasite of leishmaniasis.

**Keywords:** biotechnology – leishmaniasis – nanotechnology – treatment

### RESUMEN

La leishmaniosis es un importante problema de salud pública por la elevada morbilidad y mortalidad que tiene a nivel mundial con tendencia al aumento de casos y extensión de la infección a distintas latitudes, además es pequeño el número de agentes quimioterapéuticos, alta su toxicidad y reducida su biodisponibilidad, también es reducido éxito de las estrategias de vacunación, es aquí que el diseño de sistemas de liberación de drogas basados en nanotecnología resultan ser una estrategia prometedora en el tratamiento de esta parasitosis. El objetivo del presente escrito fue mostrar información

relevante sobre nanotecnología aplicada al tratamiento de la leishmaniosis como herramienta innovadora para el control de esta enfermedad. Por medio de la revisión de la literatura científica en bases de datos a partir de descriptores o palabras clave relacionadas. El escrito se estructuró en cinco secciones para facilitar la lectura y análisis: tratamiento farmacológico aún recomendado y una pequeña introducción a la vacunas contra leishmaniosis, aplicación de la nanotecnología en la salud humana el caso leishmaniosis, aspectos hacia los que se apunta en las nanomedicinas para mejorar su efectividad, vacunas contra leishmaniosis en nanotecnología y conclusiones. Se concluye que La nanobiotecnología, específicamente las nanopartículas son una excelente herramienta para introducir el principio activo de las drogas en las células infectadas durante el proceso patológico producido por el parásito de la leishmaniosis.

**Palabras clave:** biotecnología – leishmaniosis – nanotecnología – tratamiento

## INTRODUCCIÓN

La leishmaniosis una enfermedad producida por el protozoo digenético *Leishmania* spp. perteneciente a la familia Trypanosomatidae y es endémica en 88 países (67 del viejo mundo y 21 de América), se estima que 350 mill de personas están en riesgo de sufrir de leishmaniosis en todo el mundo. Asimismo se notifican 2 mill de personas afectadas con leishmaniosis cutánea, entre 1-1,5 mill con leishmaniosis mucocutánea y 0,5 mill con leishmaniosis visceral (la forma más severa que puede ser fatal sino se trata adecuadamente). Además se diagnostican 2 mill de nuevos casos por año, con una tasa de mortalidad de 70 mil personas por año (Romero & Morilla, 2008; Abaza, 2016). En India, Sudán, Nepal, Bangladesh y Brasil ocurren más de 90% de los casos de leishmaniosis visceral, mientras que, en Bolivia, Brasil y Perú se registra el 90% de los casos, y corresponde a Afganistán, Arabia Saudita, Argelia, Irán, Siria, Brasil, Perú y Paraguay el 90% de la leishmaniosis cutánea (Elias *et al.*, 2016).

El parásito de *Leishmania* spp. invade células fagocíticas y neutrofilos lo que favorece su diseminación dentro del hospedador, la ubicación de este protozoo dentro de fagolisosomas de macrófago contribuye a que comúnmente falle la farmacoterapia (Romero & Morilla, 2008). La mayoría de las drogas empleadas contra *Leishmania* spp. tienen seguridad y efectividad ampliamente heterogénea, limitada efectividad, severa toxicidad y desarrollo de resistencia del parásito a las drogas, en este sentido, desde que fueron introducidas las primeras opciones terapéuticas en 1900, son 25 los agentes activos probados contra *Leishmania* spp. entre los que destacan: antimonio de meglumina, estibogluconato de sodio, anfotericina B, pentamidina, miltefosina y paramomicina; sin embargo, las tasas de falla del tratamiento y reinfecciones son altas (Byakika-Kibwika *et al.*, 2019).

Son varios los mecanismos involucrados en la resistencia del parásito *Leishmania* spp. a los fármacos empleados en su control entre los que se mencionan: el aumento de la expresión de la glicoproteína P (PgP) de la familia de proteínas ABC (ATP binding cassette) que le confiere resistencia al antimonio al secuestrar intracelularmente conjugados de tiol-metal, la bomba de flujo de salida que minimiza la concentración del fármaco dentro de la estructura del parásito y la falta de sensibilidad de este a las moléculas del fármaco (de Souza *et al.*, 2018).

La leishmaniosis, por lo expuesto hasta ahora, y que contribuye con el aumento en el número de casos y a la notable expansión de la enfermedad, es considerada un importante problema de salud pública que obliga a la introducción de nuevas estrategias terapéuticas en procura de la cura del afectado entre las que destacan las biotecnológicas como la nanotecnología, pues son numerosos los estudios que reportan los beneficios de estas en el tratamiento de la enfermedad como su potencial de encapsulación, la carencia de inmunogenicidad y el que muchas no sean tóxicas, lo que hace más eficaz la entrega intracelular de fármacos (muchos poco solubles) y por tanto incrementa la biodisponibilidad de los mismos (Bahadar *et al.*, 2016; Jog & Burgess, 2017; de Souza *et al.*, 2018; Hatam-Nahavandi, 2019; López-de la Mora, 2019), en consecuencia el objetivo del presente escrito fue mostrar a los profesionales de la salud información al respecto de forma resumida pero sin sacrificar elementos relevantes sobre la biotecnología de la *Leishmania* spp.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Con base en la revisión de la literatura científica de datos virtuales (Bireme/OPS, Medline, PudMed, Scielo) a partir de descriptores o palabras clave relacionadas y la exclusión

de documentos repetidos en los motores de búsqueda, así como aquellos sin conclusiones claras y sin originalidad, en total fueron 851 los artículos hallados y 103 los que reunieron los requisitos de inclusión, se logró el objetivo de la presente investigación, es decir, la descripción del estado del arte en relación con la biotecnología en el tratamiento de *Leishmania* spp. El escrito se estructuró en cinco secciones para facilitar la lectura y análisis: tratamiento farmacológico aún recomendado y una pequeña introducción a la vacunas contra leishmaniosis; aplicación de nanotecnología a la salud humana, el caso leishmaniosis; aspectos a considerar en nanomedicina para mejorar su efectividad; vacunas contra leishmaniosis en nanotecnología; y conclusiones.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Tratamiento farmacológico aún recomendado y una pequeña introducción a la vacunas contra leishmaniosis

Los pocos tratamiento quimioterapéuticos existentes, introducidos a principios del siglo XX, son efectivos hasta cierto punto y no cumplen del todo con los requisitos de fácil administración (se prefiere la oral), seguridad, efectividad, bajo costo y esquemas cortos de tratamientos, aún los incorporados recientemente (inclusive la combinación de los mismos), además se observa resistencia parasitaria, en consecuencia para el control de estas y otras enfermedades tropicales desatendidas debe recurrirse a medidas adicionales como el diagnóstico confiable y el control de transmisores y reservorios (Meheus *et al.*, 2010; WHO, 2010; Meheus *et al.*, 2013; Tachfouti *et al.*, 2016; Alonso *et al.*, 2017; Biswas *et al.*, 2017; Bruni *et al.*, 2017; Shah & Gupta 2018; López-de la Mora, 2019).

El antimonio pentavalente es el medicamento de elección para todas las formas de leishmaniosis (primera elección), de administración parenteral (intramuscular, aunque también puede emplearse intralesional e intravenosa) a razón de 10 a 20 mg/Kg/día, por un periodo de tiempo que varía entre 21 y 28 días. Por su efecto cardiotoxico debe realizarse en personas mayores de 60 años un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento, porque produce inversión de la onda T, prolongación del intervalo Q-T y arritmias. Asimismo genera daño hepático y renal (Firooz *et al.*, 2006; Acosta & Restifo, 2008; Patterson & Ruckstuhl, 2013).

Los antimoniales pentavalentes disponibles en el mercado son el estibogluconato de sodio (Pentostam®) y N-metil-

D-glucamina (antinmono de meglumine o Glucantime®). Los mismos son químicamente similares y su toxicidad y eficacia están relacionados con el contenido de antimonio pentavalente ( $Sb^{+5}$ ), en este sentido la solución de antimoniato de meglumina contiene  $81 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  de  $Sb^{+5}$  mientras que la solución de estibogluconato de sodio contiene  $100 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  de  $Sb^{+5}$  (OPS, 2013).

Como tratamiento alternativo o de segunda línea se emplea la pentamidina (un derivado aromático de la diamidina que interactúa con el ADN del kinetoplasto e inhibe la topoisomerasa II e interfiere con la glicólisis) intramuscular a dosis de  $4 \text{ mg/Kg}$ /interdiaria, colocándose en total cuatro dosis, o puede emplearse la mitad de la dosis en dos o tres series de 10 aplicaciones con intervalos de 10 días. Este medicamento debe ser administrado preferentemente en pacientes hospitalizados, porque produce hipoglicemia o hiperglicemia (Patterson & Ruckstuhl, 2013; de Vries *et al.*, 2015; Scorza *et al.*, 2017).

Igualmente como droga de segunda elección se utiliza la amphotericin B (actúa alterando la permeabilidad de la membrana celular) a dosis de  $1 \text{ mg/kg/día}$ , interdiaria, se recomienda 3 veces por semana, por vía endovenosa diluida la dosis en 250 mL de solución glucosada al 5% más 50 a 100 mg de hidrocortisona. Este medicamento tiene toxicidad cardiaca y renal (Acosta & Restifo, 2008; Patterson & Ruckstuhl, 2013; Ghorbani & Farhoudi, 2018). Otros medicamentos ensayados son la miltefosina (un análogo de alquil-fosfolina), ketoconazol, itraconazol, terbinafina, metronidazol, azitromicina, rifampicina, alopurinol, pirimetamina e isoniacida (Acosta & Restifo, 2008; Patterson & Ruckstuhl, 2013).

Ahora bien, debido al constate incremento de la incidencia de la leishmaniosis, la toxicidad de los fármacos existentes para combatir esta enfermedad, la creciente resistencia parasitaria al abanico de fármacos existentes, la incompleta definición de los determinantes de susceptibilidad a la infección, la dificultad para el control epidemiológico y particularmente la capacidad reportada del hospedador para adquirir resistencia, se vuelve necesario el desarrollo e implementación de vacunas en la prevención y tratamiento de la leishmaniosis (Coler & Reed, 2005; Palatnik, 2008; Nylen & Gautam, 2010; Martínez-Silva *et al.*, 2016; Mitra & Mawson, 2017).

En este sentido, son varios los grupos o categorías de vacunas contra leishmaniosis desarrolladas hasta el presente, la primera generación incluye a parásitos muertos o extractos crudos, este grupo de vacunas se caracteriza por tener una composición bioquímica

estable, buena antigenicidad y tolerancia, bajo costos y adecuada seguridad. La segunda generación de vacunas se basa en la inoculación de parásitos vivos, sin embargo, su uso ha sido limitado por generar efectos adversos (lesiones persistentes, psoriasis, inmunosupresión, hipersensibilidad, entre otros), en este grupo también se incluyen subunidades de antígenos del parásito o antígenos sintéticos hechos con tecnología recombinante (Modabber, 1995; Handman, 2001; Khamesipour *et al.*, 2005; Kedzierski, 2010; Sunyoto *et al.*, 2019).

La tercera generación de vacunas incluye como procedimiento la codificación de genes para determinado antígeno de protección clonado en un vector que contiene un promotor eucariótico, es decir, se trata de la

inoculación del DNA que codifica al antígeno del parásito y no del antígeno proteico como tal (Xu & Liew, 1994; Liew & Xu, 1995; Kumar & Samant, 2016, He *et al.*, 2019). Las ventajas de esta generación de vacunas sobre las anteriores radica en que se pueden producir a gran escala, a temperatura ambiente son muy estables, por tanto, fácil de almacenar y transportar, además, y quizás la principal ventaja sobre los anteriores grupos de vacunas se encuentra en que se pueden codificar varios antígenos en una sola dosis y así lograr proteger contra varias especies de *Leishmania* (Almeida *et al.*, 1983; Porter & Raviprakash, 2017). La Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2013) recomienda que los casos especiales de leishmaniosis tegumentaria se traten de la siguiente manera (tabla 1):

**Tabla 1.** Recomendaciones para el tratamiento de leishmaniosis tegumentaria en casos especiales (OPS, 2013).

- 
- Embarazadas: se indica termoterapia y en casos que requieran tratamiento sistémico se debe remitir a centro de referencia. El medicamento sugerido es la anfotericina B.
  - Lactancia: se recomienda el uso de antimoniales intralesionales, termoterapia, anfotericina B o miltefosina. La contraindicación es relativa para los antimoniales sistémicos.
  - Pacientes con alteraciones en el electrocardiograma: se sugiere tratamientos locales o sistémicos con miltefosina.
  - Pacientes con nefropatías, hepatopatías y cardiopatías: se recomienda tratamientos locales para leishmaniosis cutánea. Se sugiere el uso de la anfotericina B.
  - Comorbilidad con tuberculosis: se aconseja monitorear los eventos adversos debido a las interacciones entre medicamentos.
  - Pacientes con VIH y otras causas de inmunosupresión: se indica anfotericina B o anfotericina B desoxicolato.
  - Pacientes mayores de 50 años: hacer evaluación clínica cuidadosa. Considerar otras alternativas diferentes a los antimoniales sistémicos dado el riesgo de efectos adversos graves.
  - Pacientes con falla terapéutica: si es por tratamiento local se repite o se pasa a tratamiento sistémico. En caso de falla del tratamiento sistémico, posterior a dos esquemas de tratamiento, usar un medicamento o esquema diferente al empleado inicialmente.
- 

Asimismo, para el tratamiento de casos especiales de leishmaniosis visceral la OPS (2013) recomienda considerar lo siguiente antes de la instauración del esquema de tratamiento: edad mayor de 50 años, menores de un año de edad, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, intervalo QT corregido mayor de 450ms, empleo concomitante de medicamentos que alteran el intervalo QT, hipersensibilidad a antimoniales pentavalentes o a otros medicamentos utilizados para el tratamiento de leishmaniosis visceral, infección por VIH, comorbilidades que comprometen la inmunidad, uso de medicación inmunosupresora, falla terapéutica a antimoniales pentavalentes o a otros medicamentos

utilizados para el tratamiento de leishmaniosis visceral y embarazadas.

También, la OPS (2013) en su afán por controlar la leishmaniosis señala que debe darse respuesta a las siguientes preguntas respecto a esta parasitosis en las Américas: ¿Teniendo en cuenta los aspectos epidemiológicos, biológicos y clínicos de las leishmaniasis (cutánea, mucocutánea, mucosa y visceral) en las Américas, cuáles son las intervenciones indicadas para el manejo de las personas afectadas? ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos alternativos para las personas con leishmaniosis infectadas por distintas



especies de *Leishmania* y con diferentes formas clínicas de leishmaniosis cutánea? ¿Cuál es la evidencia científica y los criterios para indicación del tratamiento local? y ¿Qué evidencia científica existen acerca del uso de profilaxis secundaria con medicamentos sistémicos en pacientes con leishmaniosis visceral + VIH-sida?

### **Aplicación de nanotecnología a la salud humana. El caso leishmaniosis**

Con miras a la optimización de la farmacocinética y farmacodinámica de las drogas la nanotecnología ofrece el sistema de nanopartículas (las constituidas por monómeros de ácido láctico y glicólico son las más utilizadas) que, básicamente son partículas de tamaño nano biodegradables hechas de material orgánico o inorgánico que mantienen atrapada en su interior a la droga con el objeto de lograr una acumulación específica, en el caso de leishmaniosis, dentro del macrófago infectado con el parásito (vacuola parasitófora o fagolisosoma intracelular), se optimiza con esto la farmacocinética (por mejoras en su baja solubilidad e impedimento de su degradación en fluidos biológicos) y se reduce significativamente los efectos tóxicos producidos por la degradación de los componentes de la droga y el desarrollo de resistencia por parte del parásito (al mejorar la penetración de la droga al interior del macrófago y permitiendo mayor concentración de esta a una tasa controlada) (Müller *et al.*, 2001; Danhier *et al.*, 2012; Elsabahy & Wooley, 2012; Ali-Boucetta & Kostarelos, 2013; Asthana *et al.*, 2013; Jain & Jain, 2013; Jebali & Kazemi, 2013; Baeza *et al.*, 2015; Gutiérrez *et al.*, 2016; Lu *et al.*, 2016; de Souza *et al.*, 2018).

También las nanopartículas poliméricas (consistente en una matriz de nano o microesferas o de un sistema de depósito de nano o microcápsulas) pueden ser modificadas en sus propiedades estructurales en parámetros como la capacidad de carga y el perfil de liberación de fármacos encapsulados con el objeto de mejorar la biodisponibilidad y vida media plasmática de las drogas contra la leishmaniosis, e incluso puede evadirse la no especificidad de las drogas observada en macrófagos de tejidos sanos (por modificación de la superficie del nanoportador) e incluir varias drogas en un solo nanoportador (para terapias combinadas) (entre las nanopartículas poliméricas se mencionan: la poliacrolactona [PCL], la poli-lactida-coglicólido [PLGA], el poli-cianoacrilato [PCA], ácido poli-láctico [PLA] y ácido poli-glicólico [PGA] (Danhier *et al.*, 2012; Elsabahy & Wooley, 2012; Ali-Boucetta & Kostarelos, 2013; Asthana *et al.*, 2013; Jain & Jain, 2013; Jebali & Kazemi, 2013; Baeza *et al.*, 2015; Gutiérrez *et al.*, 2016; de Souza *et al.*, 2018).

Habitualmente estos nanoportadores se basan en lípidos (liposomas, niosomas y nanopartículas lipídicas sólidas) y polímeros (poli(D,L-lactido) (PLA), poli(D,L-lactida-co-glicólido) (PLGA), quitosano, poli(ε-caprolactona) (PCL), poli(alquilcianoacrilatos) y sus copolímeros (Lactido-coglicólido) (Demicheli *et al.*, 2004; Ferreira *et al.*, 2004; Tiuman *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2012; Abaza, 2016). También se emplean nanopartículas de lípidos sólidos (una matriz lipídica sólida, glicéridos, ácidos grasos y ceras, estabilizados por emulsionantes, como fosfolípidos, sales biliares, Tween, éteres de polioxietileno y alcohol polivinílico) entre las que destaca quitosano recubierto de SLN cargados con AmpB. A continuación se mencionan algunos ejemplos de sistemas de liberación de drogas que han sido empleados en el tratamiento de leishmaniosis: liposomas que transportan anfotericina B, meglumina, paramomicina o miltefosina (Petit *et al.*, 1999; Manosroi *et al.*, 2004; Glasser & Murray, 2011; Momeni *et al.*, 2013), emulsiones con anfotericina B (Gupta *et al.*, 2007; Pal *et al.*, 2012); nanopartículas de lípidos sólidos con paramomicina (Ghadiri *et al.*, 2012); nanodiscos de fosfolípidos estabilizados con apolipoproteínas con anfotericina B (Elson *et al.*, 2006); nanopartículas de oro con quercetina (Das *et al.*, 2013); ciclodextrinas con meglumina (Demicheli *et al.*, 2004; Frézard *et al.*, 2008); y nanopartículas poliméricas con anfotericina B y pentamidina (Paul *et al.*, 1998; Italia *et al.*, 2012; Asthana *et al.*, 2013; Jain *et al.*, 2014).

Las nanomedicinas pueden administrarse al paciente por vía parenteral, tópica y oral. Por vía parenteral son varios los sistemas de liberación de drogas que han sido desarrollados, entre ellos los liposomas son las más eficientes en el transporte de drogas contra la leishmaniosis al tratarse de micro o nano-vesículas con una o más bicapas de moléculas de lípidos con capacidad para atrapar drogas hidrofóbicas encerradas en un compartimiento acuoso (a esto se suma que el principal sitio de acumulación de los liposomas es el sistema retículoendotelial) (Balasegaram *et al.*, 2012). En el campo de la leishmaniosis visceral y cutánea recientemente han sido introducidas diferentes formulaciones basadas en liposomas (incluso con reemplazo del colesterol por ergosterol, entre estas se señalan: Fungizone®, Abelcet®, Amphocil®, AmBisome®, Doxil® y Kalsome 10®), a pesar que algunas de estas presentaciones, específicamente AmBisome® una formulación liposomal de anfotericina, han sido ampliamente recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) como primera línea de tratamiento de la leishmaniosis, pero por su elevado costo económico no son empleadas en países en desarrollo (Petit

*et al.*, 1999; Immordino *et al.*, 2006; Glasser & Murray, 2011; Balasegaram *et al.*, 2012; Asad *et al.*, 2015; Palma *et al.*, 2018; Børresen *et al.*, 2018).

Se han diseñado otras formulaciones más estables que los liposomas llamadas niosomas (mezclas de dos líquidos normalmente inmiscibles que se estabilizan mediante el uso de un tensioactivo para disminuir la tensión interfacial) para administración parenteral contra infección por *Leishmania* spp. que consisten en liposomas basados en tensioactivos no iónicos formulados mediante el uso de mezclas de colesterol y tensioactivos no iónicos (ésteres de sorbitán y alquil éteres de polioxietileno) que, además resultan ser más biodegradables y menos tóxicas que los liposomas. Igualmente entre las ventajas de los niosomas se encuentran que no requiere de bajas temperaturas, vacío o atmósfera nitrogenada como condición especial para su preparación, incluso son estables frente a procesos oxidativos (Rajera *et al.*, 2011). Asimismo se cuenta con nanodiscos de fosfolípidos estabilizados con apolipoproteínas que incrementa sustancialmente la solubilidad en agua de la poco soluble anfotericina B (Nelson *et al.*, 2006). Por último se ha recurrido a nanopartículas poliméricas basada en la formulación de nanoemulsión de moldes de polímeros como nanoportadores de fármacos eficientes contra la leishmaniosis (nanocápsulas de quitosano) (Romero & Morilla, 2008; Asthana *et al.*, 2013).

La administración de agentes terapéuticos contra *Leishmania* spp. por vía tópica supera sustancialmente a la terapia sistémica en cuanto a la reducción de efectos adversos y mejora considerablemente la relación costo-beneficio, sin embargo, ha sido poco utilizada, limitándose a algunas preparaciones de drogas con etanol (Junaid *et al.*, 2020). Las nanomedicinas por vía tópica en el tratamiento de leishmaniosis, especialmente la cutánea, incluye la aplicación de dispersiones de liposomas cargados con anfotericina B (Fungizone®) in 5-25% etanol (Manosroi *et al.*, 2004). En el tratamiento de la leishmaniosis cutánea se ha empleado igualmente liposomas unilamelares cargados con paromicina asociado con cloruro de metilbencetonio un potenciador de la permeación (Ferreira *et al.*, 2004).

La inadecuada solubilidad en agua de la mayoría de las drogas contra la leishmaniosis compromete su absorción intestinal y por tanto, limita su empleo por vía oral, en este sentido cobra utilidad el empleo de sistemas de liberación de drogas como las nanosuspensiones mucoadhesivas a base de quitosano (hidrogeles) que prolonga el tiempo de exposición de la mucosa gastrointestinal a la liberación de la droga. Nanosuspensión de anfotericina

B preparada en solución acuosa de Tween 80, Pluronic F-68 y colato de sodio se emplean en el tratamiento de leishmaniosis visceral (*L. donovani*) (Kayser *et al.*, 2003). Las Ciclodextrinas ( $\beta$ -ciclodextrinas cargadas con antimonio de meglumina) prometen efectividad en el tratamiento de leishmaniosis. Por vía oral se ha usado micelas de miltefosina (hexadecilfosfolina) (Demicheli *et al.*, 2004; Asthana *et al.*, 2013) y anfotericina B cuyo ensamble molecular le provee permeabilidad paracelular, se optimiza así su biodisponibilidad, este sistema de liberación es útil en leishmaniosis visceral y cutánea. Del mismo modo en el tratamiento oral de la leishmaniosis se ha ensayado con nanoportadores biodegradables a base de lecitina de soja (Lec); formulaciones de AmpB lipídicas basadas en mono y diglicéridos con o sin un derivado lipofílico de vitamina E, succinato de d- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol 1000; niosomas de itraconazol; y nanococleatos (nanoestructuras en forma de cigarro compuestas de bicapas lipídicas cargadas negativamente unidas por un catión divalente, normalmente calcio) (Zarif, 2005; Wasan *et al.*, 2010; Dorlo *et al.*, 2012; Khazaeli *et al.*, 2014; Javed *et al.*, 2015; Bruni *et al.*, 2017; Sundar *et al.*, 2019).

Actualmente se realizan ensayos con nanopartículas y nuevas sustancias en la lucha contra la leishmaniosis entre las que se citan: nanopartículas metálicas en distintas variedades como la nanopartículas de plata biosintetizadas (Ag-NPs) con extracto de hoja de moringa oleifera; nanopartículas de albúmina de suero bovino que contienen anfotericina B; nanopartículas recubiertas de óxido de hierro con anfotericina B encapsulado; TIO<sub>2</sub> @ Ag nanopartículas - combinaciones de aceite de *Nigella sativa*; combinaciones de nanopartículas de antimonio-TiO<sub>2</sub> @ Ag de meglumina; nanoemulsiones de ftalocianina de zinc en terapia fotodinámica; microesferas de alginato encapsuladas con *Leishmania major* Yakimoff et Schokhor, 1914 en autoclave; CpG-ODN; y nanopartículas de quitosano-sulfato de condroitina-anfotericina (complejos de polielectrolitos) (Tafaghodi *et al.*, 2011; Abamor & Allahverdiyev, 2016, Abamor *et al.*, 2017, de Oliveira *et al.*, 2017; Kumar *et al.*, 2017; Ovais *et al.*, 2017; Casa *et al.*, 2018; El-Khadragy *et al.*, 2018).

#### **Aspectos a considerar en nanomedicina para mejorar su efectividad**

Resulta prometedora la incorporación de las nanomedicinas en el tratamiento de la leishmaniosis, sin embargo, existen variables aún por resolver en los sistemas de liberación de drogas entre los que destaca la selectividad por las células infectadas, obstáculo que puede resolverse por medio de estrategias de focalización

activa en estos nanoportadores al incorporarle en la superficie biomoléculas capaces de unirse específicamente a los ligandos expresados en la superficies de las células infectadas (galactosa, manosa, glucosa, and fucosa) (Kansal *et al.*, 2012; Abaza, 2016).

En este orden de ideas se ha ensayado con relativo éxito, *in vivo*, con nanoesferas lipídicas cargadas con anfotericina B optimizadas mediante la fusión en su superficie de manosa; restos O-palmitoil manan conjugados a la superficie de emulsomas basados en trilaurina cargados de anfotericina B (partículas de lípidos de tamaño nanométrico) estabilizados por fosfatidilcolina de soja; y superficie de emulsomas con tripalmitina funcionada con la misma biomolécula (Gupta *et al.*, 2007; Veerareddy *et al.*, 2009; Pal *et al.*, 2012).

### Vacunas contra leishmaniosis en nanotecnología

La leishmaniosis es susceptible de control por medio de vacunas, pero es limitada la protección que actualmente ofrecen, a pesar de la existencia de varias generaciones de ellas, esaquí que tiene cabida la implementación de sistemas de administración de vacunas como nanopartículas de lípidos sólidos catiónicos (que se cargan con genes de cisteína proteinasa), nanopartículas de PLGA (que se cargan con ADN plasmídico que codifica la proteína de membrana de cinetoplasmiado-11 o *L. major* en autoclave), liposomas catiónicos (cargados con antígenos solubles de *Leishmania* spp), nanopartículas lipídicas sólidas cargadas con cisteína proteinasa leishmanial tipo I; y nanopartículas de PLGA cargadas con ADN plasmídico que codifica la proteína 11 de la membrana de cinetoplasto contra *L. braziliensis* (Veerareddy *et al.*, 2009; Doroud *et al.*, 2010; Kansal *et al.*, 2012; Casa *et al.*, 2018; El-Khadragy *et al.*, 2018). También se aluden: liposomas catiónicos formulados con un extracto crudo de promastigotos de *L. major* solubilizados en detergente, nanopartículas de LPD que contienen recombinantes de glucoproteína de superficie de *Leishmania* (rgp63), quitosano que contienen superóxido dismutasa de *Leishmania* (SODB1) y liposomas DSPC (bicapa de nanoliposomas) en la estimulación de las células dendríticas (Shahidi & Abuzaytoun, 2005; Doroud *et al.*, 2010; Danesh-Bahreini *et al.*, 2011; Doroud *et al.*, 2011; Heravi *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2012; Firouzmand *et al.*, 2013; Sundar & Singh, 2014; de Almeida *et al.*, 2017; Jafari *et al.*, 2017; Vaghela *et al.*, 2017; de Souza *et al.*, 2018; Firouzmand *et al.*, 2018; Shokooh *et al.*, 2018).

### CONCLUSIONES

La nanobioteconología, específicamente las nanopartículas son una excelente herramienta para lograr introducir el principio activo de las drogas en las células infectadas durante el proceso patológico producido por el parásito de la leishmaniosis, constituyéndose así en un revolucionario campo para la administración de fármacos, en una apuesta por la metodología terapéutica en la lucha contra esta parasitosis considerada por la OMS como una enfermedad tropical desatendida y reemergente.

Igualmente las nanopartículas pueden mejorar la efectividad de las vacunas y permitir el desarrollo de nuevas generaciones de las mismas para la resolución de la leishmaniosis como severo problema de salud pública, por representar menor carga económica para los países en contraste con el desarrollo farmacológico, especialmente para aquellos en vía de desarrollo (con ingresos económicos bajos a moderados), pues la leishmaniosis está vinculada con pobreza, desnutrición, creación de barrios en las periferias de las ciudades, malas condiciones de la vivienda y desplazamientos de personas a zonas rurales y selváticas. Finalmente este escrito representa un compendio de información sobre nanomedicina aplicada a leishmaniosis que puede resultar útil a las profesionales de la salud.

### Aspectos éticos

Los autores declaran que han cumplido con las pautas éticas con respecto al estudio.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abamor, E. & Allahverdiyev, A. 2016. A nanotechnology based new approach for chemotherapy of Cutaneous Leishmaniasis: TIO2@AG nanoparticles - *Nigella sativa* oil combinations. *Experimental Parasitology*, 166: 150-163.
- Abamor, E.; Allahverdiyev, A.; Bagirova, M. & Rafailovich, M. 2017. Meglumine antimoniate-TiO2@Ag nanoparticle combinations reduce toxicity of the drug while enhancing its antileishmanial effect. *Acta Tropica*, 169: 30-42.
- Abaza, S. 2016. Applications of nanomedicine in parasitic diseases. *Parasitologists United Journal*, 9: 1-6.

- Acosta, A. & Restifo, E. 2008. Apuntes sobre leishmaniasis Actualización 2008. Archivos Argentinos de Dermatología, 58: 47-54.
- Ali-Boucetta, H. & Kostarelos, K. 2013. Carbon nanotubes in medicine & biology-therapy and diagnostics. Advanced Drug Delivery Reviews, 65: 1897-1898.
- Almeida, M.; Cuba, C.; Pharoah, M.; Howard, K. & Miles, M. 1983. Metacyclogenesis of *Leishmania (Viannia) braziliensis* "in vitro" evidence that lentil lectin is a marker of complement resistance and enhanced infectivity. Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene, 87: 335-329.
- Alonso, S.; Tachfouti, N.; Najdi, A.; Sicuri, E. & Picado, A. 2017. Cost-effectiveness of diagnostic-therapeutic strategies for paediatric visceral leishmaniasis in Morocco. BMJ Global Health, 2: e000315.
- Asad, M.; Bhattacharya, P.; Banerjee, A. & Ali, N. 2015. Therapeutic and immunomodulatory activities of short-course treatment of murine visceral leishmaniasis with KALSOME™10, a new liposomal amphotericin B. BMC Infectious Diseases, 15: 188.
- Asthana, S.; Jaiswal, A.; Gupta, P.; Pawar, V.; Dube, A. & Chourasia, M. 2013. Immunoadjuvant chemotherapy of visceral leishmaniasis in hamsters using amphotericin B-encapsulated nanoemulsion template-based chitosan nanocapsules. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 57: 1714-1722.
- Baeza, A.; Colilla, M. & Vallet-Regí, M. 2015. Advances in mesoporous silica nanoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery, 12: 319-337.
- Bahadar, H.; Maqbool, F.; Niaz, K. & Abdollahi, M. 2016. Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models. Iranian Biomed Journal, 20: 1-11.
- Balasegaram, M.; Ritmeijer, K.; Lima, M.; Burza, S.; Ortiz, G.; Milani, B.; Gaspani, S.; Potet, J. & Chappuis, F. 2012. Liposomal amphotericin B as a treatment for human leishmaniasis. Expert Opinion on Emerging Drugs, 17: 493-510.
- Biswas, S.; Subramanian, A.; Elmojtaba, I.; Chattopadhyay, J. & Sarkar, R. 2017. Optimal combinations of control strategies and cost-effective analysis for visceral leishmaniasis disease transmission. PLoS One, 12: e0172465.
- Børresen, B.; Henriksen, J.; Clergeaud, G.; Jørgensen, J.; Melander, F.; Elema, D.; Szebeni, J.; Aage, S.; Kristensen, A.; Kjær, A.; Andresen, T. & Hansen, A. 2018. Theranostic Imaging May Vaccinate against the Therapeutic Benefit of Long Circulating PEGylated Liposomes and Change Cargo Pharmacokinetics. American Chemical Society Nano, 12: 11386-11398.
- Bruni, N.; Stella, B.; Giraudo, L.; Della, C.; Gastaldi, D. & Dosio, F. 2017. Nanostructured delivery systems with improved leishmanicidal activity: a critical review. International Journal of Nanomedicine, 12: 5289-5311.
- Byakika-Kibwika, P.; Ssenyonga, R.; Lamorde, M.; Blessborn, D. & Tarning J. 2019. Piperaquine concentration and malaria treatment outcomes in Ugandan children treated for severe malaria with intravenous Artesunate or quinine plus Dihydroartemisinin-Piperaquine. BMC Infectious Diseases, 19: 1025.
- Casa, D.; Scariot, D.; Khalil, N.; Nakamura, C. & Mainardes, R. 2018. Bovine serum albumin nanoparticles containing amphotericin B were effective in treating murine cutaneous leishmaniasis and reduced the drug toxicity. Experimental Parasitology, 192: 12-18.
- Coler, R. & Reed, S. 2005. Second-generation vaccines against leishmaniasis. Trends in Parasitology, 21: 244-249.
- Danesh-Bahreini, M.; Shokri, J.; Samiel, A.; Kamali-Sarvestani, E.; Barzegar-Jalali, M. & Mohammadi-Samani, S. 2011. Nanovaccine for leishmaniasis: preparation of chitosan nanoparticles containing *Leishmania* superoxide dismutase and evaluation of its immunogenicity in BALB/c mice. International Journal of Nanomedicine, 6: 835-842.
- Danhier, F.; Ansorena, E.; Silva, J.; Coco, R.; Le Breton, A. & Pr eat, V. 2012. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. Journal of Controlled Release, 161: 505-522.



- Das, S.; Roy, P.; Mondal, S.; Bera, T. & Mukherjee, A. 2013. One pot synthesis of gold nanoparticles and application in chemotherapy of wild and resistant type visceral leishmaniasis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 107: 27-34.
- De Almeida, L.; Terumi, A.; Fujimura, A.; Del Cistia, M.; Fonseca-Santos, B.; Braga, K.; Michels, P.; Chrorilli, M. & Graminha, M., 2017. Nanotechnological Strategies for Treatment of Leishmaniasis- A Review. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 13: 117-133.
- De Oliveira, L.; Da Silva, V.; Rodrigues, I.; Vázquez-Villa, A.; Dos Santos, E.; Da Costa, R.; Dos Santos, C.; Vermelho A. & Ricci, E. 2017. Development and evaluation of zinc phthalocyanine nanoemulsions for use in photodynamic therapy for *Leishmania* spp. *Nanotechnology*, 28: 065101.
- De Souza, A.; Marins, D.; Mathias, S.; Monteiro, L.; Yukuyama, M.; Scarim, B.; Löbenberg R. & Araci, N. 2018. Promising nanotherapy in treating leishmaniasis. *International Journal of Pharmaceutics*, 547: 421-431.
- De Vries, H.; Reedijk, S. & Schallig, H. 2015. cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 16: 99-109.
- Demicheli, C.; Ochoa, R.; Da Silva, J.; Falcão, C.; Rossi-Bergmann, B.; De Melo, A.; Sinisterra, R. & Frézard, F. 2004. Oral delivery of meglumine antimoniate-beta-cyclodextrin complex for treatment of leishmaniasis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48: 100-103.
- Dorlo, T.; Balasegaram, M.; Beijnen, J. & de Vries, P. 2012. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67: 2576-2597.
- Doroud, D.; Vatanara, A.; Zahedifard, F.; Gholami, E.; Vahabpour, R.; Rouholamini, A. & Rafati, S. 2010. Cationic solid lipid nanoparticles loaded by cysteine proteinase genes as a novel anti-leishmaniasis DNA vaccine delivery system: characterization and in vitro evaluations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13: 320-335.
- Doroud, D.; Zahedifard, F.; Vatanara, A.; Najafabadi, A. & Rafati, S. 2011. Cysteine proteinase type I, encapsulated in solid lipid nanoparticles induces substantial protection against *Leishmania major* infection in C57BL/6 mice. *Parasite Immunology*, 33: 335-348.
- Elias, M.; Floeter-Winter, L. & Mena-Chalco, P. 2016. The dynamics of Brazilian protozoology over the past century. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 111: 67-74.
- El-Khadragy, M.; Alolayan, E.; Metwally, D.; El-Din, M.; Alobud, S.; Alsultan, N.; Alsaif, S.; Awad, M. & Moneim, A. 2018. Clinical efficacy associated with enhanced antioxidant enzyme activities of silver nanoparticles biosynthesized using *Moringa oleifera* leaf extract, Against Cutaneous Leishmaniasis in a Murine Model of *Leishmania major*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15: e1037.
- Elsabahy, M. & Wooley, K. 2012. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chemical Society Reviews*, 41: 2545-2561.
- Elson, K.; Bishop, J.; Ryan, R. & Titus, R. 2006. Nanodisk-associated amphotericin B clears *Leishmania major* cutaneous infection in susceptible BALB/c mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50: 1238-1244.
- Ferreira, L.; Ramaldes, G.; Nunan, E. & Ferreira, L. 2004. In vitro skin permeation and retention of paromomycin from liposomes for topical treatment of the cutaneous leishmaniasis. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 30: 289-296.
- Firooz, A.; Khamesipour, A.; Ghoorchi, M.; Nassiri-Kashani, M.; Eskandari, E.; Khatami, A.; Hooshmand, B.; Gorouhi, F.; Rashighi-Firoozabadi, M. & Dowlati, Y. 2006. Imiquimod in combination with meglumine antimoniate for Cutaneous Leishmaniasis. A randomized assessor-blind controlled trial. *Archives of Dermatology*, 42: 1575-1579.
- Firouzmand, H.; Badiie, A.; Khamesipour, A.; Heravi, S.; Alavizadeh, S.; Abbasi, A. & Reza, M. 2013. Induction of protection against leishmaniasis in susceptible BALB/c mice using simple DOTAP cationic nanoliposomes containing soluble *Leishmania* antigen (SLA). *Acta Tropica*, 128: 528-535.

- Firouzmand, H.; Sahranavard, M.; Badiiee, A.; Khamesipour, A.; Alavizadeh, S.; Samiei, A.; Soroush, D.; Tavassoti, M.; Mahboudi, F. & Jaafari, R. 2018. The role of LPD-nanoparticles containing recombinant major surface glycoprotein of *Leishmania* (rgp63) in protection against leishmaniasis in murine model. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 40: 72-82.
- Frézard, F.; Martins, P.; Bahia, A.; Moyec, L.; De Melo, A.; Pimenta, A.; Salerno, M.; Da Silva, J. & Demicheli, C. 2008. Enhanced oral delivery of antimony from meglumine antimoniate/beta-cyclodextrin nanoassemblies. *International Journal of Pharmaceutics*, 347: 102-108.
- Ghadiri, M.; Fatemi, S.; Vatanara, A.; Doroud, D.; Najafabadi, A.; Darabi, M. & Abbas, A. 2012. Loading hydrophilic drug in solid lipid media as nanoparticles: statistical modeling of entrapment efficiency and particle size. *International Journal of Pharmaceutics*, 24: 128-137.
- Ghorbani, M. & Farhoudi, R. 2018. Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? *Drug Design, Development and Therapy*, 12: 25-40.
- Glasser, J. & Murray, C. 2011. Central nervous system toxicity associated with liposomal amphotericin B therapy for cutaneous leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84: 566-568.
- Gupta, S.; Dube, A. & Vyas, S. 2007. Antileishmanial efficacy of amphotericin B bearing emulsomes against experimental visceral leishmaniasis. *Journal of Drug Targeting*, 15: 437-444.
- Gutiérrez, V.; Seabra, A.; Reguera, R.; Khandare, J. & Calderón, M. 2016. New approaches from nanomedicine for treating leishmaniasis. *Chemical Society Reviews*, 45: 152-168.
- Handman, E. 2001. Leishmaniasis: current status of vaccine development. *Clinical Microbiology Reviews*, 14: 229-243.
- Hatam-Nahavandi, K. 2019. Some Applications of Nanobiotechnology in Parasitology. *Iran J Public Health*, 48: 1758-1759.
- He, J.; Huang, F.; Zhang, J.; Chen, H.; Chen, Q.; Zhang, J.; Li, J.; Zheng, Z.; Chen, D. & Chen J. 2019. DNA prime-protein boost vaccine encoding HLA-A2, HLA-A24 and HLA-DR1 restricted epitopes of CaNA2 against visceral leishmaniasis. *Immunology*, 156: 94-108.
- Heravi, V.; Jaafari, M.; Khamesipour, A.; Jalali, S.; Firouzmand, H.; Abbasi, A. & Badiiee, A. 2012. Cationic liposomes containing soluble *Leishmania* antigens (SLA) plus CpG ODNs induce protection against murine model of leishmaniasis. *Parasitology Research*, 111: 105-114.
- Immordino, M.; Dosio, F. & Cattel, L. 2006. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *International Journal Nanomedicine*, 1: 297-315.
- Italia, J.; Kumar, M. & Carter, K. 2012. Evaluating the potential of polyester nanoparticles for per oral delivery of amphotericin B in treating visceral leishmaniasis. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 8: 695-70.
- Jafari, I.; Heravi, V.; Shahryari, M.; Abbasi, A.; Jaafari, M.; Khamesipour, A. & Badiiee, A. 2018. Cationic liposomes formulated with a novel whole *Leishmania* lysate (WLL) as a vaccine for leishmaniasis in murine model. *Immunobiology*, 223: 493-500.
- Jain, K. & Jain, N. 2013. Novel therapeutic strategies for treatment of visceral leishmaniasis. *Drug Discovery Today*, 18: 1272-1281.
- Jain, V.; Gupta, A.; Pawar, V.; Asthana, S.; Jaiswal, A.; Dube, A. & Chourasia, M. 2014. Chitosan-assisted immunotherapy for intervention of experimental leishmaniasis via amphotericin B-loaded solid lipid nanoparticles. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 174: 1309-1330.
- Javed, I.; Hussain, S.; Ullah, I.; Khan, I.; Ateeq, M.; Shahnaz, G.; Rehman, H.; Tahir, M.; Shah, R. & Hussain, I. 2015. Synthesis, characterization and evaluation of lecithin-based nanocarriers for the enhanced pharmacological and oral pharmacokinetic profile of amphotericin B. *Journal of Materials Chemistry B*, 3: 8359-8365.
- Jebali, A. & Kazemi B. 2013. Nano-based antileishmanial agents: a toxicological study on nanoparticles

- for future treatment of cutaneous leishmaniasis. *Toxicology in Vitro*, 27: 1896-1904.
- Jog, R. & Burgess, D. 2017. Pharmaceutical Amorphous Nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106: 39-65.
- Junaid, M.; Khalid, S.; McElroy, C.; Satoskar, A. & Majid, G. 2020. Topical treatment of cutaneous leishmaniasis with novel amphotericin B-miltefosine co-incorporated second generation ultra-deformable liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 573: 118900.
- Kansal, S.; Tandon, R.; Dwivedi, P.; Misra, P.; Verma, P.; Dube, A. & Mishra, P. 2012. Development of nanocapsules bearing doxorubicin for macrophage targeting through the phosphatidylserine ligand: a system for intervention in visceral leishmaniasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67: 2650-2660.
- Kayser, O.; Olbrich, C.; Yardley, V.; Kiderlen, A. & Croft, S. 2003. Formulation of amphotericin B as nanosuspension for oral administration. *International Journal Pharmaceutics*, 254: 73-75.
- Kedzierski, L. 2010. Leishmaniasis Vaccine: Where are We Today? *Journal Global Infectious Diseases*, 2: 177-185.
- Khamesipour, A.; Dowlati, Y.; Asilian, A.; Hashemi-Fesharki, R.; Javadi, A.; Noazin, S. & Mosabber, F. 2005. Leishmanization: use of an old method for evaluation of candidate vaccines against leishmaniasis. *Vaccine*, 23: 3642-3648.
- Khazaeli, P.; Sharifi, I.; Talebian, E.; Heravi, G.; Moazeni, E. & Mostafavi, M. 2014. Anti-leishmanial effect of itraconazole niosome on in vitro susceptibility of *Leishmania tropica*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 38: 205-211.
- Kumar, A. & Samant, M. 2016. DNA vaccine against visceral leishmaniasis: a promising approach for prevention and control. *Parasite Immunology*, 38: 273-281.
- Kumar, R.; Pandey, K.; Sahoo, G.; Das, S.; Das, V.; Topno, R. & Das, P. 2017. Development of high efficacy peptide coated iron oxide nanoparticles encapsulated amphotericin B drug delivery system against visceral leishmaniasis. *Materials Science & Engineering C-Materials Biological Applications*, 75: 1465-1471.
- Liew, F. & Xu, D. 1995. Protection against leishmaniasis by injection of DNA encoding a major surface glycoprotein, gp63, of *L. major*. *Immunology*, 84: 173-176.
- López-de la Mora, D. 2019. Identification of possible toxicological risks and their sanitary regulations of the use of nanomaterials in products for human consumption in Mexico. *Revista Médica MD*, 10: 222-228.
- Lu, Y.; Aimetti, A.; Langer, R. & Gu, Z. 2016. Bioresponsive materials. *Nature Reviews Materials*, 1: 16075.
- Manosroi, A.; Kongkaneramt, L. & Manosroi, J. 2004. Stability and transdermal absorption of topical amphotericin B liposome formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 270: 279-286.
- Martínez-Silva, E.; Ruiz, Y. & Bastidas-Pacheco, G. 2016. Vacunas contra leishmania. *IATREIA*, 29: 170-181.
- Meheus, F.; Abuzaid, A.; Baltussen, R.; Younis, B.; Balasegaram, M.; Khalil, E.; Boelaert, M. & Musa, A. 2013. The economic burden of visceral leishmaniasis in Sudan: an assessment of provider and household costs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89: 1146-1153.
- Meheus, F.; Balasegaram, M.; Olliaro, P.; Sundar, S.; Rijal, S.; Faiz, A. & Boelaert, M. 2010. Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4: e818.
- Mitra, A. & Mawson, A. 2017. Neglected Tropical Diseases: Epidemiology and Global Burden. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 2: 36.
- Modabber, F. 1995. Vaccines against leishmaniasis. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 89: 83-88.
- Momeni, A.; Rasoolian, M.; Momeni, A.; Navai, A.; Emami, S.; Shaker, Z.; Mohebali, M. & Khoshdel, A. 2013. Development of liposomes loaded with anti-leishmanial drugs for the

- treatment of cutaneous leishmaniasis. *Journal of Liposome Research*, 23: 134-144.
- Müller, R.; Jacobs, C. & Kayser, O. 2001. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47: 3-19.
- Nelson, K.; Bishop, J.; Ryan, R. & Titus, R. 2006. Nanodisk-associated amphotericin B clears *Leishmania major* cutaneous infection in susceptible BALB/c mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50: 1238-1244.
- Nylen, S. & Gautam, S. 2010. Immunological perspectives of leishmaniasis. *Journal of Global Infectious Diseases*, 2: 135-146.
- OMS. 2020. *Leishmaniasis*. Nota descriptiva N°375. Consultado el 15 de agosto de 2020, <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/es/>>.
- OPS. 2013. *Leishmaniasis en las Américas recomendaciones para el tratamiento* Washington, DC. Consultado 25 de julio de 2020, <[www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid.2013](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid.2013)>.
- Ovais, M.; Nadhman, A.; Khalil, A.; Raza, A.; Khuda, F.; Sohail, M.; Islam, N.; Sarwar, H.; Shahnaz, G.; Ahmad, I.; Saravanan, M. & Shinvari, Z. 2017. Biosynthesized colloidal silver and gold nanoparticles as emerging leishmanicidal agents: an insight. *Nanomedicine (Lond)*, 12: 2807-2819.
- Pal, A.; Gupta, S.; Jaiswal, A.; Dube, A. & Vyas, S. 2012. Development and evaluation of tripalmitin emulsomes for the treatment of experimental visceral leishmaniasis. *Journal of Liposome Research*, 22: 62-71.
- Palatnik, C. 2008. Vaccines for leishmaniasis in the fore coming 25 years. *Vaccine*, 26: 1709-1724.
- Palma, E.; Pascua, A.; Gagliardi, A.; Britti, D.; Freta, M. & Cosco, D. 2018. Antileishmanial Activity of Amphotericin B-loaded-PLGA Nanoparticles: An Overview. *Materials (Basel)*, 11: e1167.
- Patterson, J. & Ruckstuhl, K. 2013. Parasite infection and host group size: a meta-analytical review. *Parasitology*, 140: 803-813.
- Paul, M.; Durand, R.; Boulard, Y.; Fusaï, T.; Fernández, C.; Rivollet, D.; Deniau, M. & Astier, A. 1998. Physicochemical characteristics of pentamidine-loaded polymethacrylate nanoparticles: implication in the intracellular drug release in *Leishmania major* infected mice. *Journal of Drug Targeting*, 5: 481-490.
- Petit, C.; Yardley, V.; Gaboriau, F.; Bolard, J. & Croft, S. 1999. Activity of a heat-induced reformulation of amphotericin B deoxycholate (fungizone) against *Leishmania donovani*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43: 390-392.
- Porter, K. & Raviprakash, K. 2017. DNA Vaccine Delivery and Improved Immunogenicity. *Current Issues in Molecular Biology*, 22: 129-138.
- Rajera, R.; Nagpal, K.; Singh, S. & Mishra, D. 2011. Niosomes: a controlled and novel drug delivery system. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 34: 945-953.
- Romero, E. & Morilla M. 2008. Drug delivery systems against leishmaniasis? Still an open question. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 5: 805-823.
- Santos, D.; Carneiro, M.; De Moura, T.; Fukutani, K.; Clarenco, J.; Soto, M.; Espuelas, S.; Brodskyn, C.; Barral, A.; Barral-Neto, M. & de Oliveira, C. 2012. Towards development of novel immunization strategies against leishmaniasis using PLGA nanoparticles loaded with kinetoplastid membrane protein-11. *International Journal of Nanomedicine*, 7: 2115-2127.
- Scorza, B.; Carvalho, E. & Wilson, M. 2017. Cutaneous manifestations of human and murine leishmaniasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18: 1296.
- Shah, A. & Gupta, S. 2019. Anti-leishmanial Nanotherapeutics: A Current Perspective. *Current Drug Metabolism*, 20: 473-482.
- Shahidi, F. & Abuzaytoun, R. 2005. Chitin, chitosan, and co-products: chemistry, production, applications, and health effects. *Advances in Food and Nutrition Research*, 49: 93-135.
- Shokooh, S.; Shahryari, M.; Ghoorchian, R.; Eshaghian, H.; Amir, S.; Reza, A. & Badiiee, A. 2018. The role of nanoliposome bilayer composition containing soluble leishmania antigen on



- maturation and activation of dendritic cells. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 21: 536-545.
- Singh, R.; Srivastava, A.; Gour, J. & Tiwari, V. 2012. Targeting *Leishmania* species: nanotechnological prospects. Advanced Science Letters, 5: 11-20.
- Sundar, S. & Singh, B. 2014. Identifying vaccine targets for anti-leishmanial vaccine development. Expert Review of Vaccines, 13: 489-505.
- Sundar, S.; Agrawal, N. & Singh, B. 2019. Exploiting knowledge on pharmacodynamics-pharmacokinetics for accelerated anti-leishmanial drug discovery/development. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 15: 595-612.
- Sunyoto, T.; Potet, J.; den Boer, M.; Ritmeijer, K.; Postigo, J.; Ravinetto, R.; Alves, F.; Picado, A. & Boelaert, M. 2019. Exploring global and country-level barriers to an effective supply of leishmaniasis medicines and diagnostics in eastern Africa: a qualitative study. BMJ Open, 9: e029141.
- Tachfouti, N.; Najdi, A.; Alonso, S.; Sicuri, E.; Laamrani, A.; El Idrissi, A.; Nejjari, C. & Picado, A. 2016. Cost of pediatric visceral leishmaniasis care in Morocco. PLoS One, 11: e0155482.
- Tafaghodi, M.; Eskandari, M.; Khamesipour, A. & Jaafari, M. 2011. Alginate microspheres encapsulated with autoclaved *Leishmania major* (ALM) and CpG-ODN induced partial protection and enhanced immune response against murine model of leishmaniasis. Experimental Parasitology, 129: 107-114.
- Tiuman, T.; Santos, A.; Ueda-Nakamura, T.; Filho, B. & Nakamura, C. 2011. Recent advances in leishmaniasis treatment. International Journal of Infectious Diseases, 15: e525-e532.
- Vaghela, R.; Kulkarni, P.; Osmani, R.; Bhosale, R. & Naga, V. 2017. Recent Advances in Nanosystems and Strategies for Managing Leishmaniasis. Current Drug Targets, 18: 1598-1621.
- Veerareddy, P.; Vobalaboina, V. & Ali, N. 2009. Antileishmanial activity, pharmacokinetics and tissue distribution studies of mannose-grafted amphotericin B lipid nanospheres. Journal of Drug Targeting, 17: 140-147.
- Wasan, E.; Gershkovich, P.; Zhao, J.; Zhu, X.; Werbovets, K.; Tidwell, R.; Clement, J.; Thornton, S. & Wasan, K. 2010. A novel tropically stable oral amphotericin B formulation (iCo-010) exhibits efficacy against visceral leishmaniasis in a murine model. PLoS Neglected Tropical Diseases, 4: 1-6.
- WHO (World-Health-Organization). 2010. *Control of the Leishmaniasis: Report of a Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases*. Geneva: World Health Organization; 2010. Consultado 28 de Julio de 2020, <<http://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>>.
- Xu, D. & Liew, F. 1994. Genetic vaccination against Leishmaniasis. Vaccine, 12: 1534-1536.
- Zarif, L. 2005. Drug delivery by lipid cochleates. Methods in Enzymology, 391: 314-329.

Received August 17, 2020.

Accepted September 17, 2020.