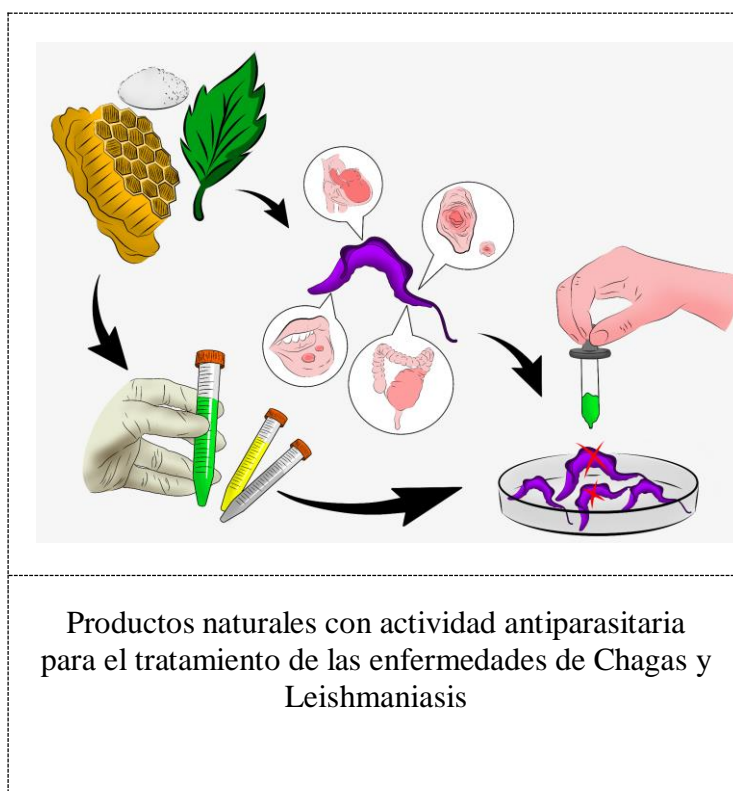


Tratamientos alternativos de origen natural para las enfermedades de Chagas y Leishmaniasis

Alternative natural treatments for Chagas and Leishmaniasis diseases



Tratamientos alternativos de origen natural para las enfermedades de Chagas y Leishmaniasis

Alternative natural treatments for Chagas and Leishmaniasis diseases

Solangie Ramón González

Programa de Bioquímica. Facultad de Ciencias. Universidad Antonio Nariño.

Dirigido por:

MsC. Yuly Elien Bernal Rosas

PhD. Orlando Alfredo Torres

Resumen

El presente trabajo es una revisión del estado del arte sobre el potencial antiparasitario de extractos y/o metabolitos provenientes de plantas, propóleos y quitosano, como terapia para Leishmaniasis y enfermedad de Chagas. Se identificaron productos de origen natural capaces de atacar los agentes causales de dichas patologías *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp. A partir de ello se planteó un estudio como alternativa en el tratamiento de estas afecciones. En aras de desarrollar este proyecto se realizó una revisión de literatura descriptiva de los últimos seis años (2015-2021), en las principales bases de datos científicas. Los resultados no describen toxicidad celular relevante, pero sí alta actividad antiparasitaria de extractos vegetales, propóleos, quitosano y nanopartículas de quitosano, que presentan diversos compuestos fitoquímicos. Estos ejercen acción directamente en los parásitos o en las células del huésped, activando vías de señalización de respuesta inmune.

Palabras clave: Plantas, propóleo, quitosano, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp.

Abstract

The present work is a review of the state of the art on the antiparasitic potential of extracts and / or

Tratamientos alternativos de origen natural para las enfermedades de Chagas y Leishmaniasis

Alternative natural treatments for Chagas and Leishmaniasis diseases

metabolites from plants, propolis and chitosan, as therapy for Leishmaniasis and Chagas disease. Products of natural origin capable of attacking the causative agents of these pathologies were identified *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. Based on this, a study was proposed as an alternative in the treatment of these conditions. In order to develop this project, a descriptive literature review of the last six years (2015-2021) was carried out in the main scientific databases. The results do not describe relevant cellular toxicity, but they do describe high antiparasitic activity of plant extracts, propolis, chitosan and chitosan nanoparticles, which present various phytochemical compounds. These act directly on parasites or on host cells, activating immune response signaling pathways.

Keywords: Plants, propolis, chitosan, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp

Introducción

Las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) se presentan en condiciones climáticas subtropicales o tropicales, y usualmente se asocian con altos índices de pobreza. Las poblaciones afectadas se encuentran en lugares donde se tiene contacto directo con vectores o animales, principalmente en áreas rurales, y donde el acceso a un control y diagnóstico es reducido por los altos costos y escasez de recursos. Entre las patologías más relevantes se encuentran la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, que causan altas cargas económicas a los sistemas de salud (Engels & Zhou, 2020).

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana es una infección causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*). El *T. cruzi* es transmitido vectorialmente mediante insectos, provenientes de la familia *Reduviidae* llamados Triatominos pero, también se puede transmitir de forma no vectorial a través de alimentos contaminados, transfusión de órganos o de sangre y vía transplacentaria (Martinez et al., 2020). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta enfermedad afecta entre seis y siete millones de personas en América, pero debido a su difícil detección en pacientes asintomáticos, se ha propagado a nivel mundial (Martinez et al., 2020). Por tal motivo ha sido reconocida como una de las enfermedades más desatendidas del mundo (Caicedo Díaz et al., 2019). Inicialmente la enfermedad se asoció con zonas de alta pobreza o zonas rurales, pero gracias a la migración de personas infectadas, se ha transmitido a zonas urbanas (Martinez et al., 2020).

El número de casos de la enfermedad de Chagas ha venido en aumento cada año, con una alta incidencia a nivel mundial, así es como en Estados Unidos se reportan 300.000 casos de pacientes infectados, en Europa entre 68.000-122.000 y en América latina, se observa un aproximado de seis millones de personas que la padecen y alrededor de setenta millones que presentan el riesgo de contraerla (Caicedo Díaz et al., 2019).

Recientemente se observó que el costo económico de la enfermedad de Chagas a nivel mundial,

es de siete mil millones por año, siendo principal el gasto en zonas de América del norte, centro y sur (González Sanz et al., 2020). La OMS declaró que en América Latina para el año 2017, un promedio de 1.124.930 mujeres con edades entre 15 y 44 años estaban infectadas con *T. cruzi*. Además, un 5% estaba en riesgo de transmitir la infección vía congénita, aunque se dice que la progresión de la infección depende de la respuesta inmune materno-fetal y de la variabilidad genética que posea el parásito (Carlier & Truyens, 2017).

Para el mismo año en Colombia, se determinó que el 1.6% (788.742) de los pacientes mayores de edad padecía de la enfermedad, y sólo el 1.2% (9.687) había sido diagnosticada. Los pacientes con mayor prevalencia a presentar la enfermedad son aquellos entre los 45 y 55 años. Se estimó para ese mismo año, un costo económico de servicios médicos de aproximadamente tres millones de pesos, representando un 53.2% de los costos totales invertidos en salud (Olivera & Buitrago, 2020). Actualmente en Colombia se lleva a cabo un plan de salud pública que nació desde el año 2012, con el cual se busca mantener la tasa de letalidad de menos del 10%. Sin embargo, en algunas regiones del país no se ha implementado este plan de priorización, por lo que muchos de los pacientes que presentan la enfermedad en etapa aguda, fallecen en un porcentaje del 5.26%, en comparación con los priorizados de 1.27% (Boletín epidemiológico, 2021).

La enfermedad de Chagas se presenta en dos fases clínicas; la primera es la fase aguda, en la cual prevalece una alta parasitemia. Se presentan pacientes con síntomas leves, como fiebre, taquicardia y anorexia, que desaparecen en un 90% con el paso de los días. La mayoría son de tipo asintomático en un porcentaje del 60-70%. El resto de los pacientes que se encuentran entre el 30-40% del total, desarrollan síntomas de la fase crónica, como problemas neurológicos, digestivos y cardíacos. La manifestación clínica más grave de la enfermedad, es la miocardiopatía chagásica, en donde el único tratamiento es el trasplante de corazón. La fase crónica desencadena un gasto global de USD \$627.5 millones por año, siendo el costo individual de USD \$200 que puede llegar a estar entre USD \$4.000 a 6.000 (Lidani et al.,

2019).

Otra de las enfermedades más relevantes según la OMS, por su potencial patogénico, es la Leishmaniasis (Torres-Guerrero et al., 2017). Esta patología es causada por diferentes especies de *Leishmania* spp, transmitida por insectos hembra flebótomos del género *Lutzomyia* y *Phlebotomus*, tanto en humanos como en animales (Balouz et al., 2017). Es prevalente en 98 países, con un aproximado de 350 millones de personas en riesgo de contraerla (Ghorbani & Farhoudi, 2018). Actualmente entre los continentes endémicos se puede mencionar a Europa, África, Asia y América. Pero el 90% de los casos recientes, son prevalentes en 13 países (Afganistán, Argelia, Bangladesh, Bolivia, Brasil, Colombia, Etiopía, India, Irán, Perú, Sudán del Sur, Sudán y Siria) (Steверding, 2017).

La Leishmaniasis comprende tres formas clínicas: Leishmaniasis cutánea (LC), Leishmaniasis mucocutánea (LMC) y Leishmaniasis visceral (LV). La LC y la LMC generan lesiones en zonas descubiertas, principalmente en el rostro, y la LV afecta órganos como el bazo e hígado (Hernández-Bojorge et al., 2020). Se estima que por año hay entre 50.000 a 90.000 nuevos casos de LV y entre 600.000 a 1 millón de casos nuevos de LC, siendo prevalente la LC a nivel mundial (Nafari et al., 2020). La OMS, ha descrito un total de 20.000 a 30.000 muertes por año, observadas principalmente en seis países: India, Brasil, Etiopía, Sudán del Sur, Sudán y Somalia. Siendo la LC en Brasil, Perú y Colombia, la enfermedad con mayor número de casos a nivel mundial, representando el 30% de los casos totales (Hernández-Bojorge et al., 2020).

Este año en Colombia (2021) se notificaron 677 casos de Leishmaniasis en diferentes regiones del país, de los cuales 674 pertenecen a la forma LC, que corresponde a un 99.6%. Otros tres casos restantes, hacen parte de la transmisión de LMC, lo que indica un 0.4% del total. No se registran casos de Leishmaniasis LV. La incidencia de esta enfermedad es de 5.74% por cada 1.000 habitantes adultos y de 3.34% para menores de 10 años. Los rangos de edad más afectados están entre los 15 a 45 años que corresponde a un 70% de los casos (Boletín epidemiológico, 2021).

Un estudio realizado por la Universidad de Emory, demostró que existen barreras que dificultan el control y el diagnóstico en pacientes que presentan estas dos enfermedades, debido a que la mayoría de personas aún tiene desconocimiento del tema. Además, las pruebas para la detección y el tratamiento de ambas patologías son de alto costo, aumentando su difícil acceso y el control a tiempo de la infección (Mills, 2020).

Actualmente no hay vacunas para el tratamiento de las enfermedades de Chagas y Leishmaniasis, pero sí alternativas basadas en el uso de medicamentos que pueden llegar a controlar la infección. Los fármacos usados para la enfermedad de Chagas son: Nifurtimox (NFX) y Benznidazol (BNZ), siendo mayor el efecto de este último tanto en etapa aguda como en etapa crónica (Arrúa et al., 2019). Para el caso de la Leishmaniasis, los medicamentos para tratar la enfermedad son: Antimonio pentavalente (Sb 5+), Anfotericina B, AmBisome (AmB), Pentamidina y Miltefosina. Pero el tratamiento más usado es la quimioterapia, la cual causa efectos adversos en los pacientes y requiere de un tratamiento prolongado (Ghorbani & Farhoudi, 2018). Todos los fármacos mencionados producen efectos colaterales como problemas gastrointestinales, cutáneos y genotóxicos. Por ello es necesario encontrar una alternativa terapéutica para tratar ambas enfermedades sin afectar la salud de los pacientes en tratamiento.

En la búsqueda de estrategias con potencial antiparasitario, se ha observado que productos naturales como las plantas, el propóleo y el quitosano, exhiben alta actividad contra *T. cruzi* y *Leishmania* spp. Las plantas tienen altas propiedades farmacológicas, que han sido ampliamente usadas en el ámbito de la medicina tradicional, alimenticia y espiritual. Por ello se les ha dado un nuevo enfoque terapéutico en el tratamiento de enfermedades difíciles de tratar (Salehi et al., 2019). En el presente trabajo se describen diversas especies vegetales con actividad antiparasitaria, frente a los agentes causales de las enfermedades de Chagas y Leishmaniasis.

El propóleo es una sustancia recolectada por las abejas, que tiene diferentes beneficios en el

tratamiento de heridas, específicamente úlceras. Presenta una gran biodiversidad, debido a su distribución geográfica, por lo que existen diferentes tipos de propóleo (Dantas Silva et al., 2017). En este trabajo se mencionan el propóleo rojo, marrón y verde que han mostrado alta actividad antiparasitaria.

El quitosano es un compuesto obtenido de las cáscaras de quitina de camarones y otros crustáceos tras el tratamiento con una sustancia alcalina. Se ha observado que el quitosano, tiene alta actividad antiparasitaria e induce a la activación de mecanismos de defensa en las células huésped, que actúan contra la infección (Lopez-Moya et al., 2019). Se describe la acción de nanopartículas de quitosano que actúan en sinergia con los medicamentos para tratar la enfermedad de Leishmaniasis.

Teniendo en cuenta las propiedades biológicas de cada uno de los productos naturales mencionados, el objetivo principal del presente trabajo, es describir el potencial antiparasitario de plantas, propóleo y quitosano frente a *T. cruzi* y *leishmania* spp, mediante la revisión de literatura científica de los últimos seis años (2015-2021). Las referencias se organizan de acuerdo al año en el que se realiza la investigación. Se toman referencias previas a los años descritos que corresponden a menos del 10% del total.

Estado del arte

Marco teórico

Trypanosoma cruzi:

El agente causal de la enfermedad de Chagas es el parásito *T. cruzi* (Molina et al., 2020). Un protozooario flagelado del orden *Kinetoplastida* y subgénero *Schizotrypanum* (Vásquez et al., 2013) que fue descubierto en el año 1.909 por el higienista y bacteriólogo brasileño Carlos Chagas, quien lo nombró en honor a su mentor Oswaldo Cruz (Steverding, 2014). El *T. cruzi* se puede transmitir de forma vectorial, pero también mediante alimentos contaminados, durante la gestación, trasplante de órganos o transfusión de sangre (Caicedo Díaz et al., 2019). En forma vectorial es transmitido por el insecto Triatomino de orden *Hemiptera*, miembro de

la familia *Reduviidae*, y subfamilia *Triatominae* (Messenger et al., 2015) (Poinar, 2019). Actualmente en Colombia hay una gran distribución geográfica de los triatominos: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata* y *Panstrongylus geniculatus*, siendo el primero el más reconocido por sus altos índices de infestación y capacidad vectorial (Arias-Giraldo et al., 2020) (Jaimes-Dueñez et al., 2020). Los huéspedes principales de estos insectos incluyen mamíferos, aves, anfibios y reptiles, por lo que se distribuyen geográficamente con facilidad a nivel mundial (Poinar, 2019). En Colombia las especies de mamíferos con mayor importancia epidemiológica son *Canis lupus familiaris* (perros domésticos) y *Didelphis marsupialis* (zarigüeya común), siendo este último el que posee mayor prevalencia en el ciclo selvático y en los brotes de transmisión oral (Jaimes-Dueñez et al., 2020).

El *T. cruzi* se divide en dos linajes principales que muestran diferencias de distribución en cuanto a su patogenicidad y manifestaciones clínicas: *T. cruzi* I y *T. cruzi* II. El primero posee una mayor afinidad e infectividad en tejidos como corazón, músculo esquelético y recto, mientras que el segundo se ha observado mayormente en tejidos como hígado y bazo (Haberland et al., 2013) (Rueda et al., 2015). Se conocen seis unidades de tipificación discreta de *T. cruzi*, que van numeradas del uno al seis (DTU's TcI-TcVI), lo que indica su clasificación en variabilidad genética y fenotípica. En Colombia, se ha observado una mayor prevalencia del DTU TcI, el cual se distribuye en dos genotipos diferentes llamados TcI_{dom} que corresponde a un foco doméstico y TcI_{sel} a un foco selvático, que es más común en brotes orales (Jaimes-Dueñez et al., 2020).

El ciclo de vida del *T. cruzi* inicia cuando el vector ingiere la sangre de un huésped sano y, al mismo tiempo, libera sus heces en el sitio de la picadura conteniendo tripomastigotes metacíclicos, que ingresan por frote o rascadura del mismo hospedero. También puede ingresar mediante mucosas, especialmente vía conjuntiva o estercoriana (bucal) (Bern et al., 2019). Los tripomastigotes invaden las células nucleadas, y forman vacuolas parasitóforas (VP), que al ser fusionadas con los lisosomas, producen cambios en el pH, que dan paso a la transformación

del parásito en su forma intracelular llamada amastigote. Posteriormente por diferentes mecanismos de evasión celular, se produce la ruptura de la membrana de la VP, liberando los amastigotes al citosol durante cuatro a cinco días (Bern et al., 2019). Finalmente las células infectadas son lisadas por el alto contenido parasitario, lo que permite la liberación del parásito nuevamente en forma de tripomastigote sanguíneo. Allí pueden tomar dos caminos: infectar células adyacentes o viajar a través del torrente sanguíneo para infectar otros tejidos, como lo son, los músculos cardíacos, músculos lisos o esqueléticos, células hepáticas, sistema linfático o el bazo (Bern et al., 2019) (Rojas-Pirela et al., 2018).

La segunda fase del ciclo comprende la infección del vector, en donde el insecto triatomino ingiere la sangre de un huésped, permitiendo el ingreso del parásito en forma de tripomastigote sanguíneo. En el intestino del vector, el parásito se transforma en epimastigote, que viaja al final del tracto intestinal donde se adhieren mediante flagelos a la zona rectal. Finalmente se replican mediante fisión binaria y son transformados nuevamente en su forma tripomastigote metacíclico, para ser expulsados del vector en sus heces cuando se produce la picadura a un nuevo huésped (Bern et al., 2019) (Rojas-Pirela et al., 2018).

La enfermedad de Chagas comprende dos fases clínicas, una fase aguda y una fase crónica. La fase aguda se presenta entre cuatro y ocho semanas, en donde a los 60 días desaparecen los síntomas de la infección (Caicedo Díaz et al., 2019) (Rassi et al., 2017). Se caracteriza por un contenido alto parasitario, en donde el paciente presenta síntomas leves como lo son fiebre, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, anemia, anorexia, diarrea e incluso se han observado algunos casos asintomáticos (Roca Saumell et al., 2015).

La fase crónica se divide de tres formas; la primera es la indeterminada, donde un 20 a 30% de los pacientes la desarrollan. Se observan manifestaciones clínicas graves en órganos como corazón, esófago, colon y sistema nervioso periférico que pueden persistir durante toda la vida del paciente. La segunda forma es la afectación cardíaca, la cual se caracteriza por presentar miocardiopatía dilatada, que causa insuficiencia cardíaca, tromboembolismos y arritmias.

Finalmente, la tercera forma es de carácter digestivo y se presenta entre el 15 y 20% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas son megaesófago, megacolon y problemas gastrointestinales como acalasia esofágica, daño del vaciado gástrico, daño en el tránsito intestinal y estasis biliar (Roca Saumell et al., 2015).

Actualmente solo existen dos medicamentos para tratar la enfermedad de Chagas, los cuales poseen una actividad tripanocida más alta en etapa aguda que en etapa crónica y son: Benznidazol (BNZ) [2-Nitro-N- (fenilmetil)-1H-imidazol-1-acetamida] y Nifurtimox (NFX) [5-nitrofurano (3-metil-4- (5'nitrofurfurilidenamina) tetrahidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido)] (Rojo et al. 2014). La dosis para la administración de los medicamentos, en el caso de BNZ es de 5 a 7 mg/kg en adultos y en niños de 5 a 10mg/kg hasta los 12 años, mediante vía oral durante 30 a 60 días. Para el caso del NFX es de 8 a 10 mg /kg /día, vía oral durante 90 a 120 días (Arrúa et al., 2019). Ambos medicamentos presentan efectos secundarios en los pacientes infectados, para el caso del BNZ, al inicio del tratamiento se presentan reacciones de hipersensibilidad, toxicidad medular y neuropatías periféricas. En el caso del NFX, ocasiona síntomas neuropsiquiátricos como: irritabilidad, trastornos del sueño y neuropatías periféricas, junto con síntomas digestivos: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso (Rojo et al., 2014). Estos medicamentos actúan en la producción de radicales libres intermedios y metabolitos electrofílicos. Su activación se inicia dentro del parásito mediante la nitroreductasa de tipo I, que es dependiente del NADH mitocondrial. El BNZ posee un grupo nitrito que se reduce a amino formando los radicales libres y un metabolito llamado glioxial, que forma uniones con guanosina impidiendo la síntesis de nuevas cadenas de ADN. Para el caso del NFX se produce un nitrilo insaturado que reacciona con los componentes celulares causando la muerte celular parasitaria (Arrúa et al., 2019).

Leishmania spp.:

La Leishmaniasis es una infección parasitaria causada por varios protozoarios flagelados del género *Leishmania* spp, pertenecientes a la familia *Trypanosomatidae* como el *T. cruzi*

(Basmaciyan & Casanova, 2019). Actualmente se conocen 20 especies de *Leishmania* que se dividen en subgéneros y causan manifestaciones clínicas en los seres humanos. Subgénero *Leishmania*: *L. aethiopica*, *L. amazonensis*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. major*, *L. mexicana*, *L. tropica*, *L. venezuelensis*, *L. waltoni*; subgénero *Viannia*: *braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. lainsoni*, *L. lindenbergi*, *L. naiffi*, *L. panamensis*, *L. peruviana*, *L. shawi*; subgénero *Mundinia*: *L. martiniquensis* (Steverding, 2017).

Los parásitos de *Leishmania* spp. son transmitidos por medio de insectos flebótomos hembras, que se alimentan de la sangre de mamíferos. Se han descrito diversos géneros de flebotomos, en especial *Phlebotomus* y *Lutzomyia*, los cuales han demostrado ser los causantes de Leishmaniasis humana. Sus reservorios principales son animales como cánidos, roedores, marsupiales, hyraxes (Abadías-Granado et al., 2021) (Akhoundi et al., 2016).

La Leishmaniasis comprende tres formas clínicas que son: cutánea (localizada y diseminada) (LC), mucocutánea (LMC) y visceral o kala-azar (LV). La LC localizada se caracteriza por la presencia de llagas en la piel, con un tamaño entre 10 mm, los cuales posteriormente se rompen y forman una úlcera que dura entre tres a cinco meses a 15 a 20 años. Esta manifestación puede ser de tres a nueve meses en el caso de *L. mexicana*, dos a seis meses en el caso de *L. major* y de 6 a 15 meses si el agente es *L. braziliensis*, *L. tropica* o *L. panamensi* (Torres-Guerrero et al., 2017). La LC difusa se caracteriza por la diseminación de vías tisulares, linfáticas y sanguíneas, en donde se observa la presencia de lesiones como llagas ulcerosas o no ulcerosas en la cara y extremidades que luego pueden afectar posteriormente a las mucosas y otro tejidos del cuerpo (Torres-Guerrero et al., 2017) (Gurel et al., 2020). La LMC aparece a los 2 años de la infección usualmente, en donde son afectadas las zonas bucales por la formación de úlceras, que pueden extenderse hasta la tráquea. Se ha observado la presencia de subgéneros de *Leishmania* spp. que están relacionados con este tipo de infección como lo es principalmente *L. braziliensis* y en algunos casos *L. panamensis*, *L. guyanensis* y *L. amazonensis* (Handler et al., 2015). Finalmente, la LV conocida como kala-azar, es una infección causada por *L.*

donovani y *L. infantum*, la cual se caracteriza por presentarse principalmente en pacientes inmunosuprimidos. Estos parásitos infectan el sistema retículo endotelial y otros tejidos como el bazo, la médula ósea, el hígado y ganglios linfáticos. Allí se producen diversas manifestaciones clínicas como fiebre avanzada, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y en algunas ocasiones diarrea crónica (van Griensven & Diro, 2019).

El ciclo de vida de *Leishmania* spp. inicia cuando el insecto flebótomo, libera promastigotes a través de sus glándulas salivales en la piel del huésped, por la picadura producida. A continuación, el parásito es fagocitado principalmente por macrófagos, granulocitos o neutrófilos, en varios tejidos, lo cual va a permitir que se transformen en su forma amastigota. Allí se van a reproducir dentro del fagolisosoma, el cual está diseñado para que los parásitos puedan sobrevivir dentro del mismo. Una vez ocurre la liberación de los amastigotes al medio extracelular, van a infectar otras células fagocíticas adyacentes u otros tejidos gracias a su diseminación a través del torrente sanguíneo. Cuando el flebotomo pica al huésped infectado, absorbe en su sangre a los amastigotes, los cuales posteriormente se transforman en promastigotes que dependiendo del tipo de *Leishmania* spp infecta diferentes regiones del intestino del vector (Von Stebut, 2015).

El tratamiento actual para la Leishmaniasis se basa en la administración de diferentes fármacos. Los primeros y más usados son los antimoniales pentavalentes (Sb), los cuales se administran en dosis de 20 mg /kg /día, por vía intravenosa o intramuscular, durante 20 días para LC y 28 días para LMC o LV. Sin embargo, estos fármacos han demostrado tener efectos adversos en los pacientes como lo son cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, y se han asociado a la producción de pancreatitis aguda, leucopenia, trombocitopenia y artralgias. Entre otros tratamientos también se suministra al paciente medicamentos como los productos de Anfotericina B, Miltefosina y Triazoles (Vakil et al., 2015). Aún se desconoce el mecanismo de acción de estos tres medicamentos frente a *Leishmania* spp. Los más estudiados son el Sb, que se reducen a su forma trivalente (Sb III) dentro de los macrófagos, e ingresan al parásito

por el transportador AQP1. Allí SbIII se une a la tripanotiona para ser internalizado dentro del parásito y ejercer su acción citotóxica. Este fármaco, a su vez induce el inicio del proceso de oxidación mediado por las células huésped, como mecanismo de defensa (Ponte-Sucre et al., 2017).

Los parásitos de la familia Trypanosomatidae como el *T. cruzi* y *Leishmania* spp. tienen un sistema a base de tripanotiona [T(S)2] que actúa junto a Tripanotiona Reductasa, favoreciendo la supervivencia parasitaria. Esto es necesario ya que el huésped desarrolla diferentes mecanismos de defensa ante el proceso de invasión. Es así, como las células del sistema inmune cuentan con especies reactivas de oxígeno o nitrógeno (ROS y RNS), las cuales tienen actividad oxidativa, específicamente en la liberación de radicales libres que pueden causar alteraciones graves en los parásitos. El sistema anteriormente descrito como mecanismo de defensa de los tripanosomatidos contiene un agrupamiento de grupos tiol capaces de reducir las ROS, por lo que su supervivencia aumenta en la célula huésped (Gómez Garay et al., 2019).

Revisión de literatura

Se realizó una revisión de literatura descriptiva de los últimos seis años (2015-2021), en bases de datos de revistas científicas como Science direct, PubMed y Google académico, acerca del potencial antiparasitario de productos de origen natural contra *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp. Para la realización de esta búsqueda no se tuvo en cuenta la restricción del idioma. El 90% de la revisión corresponde a los últimos seis años y el 10% restante corresponde a la revisión de años anteriores. El primer y segundo capítulo del texto describe la actividad antiparasitaria de extractos vegetales de diferentes plantas. El tercer y cuarto capítulo se enfoca en la acción antiparasitaria del propóleo y quitosano frente a los agentes causales de las enfermedad de Chagas y Leishmaniasis.

1. Actividad antiparasitaria de extractos vegetales frente a *Trypanosoma cruzi*

Se ha indagado acerca de productos naturales con actividad antiparasitaria, como lo son las plantas, que poseen compuestos fitoquímicos conocidos como metabolitos secundarios. Estos

presentan propiedades antimicrobianas, anti-inflamatorias, anti-cancerígenas y anti-oxidantes, que se han desarrollado a través de la evolución, para protegerse de patógenos del exterior (Uwineza & Waśkiewicz, 2020). Gracias a su potencial, se ha implementado en la industria de alimentos, farmacéutica, cosmética, agrícola, entre otras. Por esta razón en la actualidad las plantas se han convertido en una estrategia para evitar el uso de compuestos sintéticos, que causan daños al medio ambiente y efectos en la salud pública a nivel mundial (Borges et al., 2020). Los metabolitos secundarios que se han usado, son extraídos de diferentes partes de la plantas como lo son: hojas, tallos, raíces, semillas, flores y frutos (Azmir et al., 2013). Estos pasan por diferentes procesos de extracción y en su mayoría se encuentran compuestos químicos como aceites esenciales, carotenoides, ácidos grasos, ácidos fenólicos y flavonoides (Uwineza & Waśkiewicz, 2020).

Diversas especies vegetales han sido usadas por años como desparasitantes tanto en humanos como en animales, y por ello se ha evaluado su potencial antiparasitario in vitro e in vivo. Gracias a la interacción que se da entre los compuestos fitoquímicos de la planta y las moléculas específicas de los parásitos, es que se desarrolla ese potencial antiparasitario. Su actividad puede causar la eliminación parasitaria o una estimulación en el huésped, para inducir a la expulsión del mismo. Por tanto las plantas se convierten en una estrategia promisoriosa a ser analizada por su potencial en diferentes investigaciones (Peña-Espinoza et al., 2018).

Según lo anterior, la actividad antiparasitaria de las plantas fue evaluada en el año 2015 por Meira y asociados, usando un extracto etanólico concentrado de *Physalis angulata* (EEPA), frente a los estadios epimastigote y tripomastigote, junto con la citotoxicidad en macrófagos peritoneales de ratón. Se observó una alta inhibición para la forma epimastigote ($IC_{50} 2.9 \pm 0.1\mu M$) y una reducción de viabilidad en tripomastigotes ($EC_{50} 1.7 \pm 0.5\mu M$). También se determinó un efecto sinérgico del 72.7% en la reducción sanguínea de *T. cruzi* entre el BNZ, que se usa como medicamento de referencia, y el extracto etanólico de EEPA. No se observaron

alteraciones citotóxicas notables, y gracias a un análisis realizado por citometría de flujo en tripomastigotes, se pudo concluir, que el mecanismo de muerte celular parasitario estaba dado por la necrosis. Esto fue observado tras alteraciones de la membrana plasmática del parásito, junto con cambios en el complejo de golgi, retículo endoplasmático y cinetoplasto (Meira et al., 2015).

Así mismo, Cretton y colaboradores en el mismo año, evaluaron la actividad antiparasitaria de metabolitos de la planta *Waltheria indica* (*W.indica*), frente a una cepa de tripomastigotes de *T. cruzi* Tulahuen C4 (Cretton et al., 2015). Esta cepa proviene del contenido intestinal de diferentes *Triatoma infestantes* recolectados en Tulahuen en Chile (Mercado et al., 2019). Los resultados mostraron que el extracto de diclorometano de las raíces, tuvo una mayor actividad antiparasitaria (IC₅₀= 0.74µg/mL) y un índice de selectividad de 35. Se identificó un metabolito de *W. indica* llamado Waltheriona C, que mostró alta actividad anti-*T. cruzi* (IC₅₀= 1.93µM) y baja citotoxicidad. Aún se desconoce el mecanismo de acción de Waltheriona C, pero según los autores cumple con los criterios de OMS/TDR (Programa Especial de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales) como posible alternativa de tratamiento contra la enfermedad de Chagas (Cretton et al., 2015).

En otra investigación realizada el mismo año por Musuyu Munganza y colaboradores se postuló la actividad de extractos de hojas, corteza de raíz y corteza de tallo de *Isolona Hexaloba* (*I.hexaloba*) frente a *T.cruzi*. Los resultados mostraron que los extractos de hojas con etanol (IC₅₀ = 8.33µg/ml) y su fracción con éter de petróleo (IC₅₀ = 8.50µg/ml) tuvieron mejor actividad. El perfil fitoquímico de los extractos reveló compuestos como la (1) cicloanina, (2) isocondidodendrina y (3) curamina, responsables de la actividad antiprotozoaria de *I.hexaloba*. Los autores postulan que los compuestos 1 y 2, actúan en *T. cruzi* bloqueando los canales de Ca²⁺, relacionados con respuestas de supervivencia y división celular, porque se sugiere un mecanismo inmunosupresor en tripomastigotes (Musuyu Munganza et al., 2015).

En un estudio similar descrito por De A. Santos y asociados en el mismo año, se evaluó la actividad de derivados de ácidos grasos de acetileno de las semillas de *Porcelia macrocarpa* (*P. macrocarpa*) que ejercen acción directamente en tripomastigotes de *T. cruzi*. Los resultados mostraron que el mejor extracto fue de hexano y su fracción bioactiva III, que presentaban alta actividad anti-trypanosomal ($IC_{50} = 5.32\mu\text{g/mL}$) y baja citotoxicidad ($CC_{50} > 100\mu\text{g / mL}$). También se aisló la fracción I, que causó el 100% de inhibición en tripomastigotes. El perfil fitoquímico de estas fracciones, describe la presencia de derivados de acetilenos responsables de la actividad antiprotozoaria. Los autores sugieren basándose en otras investigaciones, que los derivados de ácidos grasos 2-alquinoicos, están relacionados con la inhibición de topoisomerasas en *T. cruzi* (de Á Santos et al., 2015). Según Costasilva y asociados (2021) al inhibir estas enzimas, que están involucradas en la modulación topológica del ADN, se produce una menor tasa de invasión de tripomastigotes, y la inactivación de células amastigotas (Costa-Silva et al., 2021).

En el siguiente año Charneau y asociados, realizaron un estudio para evaluar la actividad de ocho extractos de plantas del Cerrado brasileño, frente a la forma amastigote de la cepa Tulahuen de *T. cruzi* y su citotoxicidad en la línea celular de mioblastos L6 de rata. El material vegetal recolectado de diferentes partes de las plantas se extrajo en hexano, acetato de etilo y etanol. El mejor extracto fue el de madera de raíz con hexano de *Vatairea macrocarpa* ($IC_{50} = 36.2\mu\text{g/mL}$; $IC_{90} = 60.8\mu\text{g / mL}$), que también mostró baja citotoxicidad ($CC_{50} = >100\mu\text{g/mL}$). Los autores concluyeron que sólo cuatro de los extractos fueron efectivos contra *T. cruzi* y esperan que sean usados para futuras investigaciones en el cuidado del Cerrado brasileño (Charneau et al., 2016).

En mismo año se realizó otra investigación, con el fin de comprobar el efecto antiparasitario en amastigotes de *T. cruzi* de seis metabolitos de plantas; (1) isobavacalcona de *Dorstenia kameruniana*, (2) 4-hidroxiloncocarpina de *Dorstenia mannii*, (3) loncocarpina de *Dorstenia*

mannii, (4) flavanona: 6,8-diprenileriodictyol de *Dorstenia mannii*, (5) antraquinona: damnacanthal de *Pentas schimperi* y (6) benzofenantridina alcaloide de buesgenina, proveniente de *Zanthoxylum buesgenii*. Se observó mayor actividad antiparasitaria por parte de los metabolitos 3 y 5 ($IC_{50} = 13.63 \mu\text{g/mL}$; $IC_{50} = 11.14 \mu\text{g/mL}$), respectivamente. Aún se desconoce su mecanismo de acción, pero los autores describen mejor acción antiparasitaria, en el efecto sinérgico entre metabolitos, que en el efecto individual. Por tanto, sugieren realizar más estudios para encontrar la combinación de metabolitos adecuada en el tratamiento de la enfermedad de Chagas (Sandjo et al., 2016).

En otro estudio De Almeida y colaboradores en el mismo año, postularon la actividad de extractos y metabolitos de la planta *Carnauba* de *Copernicia prunifera* (Miller), frente a tripomastigotes de *T. cruzi*. El material vegetal se extrajo en hexano y en etanol, de los cuales se aislaron tres triterpenoides: (24 R) - metildammar-25-eno-3 β , 20-diol (carnaubadiol, 1), (24R) - metildammara-20,25-dien-3-ona (2) y (24R) - metildammara -20,25-dien-3 α -ol (3). Los compuestos con mayor actividad fueron (1) ($IC_{50} = 15 \mu\text{M}$) y (3) ($CI_{50} = 35 \mu\text{M}$), este último mayor que el fármaco de referencia BNZ. El compuesto (3) no mostró citotoxicidad hasta un valor de ($CC_{50} = 200 \mu\text{M}$), pero el compuesto (1) hasta un valor de ($CC_{50} = 34 \mu\text{M}$), siendo mayor que los otros dos compuestos. Se cree que la citotoxicidad de este último compuesto se debe principalmente a la presencia de un grupo hidroxilo en la posición C-20 de su estructura química. Los investigadores proponen realizar estudios teniendo en cuenta la actividad y el perfil fitoquímico de los compuestos aislados de *Copernicia prunifera* (Miller), como alternativa para tratar la enfermedad de Chagas (de Almeida et al., 2016).

En otra investigación se evaluó la actividad de extractos de diclorometano, de cuatro especies vegetales, *Stevia aristata*, *Stevia entreciensis*, *Stevia satureiifolia* y *Stevia multiaristata*, frente a todos los estadios de *T. cruzi*. Los resultados mostraron una actividad significativa antiparasitaria para todos los extractos, siendo mayor el de *Stevia satureiifolia* con un

porcentaje de inhibición de 87.3%. Se realizó un fraccionamiento, del cual se extrajeron tres compuestos: (1) eupatorina, (2) cirsimaritina y (3) 5-desmetilsinensetina con actividad antiparasitaria significativa. El compuesto (1) obtuvo alta actividad ($IC_{50}=0.2\text{g/ml}$; $IC_{50}=61.8\text{mg/ml}$) y el compuesto (3) ($IC_{50}=0.4\text{g/ml}$; $IC_{50}=75.1\text{mg/ml}$) en epimastigotes y tripomastigotes respectivamente. Para el caso de amastigotes solo se observó actividad por parte del compuesto (3). Ninguno de los anteriores mostró citotoxicidad en células Vero a una concentración de $500\mu\text{g/ml}$, lo que demuestra su alta actividad antiparasitaria sin afectar las células. Estos compuestos fueron menos activos que los fármacos de referencia y en su mayoría se caracterizaron como flavonoides, aunque no se menciona el mecanismo de acción, se cree que son los responsables de esta actividad. Por tanto los autores proponen estos compuestos para futuras investigaciones, como estrategias promisorias para tratar la enfermedad de Chagas (Beer et al., 2016).

Por otro lado, los extractos de diclorometano de hojas, corteza de tallo y corteza de raíz de *Elaeodendron trichotomum* evaluados por Roca- Mezquita y colaboradores en el año 2016 tuvieron alta actividad frente a tripomastigotes de *T. cruzi* ($IC_{50}=31.22\mu\text{g/mL}$; $IC_{50}=27.21\mu\text{g/mL}$; $IC_{50}=2.68\mu\text{g/mL}$) respectivamente. En un análisis de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) se observó la presencia de tingenona (3.84%) y pristimerina (0.14%), en el extracto de diclorometano. Después de diferentes ensayos se determinó que no eran los responsables de la actividad antiparasitaria. Por lo que los autores proponen realizar más estudios fitoquímicos, para finalmente hallar los metabolitos responsables del mecanismo de acción antiparasitario del extracto (Roca-Mézquita et al., 2016).

Así mismo Ulloa y colaboradores en el año 2017, postularon la actividad de lactonas sesquiterpénicas (STL), provenientes de la planta *Smallanthus sonchifolius*. A partir del material vegetal, se aislaron tres compuestos (STL): (1) enhidrina, (2) polimatina B y (3) uvadelin. La actividad de los compuestos se evaluó en epimastigotes de *T. cruzi* ($CI_{50}=$

0.36 μ g/ml; CI50= 0.60 μ g/ml; CI50= 0.35 μ g/ml), respectivamente. Se demostró la capacidad de inhibición de los compuestos 1 y 3 frente a tripomastigotes inoculados en sangre de ratones, el cual mostró un porcentaje del 100%. Se observaron alteraciones en el aumento de la vacuolización, reducción parasitaria e inflación mitocondrial con el uso del compuesto 3, lo que demuestra su alta actividad antiparasitaria (Ulloa et al., 2017).

En otra investigación realizada por Silva y asociados en el mismo año, se observó acción antiparasitaria del extracto crudo de etanol de *Pfaffia glomerata* (*P. glomerata*) en *T. cruzi* y sus fracciones bioactivas de hexano (F1), cloroformo (F2) y acetato de etilo (F3). La actividad de las fracciones bioactivas F1, F2 y F3 frente a una cepa Y de *T. cruzi* fue alta (IC50 = 47.89 μ g / mL; CI50= 254.36 μ g / mL; CI50=136.67 μ g / mL), respectivamente. Según un estudio realizado por Vigo y asociados en el 2003, el extracto de *P. glomerata* tiene un mayor porcentaje de saponinas que según Silva y colaboradores podría estar relacionado con la actividad lítica de *T. cruzi*. También evaluaron la actividad lítica de las fracciones obtenidas, siendo mayor la del extracto hidroalcohólico de F1, que es rico en esteroides. Estos compuestos se creen que ejercen acción directamente en el parásito, atravesando más fácilmente la membrana plasmática y afectan los organelos, causando la muerte parasitaria (M. L. A. E. Silva et al., 2017).

En el siguiente año García-Huertas y asociados, postularon la actividad de extractos de la planta *Piper jericoense*, frente a cuatro cepas de *T. cruzi* DA, HA, SP, W3534. El extracto de acetato de etilo, mostró los mejores índices de selectividad, por lo que se fraccionó. El perfil fitoquímico mostró una fracción F4 con alta actividad tripanocida y baja citotoxicidad. En F4 se observó la presencia del compuesto 1, un lignano, que produce alteraciones en el parásito, como inflación nuclear, acumulación de cromatina en membrana nuclear y membrana citoplasmática ondulada. Los autores sugieren que el compuesto 1 actúa en la alteración de las defensas antioxidantes del *T. cruzi*, causando la muerte celular (García-Huertas et al., 2018). El

parásito cuenta con peroxidasas (TcAPX, TcCPX, TcMPX, TcGPXI, TcGPXII) y superóxido dismutasas (TcSODs A, B1, B2, C), que están involucradas en la disminución de radicales libres en la célula o vías productoras de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Cardoso et al., 2015). Por lo que se podría inferir que el compuesto 1 actúa directamente en la alteración de estas enzimas de defensa parasitaria inactivando o inhibiendo su acción.

El mismo año Souza y asociados, evaluaron el potencial antiparasitario de un extracto polisacárido de *Genipa americana* (GaEPL). Este polisacárido inhibe las formas de *T. cruzi* epimastigote, tripomastigote y amastigote (IC₅₀= 740µg/mL; IC₅₀= 470µg/mL; IC₅₀= 235µg/mL), respectivamente. También se realizó un análisis de fluorescencia en el cual se observó la alteración de la membrana plasmática del parásito. Los autores postulan que los extractos vegetales producen radicales libres capaces de generar un daño peroxidativo en la tripanotona reductasa propia del *T. cruzi*. Estos extractos producen ROS, las cuales son causantes de su actividad parasitaria (Souza et al., 2018). Las ROS actúan en la producción de radicales libres en la célula huésped, creando un ambiente oxidativo, que causa daño celular y posteriormente la muerte parasitaria (Cardoso et al., 2015).

En otro estudio Elena Ferreira et al. y colaboradores en el año 2019, evaluaron la actividad anti-*T. cruzi* del extracto crudo de corteza de cloroformo de *Helietta apiculata* en ratones BALB/c, que presentaban la infección aguda. Este extracto se administró vía oral durante dos semanas en concentraciones de 5, 10 y 50 mg/kg, donde se redujo la cantidad parasitaria entre un 43% y 52%. Por ello, los autores postulan este extracto como posible tratamiento para la enfermedad de Chagas, gracias a sus altos índices de inhibición parasitaria y baja mortalidad en el ensayo in vivo. Aún se desconoce el mecanismo de acción de este extracto, pero se proponen realizar más estudios en la búsqueda de nuevas alternativas farmacológicas para tratar esta enfermedad (Elena Ferreira et al., 2019).

En el mismo Sass y asociados, evaluaron la actividad anti *T. cruzi* de extractos de plantas provenientes de Camerún; *Trichilia rubescens*, *Trichilia welwitschii*, *Trichilia monadelpha*, *Psorospermum densipunctatum*, *T. monadelpha*, *Colletotrichum gloeosporioides*. En este estudio se usaron tripomastigotes de una cepa TcII, en células Vero. Los resultados observados para cada uno de los metabolitos extraídos, mostraron que los diez limonoides inhibieron a *T. cruzi*, exceptuando el Lim9 y el Lim6. En cuanto a las quinonas, Vismona B en especial mostró disminución en la multiplicación del *T. cruzi*, con una actividad 15 a 20 veces mayor que el fármaco usado de referencia BNZ. Este hallazgo es interesante para los autores, ya que este medicamento tiene una eficacia limitada en etapa crónica. Por ello postulan a Vismona B en futuras investigaciones como posible alternativa para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (Sass et al., 2019).

Así mismo Obbo y colaboradores en el 2019, evaluaron las actividad antitrypanosomal en una cepa de *T. cruzi* (Talahuen C2C4), de siete especies vegetales: *Entada abyssinica*, *Khaya anthotheca*, *Vernonia amygdalina*, *Baccharoides adoensis*, *Schkuhria pinnata*, *Entandropragma utile* y *Momordica foetida*. Estas fueron extraídas en seis disolventes: (1) hexano, (2) éter de petróleo, (3) diclorometano, (4) acetato de etilo, (5) metanol, (6) agua bidestilada. La mejor actividad anti-*T. cruzi* se observó en el extracto (3) de *Baccharoides* (IC₅₀=2.1 µg/ml) y una actividad moderada en los extractos (2) y (3) de *Khaya anthotheca* (IC₅₀=13.81 µg/ml; IC₅₀=14.51 µg/ml), respectivamente. Sin embargo, a pesar de que el extracto (3) de *Baccharoides adoensis* mostró mayor actividad, presentó moderada citotoxicidad en una línea celular L6 (CC₅₀ = 3.3 µg/ml). Los autores sugieren estudiar el perfil fitoquímico de estas especies evaluadas y realizar más ensayos de efectos sinérgicos entre metabolitos, con fines terapéuticos (Obbo et al., 2019).

En el 2020 Elso y colaboradores, basaron su estudio en la actividad de cuatro lactonas sesquiterpénicas: (1) eupatoriopícrina, (2) estafietina, (3) eupahakonenina B y (4) minimolide,

provenientes de especies de *Astearaceae*, frente a los tres estadios del *T. cruzi*. El compuesto con mayor actividad frente a los tripomastigotes, fue (2) (IC₅₀=28.9 g/ml) y para el caso de los amastigotes, el compuesto con mayor actividad fue (1) (IC₅₀=2.3 mg/ml). El compuesto (1) mostró los mejores índices de selectividad (SI= 12.9; SI= 40.6) para tripomastigotes y amastigotes, respectivamente. Este compuesto se administró durante cinco días, en ratones que presentaban la infección crónica, en dosis de 1 mg /kg /día. Se observó una reducción de la parasitemia muy similar al BNZ y de la frecuencia cardiaca, la cual se ve afectada por la infección de *T. cruzi* (Elsó et al., 2020).

Tasdemir y asociados (2020), postularon el potencial anti-*T. cruzi* de extractos de metanol de especies vegetales de la isla de Yakushima. Los extractos con mayor actividad provienen de frutos de *Styrax japonica*, semillas de *Rhus Succesdanea* y frutos de *Cinnamomum* (CI₅₀=13.3 µg/mL; CI₅₀= 19.7µg/mL; CI₅₀= 18.7 µg/mL), respectivamente. Otros extractos mostraron valores de actividad moderada entre 42.1 y 83.6 µg/mL. La toxicidad de extractos en células de mamíferos primarios (L6), presentaban valores de CC₅₀ similares a los de la inhibición de *T. cruzi*, por lo cual los valores del índice de selectividad eran bajos. Sin embargo, extractos como las hojas de *Cinnamomum camphora* de *Styrax japonica* carecían de citotoxicidad, por lo que podrían ser propuestos para investigaciones posteriores. Los autores sugieren realizar estudios de estas especies vegetales como nuevo enfoque etnomedicinal para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, ya que el uso de medicamentos masivos está confiriendo farmacorresistencia (Tasdemir et al., 2020).

Bortoluzzi y colaboradores (2021), evaluaron la actividad de extractos de diclorometano, metanol y hexano, provenientes de *Lonchocarpus cultratus* frente a epimastigotes, tripomastigotes y amastigotes de *T. cruzi*. Todos los extractos mostraron porcentajes de inhibición altos frente a los tres estadios del parásito. Dentro del perfil fitoquímico del extracto de diclorometano y hexano, se observó la presencia de isocordoína, la cual mostró alta actividad

contra epimastigotes (CI 50=26.7 µg/mL). Los autores sugieren según otras investigaciones que esté compuesto es citotóxico, por lo que posee alta actividad antiproliferativa parasitaria. En el caso de los tripomastigotes y amastigotes, el mejor extracto fue el de diclorometano con un porcentaje de mortalidad a las 48 horas del 100% y de 73.99%, respectivamente. También, se demostró la presencia de chalconas dentro de los extractos, las cuales están involucradas en la inhibición de cruziana una enzima propia del *T. cruzi* encargada de diferenciación y proliferación intracelular en el huésped (Bortoluzzi et al., 2021).

2. Actividad antiparasitaria de extractos vegetales frente a *Leishmania spp*:

Los extractos vegetales se han evaluado como alternativa antiparasitaria frente a protozoos del género *Leishmania spp* (R. R. P. da Silva et al., 2015). Da Silava y colaboradores (2015), evaluaron la actividad del extracto acuoso de raíz de *Physalis angulata* (AEPa) frente a promastigotes y amastigotes de *L.amazonensis*. Los resultados obtenidos, evidencian la presencia de fisalinas (A, B, D, E, F, G, H). La actividad del AEPa en promastigotes, mostró una reducción del contenido parasitario a las 96 horas de exposición entre el 74.1% y el 99.8%. En las formas amastigotes, se observó una reducción parasitaria del extracto de AEPa, menor que en los promastigotes para concentraciones de 50 µg/mL y 100 µg/mL de 70.6% y 70.9%, respectivamente. También se evaluaron alteraciones morfológicas mediante microscopía óptica, en donde se observó que los promastigotes expuestos con el extracto de AEPa, presentaban disminución del cuerpo celular, forma redonda y dos flagelos (R. R. P. da Silva et al., 2015).

Das y asociados (2015), informó la actividad de extracto de hoja proveniente de *Coccinia grandis* (L.) Voigt, la cual ha sido usada en la medicina tradicional para tratar la Leishmaniasis. Se realizó un análisis SDS-PAGE del extracto, que mostró bandas proteicas identificadas como inhibidores de serín proteasa, asociada a la virulencia de la *Leishmania*. También se observaron

cambios morfológicos por medio de microscopía, en los cuales se presenta forma redondeada, pérdida del flagelo y condensación del citoplasma (Das et al., 2015).

Andrade y asociados (2016), estudiaron la actividad de aceites esenciales (AE) provenientes de frutos, flores, cortezas, hojas y tallos de 16 especies vegetales, frente a promastigotes de *L. amazonensis*. Los resultados mostraron mejores índices de selectividad para las especies vegetales: *Ferula galbaniflua* (3,94), *Matricaria chamomilla* (2,87) y *Melissa officinalis* (2,25). También, se observó la presencia de un monoterpeno llamado β -pineno en *Ferula galbaniflua* que obtuvo un porcentaje de inhibición del 58,8%, por lo que puede estar relacionado en la actividad biológica contra *L. amazonensis*. Los autores postulan según otras investigaciones, que el mecanismo de acción de los AE es inhibir la síntesis o interactuar con el ergosterol presente en la membrana parasitaria. Por otro lado también, se sugiere que los AE tiene terpenos de carácter hidrófobo, los cuales le permiten atravesar la membrana plasmática del parásito más fácilmente, con el fin de afectar los organelos y algunas vías metabólicas (Andrade et al., 2016).

Ferreira y colaboradores (2017), postularon la acción antileishmanial de las hojas, ramas y frutos de *Guatteria latifolia*. El material vegetal se extrajo con etanol y agua, para posteriormente ser evaluado frente a *L. amazonensis*. El extracto de rama (GCE) mostró alto potencial antileishmanial contra promastigotes y amastigotes (IC₅₀= 51.7 μ g/ml; IC₅₀= 30.5 μ g/ml), respectivamente. Según los resultados obtenidos se procedió a fraccionar el extracto, del cual se obtuvieron dos subfracciones G1 y G2, que mostraron alta actividad en tripomastigotes y amastigotes. Se observó una disminución de producción óxido nítrico para las dos fracciones y de TNF- α para la fracción G1, lo que demuestra una interacción directa entre el extracto y el parásito, la cual no es mediada a través de macrófagos (Ferreira et al., 2017).

Alves y asociados (2017), evaluaron la actividad antileishmanial de extractos de etanol de *Caryocar coriaceum* Wittm, frente a promastigotes de *L. amazonensis* y su citotoxicidad frente a macrófagos peritoneales. Los resultados obtenidos mostraron una mayor inhibición parasitaria a las 24h, con extractos pulpa y cáscara del fruto de *Caryocar coriaceum* (CI50= 30 $\mu\text{g/mL}$; CI50= 38 $\mu\text{g/mL}$), respectivamente. La citotoxicidad de ambos extractos fue de (CC50= 253 $\mu\text{g/mL}$) para pulpa y de (CC50= 454 $\mu\text{g/mL}$) para cáscara, ambos extractos mostraron alta selectividad con respecto a los controles. En un análisis de HPLC se observa la presencia de flavonoides que según los autores, tiene efectos neutralizadores contra los parásitos, activando las vías de degradación de las ROS. También evaluaron la actividad citotóxica mediante el porcentaje de hemólisis en eritrocitos humanos. La concentración más baja correspondiente a 0.025 mg/ml, mostró porcentajes de hemólisis de 0.909% para la pulpa y 0.616% para la cáscara, estos valores fueron considerados como bajos sin causar hemólisis significativa (Alves et al., 2017).

Ohashi y colaboradores (2018), postularon la actividad de 112 extractos etanólicos de plantas medicinales de Ghana frente a promastigotes de *L. donovani*. Los resultados mostraron la presencia de 23 extractos activos de los cuales nueve inhibieron a *L. donovani*. Entre estos nueve, los extractos de las hojas de *Annona senegalensis* y *Cassia alata* mostraron valores mayores (CI50= 10.8 $\mu\text{g/ml}$; CI50=10.1 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente. Se evaluó también el índice de selectividad para los dos extractos más activos (SI= 1.50; SI= 0.37), respectivamente. Entre los 23 extractos activos, se observó una fuerte inhibición para otras especies como lo son *Trypanosoma brucei* y *Plasmodium*. Esto demuestra la alta actividad antiparasitaria de plantas medicinales de Ghana como potencial para tratar las enfermedades de leishmaniasis, tripanosomiasis y malaria (Ohashi et al., 2018).

En el 2019 Santos y asociados, evaluaron la actividad antileishmanial de cuatro especies vegetales: *Alternanthera brasiliana*, *Eugenia uniflora*, *Jatropha gossypifolia* y *Schinus*

terebinthifolia. El material vegetal se extrajo con hexano y etanol, para posteriormente ser evaluado frente a promastigotes de *L. amazonensis*. Los resultados mostraron mayor actividad en promastigotes por parte del extracto de etanol de hojas de *S. terebinthifolius* (CE50= 30.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Para el caso de los extractos tanto de hexano como de etanol de *Alternanthera brasiliana* y *Jatropha gossypifolia* no se observó efecto leishmanicida relevante. El efecto citotóxico de los extractos evaluados mostró que los extractos de etanol poseían una mayor citotoxicidad a concentraciones mayores de 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sin embargo, el extracto que demostró mayor selectividad fue el de frutos y hojas de *S. terebinthifolius*. Aunque los extractos de *Jatropha gossypifolia* no tuvieron un alto efecto leishmanicida, se observaron flavonoides isovitexina y vitexina que tiene más efectividad en la leishmaniasis visceral que en la cutánea. Además se encontró un compuesto llamado orientina, que en otras investigaciones mostró interferencia en el complejo mitocondrial-cinetoplasto y capacidad para inhibir la enzima arginina de *L. amazonensis* (Santos et al., 2019).

De Paula y asociados (2019), postularon la actividad leishmanicida de 22 extractos de siete especies de plantas brasileñas, frente a promastigotes y amastigotes de *L. infantum*. Los extractos se prepararon mediante tres métodos: sonicación con metanol, percolación con hexano, diclorometano, acetato de etilo y metanol. Los resultados mostraron que el extracto con mayor actividad fue el de acetato de etilo de los tallos de *Aspidosperma tomentosum* (IC50= 9.70 \pm 2.82 $\mu\text{g}/\text{mL}$), para la forma promastigote y (IC50=15.88 \pm 1.53 $\mu\text{g} / \text{mL}$) para los amastigotes. La citotoxicidad del extracto fue de CC50> 1000.00 $\mu\text{g} / \text{mL}$ y SI=104.49 para la forma promastigote y 62.97 para la forma amastigote. En un análisis de HPLC realizado a *Aspidosperma tomentosum*, se observó mayor presencia de alcaloides indólicos y flavonoides, que posiblemente, según los autores están relacionados con la actividad antiparasitaria. Aún se desconoce el mecanismo de acción de estos metabolitos por lo que se proponen otros estudios, evaluando a su vez otras cepas de *Leishmania* spp (de Paula et al., 2019).

Cardona-G y colaboradores (2020), evaluaron la actividad de cuatro extractos de plantas: *Licania salicifolia* (LS) Cuatrec., *Persea ferruginea* (PF) Kunth, *Oreopanax floribundus* (OF) y *Psychotria buchtienii* (PB), frente a amastigotes de *L. panamensis*. Las hojas del material vegetal se extrajeron por percolación en hexano, diclorometano, acetato de etilo y etanol. La actividad antileishmanial invitro se evaluó en amastigotes transfectados con gen de la proteína verde fluorescente (MHOM / CO/ 87 /UA140pIR-GFP). Los resultados obtenidos mostraron mayor actividad por parte del extracto de acetato de etilo de todas las especies vegetales LS, PB, OF, y PF. La citotoxicidad de estos extractos no fue alta, por lo cual se obtuvieron índices de selectividad para las especies vegetales LS, PB, OF y PF de (IS=20.4; IS= > 7.8; IS= 2.2; IS= 7.5), respectivamente. En el análisis HPLC de los extractos de acetato de etilo, se aislaron triterpenos, flavonoides y cumarinas que en otras investigaciones se han visto involucrados en la actividad antiparasitaria (Cardona-G et al., 2020).

Namaei y colaboradores (2021) investigaron la actividad antileishmanial de extractos hidroalcohólicos de *Prosopis farcta* (*P. farcta*) frente a las formas de promastigote y amastigote de *L. major*. Se extrajeron hojas, tallos y frutos del material vegetal mediante percolación con etanol. Los resultados muestran alta actividad en promastigotes por parte del extracto de frutos y hojas (IC₅₀= 0.9 mg/mL; IC₅₀= 1.1 mg/mL), respectivamente. Sin embargo ambos extractos mostraron alta toxicidad (CC₅₀=1 3.2 ±1.1 mg/mL; CC₅₀= 4 ±2.3 mg/mL), respectivamente y un índice de selectividad de 14.6 y 3.6. También se evaluó la actividad del extracto hidroalcohólico de *P. farcta* en macrofagos infectados con concentraciones de 0.6, 0.8, 1 y 1.2 mg/mL, con las cuales se obtuvo valores de inhibición de 48.25%, 70.1%, 82.4% y 97.3% respectivamente. Por tanto, los autores proponen realizar más estudios, con el fin de evaluar mejor la actividad de *P. farcta* (Namaei et al., 2021).

3. Actividad antiparasitaria de propóleo frente a *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania spp.*

El propóleo o también llamado pegamento de abeja, es resultado de la combinación de cera y saliva de abejas, el cual es usado ampliamente por las mismas para mantener y proteger sus colmenas contra la contaminación externa (Braakhuis, 2019). En la antigüedad, la civilización egipcia usaba la miel para la curación de heridas, y la civilización china usaba el propóleo como aclarante de la piel. Años más tarde productos como estos sumados a la cera de abeja, el polen y la jalea real serían usados en la edad media gracias a sus propiedades curativas y medicinales. En la actualidad una de las ramas de la medicina alternativa es la apiterapia, la cual se basa en el uso de productos apícolas para el tratamiento de diversas patologías (Blicharska & Seidel, 2019) (Kocot et al., 2018). Teniendo en cuenta esto el propóleo ha sido estudiado ampliamente gracias a sus propiedades y beneficios para la salud, ya que actúa como antioxidante, antibacteriano, antiviral, antiparasitario, anticancerígeno e incluso se ha visto el uso del propóleo para tratar enfermedades autoinmunes (Fratellone et al., 2016). Esto se da gracias a la presencia de compuestos fitoquímicos como lo son ácidos fenólicos, flavonoides, ésteres, diterpenos, sesquiterpenos, lignanos, aldehídos aromáticos, alcoholes, aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas y minerales, que le conceden todas estas propiedades beneficiosas para la salud humana, que a futuro pueden ser usadas ampliamente para el tratamiento de algunas condiciones clínicas (Braakhuis, 2019).

Investigaciones recientes han demostrado el potencial antiparasitario del propóleo. Así es como Nina y colaboradores (2016) investigaron por primera vez la actividad antiprotozoaria de diez muestras de propóleo frente promastigotes de *L. amazonensis* y de *L. braziliensis*. El propóleo recolectado en diferentes áreas se extrajo en metanol para su posterior uso. Los extractos más activos fueron los recolectados en Tarija y Cochabamba (Chapare) (IC₅₀= 12.1 $\mu\text{g/ml-1}$; IC₅₀= 7.8 $\mu\text{g/ml-1}$) respectivamente, para *L. amazonensis* y *L. brasiliensis* (IC₅₀= 8.0 $\mu\text{g/ml-1}$;

IC₅₀= 10.9 $\mu\text{g/ml}$ -1) respectivamente. Las muestras de Cochabamba (Valle Alto) y Chuquisaca (Sucre) mostraron más actividad frente a *L. amazonensis* (IC₅₀= 9.7 $\mu\text{g/ml}$ - 1; IC₅₀= 13.9 $\mu\text{g/ml}$ - 1) respectivamente y la de Santa Cruz (Okinawa) mayor selectividad con *L. brasiliensis* (IC₅₀=14.8 $\mu\text{g/ml}$ -1). Los autores sugieren realizar estudios de los efectos sinérgicos de los extractos de propóleo, ya que especifican que la acción antiparasitaria se debe a la unión de diferentes metabolitos que posee el propóleo evaluado. Entre los encontrados se observan fenoles como ácidos cafeoilquínicos, derivados del ácido cinámico, *p*-cumárico y compuestos como comoartepilina C, drupanina, flavonoides, prenileumáricos, drupanina, bacarina, ácido elálgico (Nina et al., 2016).

Dantas Silva y colaboradores (2017), evaluaron la actividad de propóleos rojo, verde y marrón de diferentes regiones de Brasil frente epimastigotes de *T. cruzi*. Las muestras de propóleo se extrajeron en etanol al 80% inicialmente, pero también se empleó el método de extracción supercrítica, en el cual se usó el mismo disolvente de etanol al 1%. En los resultados se observó que las muestras en general de propóleo mostraron buenos porcentajes de actividad antiparasitaria, siendo mayor el de la muestra de propóleo rojo R02Et.B2, el cual obtuvo una inhibición de 96% y 99% a las 24h y 96h de tratamiento, respectivamente. Para el caso de los propóleos verde y marrón se observó que con el paso de las horas disminuyó el porcentaje de inhibición, donde se concluyó gracias a otras investigaciones que la actividad dependía de la dosis del extracto de propóleo. Los autores citan diferentes estudios, donde se observa que el propóleo rojo tiene alto contenido de flavonoides y ácidos aromáticos que pueden ser los responsables de su alta actividad antiparasitaria. En cuanto a la citotoxicidad celular, los extractos de propóleo marrón y verde no mostraron actividad citotóxica, mientras que el propóleo rojo R02Et.B2, mostró mayor citotoxicidad en células HL-60 (Dantas Silva et al., 2017).

Rebouças- Silva y asociados, postularon la actividad de extracto de propóleo frente a promastigotes y amastigotes de *L. braziliensis*. En este estudio se evaluaron tres extractos, el primero de propóleo alcohólico estandarizado (PSE), el segundo extracto de propóleo glicólico (PGE) y el tercer extracto seco de propóleo soluble en agua (PSDE). Los resultados mostraron una reducción parasitaria significativa a concentraciones de 10, 50 y 100 $\mu\text{g/mL}$ de los extractos 58.3%; 98.5% y 99.5% para el extracto seco, respectivamente. El extracto alcohólico 65.9%, 82.6% y 98.8%, respectivamente y el último, corresponde a el extracto glicólico 67.7%, 96.7% y 99.5% respectivamente. Por otro lado, no se observó actividad citotóxica para cada uno de los extractos frente a las células humanas y peritoneales. Se encontró una modulación de TGF- β e IL-10 en macrófagos infectados con *L. (V) braziliensis*, tratados con propóleo. Estos mediadores son relevantes en la desactivación de macrófagos. También se produjo un aumento de TNF- α y superóxido dismutasa (SOD), que están relacionados con eliminación de carga parasitaria en el hospedero. Finalmente los autores sugieren, la activación de células huésped, ya que estas demostraron mayor producción de TNF- α en comparación con los macrófagos, lo que podría conducir a la muerte parasitaria mediante esta vía de señalización (Rebouças-Silva et al., 2017).

Devequi- Nunes y colaboradores (2018), investigaron la actividad de diferentes muestras de propóleo verde, marrón y rojo frente a promastigotes de *L. (Viannia) braziliensis*. El material vegetal se extrajo por el método convencional con etanol al 80% y por medio de extracción de fluido supercrítico (SFE) con etanol al 1%. Los resultados muestran que tanto el extracto verde como el extracto rojo mostraron una alta inhibición dependiente de la dosis y este último a concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$ mostró una actividad similar a la de la anfotericina B. En cuanto a la citotoxicidad celular no se observó actividad hasta concentración de 160 $\mu\text{g/ml}$. El perfil fitoquímico de los extractos muestra compuestos fenólicos y flavonoides, que como se describe en las reseñas anteriores, tiene propiedades antiparasitarias. Por tal motivo los autores sugieren

realizar más estudios acerca del propóleo como producto natural para tratar enfermedades como la Leishmaniasis (Devequi-Nunes et al., 2018).

Alataibi y asociados (2019), evaluaron la actividad de 35 muestras de propóleo europeo frente a dos cepas de promastigotes de *L. mexicana*, la primera de tipo salvaje y la segunda sensible a la miltefosina APC 12, con 12 cadenas de carbonos de alquilo. Las muestras de propóleo se extrajeron por sonicación con etanol y se evaluaron frente los promastigotes que expresan el gen de luciferasa, por bioluminiscencia en un luminómetro. Los resultados muestran mayor actividad por parte de los extractos de muestras búlgaras $CE_{50} = 0.35 \pm 0.03 \mu\text{g/mL}$, el resto de muestras obtuvieron valores de CE_{50} inferiores a $5 \mu\text{g/mL}$, en el caso de la cepa resistente a miltefosina APC 12, se observaron índices de resistencia de 0.74 ± 0.09 , pero la actividad fue muy similar con respecto a la cepa normal. Los autores postulan estas muestras de propóleo para futuras investigaciones en el tratamiento de la Leishmaniasis (Abdullah Alotaibi et al., 2019).

Aksoy y colaboradores (2020), postularon la actividad antileishmanial de muestras de miel (pino, flor y castaño) y de propóleo frente a promastigotes de *L. tropica*. Las muestras de miel se diluyeron en medio RPMI varias veces y las muestras de propóleo se extrajeron en etanol. Los resultados recolectados por los investigadores muestran que el extracto de la miel de flores obtuvo IC_{50} de 248.07 mg/ml, la miel de pino de ($IC_{50} = 109.28 \text{ mg/ml}$), miel de castaño ($IC_{50} = 147.65 \text{ mg/ml}$) y propóleo ($IC_{50} = 82.98 \mu\text{g/ml}$). La actividad de los extractos también se estudió microscópicamente para evaluar los cambios morfológicos más relevantes en los parásitos. El extracto de propóleo mostró cambios morfológicos a concentraciones de 200 $\mu\text{g/ml}$ o superiores en donde se evidencia núcleos más grandes, granulación celular y redondeo de forma parasitaria (Aksoy et al., 2020).

Cavalcante y asociados (2021), investigaron la actividad de muestras de propóleo recolectadas en la región semiárida de Bahía, Brasil, frente a promastigotes de *L. chagasi* y *L. amazonensis*.

Los extractos de propóleo se extrajeron en etanol, hexano, acetato de etilo y metanol: agua (1:1). En los resultados se observa que todos los extractos obtuvieron buena actividad leishmanicida principalmente contra *L. chagasi* y en segundo lugar con *L. amazonensis*. Los valores de IC50 obtenidos fueron (IC50= 4.2 ± 0.9 $\mu\text{g/ml}$; IC50= 7.1 ± 1.1 $\mu\text{g/ml}$) para el extracto de etanol, (IC50= 6.2 ± 1.9 $\mu\text{g/ml}$; IC50= 8.2 ± 2.6 $\mu\text{g/ml}$) con el extracto de hexano, (IC50= 6.6 ± 0.3 $\mu\text{g/ml}$; IC50= $5,8 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$) para acetato de etilo y (IC50= 7.3 ± 0.9 $\mu\text{g/ml}$; IC50= 5.6 ± 1.0 $\mu\text{g/ml}$) para el de metanol, respectivamente. Los valores de la citotoxicidad fueron buenos para todos los extractos teniendo en cuenta que la mayoría no mostró toxicidad hasta un valor mayor de 100 $\mu\text{g/ml}$ con respecto al control. En este estudio se sugiere que la actividad antiparasitaria se debe a compuestos como los flavonoides. Sin embargo se recomienda hacer más ensayos para identificar cómo actúa directamente el extracto frente a diferentes especies de *Leishmania* (Cavalcante et al., 2021).

Alotaibi y colaboradores (2021), evaluaron la actividad de 12 compuestos provenientes de extractos de etanol de propóleo recolectados en Reino Unido y Polonia, frente a *L. mexicana* C12Rx resistente a miltefosina-APC12. Dentro de los compuestos analizados, dos de ellos tuvieron mejor actividad leishmanicida, los cuales fueron cinamilo (CE50= 13.1 μM) y el Kaempferol 4, 7-dimetiléter (CE50=12.9 μM). Se recomienda evaluar estos compuestos frente a *T. cruzi* y evaluar su actividad antiprotozoaria además de otras especies de *Leishmania* (Adullah Alotaibi et al., 2021).

4. Actividad antiparasitaria de quitosano frente a *Leishmania* spp:

El desarrollo de la ciencia y la medicina ha permitido que se dé paso al estudio también de otros componentes provenientes de biomoléculas de seres vivos como lo son los polímeros extraídos de almidón, inulina, celulosa, quitina y alginatos (Baranwal et al., 2018; Kumar et al., 2016) (Kumar et al., 2017). En este grupo se encuentra el quitosano es un aminopolisacárido lineal, conformado por unidades de glucosamina y N-acetilglucosamina enlazadas mediante

uniones b (1-4) enlaces glucosídicos. Proviene de la N-desacetilación de quitina, la cual es su progenitora y se encuentra principalmente en exoesqueletos de crustáceos y paredes celulares de hongos (Patrúlea et al., 2015). La extracción de la quitina se basa en tres pasos que son: (i) desproteinización por acción de una solución alcalina (ii) desmineralización con una solución ácida y (iii) decoloración del producto con una solución ácida. Una vez completado el proceso se realiza una desacetilación con hidróxidos a altas temperatura para extraer el quitosano (Muxika et al., 2017). El quitosano se ha demostrado biodegradable no tóxico además de tener propiedades antibacterianas, anticancerígenas, antivirales y antiparasitarias, que pueden contribuir al tratamiento de afecciones clínicas (Wang et al., 2020) (Loiseau et al., 2020).

Esboei y asociados (2018), evaluaron la actividad antiparasitaria in vitro e in vivo del quitosano frente a promastigotes de *L. major*. Se preparó una solución del quitosano con un grado de desacetilación del 95%. Se evaluaron concentraciones de 50, 100, 200 y 400 µg/ml a los 30, 60, 120 y 180 min. Los resultados mostraron buena actividad para cada una de las concentraciones observadas con respecto al control y la mayor tasa de mortalidad se presentó a los 180 min en concentraciones de 100, 200 y 400 µg/ml. Por otro lado, en el ensayo in vivo los ratones se infectaron con el parásito vía subcutánea y se trataron con diferentes concentraciones de quitosano. Los resultados de este ensayo mostraron que las lesiones cutáneas causadas por la *L. major* disminuyeron significativamente, lo que según los autores sugieren un potencial grande en la cicatrización de heridas. Por ello recomienda realizar futuras investigaciones acerca de la actividad leishmanicida del quitosano, como futuro tratamiento terapéutico (Esboei et al., 2018).

Zadeh y colaboradores (2018), postularon el efecto antiparasitario del ácido betulínico (B), que presenta efectos secundarios en el tratamiento de Leishmaniasis, con el objetivo de reducirlos mediante el acoplamiento de nanopartículas de quitosano (K). Se sintetizó K con un tamaño de 102 nm y el nanofármaco Nk de 112 nm. Se observó mediante microscopía electrónica de

barrido, la síntesis de nanopartículas esféricas y gracias a un análisis de citometría de flujo se comprobó un 97.5% de captación del nanofarmaco por los macrófagos, a las 4 horas. Los resultados mostraron que la viabilidad celular no fue afectada en un 100%, lo que muestra la capacidad del K en reducir los efectos colaterales del B. La actividad antiparasitaria contra *L. major*, fue de un 86%, en comparación con los controles, por lo que KB tuvo mejores efectos letales que el fármaco B usado individualmente. Además se observó que KB aumentaba la producción de NO en los macrófagos a concentraciones de 20 mg/kg. Por lo que según los autores kB podría ser un potencial nanofármaco para el tratamiento de la Leishmaniasis (Zadeh Mehrizi et al., 2018).

Riezk y asociados (2020), evaluaron la actividad del quitosano y sus derivados frente a promastigotes y amastigotes intracelulares de *L. major* y *L. mexicana*. Se prepararon soluciones de quitosano de alto, medio y bajo peso molecular (HMW, MMW y LMW), respectivamente. Los resultados mostraron que el quitosano obtuvo de 7 a 20 veces mayor actividad con respecto a sus derivados provenientes de crustáceos y hongos. La solución de pH=6.5 de quitosano mostró la mejor actividad contra *L. major* para cada uno de los pesos moleculares (HMW, MMW y LMW) ($EC_{50} = 5.9 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$; $EC_{50} = 6.2 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$, $EC_{50} = 6.7 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$), respectivamente. Se evaluó la producción de TNF- α y de ROS mediada por quitosano y se observó una alta producción de las dos dependiendo de la dosis de administración. Además mediante un análisis de fluorescencia, se evaluó la captación de quitosano en macrófagos infectados con *L. major* marcada con proteína fluorescente verde (GFP). La absorción del quitosano se observó en las vacuolas parasitóforas (VP), la cual fue dependiente del tiempo. Los autores concluyen según otros ensayos que el principal mecanismo de captación del quitosano se da mediante pinocitosis (endocitosis mediada por clatrina [CME]) lo que indica un efecto directo de esta molécula con los amastigotes (Riezk et al., 2020).

Soussi y colaboradores (2020), evaluaron la actividad de lipopéptidos (LP) de surfactina y bacilomicina D, producidos por la cepa B84 de *Bacillus amyloliquefaciens* cargados en nanopartículas de quitosano (NQ), frente a promastigotes y amastigotes de *L. major*. Los resultados mostraron alta actividad antiparasitaria contra el parásito en promastigotes $IC_{50}=14,37 \mu\text{g/mL}$ y amastigotes $IC_{50}=22.45 \mu\text{g/mL}$. La citotoxicidad celular se evaluó en eritrocitos humanos y la línea celular de macrófagos Raw 264.7 pero no se encontró toxicidad relevante. Según lo descrito la actividad fue mayor entre los LP y las NQ que los LP individuales. Los autores describen internalización directa de los LP-NQ en la vacuola parasitaria, pero aún se desconoce su mecanismo de acción completo (Soussi et al., 2021).

El anexo 1, muestra la recopilación de los artículos indagados para desarrollar la sección de revisión literaria. Se señala el número de reseñas organizadas por temas de investigación. Los anexos 2, 3, 4, y 5 describen la síntesis de la actividad antiparasitaria de los productos naturales frente a *T. cruzi* y *Leishmania* spp, aquí se evidencian los métodos de extracción utilizados, los estadios parasitarios evaluados, el objetivo principal de cada investigación y los resultados obtenidos. La recopilación literaria descrita en los anexos se organiza de acuerdo al año en el que se llevó a cabo cada investigación.

Propuesta de investigación

Según la reseña literaria descrita en el presente trabajo, los extractos vegetales, propóleo y quitosano presentan alta actividad antiparasitaria contra los parásitos *T. cruzi* y *Leishmania* spp. Al realizar una comparación entre los productos naturales consultados, se seleccionaron aquellos que presentaron mayor actividad antiparasitaria de acuerdo con los valores de concentración inhibitoria (CI), concentración efectiva (CE), concentración citotóxica (CC) e índice de selectividad (SI). Es así como los mejores extractos, metabolitos y/o productos se describen a continuación por su alta actividad antiparasitaria y baja citotoxicidad, y se proponen como estrategias promisorias en el planteamiento de nuevas investigaciones para el tratamiento

de las enfermedades de Chagas y Leishmaniasis.

En el caso de productos provenientes de plantas, se propone usar dos plantas encontradas en la cordillera de los Andes, se plantea evaluar los productos de extracción con diclorometano de hojas de *Smallanthus sonchifolius*, y los productos de extracción con acetato de etilo de tallos de *Aspidosperma tomentosum*, los cuales mostraron una buena actividad contra *T. cruzi* y *L. mexicana*, respectivamente.

Para el caso de los propóleos reseñados, los extractos de metanol de Tarija y Cochabamba (Bolivia) mostraron alta actividad para *L. amazonensis* y *L. brasiliensis*, mientras que el extracto de propóleo rojo R02Et.B2 evidenció mayor actividad frente a *T. cruzi*. Se plantea entonces, evaluar estos propóleos provenientes de la misma zona de recolección.

Finalmente para el quitosano, se propone usar aquellos que mostraron alta actividad antiparasitaria, en este caso se evidenció que los más efectivos fueron las nanopartículas de quitosano, que actúan en sinergia con los medicamentos de referencia frente a *Leishmania* spp.

A partir de los productos naturales seleccionados se propone:

1. Validar mediante HPLC o espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), el perfil fitoquímico de cada extracto.
2. Determinar la actividad individual y sinérgica de los productos naturales (o compuestos con actividad antiparasitaria) frente a los estadios de *T. cruzi* y *Leishmania* spp., al exponer las formas libres en cultivo líquido/inclinado, y en cultivo celular para los estadios intracelulares, y seleccionar aquellos promisorios con mejor actividad antiparasitaria.
3. Evaluar la citotoxicidad de los mejores productos naturales (o compuestos con actividad antiparasitaria) en distintas líneas celulares.
4. Determinar mediante técnicas microscópicas y citometría de flujo los cambios morfológicos ocurridos a nivel celular, tales como vacuolización, formación de

inclusiones y pérdida de integridad de membrana, después del tratamiento con los extractos previa infección de los parásitos.

5. Evaluar la producción de mediadores involucrados en la respuesta inmune de las células huésped, específicamente ROS, RNS, SOD, IL-10, TGF- β y TNF- α , después del tratamiento con los extractos previa infección de los parásitos.
6. Evaluar la actividad in vivo de los mejores extractos/compuestos antiparasitarios, en ratones infectados con *T. cruzi* y *Leishmania* spp.

Conclusiones

De acuerdo a la reseña literaria, se determinó que los productos naturales como el propóleo, el quitosano y las plantas, tienen actividad antiparasitaria frente a *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp. Se evidencian efectos directos en las células como la presencia de vacuolización, reducción parasitaria, daño mitocondrial, así como cambios en la membrana plasmática y orgánulos, alteraciones en vías de señalización e inhibición de enzimas o proteínas relacionadas con el sistema de defensa de los parásitos frente al hospedero.

Las plantas han demostrado ser una alternativa natural para tratar la enfermedad de Chagas y la Leishmaniasis. Mediante diferentes análisis como HPLC y espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se ha encontrado compuestos fitoquímicos, en su mayoría aceites esenciales, carotenoides, ácidos grasos, ácidos fenólicos y flavonoides que muestran actividad principalmente en la interrupción de vías de señalización celular de respuesta inmune. Las plantas presentan importante acción antiparasitaria, mostrando que son agentes potenciales para el desarrollo de nuevos fármacos anti-tripanosomales o anti-leishmaniales. Lo que sugiere un posible sinergismo entre los componentes de estos extractos, aunque se sugiere realizar investigaciones adicionales.

Otra de las alternativas reseñadas fue el propóleo que demostró alta actividad antiparasitaria, gracias a la presencia de compuestos fitoquímicos como ácidos fenólicos, flavonoides, ésteres,

diterpenos, sesquiterpenos, lignanos, aldehídos aromáticos, alcoholes. Aún se desconoce el mecanismo de acción en los parásitos, pero se ha visto que inducen la expresión de citocinas y factores proinflamatorios en el sitio de la infección.

El quitosano es un compuesto polimérico que deriva de la desacetilación de la quitina. Posee diversas propiedades con aplicación en la industria, alimentación y medicina. Los resultados evidenciaron que las partículas de nanoquitosano junto con los fármacos tenían mayor actividad antiparasitaria y menor toxicidad celular. Mediante diferentes análisis se determinó que estas nanopartículas, entraban a la célula por medio de pinocitosis y aumentaban la producción de NO, esencial para los procesos de oxidación como mecanismo de defensa en el huésped.

A pesar de la complejidad de los ciclos de vida de *T. cruzi* y *Leishmania* spp. los estudios muestran que pueden haber alternativas que en un futuro puedan contrarrestar los efectos secundarios de los medicamentos comerciales. Es claro que aunque hay varios estudios con buenas actividades antiparasitarias, hacen falta estudios que involucren fases pre-clínicas en animales, y de esta forma se logre abordar la problemática de forma completa, dando un resultado más real hacia el tratamiento de estas enfermedades y no sólo a la fase de laboratorio en cultivo.

Agradecimientos

Quiero expresar mi gratitud total a mis asesores de trabajo de grado los profesores MSc cPhD Yuly Elien Bernal Rosas y PhD Orlando Alfredo Torres García, por su dedicación, paciencia, apoyo y constancia. Agradezco las palabras de aliento y los consejos que siempre fueron útiles para desarrollar mi trabajo de grado y carrera profesional. Considero que más que orientadores,

fueron una familia para nuestro grupo de investigación, por ello mi admiración total.

Agradezco inmensamente a mis padres por su constancia, motivación y apoyo durante toda mi trayectoria educativa. Agradezco el esfuerzo, acompañamiento, paciencia y cariño, que me brindaron en los buenos y malos momentos. Gracias a ellos cumplí el sueño de ser una profesional. Mi cariño y admiración total.

Finalmente agradezco a todas las personas que me acompañaron en este proceso, amigos, docentes, familiares y conocidos. Aprendí mucho de cada uno, no sólo desde el ámbito profesional sino también personal. Nosotros sabemos el esfuerzo y la dedicación que dejamos atrás para cumplir nuestros sueños y proyectos.

Referencias

Abadías-Granado, I., Diago, A., Cerro, P. A., Palma-Ruiz, A. M., & Gilaberte, Y. (2021). Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.008>

Akhoundi, M., Kuhls, K., Cannet, A., Votýpka, J., Marty, P., Delaunay, P., & Sereno, D.

(2016). A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of leishmania parasites and sandflies. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(3), e0004349. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004349>

Aksoy, T., Sivcan, E., Doğan, F., Çetin, S., & Yar, T. M. (2020). [Investigation of Anti-leishmanial Effects of Bee Products (Honey, Propolis) on *Leishmania tropica* Promastigotes]. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 54(3), 479–489. <https://doi.org/10.5578/mb.69632>

Alotaibi, Abdullah, Ebiloma, G. U., Williams, R., Alenezi, S., Donachie, A.-M., Guillaume, S., Igoli, J. O., Fearnley, J., de Koning, H. P., & Watson, D. G. (2019). European propolis is highly active against trypanosomatids including *Crithidia fasciculata*. *Scientific Reports*, 9(1), 11364. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47840-y>

Alotaibi, Adullah, Ebiloma, G. U., Williams, R., Alfayez, I. A., Natto, M. J., Alenezi, S., Siheri, W., AlQarni, M., Igoli, J. O., Fearnley, J., De Koning, H. P., & Watson, D. G. (2021). Activity of Compounds from Temperate Propolis against *Trypanosoma brucei* and *Leishmania mexicana*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(13). <https://doi.org/10.3390/molecules26133912>

Alves, D. R., Maia de Moraes, S., Tomiotto-Pellissier, F., Miranda-Sapla, M. M., Vasconcelos, F. R., da Silva, I. N. G., Araujo de Sousa, H., Assolini, J. P., Conchon-Costa, I., Pavanelli, W. R., & Freire, F. das C. O. (2017). Flavonoid Composition and Biological Activities of Ethanol Extracts of *Caryocar coriaceum* Wittm., a Native Plant from Caatinga Biome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 6834218. <https://doi.org/10.1155/2017/6834218>

Andrade, M. A., Azevedo, C. D. S., Motta, F. N., Santos, M. L. D., Silva, C. L., Santana, J. M. de, & Bastos, I. M. D. (2016). Essential oils: in vitro activity against *Leishmania amazonensis*, cytotoxicity and chemical composition. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 444. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1401-9>

- Aquino, A. B. de, Cavalcante-Silva, L. H. A., Matta, C. B. B. da, Epifânio, W. A. do N., Aquino, P. G. V., Santana, A. E. G., Alexandre-Moreira, M. S., & de Araújo-Júnior, J. X. (2013). The antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Aspidosperma tomentosum* (Apocynaceae). *The scientific world journal*, 2013, 218627. <https://doi.org/10.1155/2013/218627>
- Arias-Giraldo, L. M., Muñoz, M., Hernández, C., Herrera, G., Velásquez-Ortiz, N., Cantillo-Barraza, O., Urbano, P., & Ramírez, J. D. (2020). Species-dependent variation of the gut bacterial communities across *Trypanosoma cruzi* insect vectors. *Plos One*, 15(11), e0240916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240916>
- Arrúa, E. C., Seremeta, K. P., Bedogni, G. R., Okulik, N. B., & Salomon, C. J. (2019). Nanocarriers for effective delivery of benznidazole and nifurtimox in the treatment of chagas disease: A review. *Acta Tropica*, 198, 105080. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105080>
- Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M., Mohamed, A., Sahena, F., Jahurul, M. H. A., Ghafoor, K., Norulaini, N. A. N., & Omar, A. K. M. (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*, 117(4), 426–436. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014>
- Balouz, V., Agüero, F., & Buscaglia, C. A. (2017). Chagas disease diagnostic applications: present knowledge and future steps. *Advances in Parasitology*, 97, 1–45. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.10.001>
- Baranwal, A., Kumar, A., Priyadharshini, A., Oggu, G. S., Bhatnagar, I., Srivastava, A., & Chandra, P. (2018). Chitosan: An undisputed bio-fabrication material for tissue engineering and bio-sensing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 110, 110–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.006>
- Basmaciyan, L., & Casanova, M. (2019). Cell death in *Leishmania*. *Parasite*, 26, 71.

<https://doi.org/10.1051/parasite/2019071>

Beer, M. F., Frank, F. M., Germán Elso, O., Ernesto Bivona, A., Cerny, N., Giberti, G., Luis Malchiodi, E., Susana Martino, V., Alonso, M. R., Patricia Sülsen, V., & Cazorla, S. I. (2016). Trypanocidal and leishmanicidal activities of flavonoids isolated from *Stevia satureiifolia* var. *satureiifolia*. *Pharmaceutical Biology*, *54*(10), 2188–2195.

<https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1150304>

Bern, C., Messenger, L. A., Whitman, J. D., & Maguire, J. H. (2019). Chagas disease in the united states: a public health approach. *Clinical Microbiology Reviews*, *33*(1).

<https://doi.org/10.1128/CMR.00023-19>

Blicharska, N., & Seidel, V. (2019). Chemical diversity and biological activity of african propolis. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, *109*, 415–450.

https://doi.org/10.1007/978-3-030-12858-6_3

Boletín epidemiológico. (2021).

www.ins.gov.co/buscador-

[eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_14.pdf](http://www.ins.gov.co/buscador-).

Instituto Nacional de Salud.

Borges, A., José, H., Homem, V., & Simões, M. (2020). Comparison of Techniques and Solvents on the Antimicrobial and Antioxidant Potential of Extracts from *Acacia dealbata* and *Olea europaea*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *9*(2).

<https://doi.org/10.3390/antibiotics9020048>

Bortoluzzi, A. A. M., Staffen, I. V., Banhuk, F. W., Griebler, A., Matos, P. K., Ayala, T. S., da Silva, E. A. A., Sarragiotto, M. H., Schuquel, I. T. A., Jorge, T. C. M., & Menolli, R. A. (2021). Determination of chemical structure and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of extracts from the roots of *Lonchocarpus cultratus* (Vell.) A.M.G. Azevedo & H.C. Lima. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *28*(1), 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.036>

- Braakhuis, A. (2019). Evidence on the health benefits of supplemental propolis. *Nutrients*, *11*(11). <https://doi.org/10.3390/nu11112705>
- Caicedo Díaz, R. A., Forsyth, C., Bernal, O. A., Marchiol, A., Beltrán Duran, M., Batista, C., Herazo, R., Vera, M. J., Pachón Abril, E., Valencia-Hernández, C. A., & Flórez Sánchez, A. C. (2019). Comparative evaluation of immunoassays to improve access to diagnosis for Chagas disease in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases*, *87*, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.022>
- Cardona-G, W., Robledo, S., Alzate, F., Yepes, A. F., Hernandez, C., Velez, I. D., Calderon, J. C., & Tabares, I. V. (2020). Antileishmanial and cytotoxic activities of four Andean plant extracts from Colombia. *Veterinary World*, *13*(10), 2178–2182. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2178-2182>
- Cardoso, M. S., Reis-Cunha, J. L., & Bartholomeu, D. C. (2015). Evasion of the Immune Response by *Trypanosoma cruzi* during Acute Infection. *Frontiers in Immunology*, *6*, 659. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00659>
- Carlier, Y., & Truyens, C. (2017). Maternal–fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*. In *American trypanosomiasis chagas disease* (pp. 517–559). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801029-7.00024-1>
- Cavalcante, G. M., Camara, C. A., Silva, E. M. S. D., Santos, M. S., Leite, A. B., Queiroz, A. C., Evelyn Da Silva, A., Araújo, M. V., Alexandre-Moreira, M. S., & Silva, T. M. S. (2021). Leishmanicidal activity of propolis collected in the semiarid region of Brazil. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 702032. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.702032>
- Charneau, S., de Mesquita, M. L., Bastos, I. M. D., Santana, J. M., de Paula, J. E., Grellier, P., & Espindola, L. S. (2016). In vitro investigation of Brazilian Cerrado plant extract activity against *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* and *T. brucei gambiense*. *Natural Product Research*, *30*(11), 1320–1326. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1055264>

- Costa-Silva, H. M., Resende, B. C., Umaki, A. C. S., Prado, W., da Silva, M. S., Virgílio, S., Macedo, A. M., Pena, S. D. J., Tahara, E. B., Tosi, L. R. O., Elias, M. C., Andrade, L. O., Reis-Cunha, J. L., Franco, G. R., Fragoso, S. P., & Machado, C. R. (2021). DNA Topoisomerase 3 α Is Involved in Homologous Recombination Repair and Replication Stress Response in *Trypanosoma cruzi*. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*, 633195w. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.633195>
- Cretton, S., Bréant, L., Pourrez, L., Ambuehl, C., Perozzo, R., Marcourt, L., Kaiser, M., Cuendet, M., & Christen, P. (2015). Chemical constituents from *Waltheria indica* exert in vitro activity against *Trypanosoma brucei* and *T. cruzi*. *Fitoterapia*, *105*, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.06.007>
- Dantas Silva, R. P., Machado, B. A. S., Barreto, G. de A., Costa, S. S., Andrade, L. N., Amaral, R. G., Carvalho, A. A., Padilha, F. F., Barbosa, J. D. V., & Umsza-Guez, M. A. (2017). Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. *Plos One*, *12*(3), e0172585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172585>
- Das, P., Paik, D., Pramanik, A., De, T., & Chakraborti, T. (2015). Antiproteolytic and leishmanicidal activity of *Coccinia grandis* (L.) Voigt leaf extract against *Leishmania donovani* promastigotes. *Indian Journal of Experimental Biology*, *53*(11), 740–746.
- da Silva, R. R. P., da Silva, B. J. M., Rodrigues, A. P. D., Farias, L. H. S., da Silva, M. N., Alves, D. T. V., Bastos, G. N. T., do Nascimento, J. L. M., & Silva, E. O. (2015). In vitro biological action of aqueous extract from roots of *Physalis angulata* against *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *15*, 249. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0717-1>
- de Á Santos, L., Cavalheiro, A. J., Tempone, A. G., Correa, D. S., Alexandre, T. R., Quintiliano, N. F., Rodrigues-Oliveira, A. F., Oliveira-Silva, D., Martins, R. C. C., & Lago, J. H. G. (2015). Antitrypanosomal Acetylene Fatty Acid Derivatives from the Seeds of *Porcelia*

macrocarpa (Annonaceae). *Molecules* (Basel, Switzerland), 20(5), 8168–8180.

<https://doi.org/10.3390/molecules20058168>

de Almeida, B. C., Araújo, B. Q., Carvalho, A. A., Freitas, S. D. L., Maciel, D. da S. A., Ferreira, A. J. S., Tempone, A. G., Martins, L. F., Alexandre, T. R., Chaves, M. H., & Lago, J. H. G. (2016). Antiprotozoal activity of extracts and isolated triterpenoids of “carnauba” (*Copernicia prunifera*) wax from Brazil. *Pharmaceutical Biology*, 54(12), 3280–3284.

<https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1224257>

De Paula, R. C., da Silva, S. M., Faria, K. F., Frézard, F., Moreira, C. P. de S., Foubert, K., Lopes, J. C. D., Campana, P. R. V., Rocha, M. P., Silva, A. F., Silva, C. G., Pieters, L., & Almeida, V. L. (2019). In vitro antileishmanial activity of leaf and stem extracts of seven Brazilian plant species. *Journal of Ethnopharmacology*, 232, 155–164.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.026>

Devequi-Nunes, D., Machado, B. A. S., Barreto, G. de A., Rebouças Silva, J., da Silva, D. F., da Rocha, J. L. C., Brandão, H. N., Borges, V. M., & Umsza-Guez, M. A. (2018). Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. *Plos One*, 13(12), e0207676.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207676>

Elena Ferreira, M., Rojas de Arias, A., Yaluff, G., Vera de Bilbao, N., Nakayama, H., Torres, S., Schinini, A., Torres, S., Serna, E., Torrecilhas, A. C., Fournet, A., & Cebrián-Torrejón, G. (2019). *Helietta apiculata*: a tropical weapon against Chagas disease. *Natural Product Research*, 33(22), 3308–3311.

<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1472594>

Elso, O. G., Bivona, A. E., Sanchez Alberti, A., Cerny, N., Fabian, L., Morales, C., Catalán, C. A. N., Malchiodi, E. L., Cazorla, S. I., & Sülsen, V. P. (2020). Trypanocidal Activity of Four Sesquiterpene Lactones Isolated from Asteraceae Species. *Molecules* (Basel, Switzerland),

25(9). <https://doi.org/10.3390/molecules25092014>

- Engels, D., & Zhou, X.-N. (2020). Neglected tropical diseases: an effective global response to local poverty-related disease priorities. *Infectious Diseases of Poverty*, 9(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-0630-9>
- Esboei, B. R., Mohebal, M., Mousavi, P., Fakhar, M., & Akhondi, B. (2018). Potent antileishmanial activity of chitosan against Iranian strain of *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER): In vitro and in vivo assay. *Journal of Vector Borne Diseases*, 55(2), 111–115. <https://doi.org/10.4103/0972-9062.242557>
- Ferreira, C., Passos, C. L. A., Soares, D. C., Costa, K. P., Rezende, M. J. C., Lobão, A. Q., Pinto, A. C., Hamerski, L., & Saraiva, E. M. (2017). Leishmanicidal activity of the alkaloid-rich fraction from *Guatteria latifolia*. *Experimental Parasitology*, 172, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.12.014>
- Fratellone, P. M., Tsimis, F., & Fratellone, G. (2016). Apitherapy products for medicinal use. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 22(12), 1020–1022. <https://doi.org/10.1089/acm.2015.0346>
- García-Huertas, P., Olmo, F., Sánchez-Moreno, M., Dominguez, J., Chahboun, R., & Triana-Chávez, O. (2018). Activity in vitro and in vivo against *Trypanosoma cruzi* of a furofuran lignan isolated from *Piper jericense*. *Experimental Parasitology*, 189, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.04.009>
- Ghorbani, M., & Farhoudi, R. (2018). Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 25–40. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S146521>
- Gómez Garay, A. F., Alfonso Ruiz Diaz, J. J., Makoto Kayano, A., & Borges, A. (2019). Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas: Herramientas para Nuevos Enfoques en su Tratamiento. *Revista de La Sociedad Científica Del Paraguay*, 24(1), 126–136. <https://doi.org/10.32480/rscp.2019-24-1.126-136>
- González Sanz, M., De Sario, V., García-Mingo, A., Nolder, D., Dawood, N., Álvarez-

- Martínez, M. J., Daly, R., Lowe, P., Yacoub, S., Moore, D. A., & Chiodini, P. L. (2020). Chagas disease in the United Kingdom: A review of cases at the Hospital for Tropical Diseases London 1995-2018. The current state of detection of Chagas disease in the UK. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *36*, 101760. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101760>
- Gurel, M. S., Tekin, B., & Uzun, S. (2020). Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. *Clinics in Dermatology*, *38*(2), 140–151. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.10.008>
- Haberland, A., Saravia, S. G. M., Wallukat, G., Ziebig, R., & Schimke, I. (2013). Chronic Chagas disease: from basics to laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *51*(2), 271–294. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0316>
- Handler, M. Z., Patel, P. A., Kapila, R., Al-Qubati, Y., & Schwartz, R. A. (2015). Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *73*(6), 897–908; quiz 909. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.051>
- Hernández-Bojorge, S. E., Blass-Alfaro, G. G., Rickloff, M. A., Gómez-Guerrero, M. J., & Izurieta, R. (2020). Epidemiology of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Nicaragua. *Parasite Epidemiology and Control*, *11*, e00192. <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2020.e00192>
- Jaimes-Dueñez, J., Jiménez-Leaño, Á. P., Esteban-Mendoza, M., Moreno-Salcedo, L. A., Triana-Chávez, O., & Cantillo-Barraza, O. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of *Trypanosoma cruzi* infection in dogs (*Canis lupus familiaris*) from a Chagas Disease-Endemic Urban Area in Colombia. *Preventive Veterinary Medicine*, *182*, 105093. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105093>
- Kocot, J., Kiełczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., & Musik, I. (2018). Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: possible medical application. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*, 7074209. <https://doi.org/10.1155/2018/7074209>

- Kumar, S., Kesharwani, S. S., Kuppast, B., Bakkari, M. A., & Tummala, H. (2017). Pathogen-mimicking vaccine delivery system designed with a bioactive polymer (inulin acetate) for robust humoral and cellular immune responses. *Journal of Controlled Release*, *261*, 263–274. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.026>
- Kumar, S., Kesharwani, S. S., Kuppast, B., Rajput, M., Ali Bakkari, M., & Tummala, H. (2016). Discovery of inulin acetate as a novel immune-active polymer and vaccine adjuvant: synthesis, material characterization, and biological evaluation as a toll-like receptor-4 agonist. *Journal of Materials Chemistry. B, Materials for Biology and Medicine*, *4*(48), 7950–7960. <https://doi.org/10.1039/c6tb02181f>
- Lidani, K. C. F., Andrade, F. A., Bavia, L., Damasceno, F. S., Beltrame, M. H., Messias-Reason, I. J., & Sandri, T. L. (2019). Chagas disease: from discovery to a worldwide health problem. *Frontiers in Public Health*, *7*, 166. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00166>
- Loiseau, P. M., Pomel, S., & Croft, S. L. (2020). Chitosan contribution to therapeutic and vaccinal approaches for the control of leishmaniasis. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *25*(18). <https://doi.org/10.3390/molecules25184123>
- Lopez-Moya, F., Suarez-Fernandez, M., & Lopez-Llorca, L. V. (2019). Molecular Mechanisms of Chitosan Interactions with Fungi and Plants. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(2). <https://doi.org/10.3390/ijms20020332>
- Martinez, S. J., Romano, P. S., & Engman, D. M. (2020). Precision health for chagas disease: integrating parasite and host factors to predict outcome of infection and response to therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*, 210. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00210>
- Meira, C. S., Guimarães, E. T., Dos Santos, J. A. F., Moreira, D. R. M., Nogueira, R. C., Tomassini, T. C. B., Ribeiro, I. M., de Souza, C. V. C., Ribeiro Dos Santos, R., & Soares, M. B. P. (2015). In vitro and in vivo antiparasitic activity of *Physalis angulata* L. concentrated

ethanolic extract against *Trypanosoma cruzi*. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 22(11), 969–974.

<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.07.004>

Mercado, R., Meneses, J., & Tassara, R. (2019). [Seventy years of existence of the Tulahuen strain of *Trypanosoma cruzi*]. *Revista Medica de Chile*, 147(9), 1218.

<https://doi.org/10.4067/s0034-98872019000901218>

Messenger, L. A., Miles, M. A., & Bern, C. (2015). Between a bug and a hard place: *Trypanosoma cruzi* genetic diversity and the clinical outcomes of Chagas disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 13(8), 995–1029.

<https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1056158>

Mills, R. M. (2020). Chagas disease: epidemiology and barriers to treatment. *The American Journal of Medicine*, 133(11), 1262–1265. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.022>

Molina, I., Perin, L., Aviles, A. S., de Abreu Vieira, P. M., da Silva Fonseca, K., Cunha, L. M., & Carneiro, C. M. (2020). The effect of benznidazole dose among the efficacy outcome in the murine animal model. A quantitative integration of the literature. *Acta Tropica*, 201, 105218.

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105218>

Musuyu Muganza, D., Fruth, B. I., Nzunzu Lami, J., Cos, P., Cimanga Kanyanga, R., Maes, L., & Pieters, L. (2015). In vitro antiprotozoal activity and cytotoxicity of extracts and fractions from the leaves, root bark and stem bark of *Isolona hexaloba*. *Journal of Ethnopharmacology*, 174, 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.034>

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.034>

Muxika, A., Etxabide, A., Uranga, J., Guerrero, P., & de la Caba, K. (2017). Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105(Pt 2), 1358–1368. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.087>

Nafari, A., Cheraghipour, K., Sepahvand, M., Shahrokhi, G., Gabal, E., & Mahmoudvand, H. (2020). Nanoparticles: New agents toward treatment of leishmaniasis. *Parasite Epidemiology*

and Control, 10, e00156. <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2020.e00156>

Namaei, M. H., Solgi, R., Rajaii, T., Shafaie, E., Karamian, M., Hatam, G., Tasa, D., & Riahi, S. M. (2021). The Efficacy of Hydroalcoholic Extracts of *Prosopis farcta* Against *Leishmania major*. *Turkiye Parazitoloji Dergisi / Turkiye Parazitoloji Dernegi = Acta Parasitologica Turcica / Turkish Society for Parasitology*, 45(1), 1–4. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.6956>

Nina, N., Lima, B., Feresin, G. E., Giménez, A., Salamanca Capusiri, E., & Schmeda-Hirschmann, G. (2016). Antibacterial and leishmanicidal activity of Bolivian propolis. *Letters in Applied Microbiology*, 62(3), 290–296. <https://doi.org/10.1111/lam.12543>

Obbo, C. J. D., Kariuki, S. T., Gathirwa, J. W., Olaho-Mukani, W., Cheplogoi, P. K., & Mwangi, E. M. (2019). In vitro antiplasmodial, antitrypanosomal and antileishmanial activities of selected medicinal plants from Ugandan flora: Refocusing into multi-component potentials. *Journal of Ethnopharmacology*, 229, 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.029>

Ohashi, M., Amoah-Bosompem, M., Kwofie, K. D., Agyapong, J., Adegle, R., Sakyamah, M. M., Ayertey, F., Owusu, K. B.-A., Tuffour, I., Atchoglo, P., Tung, N. H., Uto, T., Aboagye, F., Appiah, A. A., Appiah-Opong, R., Nyarko, A. K., Anyan, W. K., Ayi, I., Boakye, D. A., ... Ohta, N. (2018). In vitro antiprotozoan activity and mechanisms of action of selected Ghanaian medicinal plants against *Trypanosoma*, *Leishmania*, and *Plasmodium* parasites. *Phytotherapy Research*, 32(8), 1617–1630. <https://doi.org/10.1002/ptr.6093>

Olivera, M. J., & Buitrago, G. (2020). Economic costs of Chagas disease in Colombia in 2017: A social perspective. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.022>

Patrúlea, V., Ostafe, V., Borchard, G., & Jordan, O. (2015). Chitosan as a starting material for wound healing applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97(Pt B), 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.08.004>

- Peña-Espinoza, M., Valente, A. H., Thamsborg, S. M., Simonsen, H. T., Boas, U., Enemark, H. L., López-Muñoz, R., & Williams, A. R. (2018). Antiparasitic activity of chicory (*Cichorium intybus*) and its natural bioactive compounds in livestock: a review. *Parasites & Vectors*, *11*(1), 475. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3012-4>
- Poinar, G. (2019). A primitive triatomine bug, *Paleotriatoma metaxytaxa* gen. et sp. nov. (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae), in mid-Cretaceous amber from northern Myanmar. *Cretaceous Research*, *93*, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.cretres.2018.09.004>
- Ponte-Sucre, A., Gamarro, F., Dujardin, J.-C., Barrett, M. P., López-Vélez, R., García-Hernández, R., Pountain, A. W., Mwenechanya, R., & Papadopoulou, B. (2017). Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *11*(12), e0006052. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006052>
- Rassi, A., de Rezende, J. M., Luquetti, A. O., & Rassi, A. (2017). Clinical phases and forms of Chagas disease. In *American trypanosomiasis chagas disease* (pp. 653–686). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801029-7.00029-0>
- Rebouças-Silva, J., Celes, F. S., Lima, J. B., Barud, H. S., de Oliveira, C. I., Berretta, A. A., & Borges, V. M. (2017). Parasite Killing of *Leishmania (V) braziliensis* by Standardized Propolis Extracts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2017*, 6067172. <https://doi.org/10.1155/2017/6067172>
- Riezk, A., Raynes, J. G., Yardley, V., Murdan, S., & Croft, S. L. (2020). Activity of Chitosan and Its Derivatives against *Leishmania major* and *Leishmania mexicana* In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *64*(3). <https://doi.org/10.1128/AAC.01772-19>
- Roca-Mézquita, C., Graniel-Sabido, M., Moo-Puc, R. E., Leon-Déniz, L. V., Gamboa-León, R., Arjona-Ruiz, C., Tun-Garrido, J., Mirón-López, G., & Mena-Rejón, G. J. (2016). Antiprotozoal activity of extracts of *elaeodendron trichotomum* (celastraceae). *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines : AJTCAM / African Networks on*

Ethnomedicines, 13(4), 162–165. <https://doi.org/10.21010/ajtcam.v13i4.21>

Roca Saumell, C., Soriano Arandes, A., Solsona Díaz, L., & Gascón Brustenga, J. (2015). Documento de consenso sobre el abordaje de la enfermedad de Chagas en Atención Primaria de salud de áreas no endémicas. *Pediatría Atención Primaria*, 17(65), e1–e12. <https://doi.org/10.4321/S1139-76322015000100002>

Rojas-Pirela, M., Rigden, D. J., Michels, P. A., Cáceres, A. J., Concepción, J. L., & Quiñones, W. (2018). Structure and function of Per-ARNT-Sim domains and their possible role in the life-cycle biology of *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 219, 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2017.11.002>

Rojo, G., Castillo, C., Duaso, J., Liempi, A., Droguett, D., Galanti, N., Maya, J. D., López-Muñoz, R., & Kemmerling, U. (2014). Toxic and therapeutic effects of Nifurtimox and Benznidazol on *Trypanosoma cruzi* ex vivo infection of human placental chorionic villi explants. *Acta Tropica*, 132, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.01.002>

Salehi, B., Zakaria, Z. A., Gyawali, R., Ibrahim, S. A., Rajkovic, J., Shinwari, Z. K., Khan, T., Sharifi-Rad, J., Ozleyen, A., Turkdonmez, E., Valussi, M., Tumer, T. B., Monzote Fidalgo, L., Martorell, M., & Setzer, W. N. (2019). Piper species: A comprehensive review on their phytochemistry, biological activities and applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/molecules24071364>

Sandjo, L. P., de Moraes, M. H., Kuete, V., Kamdoun, B. C., Ngadjui, B. T., & Steindel, M. (2016). Individual and combined antiparasitic effect of six plant metabolites against *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(7), 1772–1775. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.044>

Santos, B. M., Bezerra-Souza, A., Aragaki, S., Rodrigues, E., Umehara, E., Ghilardi Lago, J. H., Laurenti, M. D., Ribeiro, S. P., & Passero, L. F. D. (2019). Ethnopharmacology Study of Plants from Atlantic Forest with Leishmanicidal Activity. *Evidence-Based Complementary and*

Alternative Medicine, 2019, 8780914. <https://doi.org/10.1155/2019/8780914>

Sass, G., Tsamo, A. T., Chounda, G. A. M., Nangmo, P. K., Sayed, N., Bozzi, A., Wu, J. C., Nkengfack, A. E., & Stevens, D. A. (2019). Vismione B Interferes with Trypanosoma cruzi Infection of Vero Cells and Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(6), 1359–1368. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0350>

Silva, M. L. A. E., Pereira, A. C., Ferreira, D. S., Esperandim, V. R., Símaro, G. V., Lima, T. C., Januário, A. H., Pauletti, P. M., Rehder, V. L. G., Crevelin, E. J., Cunha, W. R., Crotti, A. E. M., & Bastos, J. K. (2017). In vitro Activities of Pfaffia glomerata Root Extract, Its Hydrolyzed Fractions and Pfaffic Acid Against Trypanosoma cruzi Trypomastigotes. *Chemistry & Biodiversity*, 14(1). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600175>

Soussi, S., Essid, R., Karkouch, I., Saad, H., Bachkouel, S., Aouani, E., Limam, F., & Tabbene, O. (2021). Effect of Lipopeptide-Loaded Chitosan Nanoparticles on Candida albicans Adhesion and on the Growth of Leishmania major. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03621-w>

Souza, R. O. da S., Sousa, P. L., Menezes, R. R. P. P. B. de, Sampaio, T. L., Tessarolo, L. D., Silva, F. C. O., Pereira, M. G., & Martins, A. M. C. (2018). Trypanocidal activity of polysaccharide extract from Genipa americana leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 210, 311–317. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.042>

Steverding, D. (2014). The history of Chagas disease. *Parasites & Vectors*, 7, 317. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-317>

Steverding, D. (2017). The history of leishmaniasis. *Parasites & Vectors*, 10(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2028-5>

Tasdemir, D., MacIntosh, A. J. J., Stergiou, P., Kaiser, M., Mansour, N. R., Bickle, Q., & Huffman, M. A. (2020). Antiprotozoal and antihelminthic properties of plants ingested by wild Japanese macaques (Macaca fuscata yakui) in Yakushima Island.

- Journal of Ethnopharmacology*, 247, 112270. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112270>
- Torres-Guerrero, E., Quintanilla-Cedillo, M. R., Ruiz-Esmenjaud, J., & Arenas, R. (2017). Leishmaniasis: a review. [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*, 6, 750. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11120.1>
- Ulloa, J. L., Spina, R., Casasco, A., Petray, P. B., Martino, V., Sosa, M. A., Frank, F. M., & Muschietti, L. V. (2017). Germacranolide-type sesquiterpene lactones from *Smallanthus sonchifolius* with promising activity against *Leishmania mexicana* and *Trypanosoma cruzi*. *Parasites & Vectors*, 10 (1), 567. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2509-6>
- Uwineza, P. A., & Waśkiewicz, A. (2020). Recent Advances in Supercritical Fluid Extraction of Natural Bioactive Compounds from Natural Plant Materials. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(17). <https://doi.org/10.3390/molecules25173847>
- Vakil, N. H., Fujinami, N., & Shah, P. J. (2015). Pharmacotherapy for leishmaniasis in the United States: focus on miltefosine. *Pharmacotherapy*, 35(5), 536–545. <https://doi.org/10.1002/phar.1585>
- van Griensven, J., & Diro, E. (2019). Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(1), 79–99. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.005>
- Vásquez, C., Robledo, S., Calle, J., & Triana, O. (2013). Identificación de nuevos escenarios epidemiológicos para la enfermedad de Chagas en la región Momposina, norte de Colombia. *Biomedica: Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 33(4), 526–537. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i4.836>
- Viviana Pahola Rueda Rojas. (2015). Enfermedad de chagas: realidad de una patología frecuente en Santander, Colombia. *Médicas UIS*, 28(1).
- Von Stebut, E. (2015). Leishmaniasis. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology*, 13(3), 191–200; quiz 201.

<https://doi.org/10.1111/ddg.12595>

Wang, W., Meng, Q., Li, Q., Liu, J., Zhou, M., Jin, Z., & Zhao, K. (2020). Chitosan derivatives and their application in biomedicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2).

<https://doi.org/10.3390/ijms21020487>

Zadeh Mehrizi, T., Shafiee Ardestani, M., Haji Molla Hoseini, M., Khamesipour, A., Mosaffa, N., & Ramezani, A. (2018). Novel Nanosized Chitosan-Betulinic Acid Against Resistant *Leishmania Major* and First Clinical Observation of such parasite in Kidney. *Scientific Reports*, 8(1), 11759. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30103-7>.

Anexos

Anexo 1. Clasificación de los artículos consultados por área de estudio.

Clasificación	Número de artículos	Porcentaje relativo
Generalidades	16	15.53%
<i>Trypanosoma cruzi</i>	16	15.53%
<i>Leishmania spp</i>	12	11.65%
Plantas	36	34.9%
Propóleo	12	11.65%
Quitosano	11	10.67%
Total	103	100%

Anexo 2. Actividad antiparasitaria de extractos vegetales frente a *Trypanosoma cruzi*

Título	Año, país y revista	Tipo de producto	Objetivo	Hallazgos	Referencia
Actividad antiparasitaria in vitro e in vivo del extracto etanólico concentrado de <i>Physalis angulata</i>	2015 Brasil, Fitomedicina	Se extrajeron con etanol partes aéreas de <i>Physalis angulata</i> y se evaluaron en	El objetivo fue investigar la actividad anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> de un extracto	Alta inhibición para la forma epimastigote con valores de (IC ₅₀ 2,9 ± 0,1 μM) y una reducción de viabilidad en tripomastigotes con	(Meira et al. 2015)

<p><i>L. contra Trypanosoma cruzi</i></p>		<p>concentraciones de (0.02–50 µg / ml) frente a los estadios epimastigote y tripomastigote de <i>T. cruzi</i>. Usando como control benznidazol (BNZ)</p>	<p>etanólico concentrado de <i>Physalis angulata</i> (EEPA)</p>	<p>valores de (EC50 1,7 ± 0,5 µM). Efecto sinérgico del 72.7% entre Benznidazol y el extracto etanólico de <i>Physalis angulata</i> frente a <i>T. cruzi</i>. El mecanismo de muerte celular parasitario observado mediante citometría de flujo estaba dado por necrosis celular</p>	
<p>Los componentes químicos de <i>Waltheria indica</i> ejercen actividad in vitro contra <i>Trypanosoma brucei</i> y <i>T. cruzi</i></p>	<p>2015 Suiza, Fitoterapia</p>	<p>Extractos de partes aéreas y raíces de <i>Waltheria indica</i> con diclorometano, metanol, y agua desionizada mediante rotaevaporador. Se evaluaron en concentraciones de hasta 100 µg / mL en tripomastigotes de <i>T. cruzi</i> de una cepa C2C4 de Tulahuen que lleva el gen de la β-galactosidasa (LacZ).</p>	<p>El objetivo principal se basó en el aislamiento y caracterización de alcaloides de quinolina de <i>W. indica</i>, y otros metabolitos con actividad anti trypanosomal.</p>	<p>El extracto de diclorometano de las raíces mostró la mayor actividad contra <i>T. cruzi</i> (IC 50 = 0,74 µg / mL) así como un buen índice de selectividad (valor SI de 35) y el waltherione C exhibió la actividad antitrypanosomal selectiva y más alta hacia <i>T. cruzi</i> (IC 50 = 1,93 µM) con baja citotoxicidad (IC 50 = 101,23 µM), lo que da como resultado un valor de índice de selectividad de 52.</p>	<p>(Cretton et al. 2015)</p>
<p>Actividad antiprotozoaria in vitro y citotoxicidad de extractos y fracciones de hojas, corteza de raíz y corteza de tallo de <i>Isolona hexaloba</i></p>	<p>2015 Alemania, revista etnofarmacología</p>	<p>Se extrajeron hojas, corteza de raíz y corteza de tallo de <i>Isolona hexaloba</i>. Se usaron 3 métodos de extracción: Decocción acuosa, rotaevaporador con metanol y evaporador a presión reducida con etanol al 80%. Se evaluaron concentraciones de 5,10 ,20 y 40</p>	<p>El objetivo es la evaluación in vitro de la actividad antiprotozoaria de diferentes extractos crudos y fracciones de las hojas, la corteza de la raíz y la corteza del tallo de <i>I. hexaloba</i> contra <i>T. cruzi</i>.</p>	<p>Tres muestras mostraron buena actividad contra <i>T. cruzi</i>: el extracto de hojas con metanol al 80% (IC50 = 8,33 µg / ml; SI> 3,92), su fracción de éter de petróleo (IC50 = 8,50 µg / ml; SI = 2,52) y la fracción acuosa bruta. extracto de la corteza del tallo (IC50 = 9,31 µg / ml; SI = 3,46). El perfil fitoquímico de los extractos reveló compuestos como la (1) cicloanina, (2) isocondidodendrina y (3) curamina, responsables de la actividad</p>	<p>(Musuyu Muganza et al. 2015)</p>

		<p>µg / ml frente a <i>T.cruzi</i></p>		<p>antiprotozoaria de <i>I.hexaloba</i>. Los autores postulan que los compuestos 1 y 2, actúan en <i>T. cruzi</i> bloqueando los canales de Ca²⁺, relacionados con respuestas de supervivencia y división celular, por lo cual se sugiere un mecanismo inmunosupresor en tripomastigote</p>	
<p>Derivados de ácidos grasos de acetileno antitrypanosomal de las semillas de <i>Porcelia macrocarpa</i> (<i>Annonaceae</i>)</p>	<p>2015 Brasil, Moleculas</p>	<p>Se extrajeron semillas secas y molidas de frutos inmaduros de <i>Porcelia macrocarpa</i> en hexano. El extracto se sometió a varios procedimientos de fraccionamiento cromatográfico para producir un nuevo ácido graso acetileno de origen natural (ácido 12,14-octadecadiinoico / ácido macrocárpico - 1) y dos nuevos derivados de acetileno di / triacilglicerol (α, α'- dimacrocarpoyl - β-oleilglicerol- 2 y α- macrocarpoil-α'- oleilglicerol- 3), que se caracterizaron por RMN y espectrometría de masas. Evaluados en</p>	<p>Evaluar la actividad in vitro de los derivados de ácidos grasos de acetileno de las semillas de <i>Porcelia macrocarpa</i> (<i>Annonaceae</i>) frente a <i>T.cruzi</i></p>	<p>El extracto de hexano mostró alta actividad con un valor de (IC₅₀ = 65,44 µg / mL), a partir de ello se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice y se observó la presencia de una fracción bioactiva III, que poseía una buena concentración inhibitoria de (IC₅₀ = 5.32 µg / mL) y baja citotoxicidad, frente a la línea celular de mamífero (NCTC), con un valor de (CC 50 > 100 µg / mL). Además, después de varios procedimientos, también se aisló la fracción I, la cual causó un 100% de inhibición en tripomastigotes, con un valor de valor de (CI₅₀ de 10,70 µg / ml). Los autores sugieren basándose en otras investigaciones, que los derivados de ácidos grasos 2-alquinoicos, están relacionados con la inhibición de topoisomerasas en <i>T.cruzi</i>. Estas enzimas están involucradas en la modulación topológica del ADN y al ser</p>	<p>(de Á Santos et al. 2015</p>

		concentraciones hasta de 300 µg / mL frente a tripomastigotes de <i>T.cruzi</i> . Se usó como control BNZ		evaluadas en los tres estadios del parásito, muestran menor tasa de invasión en tripomastigotes y células inactivas en amastigotes.	
Investigación in vitro de la actividad del extracto de la planta del Cerrado brasileño contra <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> y <i>T. brucei gambiense</i>	2016 Brasil natural product research	Se realizaron extracciones de hexano, acetato de etilo y etanol de diferentes órganos de las plantas (tallo y corteza de la raíz; madera, hojas y partes aéreas) provenientes de plantas del cerrado brasileño. Los extractos se evaluaron en concentraciones de 100, 10 y 1 µg / mL frente a amastigotes de <i>T.cruzi</i>	Investigar la actividad in vitro del extracto de la planta del Cerrado brasileño contra <i>T.cruzi</i>	Alta actividad de extracto de madera de raíz con hexano de <i>Vatairea macrocarpa</i> que poseía valores de (IC50= 36.2 µg/mL; IC90= 60.8 µg / mL; CC50= > 100 µg/mL); el segundo extracto de corteza de tallo con acetato de etilo de <i>Blepharocalyx salicifolius</i> con valores de (IC50= 38.6 µg/mL; IC90= 72.1 µg/mL; TC50= 85.7 µg/mL; TC90=143.5 µg/mL); el tercer extracto de hojas con etanol, de la misma planta con valores de (IC50= 37.3 µg/mL; IC90= 60.3 µg/mL; TC50= 55.1 µg/mL; TC90=100.6 µg/mL) y el cuarto de extracto de hojas con hexano, de <i>Myrsine guianensis</i> con valores de (IC50= 5.0 µg/mL; IC90= 116.2 µg/mL; TC50=5.5 µg/mL; TC90= 107.1 µg/mL). El mejor extracto fue el de madera de raíz con hexano de <i>Vatairea macrocarpa</i> (IC50= 36.2 µg/mL; IC90= 60.8 µg / mL), que también mostró baja citotoxicidad (CC50= > 100 µg/mL). Los autores concluyeron que sólo cuatro de los extractos fueron efectivos contra <i>T. cruzi</i> y esperan que sean usados para futuras investigaciones en	(Charneau et al. 2016)

				el cuidado del Cerrado brasileño.	
Efecto antiparasitario individual y combinado de seis metabolitos vegetales contra <i>Leishmania amazonensis</i> y <i>Trypanosoma cruzi</i>	2016 Camerun y Brasil, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	Evaluaron el efecto antiparasitario en amastigotes de <i>T. cruzi</i> de seis metabolitos; (1) isobavacalcona de <i>Dorstenia kameruniana</i> , (2) 4-hidroxi loncocarquina de <i>Dorstenia mannii</i> , (3) loncocarquina de <i>Dorstenia mannii</i> , (4) flavanona: 6,8-diprenileriodictyol de <i>Dorstenia mannii</i> , (5) antraquinona: damnacanthal de <i>Pentas schimperi</i> y (6) benzofenantridina alcaloide de <i>Buesgenina</i> , proveniente de <i>Zanthoxylum buesgenii</i> . Como control se usó BNZ.	Evaluar el efecto antiparasitario individual y combinado de seis metabolitos vegetales frente a <i>L. amazonensis</i> y <i>T. cruzi</i>	Se observó mayor actividad antiparasitaria por parte de los metabolitos 3 y 5 (IC ₅₀ =13.63 µg/mL; IC ₅₀ =11.14 µg/mL), respectivamente. Aún se desconoce su mecanismo de acción, pero los autores describen mejor acción antiparasitaria, en el efecto sinérgico entre metabolitos, que en el efecto individual. Por tanto sugieren realizar más estudios para encontrar la combinación antiparasitaria adecuada en el tratamiento de la enfermedad de Chagas	(Sandjo et al. 2016)
Actividad antiprotozoaria de extractos y triterpenoides aislados de cera de ' <i>Carnauba</i> ' (<i>Copernicia prunifera</i>) de Brasil	2016 Brasil Pharmaceutycal biology	El material vegetal de ' <i>Carnauba</i> ' (<i>Copernicia prunifera</i>) se extrajo en hexano y en etanol, mediante evaporación a presión reducida de los cuales se aislaron tres triterpenoides: (24 R *) - metildammar-25-eno-3β (1), 20-diol	Investigar la actividad antiprotozoaria de los extractos de hexano y EtOH de la cera ' <i>carnauba</i> ' así como de los compuestos aislados de los extractos bioactivos.	Los compuestos que tuvieron mayor actividad corresponden a el número (1) con un valor (IC ₅₀ =15µM) y el número (3) con un valor (CI ₅₀ = 35µM), este último mayor que el fármaco de referencia benznidazol. Además, el compuesto 3 no mostró citotoxicidad hasta un valor de (CC 50 =200 µM) pero el compuesto 1 hasta un valor de (CC ₅₀ =34 µM), siendo mayor que los otros dos	(de Almeida et al. 2016)

		(carnaubadiol, (24 R *) - methylammara-20,25-dien-3-ona (2) y (24 R *) - methylammara-20,25-dien-3 α -ol (3). Se evaluaron hasta concentraciones de 200 μ g / mL frente a tripomastigotes de <i>Trypanosoma cruzi</i>		compuestos. Se cree que la citotoxicidad de este último compuesto se debe principalmente a la presencia de un grupo hidroxilo en la posición C-20 de su estructura química. Los investigadores proponen realizar estudios teniendo en cuenta la actividad y el perfil fitoquímico de los compuestos aislados de <i>Copernicia prunifera</i> (Miller) como alternativa para tratar la enfermedad de Chagas	
Actividades tripanocidas y leishmanicidas de flavonoides aislados de <i>Stevia satureiifolia</i> var. <i>satireiifolia</i>	2016 Argentina; Pharmaceutyc al biology	Extractos de diclorometano de 4 especies vegetales, <i>Stevia aristata</i> , <i>Stevia entriensis</i> , <i>Stevia satureiifolia</i> y <i>Stevia multiaristata</i> , frente a todos los estadios de <i>T.cruzi</i> . Los extractos se evaluaron en concentraciones de 100 y 10 μ g / mL, usando como control BNZ	Evaluar la actividad de tripanocida y leishmanicida de 4 especies vegetales, <i>Stevia aristata</i> , <i>Stevia entriensis</i> , <i>Stevia satureiifolia</i> y <i>Stevia multiaristata</i> , frente a todos los estadios de <i>T.cruzi</i> .	Los resultados mostraron una actividad significativa antiparasitaria para todos los extractos, siendo mayor el de <i>Stevia satureiifolia</i> con un porcentaje de inhibición, de (87,3%) a una concentración de 10 μ g / mL.Teniendo en cuenta esto, se realizó un fraccionamiento, del cual se extrajeron tres compuestos: (1) eupatorina, (2) cirsimaritina y (3) 5-desmetilsinensetina con actividad antiparasitaria significativa. Los compuestos mostraron diferentes valores de IC50 de acuerdo con el estadio celular evaluado. El compuesto 1, obtuvo un valor de (IC50= 0,2 g/ml; IC50=61,8 mg / ml) y el compuesto 3, un valor de (IC50=0,4 g/ml; IC50=75,1 mg/ml) en epimastigotes y tripomastigotes respectivamente. Para el caso de amastigotes solo	(Beer et al. 2016)

				<p>se observó actividad por parte del compuesto tres. Ninguno de los anteriores mostró citotoxicidad en células Vero a una concentración de 500 µg/ml, lo que demuestra su alta actividad antiparasitaria sin afectar las células del huésped. Estos compuestos fueron menos activos que los fármacos de referencia y en su mayoría se caracterizaron como flavonoides, aunque no se menciona el mecanismo de acción, se cree que son los responsables de esta actividad. Por tanto los autores proponen estos compuestos para futuras investigaciones, como estrategias promisorias para tratar la enfermedad de Chagas</p>	
<p>Actividad antiprotozoal de extractos de <i>elaodendron trichotomum</i> (celastraceae)</p>	<p>2016 México; Medicina alterna</p>	<p>Se probaron extractos de diclorometano y metanol de hojas, corteza y raíces de <i>Elaeodendron trichotomum</i> contra tripomastigotes de <i>T.cruzi</i>. Se evaluaron en concentraciones de 5, 10, 50 y 100 µg/mL. Se uso como control positivo cristal violeta.</p>	<p>Evaluar la actividad antiprotozoaria de hojas, corteza de tallo y corteza de raíz de <i>Elaeodendron trichotomum</i>, un celastraceus, que se utiliza en México como antiinfeccioso en enfermedades de tipo febril.</p>	<p>Los extractos de diclorometano de hojas, corteza de tallo y corteza de raíz, tuvieron actividad contra tripomastigotes en valores de (IC50 = 31,22 µg / mL; IC50 = 27,21 µg /mL; IC50 = 2,68 µg / mL) respectivamente. El extracto de metanol de corteza de raíz también mostró actividad en valores de (IC50=20.76 µg/mL). Finalmente mediante un análisis de HPLC se observó la presencia de tingenona (3,84%) y pristimerina (0,14%), en el extracto de diclorometano. Después de diferentes ensayos se determinó que no eran los responsables de la actividad antiparasitaria. Por lo que los autores</p>	<p>(Roca-Mézquita et al. 2016)</p>

				proponen realizar más estudios fitoquímicos, para finalmente hallar el mecanismo de acción celular del extracto	
Lactonas sesquiterpénicas de tipo germacranólido de <i>Smallanthus sonchifolius</i> con actividad prometedora contra <i>Leishmania mexicana</i> y <i>Trypanosoma cruzi</i>	2017 Argentina; Parásitos y vectores	Las hojas de <i>Smallanthus sonchifolius</i> se procesaron sumergiéndose en diclorometano este extracto se sometió a un fraccionamiento guiado por bioensayo mediante cromatografía en columna secuencial de gel de sílice	Evaluar la actividad de tres lactonas sesquiterpénicas (STL) aisladas de <i>Smallanthus sonchifolius</i> frente a <i>T.cruzi</i> .	Se aislaron 3 compuestos (STL): (1) enhidrina, (2) polimatina B y (3) uvadelin. La actividad de los compuestos, se evaluó en epimastigotes de <i>T. cruzi</i> (CI50=0,36 µg / ml; CI50=0,60 µg / ml; CI50=0,35 µg / ml), respectivamente. Se demostró la capacidad de inhibición de los compuestos 1 y 3 frente a tripomastigotes inoculados en sangre de ratones, el cual mostró un porcentaje del 100%. Se observaron alteraciones en el aumento de la vacuolización, reducción parasitaria e inflamación mitocondrial con el uso del compuesto 3, lo que demuestra su alta actividad antiparasitaria.	(Ulloa et al. 2017)
Actividades in vitro del extracto de raíz de <i>Pfaffia glomerata</i> , sus fracciones hidrolizadas y el ácido Pfaffic contra los tripomastigotes de <i>Trypanosoma cruzi</i>	2017 Brasil ; química y biodiversidad	Se preparó un extracto crudo de etanol a presión reducida de <i>P. glomerata</i> y sus fracciones de hexano (F1), cloroformo (F2) y acetato de etilo (F3) contra tripomastigotes de <i>T. cruzi</i> . Estos extractos se evaluaron en concentraciones de 6.25 a 200 µg / ml, usando como control positivo BNZ.	Evaluar la actividad in vitro del extracto hidroalcohólico de raíces de <i>P. glomerata</i> , sus fracciones hidrolizadas y el ácido pfaffic contra <i>T.cruzi</i> .	La fracción F1 fue la más activa contra <i>T. cruzi</i> , con IC50 = 47,89µg / mL, seguido de las fracciones F2 y F3, que fueron moderadamente activas y proporcionaron valores de CI50 de 254,36 µg / mL y 136,67 µg / mL, respectivamente. La fracción de hexano (F1) del hidrolizado rico en esteroides, fue más activo que el extracto hidroalcohólico contra las formas tripomastigotes de la cepa Y de <i>T. cruzi</i> . En el extracto hay un alto porcentaje de saponinas que podría estar relacionado con la	(Silva et al. 2017)

				<p>actividad lítica de <i>T. cruzi</i>. También evaluaron la actividad lítica de las fracciones obtenidas, siendo mayor la del extracto hidroalcohólico de F1, que es rico en esteroides. Estos compuestos se cree atraviesan más fácilmente la membrana plasmática y afectan los organulos, causando la muerte parasitaria.</p>	
<p>Actividad in vitro e in vivo frente a <i>Trypanosoma cruzi</i> de un lignano furofurano aislado de <i>Piper jericense</i></p>	<p>2018 Colombia; parasitología experimental</p>	<p>Se recolectaron hojas de <i>P. jericense</i>, se extrajeron con benceno, diclorometano, acetato de etilo y metanol por rotavapor. Los extractos se evaluaron en concentraciones 100, 50, 25, 10, y 1 µg/mL frente a epimastigotes de <i>T. cruzi</i>.</p>	<p>Evaluar la actividad tripanocida de extractos y fracciones con diferentes polaridades obtenidas de la planta colombiana <i>Piper jericense</i></p>	<p>Todos los extractos fueron activos contra cepas de <i>T. cruzi</i> (DA, HA, SP, W3534), pero se observó un mayor índice de selectividad (SI) con EtOAc con valores SI de > 7,9, > 6,4, > 4,4 y > 3,5 para las cepas SP, W3534, DA y HA. La fracción 2 F4 del extracto de acetato de etilo presenta una buena actividad selectiva contra <i>T. cruzi</i>. El perfil fitoquímico mostró una fracción F4 con alta actividad tripanocida y baja citotoxicidad. En F4 se observó la presencia del compuesto 1, un lignano, que produce alteraciones en el parásito, como inflamación nuclear, acumulación de cromatina en membrana nuclear y membrana citoplasmática ondulada. Los autores sugieren que el compuesto 1 actúa en la alteración de las defensas antioxidantes del <i>T. cruzi</i>, causando la muerte celular. El parásito cuenta con peroxidasas (TcAPX,</p>	<p>(García-Huertas et al. 2018)</p>

				TcCPX, TcMPX, TcGPXI, TcGPXII) y superóxido dismutasas (TcSODs A, B1, B2, C), que están involucradas en la disminución de radicales libres en la célula o vías productoras de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por lo que se podría inferir que el compuesto 1 actúa directamente en la alteración de estas enzimas de defensa parasitaria inactivando o inhibiendo su acción.	
Actividad tripanocida del extracto de polisacárido de hojas de <i>Genipa americana</i>	2018 Estados Unidos; revista de etnofarmacología	Las partes aéreas secas se extrajeron con hexano y acetato de etilo. A partir del extracto de hexano se extrajo una estructura rica polisacáridos de las hojas de <i>Genipa americana</i> . Se determinó la citotoxicidad para células de mamíferos (LLC-MK2) usando un ensayo MTT. Se evaluó la actividad antiparasitaria frente a las formas epimastigote, tripomastigote y amastigote de <i>T. cruzi</i> . Se usaron concentraciones de 9- a 1500 µg / mL, se usó como control el BNZ.	Evaluar el efecto del extracto de polisacárido obtenido de las hojas de <i>Genipa americana</i> en todas las formas de desarrollo de <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Este polisacárido inhibe las formas de <i>T. cruzi</i> epimastigote, tripomastigote y amastigote (IC ₅₀ = 740 µg / mL; IC 50 = 470 µg / mL; (IC 50/2 = 235 µg / mL), respectivamente. También se realizó un análisis de fluorescencia en el cual se observó la alteración de la membrana plasmática del parásito. Los autores postulan que los extractos vegetales producen radicales libres capaces de generar un daño peroxidativo en la tripanotiona reductasa propia del <i>T. cruzi</i> . Estos extractos producen ROS, las cuales son causantes de su actividad parasitaria. Las ROS actúan en la producción de radicales libres en la célula huésped, lo que crea un ambiente oxidativo, produciendo daño celular y muerte parasitaria.	(Souza et al. 2018)
<i>Heliectta apiculata</i> :	2018	Se evaluó un	Evaluar la	Este extracto se	(Elena

un arma tropical contra la enfermedad de Chagas	Paraguay francia; revision productos naturales	extracto de cloroformo de la corteza de <i>Helietta apiculata</i> en ratones infectados con <i>T.cruzi</i> , en etapa aguda.	eficacia in vivo del extracto crudo de corteza de cloroformo de <i>Helietta apiculata</i> , luego se comparará la actividad con el fármaco de referencia, benznidazol, en ratones infectados agudamente con <i>T.cruzi</i> .	administró vía oral durante dos semanas en concentraciones de 5, 10 y 50 mg / kg, donde se redujo la cantidad parasitaria entre un 43% y 52%. Por ello los autores postulan este extracto como posible tratamiento para la enfermedad de Chagas, gracias a sus altos índices de inhibición parasitaria y baja mortalidad en el ensayo in vivo. Aún se desconoce el mecanismo de acción de este extracto, pero se proponen realizar más estudios en la búsqueda de nuevas alternativas farmacológicas para tratar esta enfermedad.	Ferreira et al. 2019)
Vismione B interfiere con la infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> de células Vero y cardiomiocitos derivados de células madre humanas	2019 Estados Unidos; revista americana de medicina tropical e higiene	Las plantas fueron recolectadas en diferentes sitios de Camerún. Las raíces en polvo secadas al aire, las hojas y los tallos de <i>P. densipunctatum</i> se extrajeron con metanol. El extracto de metanol crudo de las raíces de <i>P. densipunctatum</i> se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice y se obtuvieron cuatro fracciones F1, F2, F3 y F4. Se usó como control BNZ.	Evaluar diez limonoides, seis quinonas, una xantona, un alcaloide y un cicloartano, aislados de cuatro plantas medicinales de Camerún, y un hongo endofítico asociado a plantas, contra <i>Trypanosoma cruzi</i> , el agente etiológico de la enfermedad de Chagas (EC).	Se realizaron varias extracciones en todas las especies vegetales, obteniendo diez limonoides (LimX), seis quinonas, una xantona, un alcaloide y un cicloartano. En este estudio se usaron tripomastigotes de una cepa TcII, en células Vero. Los resultados observados para cada uno de los metabolitos extraídos, mostraron que los diez limonoides inhibieron a <i>T.cruzi</i> , exceptuando el Lim9 y el Lim6. Además de ello seis limonoides de los diez, mostraron disminución en la multiplicación de los <i>T. cruzi</i> de la cepa TcII. En cuanto a las quinonas, cuatro de las seis mostraron mayor inhibición parasitaria, mientras que la xantona	(Sass et al. 2019)

				no inhibió. De las cuatro quinonas la Vismona B en especial mostró disminución en la multiplicación del <i>T. cruzi</i> , con una actividad más alta que el fármaco usado de referencia benznidazol.	
Actividades in vitro antiplasmodial, antitrypanosomal y antileishmanial de plantas medicinales seleccionadas de la flora de Uganda: reenfoque en potenciales multicomponentes	2019 Kenya; revista etnofarmacológica	En este estudio se seleccionaron siete plantas medicinales: <i>Entada abyssinica</i> , <i>Khaya anthotheca</i> , <i>Vernonia amygdalina</i> , <i>Baccharoides adoensis</i> , <i>Schkuhria pinnata</i> , <i>Entandropragma utile</i> y <i>Momordica foetida</i> . Se extrajeron en serie con hexano, éter de petróleo, diclorometano, acetato de etilo, metanol y agua bidestilada. Se evaluaron frente a <i>Trypanosoma cruzi</i> (Talahuen C2C4) en concentraciones entre 5 ug/ml - 0.075 ug/ml . Se evaluó la toxicidad frente a células de fibroblasto esquelético L6 y macrófagos peritoneales de ratón (J774) y se calcularon	El objetivo de este estudio fue evaluar las actividades in vitro antiplasmodial, antitrypanosomal y antileishmanial, junto con la citotoxicidad de los extractos multicomponente de estas plantas.	La mejor actividad anti- <i>T. cruzi</i> se observó en el extracto (3) de <i>Baccharoides</i> (IC50=2,1 µg / ml) y una actividad moderada en los extractos (2) y (3) de <i>Khaya anthotheca</i> (IC50=13.81 µg / ml; IC50=14.51 µg / ml), respectivamente. Sin embargo, a pesar de que el extracto (3) de <i>Baccharoides adoensis</i> mostró mayor actividad, presentó moderada citotoxicidad en una línea celular L6 (CC50 = 3.3 µg / ml). Los autores sugieren estudiar el perfil fitoquímico de estas especies evaluadas y realizar más ensayos de efectos sinérgicos con fines terapéuticos.	(Obbo et al. 2019)

		índices de selectividad (SI) para los extractos más activos.			
Actividad tripanocida de cuatro lactonas sesquiterpénicas aisladas de especies de <i>Asteraceae</i>	2020 Paraguay; moléculas	Se aislaron cuatro lactonas sesquiterpénicas: (1) eupatoriopicrina, (2) estafietina, (3) eupahakonénina B y (4) minimolide, provenientes de especies de <i>Asteraceae</i> . Estas se evaluaron en tripomastigotes, amastigotes y epimastigote de <i>T. cruzi</i> . Se usó como control el BNZ.	El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad de estos compuestos analizando su efecto frente a las etapas de los parásitos infecciosos para el ser humano. Aún más interesante, nuestro objetivo fue determinar el efecto del compuesto más activo y selectivo en un modelo in vivo de infección por <i>T. cruzi</i>	El compuesto con mayor actividad frente a los tripomastigotes, fue (2) (IC ₅₀ =28.9 g/ml) y para el caso de los amastigotes, el compuesto con mayor actividad fue (1) (IC ₅₀ =2.3 mg / ml). El compuesto (1) mostró los mejores índices de selectividad (SI =12.9; SI= 40.6) para tripomastigotes y amastigotes, respectivamente. Este compuesto se administró durante cinco días, en ratones que presentaban la infección crónica, en dosis de 1 mg /kg /día. Se observó una reducción de la parasitemia muy similar al BNZ y de la frecuencia cardíaca, la cual se ve afectada por la infección de <i>T. cruzi</i> .	(Elso et al. 2020)
Propiedades antiprotozoarias y antihelmínticas de plantas ingeridas por macacos japoneses silvestres (<i>Macaca fuscata yakui</i>) en la isla de Yakushima	2020 Japón Revista etnofarmacología	Se extrajeron 32 especies de plantas de la isla de Yakushima en metanol por evaporador rotatorio. Se evaluaron los extractos en diferentes concentraciones y para ello se hicieron diluciones, que cubren un rango de 90 a 0,123 µg / ml. En las formas tripomastigotes de <i>T. cruzi</i> , cepa	Evaluar la actividad antiprotozoaria y antihelmíntica de las plantas ingeridas por macacos japoneses silvestres de la isla de Yakushima.	Los extractos con mayor actividad provienen de frutos de <i>Styrax japonica</i> , Semillas de <i>Rhus Succedanea</i> y frutos de <i>Cinnamomum</i> (CI ₅₀ =13.3 µg/mL; CI ₅₀ = 19.7µg/mL; CI ₅₀ = 18.7 µg / mL), respectivamente. Otros extractos mostraron valores de actividad moderada entre 42,1 y 83,6 µg/mL. La toxicidad de extractos en células de mamíferos primarios (L6), presentaban valores de CC ₅₀ similares a los de la inhibición de <i>T. cruzi</i> , por lo cual los	(Tasdemir et al. 2020)

		Tulahuen C2C4 que contiene el gen de la β -galactosidasa (Lac Z). La toxicidad celular se evaluó en la línea de mamíferos primarios (L6).		valores del índice de selectividad eran bajos. Sin embargo, extractos como las hojas de <i>Cinnamomum camphora</i> de <i>Styrax japonica</i> carecían de citotoxicidad, por lo que podrían ser propuestos para investigaciones posteriores. Los autores sugieren realizar estudios de estas especies vegetales como nuevo enfoque etnomedicinal para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, ya que el uso de medicamentos masivos está confiriendo farmacoresistencia	
Determinación de la estructura química y actividad anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> de extractos de raíces de <i>Lonchocarpus cultratus</i> (Vell.) AMG Azevedo & HC Lima	2021 Brasil, Revista saudita de ciencias biológicas	Se extrajeron raíces de <i>L. cultratus</i> en hexano, diclorometano y metanol. Se evaluaron en concentraciones de 1, 10, 15, 50, 100, 150 y 175 $\mu\text{g} / \text{mL}$, frente a los tres estadios de <i>T. cruzi</i> . La citotoxicidad se evaluó en macrófagos peritoneales de ratones Balb / c	Identificar los componentes químicos e investigar la actividad anti- <i>T. cruzi</i> y citotóxica de extractos de las raíces de <i>L. cultratus</i> .	Los extractos de las raíces de <i>L. cultratus</i> frente a epimastigotes a la concentración de 175 $\mu\text{g} / \text{mL}$ mostraron una inhibición del crecimiento de 99,32%, 95,96% y 36,06%, para LCD, LCH y LCM, respectivamente. El control BZN mostró una inhibición del crecimiento del 97,96% a una concentración de 50 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Las formas de tripomastigote mortalidad frente a extractos de LCD, HCL y LCM de 95,84%, 88,89% y 97,67% a las 24 h de exposición y 100%, 91,17% y 95,25% (a las 48 h) a una concentración de 175 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Estos porcentajes fueron muy cercanos al mostrado por el Benznidazol (175 $\mu\text{g} / \text{mL}$), es decir, 70,91% (24 h) y 92,6% (48 h). Reducción en el porcentaje de la forma	(Bortoluzzi et al. 2021)

				<p>amastigote y se encontró que era del 73,99%, 59,9% y 61% de inhibición a las concentraciones más altas de LCD (15 µg / mL), HCL (100 µg / mL) y LCM (175 µg / mL). se demostró la presencia de chalconas dentro de los extractos, las cuales están involucradas en la inhibición de cruziana una enzima propia del <i>T. cruzi</i> encargada de diferenciación y proliferación intracelular en el huésped</p>	
--	--	--	--	--	--

Anexo 3. Actividad antiparasitaria de extractos vegetales frente a *Leishmania* spp.

Título	Año y País	Tipo de producto	Objetivo	Hallazgos	Referencia
<p>Acción biológica in vitro del extracto acuoso de raíces de <i>Physalis angulata</i> contra <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i></p>	<p>2015 Brasil, Medicina alternativa complementaria de BMC</p>	<p>Se preparó un extracto acuoso de raíz de <i>Physalis angulata</i> (AEPa) y se evaluó en 20, 50 y 100 µg / mL frente a promastigotes y amastigotes de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>. Se usó como control Glucotime(50ug/ml)</p>	<p>Evaluar los efectos de un extracto acuoso de raíces de <i>Physalis angulata</i> (AEPa) sobre <i>Leishmania</i> proliferación, morfología y también determinó si las fisalinas estaban presentes en el extracto contribuyendo al conocimiento de su eficacia farmacológica.</p>	<p>Se identificaron por cromatografía líquida los componentes de <i>P. Angulata</i>, las cuales se identificaron como fisalinas A, B, D, E, F, G y H. La actividad del AEPa en promastigotes, mostró una reducción del contenido parasitario a las 96 horas de exposición entre el 74.1% y el 99.8%. En las formas amastigotes, se observó una reducción parasitaria del extracto de AEPa, menor que en los promastigotes para concentraciones de 50 µg/mL y 100 µg/mL de 70.6% y 70.9%, respectivamente. Además de ello se evaluaron alteraciones morfológicas mediante microscopía óptica, en donde se observó que los promastigotes expuestos</p>	<p>(da Silva et al. 2015)</p>

				con el extracto de AEPa, presentaban disminución del cuerpo celular, forma redonda y dos flagelos	
Actividad antiproteolítica y leishmanicida del extracto de hoja de <i>Coccinia grandis</i> (L.) Voigt contra promastigotes de <i>Leishmania donovani</i>	2015	Análisis SDS-PAGE del extracto de hoja proveniente de <i>Coccinia grandis</i> (L.) Voigt, frente a <i>Leishmania donovani</i> .	Evaluar los efectos del extracto de hoja de <i>Coccinia grandis</i> (L.) Voigt frente a <i>Leishmania donovani</i>	Se realizó un análisis SDS-PAGE del extracto, que mostró bandas proteicas identificadas como inhibidores de serín proteasa, asociada a la virulencia de la <i>Leishmania</i> . También se observaron cambios morfológicos por medio de microscopía, en los cuales se presenta forma redondeada, pérdida del flagelo y condensación del citoplasma.	(Das et al. 2015)
<i>Aceites esenciales: actividad in vitro frente a Leishmania amazonensis, citotoxicidad y composición química</i>	2016 Brasil. Revista Medicina alternativa y complementaria de BMC	Se extrajeron aceites esenciales de frutos de <i>Litsea cubeba</i> ; Flores de <i>Lavandula officinalis</i> , <i>Matricaria chamomilla</i> y <i>Cananga odorata</i> ; Semillas de <i>Elettaria cardamomum</i> ; Cortezas de <i>Cinnamomum camphora</i> , <i>Myroxylon peruiferum</i> y <i>Bulnesia sarmientoi</i> ; Resina <i>Ferula galbaniflua</i> ; Hojas de <i>Salvia sclarea</i> , <i>Foeniculum officinalis</i> , <i>Cordia verbenaceae</i> y <i>Melissa officinalis</i> ; Las hojas y tallos de	Evaluar la actividad biológica de diferentes aceites esenciales (AE) en formas promastigotas <i>L. amazonensis</i> , así como su citotoxicidad en células de mamíferos y composición química.	Los resultados mostraron mejores índices de selectividad para las especies vegetales: <i>Ferula galbaniflua</i> (3,94), <i>Matricaria chamomilla</i> (2,87) y <i>Melissa officinalis</i> (2,25). También, se observó la presencia de un monoterpeno llamado β -pineno en <i>Ferula galbaniflua</i> que obtuvo un porcentaje de inhibición del 58,8%, por lo que puede estar relacionado en la actividad biológica contra <i>L. amazonensis</i> . Los autores postulan según otras investigaciones, que el mecanismo de acción de los AE es inhibir la síntesis o interactuar con el ergosterol presente en la membrana parasitaria. Por otro lado también, se sugiere que los AE tiene terpenos de carácter hidrófobo, los cuales le permiten atravesar la	(Andrade et al. 2016)

		<i>Pelargonium graveolens</i> . Se evaluaron en diluciones seriadas de 500 a 31,25 µg / ml usando como control anfotericina B. En promastigotes de <i>Leishmania L. amazonensis</i> .		membrana plasmática del parásito más fácilmente, con el fin de afectar los órganos y algunas vías metabólicas	
Actividad leishmanicida de la fracción rica en alcaloides de <i>Gutteria latifolia</i>	2017, Brasil. Parasitología medicinal	Se extrajeron hojas, ramas y frutos de <i>Gutteria latifolia</i> con etanol y agua, mediante evaporador rotatorio. Se evaluaron en concentraciones de 1, 10, 50 y 100 mg/ml frente a promastigotes y amastigotes de <i>L. amazonensis</i>	La actividad in vitro de estas fracciones se evaluó contra las formas promastigote y amastigote intracelular de <i>L. amazonensis</i> , así como para algunas Toxicidad por macrófagos y mecanismos microbicidas.	El material vegetal se extrajo con etanol y agua, para posteriormente ser evaluado frente a <i>L. amazonensis</i> . El extracto de rama (GCE) mostró alto potencial antileishmanial contra promastigotes y amastigotes (IC ₅₀ =51,7 µg/ml; IC ₅₀ =30,5 µg/ml), respectivamente. Según los resultados obtenidos se procedió a fraccionar el extracto, del cual se obtuvieron dos subfracciones G1 y G2, que mostraron alta actividad en tripomastigotes y amastigotes. Se observó una disminución de producción óxido nítrico para las dos fracciones y de TNF-α para la fracción G1, lo que demuestra una interacción directa entre el extracto y el parásito, la cual no es mediada a través de macrofagos .	(Ferreira et al. 2017)
Composición flavonoide y actividades biológicas de extractos de etanol de <i>Caryocar coriaceum</i> Wittm., Una	2017, Brasil. Medicina alternativa y complementaria basada en evidencias. Hindawi	La cáscara y pulpa de frutos maduros de <i>C. coriaceum</i> , se extrajeron mediante maceración en frío con etanol al 96%. Los	Evaluar extractos etanólicos de pulpa y cáscara de frutos de <i>C. coriaceum</i> en relación al contenido de fenoles y flavonoides y	Los resultados obtenidos mostraron una mayor inhibición parasitaria a las 24h, con extractos pulpa y cáscara del fruto de <i>Caryocar coriaceum</i> (CI ₅₀ = 30 µ g/mL; CI ₅₀ =38 µ g/mL), respectivamente. La	(Alves et al. 2017)

<p>planta nativa del bioma de Caatinga.</p>		<p>extractos se evaluaron en serie en concentraciones de 0.1, 0.05 y 0.025 mg / mL, frente a promastigotes de <i>L. amazonensis</i> y su citotoxicidad frente a macrófagos peritoneales.</p>	<p>actividades biológicas tales como actividades antifúngicas y antileishmaniasis utilizando diferentes microorganismos .</p>	<p>citotoxicidad de ambos extractos fue de (CC₅₀=253 µg / mL) para pulpa y de (CC₅₀= 454 µg / mL) para cáscara, ambos extractos mostraron alta selectividad con respecto a los controles. En un análisis de HPLC se observa la presencia de flavonoides que según los autores, tiene efectos neutralizadores contra los parásitos, activando las vías de degradación de las ROS. También evaluaron la actividad citotóxica mediante el porcentaje de hemólisis en eritrocitos humanos. La concentración más baja correspondiente a 0,025 mg/ ml, mostró porcentajes de hemólisis de 0,909% para la pulpa y 0,616% para la cáscara, estos valores fueron considerados como bajos sin causar hemólisis significativa</p>	
<p>In vitro la actividad antiprotozoaria y mecanismos de acción de las plantas medicinales de Ghana seleccionados contra <i>Trypanosoma</i>, <i>Leishmania</i>, y <i>Plasmodium</i> parásitos</p>	<p>2018 Ghana y Japón. Fitoterapia.</p>	<p>Extractos de diferentes partes (hojas, corteza del tallo, frutos, semillas o raíces) de 72 plantas en Ghana, se extrajeron en etanol acuoso al 50%. Se evaluaron concentraciones que oscilaban entre 0 y 200 µg / ml, frente a promastigotes de <i>Leishmania donovani</i>. Se usó como control anfotericina B.</p>	<p>Analizar plantas medicinales de Ghana seleccionadas, basándose en el conocimiento de su uso tradicional en el tratamiento de diversas infecciones / enfermedades, en busca de propiedades anti-tripanosoma, anti- Leishmania y anti- Plasmodium in vitro.</p>	<p>Entre estos nueve, los extractos de las hojas de <i>Annona senegalensis</i> y <i>Cassia alata</i> mostraron valores mayores (CI₅₀= 10,8 µg / ml; CI₅₀=10,1 µg / ml), respectivamente. Se evaluó también el índice de selectividad para los dos extractos más activos (SI= 1,50; SI= 0,37), respectivamente. Entre los 23 extractos activos, se observó una fuerte inhibición para otras especies como lo son <i>Trypanosoma brucei</i> y <i>Plasmodium</i>. Esto demuestra la alta actividad antiparasitaria</p>	<p>(Ohashi et al. 2018)</p>

				de plantas medicinales de Ghana como potencial para tratar las enfermedades de leishmaniasis, tripanosomiasis y malaria	
Estudio etnofarmacológico de plantas de Mata Atlántica con actividad leishmanicida	2019 Brasil, Estados Unidos. Medicina alternativa y complementaria basada en evidencias. Hindawi	Se usaron <i>Alternanthera brasiliana</i> (L.) Kuntze (<i>Amaranthaceae</i>), <i>Eugenia uniflora</i> L. (<i>Myrtaceae</i>) <i>Jatropha gossypifolia</i> (<i>Euphorbiaceae</i>) <i>Schinus terebinthifolia</i> <i>Raddiceae</i> y <i>Stachytarpheta cayennensis</i> (<i>Verbenaceae</i>), se extrajeron hojas y frutos mediante hexano y etanol. Se evaluaron frente a <i>Leishmania</i> (L.) <i>amazonensis</i> usando como control miltefosina.	Analizar el efecto leishmanicida de extractos de plantas indicado por personas mayores que viven en la zona costera del estado de São Paulo.	Los resultados mostraron mayor actividad en promastigotes por parte del extracto de etanol de hojas de <i>S. terebinthifolius</i> CE 50= 30.5 µg/mL. Para el caso de los extractos tanto de hexano como de etanol de <i>Alternanthera brasiliana</i> y <i>Jatropha gossypifolia</i> no se observó efecto leishmanicida relevante. El efecto citotóxico de los extractos evaluados mostró que los extractos de etanol poseían una mayor citotoxicidad a concentraciones mayores de 90 µ g/mL. Sin embargo el extracto que demostró mayor selectividad fue el de frutos y hojas de <i>S. terebinthifolius</i> . Aunque los extractos de <i>Jatropha gossypifolia</i> no tuvieron un alto efecto leishmanicida, se observaron flavonoides isovitexina y vitexina que tiene más efectividad en la leishmaniasis visceral que en la cutánea. Además se encontró un compuesto llamado orientina, que en otras investigaciones mostró interferencia en el complejo mitocondrial-cinetoplasto y capacidad para inhibir la enzima arginina de <i>L.amazonensis</i> .	(Santos et al. 2019)b
Actividad	2019, Brasil.	Se usaron 22	El objetivo del	Los resultados mostraron	(De Paula et

antileishmanial in vitro de extractos de hojas y tallos de siete especies de plantas brasileñas	Revista etnofarmacologica.	extractos de siete especies de plantas: <i>Aspidosperma tomentosum</i> Mart, <i>Aspidosperma subincanum</i> Mart (Apocynaceae), <i>Piptocarpha rotundifolia</i> (Less) Baker (Asteraceae), <i>Myrsine umbellata</i> Mart (Primulaceae), <i>Diospyros hispida</i> A. DC. (Ebenaceae), <i>Zanthoxylum riedelianum</i> Engl, <i>Esenbeckia febrifuga</i> (A. St. Hill) Juss ex. Mart (Rutaceae) Los extractos se prepararon mediante tres métodos: sonicación con metanol, percolación con hexano, diclorometano, acetato de etilo y metanol. Se evaluaron en concentraciones de 100 y 200 µg/ml, frente a promastigotes y amastigotes de <i>Leishmania infantum</i> . Se usó como control Anfotericina B.	presente estudio fue investigar la actividad antileishmanial de extractos de hojas y tallos de siete especies de plantas brasileñas utilizadas por la población para tratar Leishmaniasis y síntomas que podrían estar relacionados con las infecciones por <i>Leishmania</i> spp	que el extracto con mayor actividad fue el de acetato de etilo de los tallos de <i>Aspidosperma tomentosum</i> (IC50= 9,70 ± 2,82 µg / mL), para la forma promastigote y (IC50=15,88 ± 1,53µg / mL) para los amastigotes. La citotoxicidad del extracto fue de CC50> 1000,00 µg / mL y SI=104,49 para la forma promastigote y 62,97 para la forma amastigote. En un análisis de HPLC realizado a <i>Aspidosperma tomentosum</i> , se observó mayor presencia de alcaloides indólicos y flavonoides, que posiblemente, según los autores están relacionados con la actividad antiparasitaria. Aún se desconoce el mecanismo de acción de estos metabolitos por lo que se proponen otros estudios, evaluando a su vez otras cepas de <i>Leishmania</i> spp.	al. 2019)
Actividades antileishmaniales y citotóxicas de cuatro extractos de plantas andinas	2020 Colombia; Mundo Veterinario	Se usaron cuatro extractos de plantas: <i>Licania salicifolia</i> (LS) Cuatrec, <i>Persea</i>	Evaluar las actividades leishmanicidas y citotóxicas de extractos	Los resultados obtenidos mostraron mayor actividad por parte del extracto de acetato de etilo de todas las especies	(Cardona-G et al. 2020), ₂

de Colombia.		<p><i>ferruginea</i> (PF) Kunth, <i>Oreopanax floribundus</i> (OF) y <i>Psychotria buchtienii</i> (PB), frente a amastigotes transfectados con gen de la proteína verde fluorescente (MHOM / CO/ 87 /UA140pIR-GFP) de <i>L. panamensis</i>. Las hojas del material vegetal se extrajeron por percolación en hexano, diclorometano, acetato de etilo y etanol.</p>	<p>alcohólicos y no alcohólicos de cuatro extractos de plantas andinas (LS, OF, PF y PB)</p>	<p>vegetales LS, PB, OF, y PF. La citotoxicidad de estos extractos no fue alta, por lo cual se obtuvieron índices de selectividad para las especies vegetales LS, PB, OF y PF de (IS=20.4; IS= > 7,8; IS= 2,2; IS= 7,5), respectivamente. En el análisis HPLC de los extractos de acetato de etilo, se aislaron triterpenos, flavonoides y cumarinas que en otras investigaciones se han visto involucrados en la actividad antiparasitaria.</p>	
<p>La eficacia de los extractos hidroalcohólicos de <i>Prosopis farcta</i> contra <i>Leishmania major</i></p>	<p>2021 Irán, Parasitología Turca.</p>	<p>Las muestras de <i>P. farcta</i> se extrajeron por percolación con metanol, se evaluaron frente a promastigotes de <i>Leishmania major</i>. Se uso como control Glucantime.</p>	<p>Evaluar la actividad antileishmanial y la citotoxicidad de extractos hidroalcohólicos de <i>Prosopis farcta</i> (<i>P. farcta</i>) sobre formas de promastigote y amastigote</p>	<p>Los resultados muestran alta actividad en promastigotes por parte del extracto de frutos y hojas (IC₅₀= 0.9 mg / mL; IC₅₀= 1.1 mg / mL), respectivamente. Sin embargo ambos extractos mostraron alta toxicidad (CC₅₀=13.2 ±1.1 mg / mL; CC₅₀= 4 ±2.3 mg / mL), respectivamente y un índice de selectividad de 14.6 y 3.6. También se evaluó la actividad del extracto hidroalcohólico de <i>P. farcta</i> en macrofagos infectados con concentraciones de 0.6, 0.8, 1 y 1.2 mg / mL, con las cuales se obtuvo valores de inhibición de 48,25%, 70,1%, 82,4% y 97,3% respectivamente. Por tanto, los autores proponen realizar más estudios, con el fin de</p>	<p>(Namaei et al. 2021).₂</p>

				evaluar mejor la actividad <i>de P. farcta</i>	
--	--	--	--	---	--

Anexo 4. Extractos propóleo frente a *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp.

Título	Año y País	Tipo de producto	Objetivo	Hallazgos	Referencia
Actividad antibacteriana y leishmanicida del propóleo boliviano.	2016; Bolivia microbiología aplicada	El propóleo recolectado en diferentes áreas de Bolivia se extrajo en metanol para su posterior uso. Se usaron concentraciones de 100, 25, 5 y 1 µg ml ⁻¹ , frente a promastigotes de <i>Leishmania amazonensis</i> . Se usaron como controles anfotericina B.	El objetivo de este trabajo fue investigar la actividad antibacteriana y leishmanicida del propóleo boliviano y su relación con la composición química	Los extractos más activos fueron los recolectados en Tarija y Cochabamba (Chapare) (IC ₅₀ = 12,1 µg/ml-1; IC ₅₀ = 7,8 µg/ml-1) respectivamente, para <i>L. amazonensis</i> y <i>L. brasiliensis</i> (IC ₅₀ = 8,0 µg/ml-1; IC ₅₀ = 10,9 µg/ml-1) respectivamente. Las muestras de Cochabamba (Valle Alto) y Chuquisaca (Sucre) mostraron más actividad frente a <i>L. amazonensis</i> con valores de (IC ₅₀ = 9,7 µg/ml- 1; IC ₅₀ = 13,9 µg/ml- 1) respectivamente y la de Santa Cruz (Okinawa) mayor selectividad con <i>L. brasiliensis</i> (IC ₅₀ =14, 8 µg/ml -1). Los autores sugieren realizar estudios de los efectos sinérgicos de los extractos de propóleo, ya que especifican que la acción antiparasitaria se debe a la unión de diferentes metabolitos que posee el propóleo evaluado. Entre los encontrados se observan fenoles como ácidos cafeoilquímicos, derivados del ácido cinámico, p-cumárico y compuestos como comoartepilina C, drupanina, flavonoide prenilcumáricos drupanina, bacarina, ácido elágico	(Nina et al. 2016).
Propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antiparasitarias y citotóxicas de varios extractos de propóleo brasileños.	2017; Hindawi Evidencia-Basada complementaria y alternativa medicine	Se recolectaron muestras de propóleo verde marrón y rojo, se extrajeron en etanol al 80% inicialmente, pero también se empleó el método de extracción	El objetivo de este estudio fue realizar una evaluación in vitro de las propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antiparasitarias	En los resultados se observó que las muestras en general de propóleo mostraron buenos porcentajes de actividad antiparasitaria, siendo mayor el de la muestra de propóleo rojo R02Et.B2, el cual obtuvo una inhibición de 96% y 99% a las 24h y 96h de tratamiento, respectivamente. Para el caso	(Rebouças-Silva et al., 2017)

		supercrítica, en el cual se usó el mismo disolvente de etanol al 1%.	y citotóxicas de extractos de propóleos rojo, verde y marrón de diferentes regiones de Brasil obtenidos por métodos de extracción etanólica y supercrítica.	de los propóleos verde y marrón se observó que con el paso de las horas disminuyó el porcentaje de inhibición, donde se concluyó gracias a otras investigaciones que la actividad dependía de la dosis del extracto de propóleo. Los autores citan diferentes estudios, donde se observa que el propóleo rojo tiene alto contenido de flavonoides y ácidos aromáticos que pueden ser los responsables de su alta actividad antiparasitaria. En cuanto a la citotoxicidad celular, los extractos de propóleo marrón y verde no mostraron actividad citotóxica, mientras que el propóleo rojo R02Et.B2, mosto mayor citotoxicidad en células HL-60	
Matanza de parásitos de <i>Leishmania (V) braziliensis</i> mediante extractos de propóleo estandarizados.	2018; Brasil; Plos one	Se usaron tres extractos de propoleo: (1) Alcohólico estandarizado (2) Glicólico y (3) Soluble en agua. Se evaluaron en concentraciones de 10, 50, y 100 µg/mL, frente a promastigotes de <i>Leishmania (V) braziliensis</i> . Se usó como control anfotericina B.	Evaluar el efecto leishmanicida entre distintas presentaciones de extractos de propóleo verde, contra promastigotes y amastigotes intracelulares de <i>Leishmania (V) braziliensis</i> .	Los resultados muestran que tanto el extracto verde como el extracto rojo mostraron una alta inhibición dependiente de la dosis y este último a concentración de 100 ug/ml mostró una actividad similar a la de la anfotericina B. En cuanto a la citotoxicidad celular no se observó actividad hasta concentración de 160 ug/ml. El perfil fitoquímico de los extractos muestra compuestos fenólicos y flavonoides, que como se describe en las reseñas anteriores, tiene propiedades antiparasitarias. Por tal motivo los autores sugieren realizar más estudios acerca del propóleo como producto natural para tratar enfermedades como la Leishmaniasis	(Devequi-Nunes et al. 2018).
El propóleo europeo es muy activo contra tripanosomátido, incluido <i>Crithidia fasciculata</i>	2019 nature reportes científicos. UK	Se usaron 35 muestras de propóleo europeo y se extrajeron en etanol por sonicación. Se evaluaron en una concentración inicial de 0,125 mg	Evaluar la actividad de 35 muestras de propóleos europeos contra <i>Trypanosoma brucei</i> , <i>Trypanosoma congolense</i> ,	Los resultados muestran mayor actividad por parte de los extractos de muestras búlgaras CE50 = 0.35 ± 0.03 µg / mL, el resto de muestras obtuvieron valores de CE50 inferiores a 5 µg / mL, en el caso de la cepa resistente a miltefosina APC12, se	(Alotaibi et al. 2019).

		/ ml luego se diluyeron doblemente once veces. Se evaluaron frente a promastigotes de <i>L. mexicana</i> .	<i>Leishmania mexicana</i> y <i>Crithidia fasciculata</i> .	observaron índices de resistencia de 0.74 ± 0.09 , pero la actividad fue muy similar con respecto a la cepa normal. Los autores postulan estas muestras de propóleo para futuras investigaciones en el tratamiento de la Leishmaniasis	
[Investigación de los efectos antileishmaniales de los productos apícolas (miel, propóleo) en promastigotes de <i>Leishmania tropica</i>]	2020 Turquía, micro biología	Muestras de miel (pino, flor y castaño) y de propóleo se evaluaron frente a promastigotes de <i>L. tropica</i> . Las muestras de miel se diluyeron en medio RPMI varias veces y las muestras de propóleo se extrajeron en etanol.	Evaluar los productos apícolas compuestos por miel y propóleo en su actividad antileishmanial in vitro en promastigotes del agente <i>Leishmania tropica</i> .	Los resultados recolectados por los investigadores muestran que el extracto de la miel de flores obtuvo IC50 de 248,07 mg / ml, la miel de pino de (IC50 = 109,28 mg / ml), miel de castaño (IC50 = 147,65 mg / ml) y propóleo (IC50 = 82,98 µg / ml). La actividad de los extractos también se estudió microscópicamente para evaluar los cambios morfológicos más relevantes en los parásitos. El extracto de propóleo mostró cambios morfológicos a concentraciones de 200 µg / ml o superiores en donde se evidencia núcleos más grandes, granulación celular y redondeo de forma parasitaria ((Aksoy et al. 2020)₂
Actividad leishmanicida de propóleos recolectados en la región semiárida de Brasil.	2021 Frontiers in pharmacology	El propóleo fue recolectado en Brasil y se extrajo en etanol en baño ultrasónico y evaporador rotatorio. Se evaluaron en concentraciones de 0.1, 1, 10 y 100 µg/ml frente a <i>L. amazonensis</i> y <i>L. chagasi</i> . Se usó como control pentamida.	Investigamos la composición química del propóleo mediante cromatografía líquida y también analizamos el efecto citotóxico y la actividad leishmanicida del extracto etanólico, hexano, acetato de etilo, fracciones metanólicas de propóleos de la región	Los valores de IC50 obtenidos fueron (IC50=4,2 ± 0,9 µg / ml; 7,1 ± 1,1 µg / ml) para el extracto de etanol, (IC50= 6,2 ± 1,9 µg / ml; 8,2 ± 2,6 µg / ml) con el extracto de hexano, (IC50=6,6 ± 0,3 µg / ml; 5,8 ± 0,5 µg / ml) para acetato de etilo y (IC50=7,3 ± 0,9 µg / ml; 5,6 ± 1,0 µg / ml) para el de metanol, respectivamente. Los valores de la citotoxicidad fueron buenos para todos los extractos teniendo en cuenta que la mayoría no mostró toxicidad hasta un valor mayor de 100 µg/ml con respecto al control. En este estudio se sugiere que la actividad antiparasitaria se	(Cavalcante et al. 2021)₂

			semiárida de Bahía, Brasil	debe a compuestos como los flavonoides. Sin embargo se recomienda hacer más ensayos para identificar cómo actúa directamente el extracto frente a diferentes especies de <i>Leishmania</i> .	
Actividad de compuestos de propóleos templados frente a <i>Trypanosoma brucei</i> y <i>Leishmania mexicana</i>	2021 Reino Unido, Arabia Saudita, Nigeria. Moleculas	Las muestras de propóleo se extrajeron en etanol mediante sonicación. Se evaluaron en concentraciones de 0,125 mg / ml, doblemente diluido 11 veces. frente a promastigotes de <i>L. mexicana</i>	Evaluar muestras de propóleos mediante el aislamiento de compuestos presentes en algunas muestras de propóleos del Reino Unido y Polonia contra tripanosomas y <i>Leishmania</i>	Dentro de los compuestos analizados, dos de ellos tuvieron mejor actividad leishmanicida, los cuales fueron cinamilo (CE50= 13,1 µM) y el Kaempferol 4', 7-dimetiléter (CE50=12,9 µM). Se recomienda evaluar estos compuestos frente a <i>T. cruzi</i> y evaluar su actividad antiprotozoaria además de otras especies de <i>Leishmania</i>	(Alotaibi et al. 2021).

Anexo 5: Actividad antiparasitaria del quitosano frente a *Leishmania* spp.

Título	Año y País	Tipo de producto	Objetivo	Hallazgos	Referencia
Potente actividad antileishmanial del quitosano contra la cepa iraní de <i>Leishmania major</i> (MRHO / IR / 75 / ER): ensayo in vitro e in vivo.	2018; revista de enfermedades transmitidas por vectores; Irán	Se preparó una solución del quitosano con un grado de desacetilación del 95%. Se evaluaron concentraciones de 50, 100, 200 y 400 µg / ml a los 30, 60, 120 y 180 min.	El objetivo del presente estudio fue evaluar las actividades in vitro e in vivo del quitosano como recurso natural contra <i>L. major</i> .	Los resultados mostraron buena actividad para cada una de las concentraciones observadas con respecto al control y la mayor tasa de mortalidad se presentó a los 180 min en concentraciones de 100, 200 y 400 µg/ml. Por otro lado, en el ensayo in vivo los ratones se infectaron con el parásito vía subcutánea y se trataron con diferentes concentraciones de quitosano. Los resultados de este ensayo mostraron que las lesiones cutáneas causadas por la <i>Leishmania</i> disminuyeron significativamente, lo que según los autores sugieren un potencial grande en la cicatrización de heridas. Por ello recomienda realizar futuras investigaciones acerca de la actividad leishmanicida del quitosano, como futuro tratamiento terapéutico	(Esboei et al. 2018)

<p>Nuevo ácido quitosano-betulínico nanométrico contra <i>Leishmania major</i> resistente y primera observación clínica de dicho parásito en el riñón</p>	<p>2018 scientific reports iran</p>	<p>Se sintetizan nanopartículas de quitosano (K) con un tamaño de 102 nm y el nanofármaco de quitosano con ácido betulínico (Nk) de 112 nm, mediante gelificación iónica. Estos se probaron frente a <i>Leishmania major</i></p>	<p>Se evaluó la toxicidad y eficacia de NK frente a L. major en un entorno in vitro e in vivo y los resultados in vivo se confirmaron mediante estudios histopatológicos que incluían el número de parásitos y los efectos patológicos.</p>	<p>Se observó mediante microscopía electrónica de barrido, la síntesis de nanopartículas esféricas y gracias a un análisis de citometría de flujo se comprobó un 97,5% de captación del nanofármaco por los macrófagos, a las 4 horas. Los resultados mostraron que la viabilidad celular no fue afectada en un 100%, lo que muestra la capacidad del K en reducir los efectos colaterales del B. La actividad antiparasitaria contra <i>L. major</i>, fue de un 86%, en comparación con los controles, por lo que KB tuvo mejores efectos letales que el fármaco B usado individualmente. Además se observó que KB aumentaba la producción de NO en los macrófagos a concentraciones de 20 mg / kg. Por lo que según los autores KB podría ser un potencial nanofármaco para el tratamiento de la Leishmaniasis</p>	<p>(Zadeh Mehrizi et al. 2018)</p>
<p>Activity of Chitosan and Its Derivatives against <i>Leishmania major</i> and <i>Leishmania mexicana</i> In Vitro.</p>	<p>2020 Agentes antimicrobianos y quimioterapia. Reino unido</p>	<p>Se prepararon soluciones de quitosano de alto, medio y bajo peso molecular (HMW, MMW y LMW) y sus derivados (un total de 11 compuestos) frente a promastigotes y amastigotes <i>L. major</i> y <i>L. mexicana</i>.</p>	<p>El objetivo fue determinar la actividad antileishmanial in vitro del quitosano y sus derivados contra promastigotes y amastigotes intracelulares de <i>L. major</i> y <i>L. mexicana</i> a dos pH diferentes (el pH del medio de cultivo de 7.5 y un pH menor de 6.5 , que son adecuados para el crecimiento de macrófagos y</p>	<p>Los resultados mostraron que el quitosano obtuvo de 7 a 20 veces mayor actividad con respecto a sus derivados provenientes de crustáceos y hongos. La solución de pH=6.5 de quitosano mostró la mejor actividad contra <i>L. major</i> para cada uno de los pesos moleculares (HMW, MMW y LMW) (EC50=5,9 ± 0,5; EC50=6,2 ± 0,3, EC50=6,7 ± 0,3), respectivamente. Se evaluó la producción de TNF-α y de ROS mediada por quitosano y se observó una alta producción de las dos dependiendo de la dosis de administración. Además mediante un análisis de fluorescencia se evaluó la captación de quitosano en macrófagos infectados con <i>L.</i></p>	<p>(Riezk et al. 2020)</p>

			<p>parásitos, (ii) evaluar el papel in vitro del quitosano en la activación del fenotipo proinflamatorio del macrófago M1 mediante la medición de la producción de NO, ROS y TNF-α por las células huésped y midiendo la supervivencia del parásito, y (iii) investigar la captación de quitosano por los macrófagos para explicar su actividad contra amastigotes intracelulares.</p>	<p>mayor marcada con proteína fluorescente verde (GFP). La absorción del quitosano se observó en las vacuolas parasitoforas (PV), la cual fue dependiente del tiempo. Los autores concluyen según otros ensayos que el principal mecanismo de captación del quitosano se da mediante pinocitosis (endocitosis mediada por clatrina [CME]) lo que indica un efecto directo de esta molécula con los amastigotes</p>	
<p>Efecto de las nanopartículas de quitosano cargadas con lipopéptidos sobre la adhesión de <i>Candida albicans</i> y sobre el crecimiento de <i>Leishmania major</i></p>	<p>2021; Tunisia; bioquímica y biotecnología aplicada</p>	<p>La cepa bacteriana B84 se cultivó en caldo LB y se extrajeron los lipopéptidos, después de procesos de centrifugación el producto final se disolvió con cloroformo. Las nanopartículas de quitosano se prepararon mediante un proceso de gelificación iónica y se encapsularon con el lipopéptido. Las nanopartículas se evaluaron frente a promastigotes y amastigotes de <i>L.major</i>.</p>	<p>Desarrollar nanopartículas de quitosano cargadas con lipopéptidos adecuadas con propiedades biológicas mejoradas y toxicidad reducida.</p>	<p>Los resultados mostraron alta actividad antiparasitaria contra el parásito en promastigotes IC₅₀=14,37 μg/mL y amastigotes IC₅₀=22.45 μg/mL. La citotoxicidad celular se evaluó en eritrocitos humanos y la línea celular de macrófagos Raw 264.7 pero no se encontró toxicidad relevante. Según lo descrito la actividad fue mayor entre los LP y las NQ que los LP individuales. Los autores describen internalización directa de los LP-NQ en la vacuola parasitaria, pero aún se desconoce su mecanismo de acción completo</p>	<p>(Soussi et al., 2021).</p>