

# UNEMI

UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

REPÚBLICA DEL ECUADOR

UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

FACULTAD DE POSGRADO

INFORME DE INVESTIGACIÓN

PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:

MAGÍSTER EN BIOTECNOLOGÍA

TEMA:

Tendencias en los estudios de resistencia de  
fármacos con el parásito *Leishmania*: Un enfoque  
bibliométrico

AUTOR:

JACHO VERA MARITZA DANIELA

TUTOR:

Dr. LAZO SULCA RAFAEL SELEYMAN

*Milagro, 2024*

## Derechos de autor

**Sr. Dr.**

**Fabricio Guevara Viejó**

Rector de la Universidad Estatal de Milagro

Presente.

Yo, Maritza Daniela Jacho Vera en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de este informe de investigación, mediante el presente documento, libre y voluntariamente cedo los derechos de Autor de este proyecto de desarrollo, que fue realizada como requisito previo para la obtención de mi Grado, de Magisteren Biotecnología, como aporte a la Línea de Investigación Promoción del desarrollo económico, de conformidad con el Art. 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, concedo a favor de la Universidad Estatal de Milagro una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Conservo a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada.

Así mismo, autorizo a la Universidad Estatal de Milagro para que realice la digitalización y publicación de este Informe de Investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho de autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.

Milagro, 26 de junio del 2024



Firmado electrónicamente por:  
**MARITZA DANIELA  
JACHO VERA**

Maritza Daniela Jacho Vera

CI: 1726261462

## Aprobación del tutor del Trabajo de Titulación

Yo, Rafael Seleyman Lazo Sulca en mi calidad de tutor del trabajo de titulación, elaborado por Maritza Daniela Jacho Vera, cuyo tema es: Tendencias en los estudios de resistencia de fármacos con el parásito *Leishmania*: Un enfoque bibliométrico, que aportará a la Línea de Investigación: Promoción del Desarrollo económico, previo a la obtención del GradoMagister en biotecnología, Trabajo de titulación que consiste en una propuesta innovadora que contiene, como mínimo, una investigación exploratoria y diagnóstica, base conceptual, conclusiones y fuentes de consulta, considero que el mismo reúne los requisitos y méritos necesarios para ser sometido a la evaluación por parte del tribunal calificador que se designe, por lo que lo **APRUEBO**, a fin de que el trabajo sea habilitado para continuar con el proceso de titulación de la alternativa de Informe de Investigación de la Universidad Estatal de Milagro.

Milagro, 26 de junio del 2024



Firmado electrónicamente por:  
RAFAEL SELEYMAN  
LAZO SULCA

Rafael Seleyman Lazo Sulca

CI: 0918859687

**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**  
**FACULTAD DE POSGRADO**  
**CERTIFICACIÓN DE LA DEFENSA**

El TRIBUNAL CALIFICADOR previo a la obtención del título de **MAGÍSTER EN BIOTECNOLOGÍA**, presentado por **LIC. JACHO VERA MARITZA DANIELA**, otorga al presente proyecto de investigación denominado "TENDENCIAS EN LA INVESTIGACIÓN DE RESISTENCIA A FÁRMACOS EN LEISHMANIA: UN ENFOQUE MOLECULAR Y ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO", las siguientes calificaciones:

TRABAJO ESCRITO	56.67
SUSTENTACIÓN	38.67
<b>PROMEDIO</b>	<b>95.33</b>
<b>EQUIVALENTE</b>	<b>Muy Bueno</b>



DIEGO GEOVANNY  
BARZALLO GRANIZO

Mgs. BARZALLO GRANIZO DIEGO GEOVANNY  
PRESIDENTE/A DEL TRIBUNAL



CESAR ANIBAL  
BARZOLA GAIBOR

Ing. BARZOLA GAIBOR CESAR ANIBAL  
VOCAL



ALEX EDWIN GUILLEN  
BONILLA

Ing. GUILLEN BONILLA ALEX EDWIN  
SECRETARIO/A DEL TRIBUNAL

## DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado a Dios, por todas las bendiciones recibidas en este proceso.

La vida no viene con un manual de instrucciones, sin embargo, vino con mis padres quienes siempre me dieron lo mejor de ellos, sus consejos y sus mejores años.

Gracias a mis hermanos Iván y John por creer en mí e inspirarme a ser perseverante.

A Alexandra y Rocío, quienes son un gran ejemplo para mí y mis queridos sobrinos María José, Paula, Leonardo.

A mi querido Bryan, cuyo apoyo y colaboración fueron invaluable en esta investigación, junto con su gran paciencia y palabras de aliento en cada etapa de este proyecto.

A todas las compañeras de la maestría, con quienes estreché lazos de compañerismo, en especial Jocelyne, apoyo importante en la realización de este trabajo, quien siempre supo ayudarme y recordarme las fechas importantes

A mis queridas amigas Gabriela M, Victoria R, Melisa R, Carolina C que, pese a la distancia y las ocupaciones, continuamos manteniendo una sincera amistad.

Gracias a todos los que de una u otra manera colaboraron en la realización de este trabajo.

## **AGRADECIMIENTOS**

“En algún lugar, algo realmente increíble aguarda a ser descubierto”-Carl Sagan.

A la Universidad Estatal de Milagro, por abrirme las puertas para seguir mis estudios de posgrado. A mis profesores de la carrera, los cuales me brindaron los conocimientos necesarios y las bases para seguir con mi camino profesional.

A Javier Santamaría, incansable investigador de este parásito.

## Resumen

Pese a los esfuerzos globales para controlar la Leishmaniasis, el desarrollo de resistencia a los fármacos leishmanicidas simboliza un obstáculo significativo en la lucha contra esta enfermedad. La eficacia de los fármacos de primera línea está disminuyendo debido al surgimiento de cepas de *Leishmania* resistentes, complicando el tratamiento de los pacientes y aumentando el riesgo de propagación de la enfermedad, lo que puede llevar a un aumento de casos y muertes. La pregunta de investigación planteada es: ¿Cómo afecta el desconocimiento de los estudios actuales sobre la resistencia de fármacos y el parásito *Leishmania*? El objetivo principal de este estudio es analizar las tendencias en los estudios de resistencia de fármacos con el parásito *Leishmania*. Se analizaron 644 artículos clasificados por cuartiles en la base de datos Scopus, siguiendo el diagrama de flujo PRISMA 2020 para la selección de la muestra. Además, se utilizó el paquete Bibliometrix en conjunto con su interfaz gráfica Biblioshiny del programa R, permitiendo realizar análisis bibliométricos completos y visualizaciones interactivas de los datos. La producción científica mostró picos significativos en 2012, 2014, 2018 y especialmente en 2022, con India, Brasil y Estados Unidos son los principales contribuyentes. Instituciones como la Universidad Jawaharlal Nehru y autores como Ouellette M han demostrado una producción constante y relevante. Las revistas clave incluyen Acta Tropica y PLoS Neglected Tropical Diseases, mientras que los términos como "*Leishmania*", "drug resistance", "drug targets", y "antileishmanial activity" destacan el enfoque en entender la biología del parásito y abordar la resistencia a los tratamientos existentes. Se identificaron los fármacos y compuestos objeto de estudio en relación con la resistencia en *Leishmania*, que incluyen Anfotericina B, Miltefosina, Paromomicina, Pentamidina, Compuestos antimoniales y azoles orales como Benznidazol, Fluconazol, Itraconazol y Ketoconazol, cada uno presenta mecanismos de resistencia específicos, desde alteraciones en la composición de lípidos hasta mecanismos de transporte y mutaciones en enzimas diana. Finalmente se analizó las tendencias en los estudios sobre este tema, donde destacan las áreas clave de: Leishmaniasis visceral, resistencia de fármacos y *Leishmania Donovanii*, la comprensión de estas tendencias es esencial para optimizar las estrategias terapéuticas y desarrollar nuevos tratamientos efectivos contra esta enfermedad parasitaria.

**Palabras Clave:** *Leishmania*, Leishmaniasis, Resistencia, Fármacos Análisis bibliométrico, PRISMA 2020, Bibliometrix

## Abstract

Despite global efforts to control Leishmaniasis, the development of resistance to antileishmanial drugs represents a significant obstacle in the fight against this disease. The efficacy of first-line drugs is diminishing due to the emergence of resistant *Leishmania* strains, complicating patient treatment and increasing the risk of disease spread, potentially leading to an increase in cases and deaths. The research question posed is: How does the lack of awareness of current studies on drug resistance and the *Leishmania* parasite affect the situation? The main objective of this study is to analyze trends in drug resistance studies involving the *Leishmania* parasite. A total of 644 articles, classified by quartiles in the Scopus database, were analyzed following the PRISMA 2020 flowchart for sample selection. Additionally, the Bibliometrix package, along with its Biblioshiny graphical interface in R, was used to perform comprehensive bibliometric analyses and interactive data visualizations. Scientific production showed significant peaks in 2012, 2014, 2018, and especially in 2022, with India, Brazil, and the United States as the main contributors. Institutions like Jawaharlal Nehru University and authors such as Ouellette M have demonstrated consistent and relevant production. Key journals include *Acta Tropica* and *PLoS Neglected Tropical Diseases*, while terms such as "*Leishmania*", "drug resistance", "drug targets", and "antileishmanial activity" highlight the focus on understanding parasite biology and addressing resistance to existing treatments. The drugs and compounds studied in relation to resistance in *Leishmania* include Amphotericin B, Miltefosine, Paromomycin, Pentamidine, antimonial compounds, and oral azoles such as Benznidazole, Fluconazole, Itraconazole, and Ketoconazole. Each presents specific resistance mechanisms, from alterations in lipid composition to transport mechanisms and mutations in target enzymes. Finally, the trends in studies on this topic were analyzed, where the key areas of: Visceral leishmaniasis, drug resistance and *Leishmania Donovanii* stand out. Understanding these trends is essential to optimize therapeutic strategies and develop new effective treatments against this parasitic disease.

**Keywords:** *Leishmania*, Leishmaniasis, Drug resistance, Drug analysis, Bibliometric analysis, PRISMA 2020, Bibliometrix



## Índice / Sumario

Resumen .....	7
Abstract .....	8
Índice / Sumario .....	9
Lista de Siglas / Acrónimos.....	16
Introducción .....	1
Capítulo I: El problema de la investigación.....	3
1.1 Planteamiento del problema .....	3
1.2 Delimitación del problema .....	5
1.3 Formulación del problema .....	5
1.4 Preguntas de investigación .....	5
1.5 Determinación del tema.....	5
1.6 Objetivo general .....	5
1.7 Objetivos específicos.....	6
1.8 Hipótesis.....	6
1.9 Declaración de las variables (operacionalización).....	6
1.10 Justificación.....	7
1.11 Alcance y limitaciones .....	7
CAPÍTULO II: Marco teórico referencial .....	8
2.1 Antecedentes .....	8
2.2 Contenido teórico que fundamenta la investigación.....	11
2.2.1 Leishmaniasis .....	11
2.2.1.1 Epidemiología Leishmaniasis.....	12
Figura 1. Casos de leishmaniasis visceral, en los países con el mayor número de casos, Américas, 2001-2017.....	13

Figura 2. Número de casos de leishmaniasis cutánea y mucosa en la región, subregiones y en países seleccionados de las Américas, 2001-2017 .....	14
2.2.1.2 Ciclo vital y patogénesis.....	15
2.2.1.3 Especies patógenas.....	16
2.2.1.4 Prevalencia de la Leishmaniasis .....	18
2.2.1.5 Necesidad de nuevos tratamientos.....	19
2.2.1.6 Biología de la Leishmaniasis.....	19
Figura 3. El agente que transmite la Leishmaniasis, proceso de multiplicación.....	21
2.2.2 Tratamientos farmacológicos de la Leishmaniasis .....	21
2.2.2.1 Compuestos antimoniales pentavalentes .....	22
Figura 4. Dosis y vía de administración de las Sales Antimoniales Pentavalentes para el tratamiento de la Leishmaniasis .....	23
2.2.2.2 Anfotericina B.....	24
Figura 5. Dosis y vía de administración de la Anfotericina B en la leishmaniasis mucosa y visceral .....	25
2.2.2.3 Azoles.....	27
2.2.2.4 Pentamidina .....	29
2.2.2.5 Aminoglucósidos.....	30
2.2.2.6 Miltefosina MIL, ML .....	31
2.2.2.6 Resistencia en terapias alternativas .....	33
2.2.3 Revisión bibliométrica .....	34
2.2.3.1 Revisiones sistemáticas .....	34
2.2.3.2 Bibliometría.....	35
2.2.3.3 Declaración PRISMA.....	38
Figura 6. Plantilla PRISMA 2020 de diagrama de flujo para revisiones sistemáticas .....	39
2.2.3.4 Gestores bibliográficos .....	41
2.2.3.5 Librerías para el Análisis de Mapeo Científico .....	43

CAPÍTULO III: Diseño metodológico .....	46
3.1 Tipo y diseño de investigación .....	46
3.2 La población y la muestra.....	46
3.2.1 Características de la población .....	46
3.2.2 Delimitación de la población.....	47
3.2.3 Tipo de muestra.....	47
3.2.4 Tamaño de la muestra .....	47
3.2.5 Proceso de selección de la muestra.....	48
3.3 Los métodos y las técnicas .....	48
3.4 Procesamiento estadístico de la información.....	50
CAPÍTULO IV: Análisis e interpretación de resultados .....	51
4.1 Análisis de resultados.....	51
Imagen 1: Diagrama de flujo del método prisma .....	52
4.1.1 Cuartil 1.....	52
4.1.2 Cuartil 2.....	62
4.1.3 Cuartil 3.....	71
4.1.4 Cuartil4.....	79
4.1.5 Cuartil indefinido .....	86
4.1.6 Frecuencia de Fármacos en Estudios Bibliométricos sobre Resistencia a Medicamentos en <i>Leishmania</i> .....	94
4.1.7 Evaluación de tendencias generales .....	96
4.2 Interpretación de los resultados .....	103
4.2.7 Evaluación de tendencias generales .....	117
CAPÍTULO V: Conclusiones y Recomendaciones .....	122
Bibliografía.....	128
Anexos .....	142

## Índice de tablas

Tabla 1: Operacionalización de variables.....	6
Tabla 2: Tipos de indicadores bibliométricos.....	35
Tabla 3: Tipos de Mapeo científico.....	36
Tabla 4: Etapas del mapeo científico.....	37
Tabla 5: Lista de verificación Prisma.....	39
Tabla 6: Tabla comparativa entre las ventajas y desventajas de la metodología prisma frente a otras técnicas AMSTAR, AMSTAR-2.....	53
Tabla 7: Características de Scopus.....	42
Tabla 8 Librerías para el Análisis de Mapeo Científico .....	43
Tabla 9: Interfaz de biblioshiny.....	44
Tabla 10: Clústeres de Trigramas de los resúmenes de artículos relacionados a resistencia a medicamentos en <i>Leishmania</i> .....	97
Tabla 11: Clústeres de Bigramas de los resúmenes de artículos relacionados a resistencia a medicamentos en <i>Leishmania</i> .....	100
Tabla 12: Clústeres de Bigramas de los títulos de artículos relacionados a resistencia a medicamentos en <i>Leishmania</i> .....	101
Tabla 13:Tabla de cumplimiento de la metodología PRISMA .....	1018

## Índice de gráficos

Gráfico 1: Número de Publicaciones por Año en el cuartil 1.....	53
Gráfico 2: Citas por Año en el cuartil 1 .....	53
Gráfico 3 Producción de los autores a lo largo del tiempo.....	54
Gráfico 4: Productividad de Instituciones del cuartil 1 en el tiempo .....	55
Gráfico 5: Publicaciones por País en el cuartil 1.....	56
Gráfico 6: Productividad por Revista del cuartil 1 por años .....	57
Gráfico 7: Artículos Más Citados en el cuartil 1 .....	58
Gráfico 8: Nube de Palabras Clave en el cuartil 1 .....	59
Gráfico 9: Ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas en el cuartil 1:.....	60
Gráfico 10: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 1 período 2021-2024:.....	61
Gráfico 11: Número de Publicaciones por Año del cuartil 2: .....	62
Gráfico 12: Citas por Año en el cuartil 2 .....	63
Gráfico 13 Producción de los autores a lo largo del tiempo en el cuartil 2:.....	64
Gráfico 14: Productividad de Instituciones en el cuartil 2: .....	65
Gráfico 15: Publicaciones por País en el cuartil 2.....	65
Gráfico 16: Productividad por Revista en el cuartil2 .....	66
Gráfico 17: Artículos Más Citados del Cuartil 2.....	67
Gráfico 18: Nube de Palabras Clave en el cuartil 2: .....	68
Gráfico 19: ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas en el cuartil 2:.....	69
Gráfico 20: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 2 período 2021-2024:.....	70
Gráfico 21: Número de Publicaciones por Año en el cuartil 3.....	71
Gráfico 22: Citas por Año en el cuartil 3. ....	72
Gráfico 23 Producción de los autores a lo largo del tiempo en el cuartil 3.....	73
Gráfico 24: Productividad de Instituciones en el cuartil 3: .....	73

Gráfico 25: Publicaciones por País en el cuartil 3.....	74
Gráfico 26: Productividad por Revista en el cuartil 3.....	75
Gráfico 27: Artículos Más Citados en el cuartil 3.....	76
Gráfico 28: Nube de Palabras Clave en el cuartil 3.....	77
Gráfico 29: ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas en el cuartil 3.....	77
Gráfico 30: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 3 período 2021-2024:.....	78
Gráfico 31: Número de Publicaciones por Año en el cuartil 4.....	80
Gráfico 32: Citas por Año en el cuartil 4.....	80
Gráfico 33 Producción de los autores a lo largo del tiempo en el cuartil 4:.....	81
Gráfico 34: Productividad de Instituciones en el cuartil 4.....	82
Gráfico 35: Publicaciones por País en el cuartil 4.....	83
Gráfico 36: Productividad por Revista en el cuartil 4.....	84
Gráfico 37: Artículos Más Citados en el cuartil 4.....	84
Gráfico 38: Nube de Palabras Clave del cuartil 4.....	85
Gráfico 39: ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas en el cuartil 4.....	86
Gráfico 40: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 4 período 2021-2024:.....	86
Gráfico 41: Número de Publicaciones por Año, en el cuartil indefinido.....	87
Gráfico 42: Citas por Año en el cuartil indefinido.....	87
Gráfico 43 Producción de los autores a lo largo del tiempo en el cuartil indefinido.....	88
Gráfico 44: Productividad de Instituciones en el cuartil indefinido.....	89
Gráfico 45: Publicaciones por País en el cuartil indefinido.....	90
Gráfico 46: Productividad por Revista en el cuartil indefinido.....	90
Gráfico 47: Artículos Más Citados en el cuartil indefinido:.....	91
Gráfico 48: Nube de Palabras Clave cuartil indefinido.....	92
Gráfico 49: ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas cuartil indefinido.....	92

Gráfico 50: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 4 período 2018-2024: .....	93
Gráfico 51: Frecuencia de Mención de Fármacos en Estudios Bibliométricos sobre Resistencia a Medicamentos en Leishmania.....	95
Gráfico 52: Nube de palabras general (trigramas) de los resúmenes de artículos relacionados a Resistencia a Medicamentos en <i>Leishmania</i> .....	97
Gráfico 53: Nube de palabras general (bigramas) de los resúmenes de artículos relacionados a Resistencia a Medicamentos en Leishmania.....	100
Gráfico 54: Nube de palabras general (bigramas) de los títulos de artículos relacionados a Resistencia a Medicamentos en Leishmania.....	101

## Lista de Siglas / Acrónimos

**ABC:** ATP Binding cassette

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**AMB:** Anfotericina B

**ATP:** Adenosín trifosfato

**GPI:** Glicosil fosfatidil inositol

**GPI:** Glicosilfosfatidil-inositol

**IM:** Intramuscular

**IV:** intravenosa

**L:** *Leishmania*

**LC:** Leishmaniasis cutánea

**LMC:** Leishmaniasis mucocutánea

**LV:** Leishmaniasis visceral

**MF:** Miltefosina

**MIL:** Miltefosina

**ML:** Miltefosina

**NP:** Nanopartículas

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud

**PARO:** Paromicina

**PGP:** proteínas p-glicoproteínas

**PRP1:** Proteína 1 de resistencia a la pentamidina

**PTR:** Pteridina reductasa

**RS:** Revisiones Sistemáticas

**SB(V):** Antimoniato de meglumina

**SbV:** Antimoniales prentavalentes

**SOD:** Superoxido dismutasa

**TFQ:** Tafenoquina



## Introducción

Las Leishmaniasis comprenden a un conjunto de enfermedades, que perjudican generalmente a las poblaciones más pobres del planeta, porque está relacionada a las malas condiciones de vida, viviendas inadecuadas, los desplazamientos de población, inclusive de la debilidad del sistema inmunitario y la falta de recursos de determinados individuos, su distribución es global pero la mayoría de los casos ocurren en África, Asia y América. Se calcula que cada año se producen entre 700 000 y un millón de nuevos casos y entre 26 000 y 65 000 defunciones.

La investigación sobre la resistencia a los fármacos en *Leishmania* es trascendental para entender los mecanismos subyacentes a esta resistencia y así en un futuro plantear nuevas estrategias terapéuticas. No obstante, el panorama actual de esta investigación es fragmentado y le hace falta de un análisis sistemático que identifique, los actores clave, las tendencias y las áreas de mayor enfoque. Un análisis bibliométrico puede proveer una visión global de cómo ha evolucionado la investigación en este tema, así como identificar las publicaciones más influyentes, los principales investigadores y las colaboraciones internacionales que están suscitando el conocimiento.

Es por esto que surge la necesidad de realizar un estudio bibliométrico que analice las tendencias en los estudios sobre la resistencia a los fármacos en *Leishmania*, el cual no solo permitirá mapear el estado actual de la investigación, sino además identificar las lagunas y oportunidades para futuras investigaciones que logren contribuir a mejorar las estrategias de tratamiento y control de la leishmaniasis, el mismo que consta de los capítulos que se describen a continuación.

Capítulo I: Se empieza con el planteamiento del problema que es parte fundamental de la determinación y establecimiento de la temática central, formulación del mismo de forma clara y breve, además de preguntas directrices que facilitan la guía para el planteamiento de objetivos y justificación donde se destaca la importancia del tema.

Capítulo II: Donde se incluyen los antecedentes, investigaciones referentes con el tema planteado seguido de un marco teórico fundamentado en la clasificación de variables, con hipótesis que instauran la formulación del problema y sistema de variables.

Capítulo III: Es el marco metodológico en el que se muestra los métodos de la investigación, y matriz de operacionalización de variables, declarado de manera argumentativa.

Capítulo IV: Se señalan los resultados conseguidos en la investigación, presentados en gráficos y tablas, para su ulterior análisis y discusión.

Capítulo V: Que incluyen las conclusiones y recomendaciones, formadas en base de los resultados obtenidos, objetivos planteados y realidad del tema investigado, además se exponen las recomendaciones.

## Capítulo I: El problema de la investigación

### 1.1 Planteamiento del problema

Las Leishmaniasis comprenden a un conjunto de enfermedades, que generalmente perjudican a las poblaciones más pobres del planeta, porque está relacionada a las malas condiciones de vida, viviendas inadecuadas, los desplazamientos de población, además de la debilidad del sistema inmunitario y la falta de recursos de determinadas personas, su distribución es global pero la mayoría de los casos ocurren en África, Asia y América. Se estima que cada año se producen entre 700 000 y un millón de nuevos casos y entre 26 000 y 65 000 defunciones, según datos de la OMS (González & Cerecetto, 2011).

Los países han presentado distintas manifestaciones clínicas, clasificadas en tres formas: cutánea, mucosa/mucocutánea y visceral siendo el tipo clínico más común es la forma cutánea (LC), no obstante, la Leishmaniasis visceral (LV), donde se producen episodios irregulares de fiebre, anemia, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia que si no son tratados adecuadamente puede provocar la muerte en más del 90% de los casos. La forma cutánea difusa y mucosa/mucocutánea (LMC) tiene una evolución crónica pudiendo causar deformidades y secuelas (Gowri et al., 2012)

Esta enfermedad involucra un problema de salud pública en el Ecuador, por su presencia en 23 de las 24 provincias del país, donde afecta a las personas más pobres de sectores rurales que viven en áreas ecológicamente propicias para su transmisión entre los 300 a 1.500 metros sobre el nivel del mar (valles interandinos subtropicales); conforme a esta estratificación se estima una población con riesgo de transmisión de aproximadamente 3'500.00 habitantes. Se transmite por picadura de especies de dípteros de la subfamilia Phlebotominae (manta blanca), que están infectados con el parásito del género *Leishmania*; la aparición de nuevos brotes está asociada a las malas condiciones de vida y a la invasión del hábitat natural de los mosquitos; la incidencia de Leishmaniasis se ha elevado con deforestación, la inauguración de nuevas vías, urbanización y pobreza en zonas aledañas (MSP, 2024; Tagliazucchi et al., 2023).

Durante el año 2019 y 2020 fueron reportados 1108 y 924 casos respectivamente. En el 2022, hubo 844 casos de Leishmaniasis mientras que en el año 2023 se notificaron 1040 casos de los cuales 1011 fueron de la forma cutánea, 29 mucocutánea, el último reporte notificado en el presente año es de la semana epidemiológica 1, donde hasta ese momento se reportaron 5 casos confirmados asociados a Leishmaniasis Cutánea(MSP, 2024).

Para el tratamiento de esta enfermedad se manejan los antimoniales pentavalentes, como el estibogluconato sódico o el antimoniato de meglumina, los cuales se administran por vía intravenosa o intramuscular, aunque estos tienen muchos efectos nocivos, como daño renal, hepático e incluso cardiaco, de manera general produce, cefaleas, dolores musculares y articulares, dolor abdominal, náuseas y vómitos, fatiga (J. Ghosh et al., 2013; Madusanka et al., 2024)

Pese a los esfuerzos globales para controlar la Leishmaniasis, el desarrollo de resistencia a los fármacos leishmanicidas simboliza un obstáculo significativo en la lucha contra esta enfermedad. La eficacia de los fármacos de primera línea está disminuyendo debido al surgimiento de cepas de *Leishmania* resistentes, esta resistencia no solo complica el tratamiento de los pacientes, sino que también aumenta el riesgo de propagación de la enfermedad y puede llevar a un mayor número de casos y muertes(Madusanka et al., 2024).

La investigación sobre la resistencia a los fármacos en *Leishmania* es importante para entender los mecanismos subyacentes a esta resistencia y así en un futuro plantear nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, el panorama actual de esta investigación es fragmentado y le hace falta de un análisis sistemático que identifique, los actores clave, las tendencias y las áreas de mayor enfoque. Un análisis bibliométrico puede proveer una visión global de cómo ha evolucionado la investigación en este tema, así como identificar las publicaciones más influyentes, los principales investigadores y las colaboraciones internacionales que están promoviendo el conocimiento.

Es por esto que surge la necesidad de realizar un estudio bibliométrico que analice las tendencias en los estudios sobre la resistencia a los fármacos en *Leishmania*, el cual no solo permitirá mapear el estado actual de la investigación, sino también identificar las lagunas y oportunidades para futuras investigaciones que logren contribuir a mejorar las estrategias de tratamiento y control de la leishmaniasis.

## 1.2 Delimitación del problema

La resistencia a los fármacos para el tratamiento del parásito *Leishmania* se ha convertido en un reto crítico en la lucha contra la Leishmaniasis, que es una enfermedad tropical desatendida que llega a afectar a millones de personas en todo el mundo, y en nuestro país es un problema de salud pública. Este estudio bibliométrico se centrará en identificar y analizar las tendencias de investigación relacionadas con la resistencia de *Leishmania* a los fármacos con la utilización de bases de datos científicas relevantes donde se incluirá la identificación de las publicaciones más citadas, su evolución temporal, los principales autores, instituciones, países, y áreas de enfoque investigativo, así como los fármacos y mecanismos de resistencia.

## 1.3 Formulación del problema

¿Como afecta el desconocimiento de los estudios actuales sobre la resistencia de fármacos y el parasito *Leishmania*?

## 1.4 Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es la evolución temporal de la producción científica en el campo de la resistencia de fármacos en *Leishmania*?
2. ¿Qué fármacos y compuestos se han investigado en términos de resistencia en *Leishmania*?
3. ¿Cuáles son las palabras clave más estudiadas sobre la resistencia de fármacos en *Leishmania*?

## 1.5 Determinación del tema

El tema de investigación es "Tendencias en los estudios de resistencia de fármacos con el parásito *Leishmania*: un enfoque bibliométrico". En este estudio se examinará las publicaciones científicas concernientes con la resistencia a los fármacos en *Leishmania* para identificar patrones y tendencias en la investigación.

## 1.6 Objetivo general

Analizar las tendencias en los estudios de resistencia de fármacos con el parasito *Leishmania*.

## 1.7 Objetivos específicos

1. Examinar la producción científica relacionada con la resistencia de fármacos en *Leishmania* a lo largo del tiempo.
2. Identificar los fármacos y compuestos que han sido objeto de estudio en relación con la resistencia en *Leishmania* y analizar su frecuencia de aparición en la literatura científica.
3. Realizar un análisis de las palabras clave y los temas abordados en las publicaciones para identificar las áreas de investigación más estudiadas y emergentes en el campo de la resistencia de fármacos en *Leishmania*.

## 1.8 Hipótesis

Un estudio bibliométrico permitirá analizar las tendencias en los estudios en resistencia de fármacos con el parásito *Leishmania*

## 1.9 Declaración de las variables (operacionalización)

**Tabla 1: Operacionalización de variables**

Hipótesis	Variable Independiente	Variable dependiente
Un estudio bibliométrico permitirá analizar la producción científica relacionada con la resistencia de fármacos en <i>Leishmania</i> a lo largo del tiempo	Técnicas bibliométricas; metodología prisma	Producción científica relacionada con la resistencia de fármacos a <i>Leishmania</i>
Un estudio bibliométrico permitirá identificar los fármacos y compuestos que han sido objeto de estudio en relación con la resistencia en <i>Leishmania</i> y analizar su frecuencia de aparición en la literatura científica.	Técnicas bibliométricas; metodología prisma	Estudios de fármacos y compuestos con resistencia a <i>Leishmania</i>
Un estudio bibliométrico permitirá analizar las palabras clave y los temas abordados en las publicaciones para identificar las áreas de investigación más estudiadas y emergentes en el campo de la resistencia de fármacos en <i>Leishmania</i>	Técnicas bibliométricas; metodología prisma	Estudios sobre palabras clave asociados con la resistencia de fármacos en <i>Leishmania</i> .

Elaborado por Jacho D.

## 1.10 Justificación

Para revistas como *Pharmaceutics* que tratan de ciencia y la tecnología farmacéutica y biofarmacéutica, sus temas de interés incluyen formulación farmacéutica, desarrollo de procesos, administración de medicamentos, farmacocinética, biofarmacéutica, farmacogenética e investigación interdisciplinaria que involucra, ingeniería, ciencias biomédicas y biología celular que se estudie el efecto de los fármacos sobre los organismos como la absorción, distribución, metabolismo, excreción e inclusive el desarrollo de resistencias, es un tema de importancia el hecho de que los fármacos para la Leishmaniasis que afecta a millones de personas alrededor del mundo, teniendo una incidencia alta en regiones tropicales, de América, Asia y África, el tipo cutáneo es endémica en las zonas subtropicales y tropicales del Ecuador, llegando inclusive al noroccidente de la provincia de Pichincha, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública en el país.

Los tratamientos actuales para la leishmaniasis incluyen antimoniales pentavalentes, anfotericina B, miltefosina y paromomicina, han sido efectivos en muchos casos. Pero, la eficacia de estos tratamientos está reduciendo debido al surgimiento de cepas de *Leishmania* resistentes a estos fármacos, lo que representa un obstáculo significativo en la lucha contra esta enfermedad. La resistencia a los fármacos no solo complica el tratamiento de los pacientes, sino que también aumenta el riesgo de propagación de esta enfermedad que puede acarrear a un mayor número de casos y muertes. Consecuentemente, la investigación sobre la resistencia a los fármacos en *Leishmania* es crucial para entender los mecanismos subyacentes a esta resistencia (Bharadava et al., 2023).

El análisis bibliométrico es una herramienta eficaz para evaluar y entender el estado actual de un campo de investigación y como se va dando su evolución a través de la identificación de patrones y tendencias en la producción científica, así como los actores clave y las áreas de mayor enfoque. El presente estudio bibliométrico se propone analizar la producción científica relacionada con la resistencia a los fármacos en *Leishmania*, identificar los fármacos y compuestos que han sido objeto de estudio, y analizar los mecanismos moleculares conocidos asociados con la resistencia a los fármacos.

## 1.11 Alcance y limitaciones

Este estudio bibliométrico se basa un análisis detallado y sistemático de la producción

científica relacionada con la resistencia a los fármacos a *Leishmania*, comprendiendo un rango temporal y geográfico, además examina las tendencias en la investigación, identifica los fármacos y compuestos más frecuentemente estudiados, lo que permitirá comprender mejor la evolución del conocimiento en este campo y destacar las áreas de mayor impacto y necesidad. Sin embargo, el estudio enfrenta ciertas limitaciones, como el no tener acceso a publicaciones que son pagas puede provocar la exclusión de investigaciones relevantes. A pesar de estas limitaciones, el presente estudio ofrece una visión integral que es importante para identificar patrones de investigación, orientar futuros estudios, y apoyar el desarrollo de políticas efectivas y nuevas estrategias terapéuticas contra la Leishmaniasis.

## **CAPÍTULO II: Marco teórico referencial**

### **2.1 Antecedentes**

Al revisar los artículos científicos, y revisiones se han hallado las siguientes investigaciones similares:

Montalvo et al (2017), realizaron un estudio bibliométrico, analizando todos los resultados de trabajo del grupo de *Leishmania* del Instituto de Medicina Tropicomedicamentos," durante 20 años. Se consultaron todas las publicaciones realizadas en el grupo y se determinaron los resultados fundamentales en las principales líneas de investigación, además de varios tópicos bibliométricos obteniendo los siguientes resultados, de la totalidad de artículos, 65 (90,3 %) son estudios originales y 7 (9,7 %) son artículos de revisión, publicados a partir del año 1981, pero los mayores aportes aparecen en la última década a consecuencia del creciente interés de investigadores y médicos en este tópico, así como de la afiliación de nuevas revistas a Pubmed, lo que aumenta el interés profesional por difundir el conocimiento. La revista más utilizada fue la Revista Cubana de Medicina Tropical con 10 artículos (13,9 %), seguida de otras revistas, además predominó el idioma inglés para las publicaciones, con 52 (72,2 %); mientras que en español solo aparecieron 13 (18,1 %) mientras que las temáticas más topadas incluyen Farmacología 41 (56,9 %), Diagnóstico 17 (23,6 %), Vacunas 4 (5,6 %), Estudios Básicos 2 (3,0 %) y Vectores 2 (3 %), lo que sugiere que las principales investigaciones han estado dirigidas a la búsqueda de



nuevas alternativas terapéuticas y el desarrollo de métodos moleculares para la detección e identificación del parásito. Los artículos concernientes a biología molecular fueron 14 (19,4 %), vinculados en algunos casos a muestras de pacientes o vectores; se encontraron 8 (11 %) estudios en personas y 2 (2,8 %) en vectores (Montalvo Álvarez & Monzote Fidalgo, 2017).

Ríos et al (2010) analizaron la producción científica en el área de las enfermedades infecciosas en Colombia durante el periodo de 2000-2009, realizaron una búsqueda bibliográfica en las revistas de categoría A del Publindex de Colciencias. Las revistas incluidas fueron: Biomédica, Salud Pública de la Universidad Nacional, Colombia Médica, Ciencias Pecuarias, Iatreia, MVZ Córdoba, Medicina de la Universidad Nacional, usando indicadores bibliométricos cuantitativos basados en el análisis de la información contenida en los documentos publicados y se discriminaron por tipo de publicación, etiología, origen geográfico e institución. De las 817 publicaciones nacionales en enfermedades infecciosas, se repartieron: parasitología 268 (32,8 %), bacteriología y resistencia antimicrobiana 267 (32,7 %), virología 210 (25,7 %), micología 46 (5,6 %) y otros artículos relacionados con las enfermedades infecciosas 26 (3,2 %) mientras que las enfermedades infecciosas más publicadas fueron: Sida 74 (9 %), malaria 69 (8,4 %), tuberculosis 62 (7,6 %), leishmaniasis 61 (7,5 %), Chagas 40 (4,9 %), resistencia bacteriana 36 (4,4 %), dengue 34 (4,2 %) y toxoplasmosis 25 (3,1 %), sumando un total de 401 publicaciones correspondientes al 49,1 %. En el caso de la distribución regional se halló que estas publicaciones se suscitaron principalmente de Cundinamarca 239 (29,3 %), Antioquia 211 (25,8 %) Valle del Cauca 60 (7,3 %), Costa Caribe 52 (6,4 %), Santanderes 38 (4,6 %), eje cafetero 31 (3,8 %) y sur del país 13 (1,6 %). Las 173 (21,2 %) publicaciones que restan corresponden a instituciones de diferentes regiones del país o con instituciones extranjeras (Ríos, 2011).

Soosaraei M et al (2018) realizaron un análisis bibliométrico de la producción científica mundial sobre leishmaniasis. Se examinaron todos los artículos inscritos en Web of Science con el tema de leishmaniasis entre 2006 y 2015, utilizando como herramientas Pajek y VOS Viewer. En la base de datos Web of Science se indexaron 13.658 registros en el campo de la leishmaniasis durante este período de estudio de diez años (2006-2015). Esto manifiesta que los estudios sobre la leishmaniasis han ido progresando, de 1.071 en 2006 a 1.537 en 2015. “Sundar S” es el investigador más activo en el campo de la leishmaniasis, recopilando y participando en 232 artículos. Brasil ocupa el primer lugar en producción

científica, al realizar 3.315 estudios sobre leishmaniasis. Estados Unidos, Reino Unido y Australia tuvieron la mayor colaboración entre sí en la realización de estudios de leishmaniasis finalmente, Plos Neglected Tropical Diseases fue el que publicó más artículos, con 483 (Masoud Soosaraei , Ali Akbar Khasseh , Mahdi Fakhar , Hajar Ziaei Hezarjaribi, 2018).

Samah W. Al-Jabi (2019) realizó un estudio bibliométrico sobre la creciente contribución del mundo árabe a la investigación mundial sobre la leishmaniasis (1998-2017) de artículos indexados en la base de datos Scopus, analizando los indicadores bibliométricos tipos de documentos, idiomas, publicaciones anuales, países y patrones de colaboración, instituciones, revistas, Índice h, citas y puntos críticos de investigación. Encontró un total de publicaciones a nivel global de 17.570 artículos, con una productividad media anual de 878,50 publicaciones de artículos. Brasil es el mayor productor con 3865 publicaciones, seguido de Estados Unidos (n= 2729), India (n = 2119), Reino Unido (n = 1363) y España (n = 1274). En el mundo árabe, la productividad de la investigación fue de 993 artículos, 5,65% de la producción total de investigación a nivel mundial. Túnez es el mayor productor con 192 publicaciones. Desde 1998, el crecimiento de las publicaciones sobre leishmaniasis fluctúa y muestra una tendencia creciente tanto en el mundo árabe como en el global (Al-Jabi, 2019).

Mazón G et al (2023) realizaron análisis bibliométrico de tendencias en nanopartículas para el tratamiento de *Leishmania*, utilizaron los indicadores bibliométricos: contribuciones de los principales autores, instituciones y naciones en términos de productividad, citas y vínculos bibliográficos sobre la aplicación de nanopartículas (NP) para el tratamiento de la *Leishmania*. Se basaron en una muestra de 524 documentos Scopus de 1991 a 2022, utilizando el Bibliometrix R-Tool versión 4.0 y el software VOSviewer, versión 1.6.17 desarrollaron su análisis donde identificaron temas cruciales asociados con la aplicación de las NP en el campo del desarrollo antileishmanial (NP y formulación de fármacos para el tratamiento de la leishmaniasis, modelos animales y experimentos), además seleccionaron algunos temas de investigación que estaban desactualizados y sobresaturados, al mismo tiempo que desarrollaron temas basados en múltiples análisis del corpus de literatura científica publicada (título, resumen y palabras clave: Esta técnica utilizada contribuyó al desarrollo de un “panorama general” más amplio y específico de la

investigación en nanomedicina en estudios antileishmania para futuros proyectos (Mazón Ortiz, Gabriel, Galo Cerda-Mejía et al., 2023).

## **2.2 Contenido teórico que fundamenta la investigación**

### **2.2.1 Leishmaniasis**

La leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida que afecta predominantemente a comunidades empobrecidas en zonas tropicales y subtropicales. Factores como la pobreza, la desnutrición, el acceso limitado a la atención médica y el desplazamiento de la población exacerbaban sus consecuencias. El desconocimiento de la enfermedad, los síntomas dispersos y quién los causa, que pueden ir desde afectaciones cutáneas hasta complicaciones mortales, ha sido el origen de expansión y zozobra entre la población y los tratamientos disponibles actualmente son poco efectivos(Chandra et al., 2010).

Condiciones externas como el cambio climático, aumento de la temperatura, condiciones de insalubridad, etc, sirven como reservorios para la multiplicación del parásito y vulnerabilidad en las comunidades en diversas condiciones(Chandra et al., 2010).(Nussbaum et al., 2010)

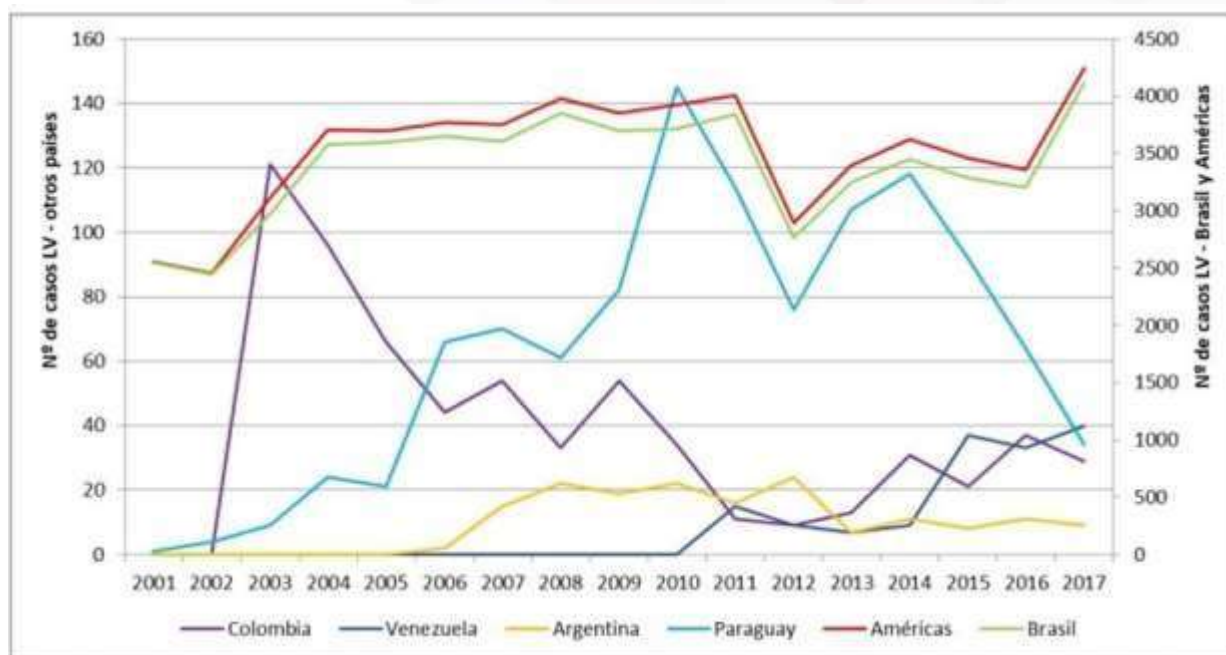
Actualmente, el tratamiento de la leishmaniasis es un desafío principalmente en

comunidades empobrecidas con acceso limitado a la atención médica regular. La selección de leishmaniasis depende de la forma clínica, que a su vez está influenciada por la especie del parásito y su ubicación geográfica. La eficacia del tratamiento seleccionado está determinada en gran medida por la toxicidad y los efectos adversos asociados, lo que afecta la aceptación del paciente. Los medicamentos utilizados pueden ser costosos, ineficaces y, en ocasiones, asociados con una toxicidad significativa (Kumar et al., 2010).

### **2.2.1.1 Epidemiología Leishmaniasis**

Existen dos tipos de Leishmaniasis que se expanden por América Latina, Leishmaniasis visceral y cutánea, tienen gran relevancia en las zonas tropicales como Brasil, Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú. En los siguientes indicadores se puede observar como el factor de riesgo está presente en el ser humano sin importar las características físicas, sexo o edad, las condiciones climáticas que atacan estas zonas fortalecen la expansión de la enfermedad y su contagio en mayores tasas con el pasar de los años (Nussbaum et al., 2010).

La Leishmaniasis visceral (LV) es una enfermedad sistémica grave que si no es diagnosticada y tratada es fatal. En las Américas, la LV es endémica en 12 países, con un reporte de 59.769 nuevos casos en el periodo del 2001-2017, resultando en un promedio de 3.516 casos por año. Cerca de 96% (57.582) de los casos fueron reportados por Brasil. Sin embargo, países suramericanos como Argentina, Colombia, Paraguay y Venezuela (Van Assche et al., 2011).

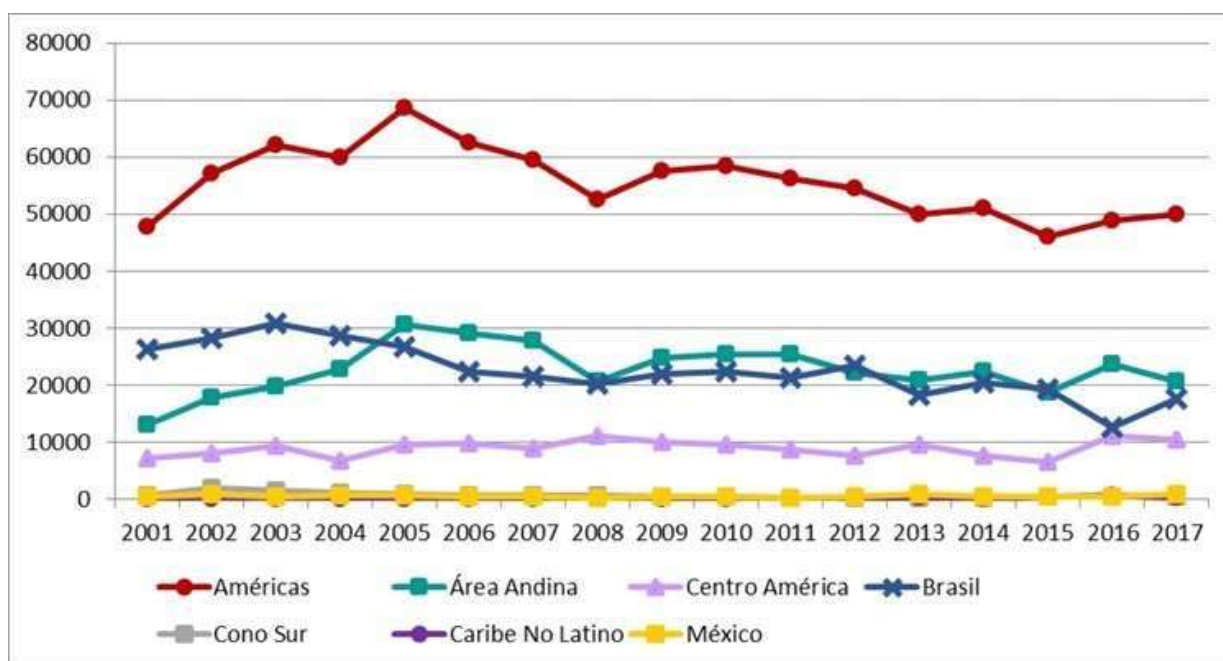


**Figura 1. Casos de leishmaniasis visceral, en los países con el mayor número de casos, Américas, 2001-2017. Fuente:** (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Tomando en cuenta la información de la Figura 1, se observa que, en países como Brasil y las Américas (zonas conformadas por América Central), la incidencia de casos ha ido en aumento por las condiciones climáticas, condiciones insalubres en ciertas áreas que representan la expansión geográfica de la enfermedad. Por su parte en países como Argentina, Colombia y Paraguay habido un cese de casos de Leishmaniasis visceral, mientras en Venezuela los casos por cierto número de habitantes, un 22% es el aumento que se ha ido expandiendo por todo este territorio y centrándose en las zonas marginales y poco accesibles(Bilsland et al., 2011).

La leishmaniasis cutánea es endémica en más de 70 países del mundo. Aparece principalmente en trópicos, regiones subtropicales y cuenca mediterránea. Más del 90% de los casos aparecen en Arabia Saudí, Irán, Afganistán, Brasil y Perú. Se estima que anualmente se producen 1-1,5 millones de casos, principalmente en personas que viven en áreas endémicas(Misra et al., 2010).

En las Américas, las leishmaniasis están presentes en 18 países y la forma clínica más común es la leishmaniasis cutánea (LC), mientras la leishmaniasis visceral (LV) es la más severa y casi siempre fatal, si no se trata. Además, la leishmaniasis cutánea difusa y mucosa/mucocutánea (LMC) es de evolución crónica pudiendo causar deformidades y secuelas y un total de 940.396 nuevos casos de la leishmaniasis cutánea (LC) y mucosa (LM) fueron reportados por 17 de los 18 países endémicos, en el período de 2001-2017, con un promedio anual de 55.317 casos. La serie histórica de 17 años muestra que en el 2015 se registró el menor número de casos nuevos (46.074) en la región, dado principalmente por la reducción de 45%, 42% y 35% de los casos en Costa Rica, Panamá y Colombia, respectivamente. Sin embargo, a partir del 2016 se observa el incremento de casos en la región, a pesar de Brasil presentar en ese año una reducción de 35% (Majumder et al., 2023) .



**Figura 2. Número de casos de leishmaniasis cutánea y mucosa en la región, subregiones y en países seleccionados de las Américas, 2001-2017 Fuente: (Organización Mundial de la Salud, 2019).**

Observando la Figura 1, justamente los casos se intensifican en las áreas tropicales, como en las Américas, donde se tiene la mayor relevancia de casos y afecciones de este parásito, mientras que, en las zonas del Cono sur, Centro América y México el contagio se mantiene controlado por debajo de los 10.000 casos en el tiempo.

En el 2017, en nuestro país se notificaron 1.002 casos de Leishmaniasis cutánea, de los cuales 28 se produjeron en los últimos meses de ese año en las provincias de Pichincha y Santo Domingo de los Tsáchilas, según datos de la Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública. Mientras que durante el año 2019 fueron reportados 1108 casos: 1086 son de tipo cutáneo y 21 mucocutáneo. Mientras que en el primer trimestre del 2020 se han notificado 172 casos: 161 son de tipo cutáneo y 11 de tipo mucocutáneo(MSP, 2024).

### **2.2.1.2 Ciclo vital y patogénesis**

El parásito presenta dos formas: amastigote (forma redondeada que parasita el sistema mononuclear fagocítico de los mamíferos) y promastigote (forma flagelada que aparece en el vector). Cuando el mosquito pica a un huésped infectado, ingiere células parasitadas por amastigotes. En el intestino del vector, los amastigotes pasan a promastigotes, se multiplican y migran a la zona bucal. Si el mosquito pica a un ser humano, le inocula promastigotes que entran en las células del sistema mononuclear fagocítico y se convierten en amastigotes. Los amastigotes(parásitos intracelulares obligados) son los que producen las manifestaciones clínicas de la enfermedad en humanos(Alonso et al., 2023).

### **Respuesta del organismo a *Leishmania***

En las distintas etapas del ciclo de vida manifiestan diferentes sensibilidades a las especies reactivas de oxígeno (ROS) provocando diferentes respuestas oxidativas de los macrófagos. Después del reconocimiento de *Leishmania* spp., los macrófagos se activan y se convierten en “células efectoras” que logran fagocitar y destruir al huésped no deseado. Varios procesos celulares comienzan después de la activación de los macrófagos, incluida la producción de enzimas de degradación fagolisosomal como son las proteasas, nucleasas, fosfatasas, lipasas y estererasas, así como generación de estallido oxidativo y producción de óxido nítrico(Van Assche et al., 2011)

Aunque las especies de *Leishmania* son susceptibles in vitro al radical superóxido exógeno, óxido nítrico, peróxido de hidrógeno y peroxinitrito, pueden sobrevivir al estallido oxidativo endógeno durante la fagocitosis y la producción elevada de óxido nítrico en los macrófagos. Entonces el parásito adopta diferentes mecanismos de defensa para hacer frente al estrés oxidativo: la membrana de lipofosfoglicano disminuye la producción de radicales

superóxido al inhibir el ensamblaje de la NADPH oxidasa y el parásito asimismo se protege expresando proteínas y enzimas antioxidantes, algunas de estas pueden ser objetivos farmacológicos potenciales porque no se expresan en mamíferos. En estos procesos está la clave del mecanismo de acción de los fármacos antileishmania y el porqué de su creciente resistencia por parte de *Leishmania* (Van Assche et al., 2011).

### **2.2.1.3 Especies patógenas**

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. El período de incubación va de una semana a varios meses. Dependiendo de la infección que se porte, existen diversos tipos de síntomas, en su mayoría son imperceptibles, pero con el pasar del tiempo pueden complicar la salud y ser el foco de infección y expansión del parásito. Hay tres formas principales de presentación clínica, las cuales son: Leishmaniasis cutánea, la cual tiene tres presentaciones: localizada, difusa, postkala-azar. Leishmaniasis mucocutánea. Leishmaniasis visceral, también llamada kala-azar. El rango de manifestaciones clínicas puede atribuirse a la variabilidad en la virulencia del parásito y a la respuesta inmune del huésped (Gorman et al., 2011)

#### **Leishmaniasis cutánea**

La lesión comienza como una pequeña zona de eritema en el lugar de la picadura que evoluciona a pápula y aumenta de tamaño. Posteriormente, puede ulcerarse en el centro y presentar un borde sobreelevado, bien definido e hiperpigmentado. Las úlceras pueden ser secas o exudativas. En otras ocasiones la lesión no se ulcera, pero puede desarrollar hiperqueratosis o evolucionar a una forma nodular, la mayoría de las veces se ven afectadas las zonas expuestas, no hay clínica sistémica ni dolor local. Pueden aparecer adenopatías regionales (Gorman et al., 2011).

#### **Leishmaniasis cutánea localizada**

La leishmaniasis cutánea debe considerarse como un diagnóstico diferencial en pacientes con antecedentes de vida en áreas endémicas o antecedentes de viaje a una región endémica, de uno a seis meses antes de que aparezca la lesión, el periodo de incubación es de días, semanas o hasta meses. En el sitio de inoculación del parásito se forma una pápula, que



típicamente progresa a una placa o nódulo con tendencia a la ulceración (Loiseau et al., 2011)

### **Leishmaniasis cutánea difusa**

Es un síndrome poco frecuente que ocurre principalmente en el contexto de la infección, generalmente, tienen un defecto en la respuesta inmune mediada por células, y son anérgicos para el antígeno de *Leishmania* (Gowri et al., 2012).

### **Leishmaniasis cutánea post-kala-azar**

Por lo general, se da en un lapso de seis meses a uno o más años después del tratamiento, pero puede ocurrir hasta 20 años después. No obstante, en los pacientes infectados por VIH, las lesiones cutáneas pueden coincidir e incluso preceder a la leishmaniasis visceral (Marra et al., 2012).

### **Leishmaniasis mucocutánea**

La afectación mucosa puede coexistir con la afectación cutánea o aparecer tras la resolución de esta, incluso años después. La vía de diseminación puede ser hemática o linfática. Las mucosas más frecuentemente afectadas son la nasal y la oral, aunque las lesiones pueden extenderse hasta la orofaringe y la laringe, con posible afectación del cartílago y las cuerdas vocales (Madusanka et al., 2024).

### **Leishmaniasis visceral**

Es el resultado de la diseminación de macrófagos infectados a través del sistema reticuloendotelial, con afectación de la médula ósea, el bazo y el hígado. El inicio de la leishmaniasis visceral puede ser agudo o insidioso, y el período de incubación es de entre dos semanas y ocho meses. Sin tratamiento, la enfermedad suele ser mortal dentro de los dos años siguientes, como resultado de una infección bacteriana secundaria o anemia grave. Sin embargo, las personas que están infectadas solo pueden desarrollar síntomas años más tarde, cuando se vuelven inmunodeprimidas. Los hallazgos sistémicos más comunes son anorexia, emaciación, tos, palidez, sudores nocturnos, organomegalia, linfadenopatía y fiebre, que pueden ser intermitentes o continuos. También puede presentarse con manifestaciones cutáneas, que pueden ser específicas, como pápulas, nódulos o úlceras; o inespecíficas, como

púrpura o hiperpigmentación(Hazra et al., 2024).

#### **2.2.1.4 Prevalencia de la Leishmaniasis**

La leishmaniasis cutánea prevalece en la mayoría de los países de Latinoamérica de forma considerable, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) indica que la enfermedad es endémica en 14 países: Argentina, Brasil, Bolivia, Colombia, Costa Rica, El Salvador, Ecuador, Guatemala, Guyana, Honduras, Nicaragua, Panamá, Paraguay y Perú. Entre los factores de riesgo de la enfermedad, está la económica de las personas, el lugar en donde habitan, si estos están en condiciones o no, si deben trabajar largas horas en lugares montañosos o de sembríos o si a lo que se dedican es a la crianza de animales. Está considerado que los países de Latinoamérica se caracterizan por tener grandes áreas verdes y montañosas, es decir con mucha vegetación en donde trabajan muchas personas que son de escasos recursos y que viven con sus familias cerca de esas áreas, en viviendas que probablemente no están en las condiciones para ser habitadas, porque no cuentan con una buena cubierta o no tienen un lugar cómodo y protegido de cualquier ingreso de insectos, sin embargo, es la necesidad que los hace mantenerse en dichos lugares. Por lo general estos lugares no cuentan con alcantarillado, cada vivienda tiene letrinas las cuales son propensas a criadero de insectos infecciosos (Majumder et al., 2023)

El cambio climático que se presenta en muchos países de Latinoamérica de forma contante es un factor de riesgo, puesto a que en tiempos de invierno se suele crear grandes surcos de charcos en donde es probable que se genere la enfermedad. Un factor de riesgo por el cual también se genera la enfermedad es el movimiento de la población que se genera de forma constante en países de Latinoamérica, pues, es probable que si una persona migra de un país en donde la leishmaniasis es endémica, hacia otro país, puede causar que la enfermedad se propague de forma considerable(Solana et al., 2024).

La prevalencia de las enfermedades causadas por el parásito leishmaniasis sucede debido a variables muchas de ellas externas que convierten su interacción en un factor de riesgo para las personas, esto sucede debido a los tratamientos no efectivos que siguen aplicando hoy en día en muchas de estas zonas en países en vía de desarrollo donde se tiene la mayor concentración de infección y expansión de estas afecciones, la nulidad de los síntomas, confusión de enfermedades con síntomas similares y descuido de las personas

provoca la prevalencia en estas zonas, focos de infección en animales como roedores, y huéspedes como son los humanos hacen de esto un ciclo interminable que sigue afectando a las siguientes generaciones y su calidad de vida(Chandra et al., 2010).

#### **2.2.1.5 Necesidad de nuevos tratamientos**

Las respuestas a los tratamientos difieren según la especie de *Leishmania* y su presentación clínica, y también de región a región. Por lo tanto, los nuevos regímenes de tratamiento pueden no ser los mismos en Asia, África o América Latina. Sin embargo, el objetivo es el mismo para todas las regiones: tratamientos seguros, accesibles y más fáciles de manejar al nivel primario de los servicios de salud para acercar a los pacientes a diagnósticos rápidos y tratamientos efectivos(Manzano et al., 2011).

Los tratamientos actuales en contra de la leishmaniasis tienen muy baja efectividad, esto se debe a la resistencia inmunológica que ha desarrollado el parásito y es capaz de resistir encapsulado en las células humanas. Además, los tratamientos orales han demostrado resistencia en muchas de las zonas endémicas por lo que al aumentar la dosis se ha concluido que puede afectar de manera crítica la salud de los pacientes provocando arritmias en algunos casos(Loiseau et al., 2011).

Los neutrófilos son las primeras células sanguíneas en acudir al lugar de la lesión. *Leishmania* ha conseguido sobrevivir en su interior. Estas células fagocitarias emplean como medida de ataque el estallido respiratorio o explosión oxidativa, un mecanismo dependiente de oxígeno del que *Leishmania* ha conseguido protegerse. Este parásito ha evolucionado con el tiempo para conseguir su supervivencia tanto en el vector como en el hospedador, desarrollando diferentes estrategias para evadir al sistema inmune(Wong et al., 2009).

#### **2.2.1.6 Biología de la Leishmaniasis**

##### **Morfología**

El ciclo de vida de la *Leishmania* es digenético, alternando así entre dos formas o estadios de desarrollo: el amastigote y el promastigote. Amastigote: de forma esférica u ovalada, con un flagelo muy corto que no sobresale de la bolsa flagelar y sólo visible al microscopio, inmóvil, posee una membrana, un gran núcleo y mide de 2,5 a 3,5 micrómetros.

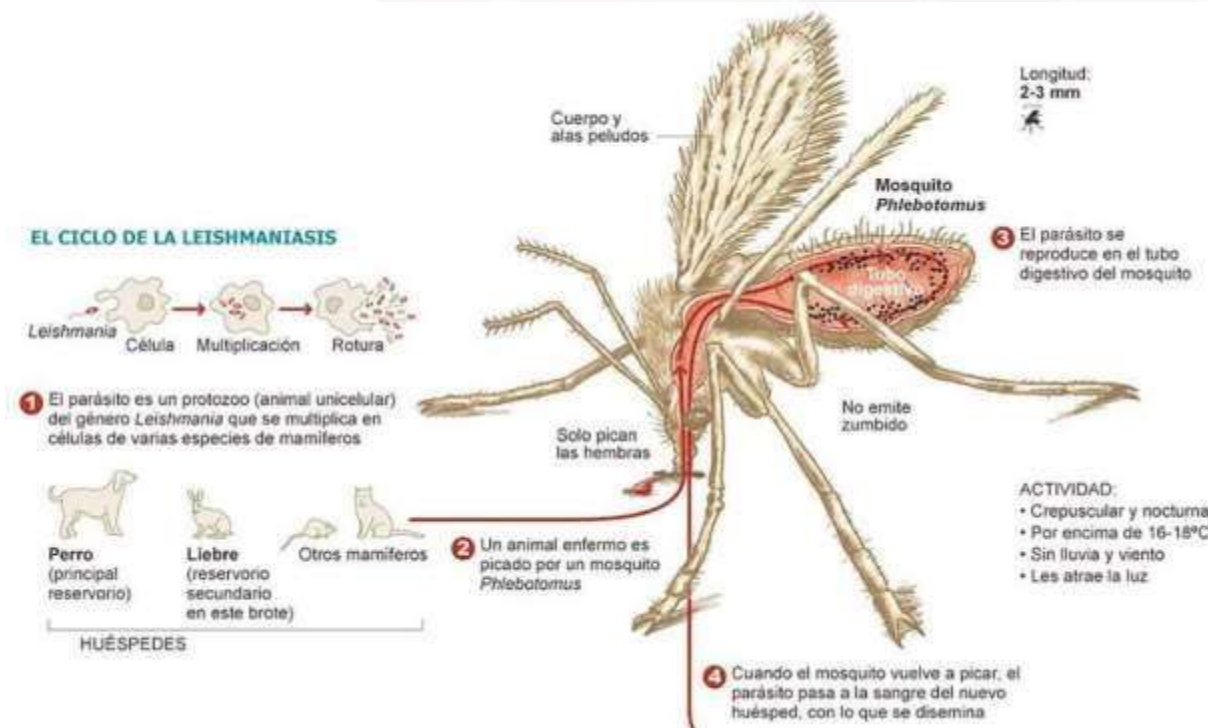
Suelen invadir macrófagos, multiplicándose en ellos, así como otros tipos de células fagocíticas mononucleares del hospedador vertebrado(Alonso et al., 2023).

Promastigotes: flagelados, con forma alargada, miden entre 18 y 20 micrómetros y poseen un núcleo en posición excéntrica. Se multiplican de forma extracelular en el intestino del vector, adoptando diferentes estadios. El primero de ellos se da de la transformación de amastigotes a promastigotes, llamándose P. procíclicos, los cuales están recubiertos por una capa de glicocálix de 7 nm de grosor. En la siguiente transformación serán P. nectomonados, pasarán después a P. lectomonados y finalmente se diferenciarán bien en P. haptomonados o bien en P. metacíclicos, los cuales están recubiertos por glicocálix de 17 nm de espesor y son la forma infectiva del parásito(Olías-Molero et al., 2023).

### **Ciclo de mecanismo de infección**

El ciclo comienza cuando el vector hembra con sus estructuras bucales corta los tejidos dérmicos de un vertebrado infectado con *Leishmania*, generando un acúmulo de sangre y succionándolo después. Esta materia infectada porta amastigotes que se liberan en el intestino del vector y se adhiere a las microvellosidades de la pared luminal. A continuación, estos amastigotes se multiplican por varias generaciones hasta convertirse en promastigotes metacíclicos, que se anclan a la hipofaringe y probóscide del vector. Tal transformación se lleva a cabo en 24-48 h desde la succión (Chandra et al., 2010).

El vector ya infectado, al picar a otro hospedador, le transmitirá los promastigotes metacíclicos. En cada picadura inocula entre 10 y 100 promastigotes. Éstos serán fagocitados por los macrófagos y por otros tipos de células fagocíticas mononucleares del huésped, siendo transformados en su interior en amastigotes. Al cabo de 36 horas aproximadamente se multiplican en las células infectadas llegando hasta 200, lo que ocasiona la ruptura del macrófago invadiendo a otros leucocitos y afectando otros tejidos, empezando de nuevo el ciclo(Manzano et al., 2011).



**Figura 3. El agente que transmite la Leishmaniasis, proceso de multiplicación**

**Fuente:** (Urmeneta Roncal, 2019).

A continuación, observado la Figura 3 la transmisión del parásito se efectúa mediante un flebótomo (insecto) que contiene en su organismo la leishmaniasis hacia el nuevo huésped enviando este hacia el torrente sanguíneo donde se multiplicará y proliferarán en el receptor, muchos de los primeros síntomas son imperceptibles hasta que alcance la maduración y propagación que puede durar entre varios días y meses, en muchos de los casos los sarpullidos o úlceras son señales de infección del parásito.

### 2.2.2 Tratamientos farmacológicos de la Leishmaniasis

En los últimos años, se ha incrementado la demanda de nuevas drogas leishmanicidas debido a la toxicidad y desarrollo de resistencia asociada a los fármacos disponibles. Actualmente, esta enfermedad ha surgido como un grave problema de coinfección en pacientes inmunosuprimidos, en particular aquellos HIV-positivos, Esta coinfección, en la mayoría de los casos, puede conllevar una exacerbación de los síntomas de la enfermedad e influir en la ineficacia de su tratamiento (Madusanka et al., 2024).

### 2.2.2.1 Compuestos antimoniales pentavalentes

Existen dos compuestos comercializados: antimonio de meglumina (Glucantime) y estibogluconato de sodio (Pentostam). Su composición química es bastante similar, no así su toxicidad y eficacia que derivan de la cantidad de antimonio que poseen. El antimonio de meglumina contiene 85mg/ml y el estibogluconato sódico 100mg/ml de antimonio, por lo que este segundo sería más efectivo. La estructura química de los antimoniales pentavalentes no se conoce con todo detalle; por ejemplo, el estibogluconato sódico clásicamente se dibuja con dos moléculas de gluconato, dos de estibogluconato y tres átomos de sodio, si bien, para su osmolaridad, el número de complejos gluconato y estibogluconato debería ser superior (Solana et al., 2024)

Los antimoniales inhiben la glucólisis y la oxidación de los ácidos grasos, e inducen la disminución de la biosíntesis energética del amastigote, aunque el mecanismo antiparasitario no se conoce en profundidad. En cuanto a su mecanismo de acción, estos fármacos actúan inhibiendo la actividad oxidativa del ácido glicólico y los ácidos grasos del parásito, resultando en la disminución de la síntesis de ATP y GTP. Este proceso parece que eventualmente conduce a la muerte del parásito *Leishmania* (Leroux et al., 2023).

#### Dosis de administración

En general, la dosis de antimonio pentavalente para todas las formas de leishmaniasis es de 20 mg/kg/día. La vía de administración de las sales antimoniales pentavalentes debe ser parenteral: intramuscular (IM) o intravenosa (IV), aplicada diariamente en una sola dosis. El medicamento sobrante NO se puede guardar para ser empleado en la dosis del día siguiente por riesgo de contaminación (Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS, 2010).

Forma Clínica	Cutánea	Mucosa	Visceral
Dosis de Antimonio pentavalente (SB5+)	20 mg/Kg/día	20 mg/Kg/día	20 mg/Kg/día
Vía de administración.	IM/IV	IM/IV	IM/IV
Frecuencia	Diaria	Diaria	Diaria
Duración del Tratamiento	20 días	28 días	28 días

#### **Figura 4. Dosis y vía de administración de las Sales Antimoniales Pentavalentes para el tratamiento de la Leishmaniasis**

**Fuente:** (Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS, 2010).

Se observa que la vía de administración más efectiva es la intramuscular que va directamente al torrente sanguíneo, y además son capaces de aceptar los volúmenes de la dosis, al aplicar vía intravenosa las concentraciones de antimonio plasmáticas mayores. La dosis es calculada de acuerdo con las características físicas del paciente, peso, talla y contextura, así se obtiene la cantidad aproximada correcta para su tratamiento efectivo contra la leishmaniasis.

#### **Resistencia a los componentes antimoniales pentavalentes**

Según la OMS en su informe de medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias, “ambas formas, antimoniato de meglumina (Glucantime) y estibogluconato de sodio (Pentostam) son ineficaces contra las formas flageladas libres in vitro.”(Majumder et al., 2023).

No es seguro que tengan un efecto selectivo contra las formas intracelulares ni que pequeñas cantidades del mismo se conviertan intracelularmente en un potente inhibidor trivalente de las enzimas glucolíticas del parásito. Estos fármacos se han utilizado en los últimos 30 años como soluciones de primera línea en las zonas endémicas, sin embargo, se ha visualizado una resistencia del parásito, además de la alta toxicidad del medicamento que puede traer consecuencias graves dependiendo de los pacientes como fallas hepáticas o renales. El fracaso del tratamiento de las leishmaniasis visceral y mucocutánea y algunas formas de leishmaniasis cutánea es un problema en algunas áreas endémicas como India, Kenia o Brasil. Puede deberse a reinfección, anomalías inmunológicas o fisiológicas del huésped o a la resistencia del parásito a los antimoniales(Moreira et al., 2011).

El elevado nivel de resistencia al antimonio observado en *Leishmania* podría deberse a la selección simultánea de pérdida en la reducción de metales, aumento de la síntesis de glutatión y tripanotona e inclusive la disminución de la absorción del fármaco o el aumento del transporte (secuestro o eflujo) de conjugados tiol-metal. El parásito puede tener otros mecanismos que le confieren resistencia al metal(Kumar et al., 2010). Las proteínas

principales que intervienen en una posible resistencia a los antimoniales pentavalentes y se encuentran sobreexpresadas son el transportador ABC, HSP-83, la proteína transamidasa GPI, la proteína rica en cisteína-leucina y la proteína ribosomal 60S L23a, la subunidad alfa 5 del proteosoma y la carboxipeptidasa. Se han identificado HSP-70, enolasa, fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa y cadena beta de tubulina. Se ha informado que la mayoría de estas proteínas son objetivos farmacológicos potenciales, excepto la proteína ribosomal 60S L23a y PCNA, de las cuales no se ha informado hasta la fecha por su posible participación en la resistencia a los medicamentos contra la LV. (Kumar et al., 2010)

### **Mecanismo de acción de los antimoniales pentavalentes**

El mecanismo de acción en las células no queda plenamente establecido, pero se conoce que está directamente relacionado con el hecho de que el compuesto puede estimular en el macrófago la producción de citoquinas como la IL12 e IFN $\gamma$ , necesarias para estimular la respuesta de células Th1, además realza la producción de productos tóxicos en el macrófago derivados del óxido nítrico, potenciando así el efecto leishmanicida. Otros estudios han demostrado que el Sb(V) también puede penetrar la membrana de los macrófagos y de los parásitos en donde interfieren en la función de las topoisomerasas, alterando de esta manera la estabilidad del ADN del parásito. Ambos son antimoniales pentavalentes Glucantime y Pentostam que se transforman en trivalentes en el interior del macrófago para poder ejercer su acción, mediante el bloqueo del metabolismo energético del parásito(Leroux et al., 2023; Majumder et al., 2023).

#### **2.2.2.2 Anfotericina B**

Antibiótico poliénico, lipofílico y anfipático, con actividad tanto leishmanicida como fungicida. Existen la forma convencional, deoxicolato de anfotericina B, y la forma liposomal. La primera es más económica que la segunda, por lo que se emplea más en países con menos recursos económicos o como primera opción dentro de este tratamiento. Se utiliza para pacientes que tengan resistencia a los antimoniales pentavalentes, y con esta se pueden atacar a la leishmaniasis cutánea y mucocutánea con una gran efectividad dependiendo las dosis administradas(Kumari et al., 2022).

Este compuesto es producido por el hongo *Streptomyces nodosus*. Una de las



propiedades más relevantes que posee es la de su estado de agregación ya que condiciona la toxicidad, la actividad y la farmacocinética del mismo. La formación de estructuras agregadas depende de la concentración del fármaco, así como del empleo de agentes surfactantes y excipientes como el desoxicolato sódico que lo favorecen (Madusanka et al., 2024).

### Dosis de administración

La Anfotericina B Liposomal es de elección por su menor toxicidad frente a la convencional con dosis: 3 mg/kg/día IV durante siete días (días 1-5, 14 y 21), hasta una dosis total de 21 mg/kg. La vía de administración de la Anfotericina B es intravenosa (IV), su aplicación se debe hacer diluyendo la dosis calculada en 500cc de DAD 5%, y posteriormente se administra la infusión de la mezcla en un lapso de 2 a 3 horas (con el fin de evitar eventos adversos severos), protegiendo de la luz el frasco y los tubos. Este tratamiento debe aplicarse exclusivamente en tercer nivel, el paciente debe estar hospitalizado y se deben hacer controles frecuentes de función hepática, renal y parámetros hematológicos (Organización

Forma clínica	Mucosa	Visceral
Dosis diaria	0.5 a 1.0mg/K/día	0.5 a 1.0mg/K/día
Vía de administración.	IV en infusión	IV en infusión
Frecuencia	Diaria	Diaria
Dosis máxima	Hasta 1.5 gr. dosis acumulativa	Hasta 1.5 gr. dosis acumulativa
Duración del tratamiento	20-40 días según respuesta clínica	20-40 días según respuesta clínica

Panamericana de la Salud OPS/OMS, 2010).

**Figura 5. Dosis y vía de administración de la Anfotericina B en la leishmaniasis mucosa y visceral Fuente:** (Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS, 2010).

Al tener una efectividad más baja los días de aplicación aumenten de 20 a 40 días, y las contraindicaciones en personas embarazadas y con alguna patología propia del paciente, este medicamento se utiliza como opción a los pacientes que tienen resistencia a los antimoniato pentavalentes. A diferencia de los antimoniales, el efecto antiparasitario de la anfotericina B es independiente de la respuesta inmune del individuo, logrando efectividades

superiores al 97% en pacientes con inmunodeficiencia. El problema principal de aplicar este medicamento es la toxicidad que puede causar en el paciente, por lo que se ha optado por formar compuestos lipídicos mediante las cuales se han podido reducir los efectos adversos (Madusanka et al., 2024; Tagliazucchi et al., 2023).

### **Resistencia a la Anfotericina B**

La resistencia a anfotericina B es poco frecuente, aunque se han detectado cepas de levaduras y de hongos filamentosos con mecanismos de resistencia. Estos mecanismos son poco conocidos, aunque la mayor parte de ellos están relacionados con un descenso en la cantidad de ergosterol de la membrana o en un aumento de los fosfolípidos, lo que reduce la interacción del fármaco con los esteroides. Estas alteraciones se han asociado con mutaciones de los genes *ERG2* ó *ERG3*, que codifican enzimas que participan en la vía de síntesis del ergosterol. En los últimos años, se han propuesto, además, otros mecanismos de resistencia a la anfotericina B relacionados con el efecto oxidativo que presenta en el interior celular. Por ejemplo, *A. terreus* y otros hongos filamentosos resistentes a anfotericina B, aumentan la actividad de la enzima catalasa, lo que podría colaborar a reducir el daño oxidativo originado por este fármaco (Majumder et al., 2023).

### **Mecanismos de acción de la Anfotericina B**

Su mecanismo de acción se basa en la unión al ergosterol de la membrana celular, aumentando su permeabilidad, lo que ocasiona la pérdida de los componentes intracelulares. Además, es capaz de generar estrés oxidativo y posee acción proinflamatoria. A pesar de estar fuertemente ligada a lipoproteínas, penetra en las cavidades serosas y atraviesa la barrera placentaria. Se elimina por la orina sin experimentar transformación alguna durante varias semanas (Moreira et al., 2011).

En la presentación liposomal, los liposomas unilamelares están formados por lecitina de soja hidrogenada, colesterol, diestearoilfosfatidil glicerol y anfotericina B en una proporción molar 2:1:0,8:0,4 y tienen un tamaño inferior a 100 nm. Esta formulación, por su tamaño y naturaleza lipídica, permite una mejor penetración de la molécula activa dentro del macrófago (donde residen los amastigotes) (Kumari et al., 2022).

Otro mecanismo de acción de la anfotericina B puede ser la generación de metabolitos

oxidativos funcionales que producen estimulación de los fagocitos in vitro. Luego de una infusión intravenosa de anfotericina B liposomal la droga es liberada de su transportador, se distribuye predominantemente con lipoproteína y es tomada preferiblemente por el sistema fagocítico mononuclear. La anfotericina B liposomal tiene una tasa de curación del 97% para leishmaniasis visceral sin resistencia reportada, sin embargo, su uso está limitado por la nefrotoxicidad que resulta en falla renal (Vélez L & Carrillo C, 2013).

### **2.2.2.3 Azoles**

Se han explorado otros medicamentos, con un uso menos frecuente como los azoles, entre estos los más estudiados son itraconazol, ketoconazol, metronidazol y fluconazol. Este grupo presenta como ventaja la posibilidad de administración oral y disminución de efectos adversos al ser menos tóxicos que los antimoniales pentavalentes, dado que en éstos últimos se han reportado efectos adversos en un 65% de pacientes y toxicidad en hígado, riñón, páncreas y corazón (Cardona-Arias, 2016).

Los azoles orales (fluconazol, itraconazol) son una alternativa en lesiones complejas o con potencial de afectación mucosa. Se toleran muy bien pero sólo son efectivos frente a algunas especies (Moreira et al., 2011).

### **Dosis de administración**

El uso de imidazoles orales con acción anti-leishmania, entre ellos el itraconazol, reportan una tasa de curación de 44 a 88%. El itraconazol es más aceptado por los pacientes y tiene menos efectos secundarios. Sin embargo, la duración del tratamiento es relativamente larga, y la eficacia está vinculada a la duración del tratamiento (por lo general se necesitan más de seis semanas de tratamiento para evaluar clínicamente la eficacia del fármaco) (A. K. Gupta et al., 2022; Potvin et al., 2023).

### **Resistencia a los azoles**

Un fenómeno emergente que plantea desafíos significativos en la gestión de esta enfermedad. Los azoles, como el ketoconazol, itraconazol y fluconazol, han sido utilizados para tratar la leishmaniasis, aunque no son de primera línea. La resistencia a estos fármacos puede complicar aún más el tratamiento, especialmente en áreas donde la resistencia a otros

medicamentos ya es alta(Horácio et al., 2021; Souza Silva et al., 2021).

El mecanismo de resistencia de estos fármacos puede darse porque los transportadores de eflujo, como las proteínas P-glicoproteína (Pgp) y los transportadores ABC (ATP-binding cassette), son capaces de expulsar los azoles afuera de las células del parásito, lo que reduce la concentración intracelular del fármaco , otro mecanismo es que los azoles al inhibir la enzima 14 $\alpha$ -desmetilasa (CYP51), que es crucial en la biosíntesis del ergosterol, un componente esencial de la membrana celular del parásito pero por mutaciones en este gen que codifica para CYP51 se puede reducir la afinidad del fármaco por la enzima, disminuyendo su efectividad. *Leishmania* puede alterar su vía de biosíntesis de ergosterol para reducir la dependencia de la enzima 14 $\alpha$ -desmetilasa, el objetivo de los azoles, por lo que estas alteraciones pueden incluir la utilización de vías alternativas o la modificación de otros pasos en la biosíntesis de esteroides, por último, los azoles al inducir estrés oxidativo en las células del parásito. *Leishmania* pero este puede aumentar la producción de antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa para contrarrestar este efecto, contribuyendo a la resistencia(Betancourt-Conde et al., 2021; Cardona-Arias, 2016).

### **Mecanismos de acción**

El itraconazol es un agente antifúngico del grupo triazol que actúa inhibiendo el esteroide 14- $\alpha$  desmetilasa, enzima perteneciente a un complejo enzimático que depende del citocromo microsomal p450. Afecta la biosíntesis de ergosterol para la membrana citoplasmática y conduce a una acumulación de 14- $\alpha$ metilesteroides(El-Dirany et al., 2022; Mazire & Roy, 2023).

Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de ergosterol e impidiendo el paso de desmetilación del lanosterol a ergosterol en el carbono. El enzima blanco es la lanosterol-14-alfa-desmetilasa, la cual es una de las especies del citocromo p450, que se encuentra localizada en el retículo endoplasmático. El resultado es la acumulación de esteroides 14  $\alpha$ -metil dentro de la célula por la pérdida de esteroides normales, lo que deriva en el efecto antimicrobiano, principalmente hongos, y en este caso *Leishmania*, que también posee un alto contenido de ergosterol(Ibarra-Meneses et al., 2022; Imran et al., 2022).

Teorizan que la membrana citoplasmática del parásito puede estar compuesta en parte

por ergosterol y otros lípidos relacionados que se ven afectados por el itraconazol, lo que lleva a una alteración letal sobre el microorganismo (Brindha et al., 2021; Devsani et al., 2023).

#### **2.2.2.4 Pentamidina**

Se asocia frecuentemente con efectos secundarios (náuseas, anorexia, mareo, prurito, hipotensión, necrosis en el lugar de punción, alteraciones hematológicas y electrolíticas), principalmente cuando se administran dosis elevadas. Por este motivo se reserva para casos refractarios o cuando no hay otros tratamientos disponibles. Al igual que ocurre con los antimoniales, están aumentando los casos resistentes (Moreira et al., 2011; Sousa et al., 2023).

Es un fármaco de segunda línea que se ha utilizado sobre todo en el Nuevo Mundo, en dosis de 2-3 mg/kg en días alternos, de 4 a 7 inyecciones de tratamiento total. Entre los efectos secundarios comunes están el dolor en el lugar de la inyección, cefaleas, mialgias y náuseas. La falta de estudios controlados y comparativos mantienen a este medicamento como una opción secundaria (Kour et al., 2023; Majumder et al., 2023; Raj et al., 2022).

#### **Mecanismos de acción pentamidina**

Es un antimicrobiano con buena capacidad leishmanicida. Se ha usado como tratamiento de segunda línea de LV en aquellos pacientes resistentes a antimoniales, aunque su elevada toxicidad y la aparición de resistencias lo están colocando en segundo plano, usándose en la actualidad principalmente como tratamiento combinado (Eslami et al., 2021; Wong et al., 2009).

La pentamidina no penetra en el líquido cefalorraquídeo. Sólo una pequeña fracción se elimina por la orina sin sufrir ninguna modificación. En embarazadas en principio está contraindicado porque provoca el aborto, sin embargo, en los casos de *L. visceral* debido a su mortalidad, su uso está permitido prevaleciendo la vida materna a la del feto (Kumar et al., 2022; Wong et al., 2009).

La pentamidina logra inhibir varios procesos celulares diferentes. En *L. donovani*, se encontró que es un inhibidor competitivo del transporte de arginina y un inhibidor no competitivo del transporte de putrescina y espermidina en *Leishmania infantum*, *Leishmania*

*mexicana* y *L.donovani*. La pentamidina catiónica también puede unirse preferentemente al ADN del cinetoplasto e interferir con la replicación y la transcripción a nivel mitocondrial. Además puede atacar las mitocondrias en *Leishmania* porque induce cambios estructurales en las mitocondrias al afectar el potencial de membrana mitocondrial de *L. donovani* (Wong et al., 2009).

### **Resistencia a la pentamidina**

Estudios realizados con *L.mexicana* y *L. donovani* donde se encontró que se acumuló menos pentamidina que sus homólogos de tipo salvaje. La menor absorción de pentamidina puede ser por una disminución del potencial de membrana mitocondrial. La resistencia a la pentamidina en *L. mexicana* se asoció con la exclusión de pentamidina de la mitocondria. Asimismo se ha usado un enfoque de complementación funcional para identificar una proteína 1 de resistencia a la pentamidina (PRP1) que pertenece a un miembro de la superfamilia de transportadores del casete de unión a ATP (ABC) en *L. importante*. PRP1 se ha limitado recientemente en un compartimento intracelular. En *Leishmania enriettii*, se ha demostrado que LeMDR1, un transportador ABC intracelular localizado en orgánulos internos y conectado a las mitocondrias en *L.enriettii*, se asoció con la susceptibilidad a la pentamidina. Por lo que se planteó que LeMDR1 participa en el secuestro de pentamidina en las mitocondrias, explicando así por qué el número de copias del gen *LeMDR1* está inversamente relacionado con la resistencia a la pentamidina (Wong et al., 2009).

#### **2.2.2.5 Aminoglucósidos**

Varios aminoglucósidos presentan actividad in vitro frente a *Leishmania sp.*, pero con eficacia clínica sólo la paromomicina o aminosidina. La acción antileishmania de la paromomicina se debe a la capacidad de alterar el RNA mensajero del protozoo. Este fármaco no se absorbe por vía oral, por lo que debe administrarse por vía parenteral; se excreta por el riñón sin metabolizar e induce nefrotoxicidad y ototoxicidad, al igual que otros aminoglucósidos (do Carmo Maquiaveli et al., 2023; Y. Gupta et al., 2022).

La eficacia de la paromomicina parenteral sola en la leishmaniasis cutánea es menor que la de los antimoniales. La combinación de paromomicina (14 mg/kg/día) con estibogluconato sódico (100 mg/kg/día) fue eficaz en un pequeño número de pacientes con

leishmaniasis cutánea difusa causada por *L. aethiopica*. La aplicación de paromomicina al 15% más clorhidrato de metilbencetonio al 5% y 12% durante 10-20 días en lesiones cutáneas causadas por *L. major* en Israel y de paromomicina en urea al 10% durante 15 días en la leishmaniasis cutánea en Túnez han presentado una tasa de respuestas completas cercana al 75%. En Colombia, la combinación de paromomicina al 5% tópica durante 10 días (2 veces/día) con antimoniales (20 mg/kg/día) permitió la curación del 90% de los casos de leishmaniasis cutánea tratados (S. Ghosh et al., 2022; Potvin et al., 2023).

### **Resistencia a los Aminoglucósidos**

Los resultados actuales apuntan a que los parásitos *Leishmania* existentes a SbIII, MF o AMB en el campo podrían ser más propensos a adquirir resistencia a múltiples fármacos para estos antileishmaniales, conservando al mismo tiempo la sensibilidad a PARO, esto está amparado por la observación de que los aislados de campo resistentes a SbIII eran menos propensos a sufrir apoptosis después de la exposición a SbIII, MF o AMB. Un estudio reciente además indicó la posible resistencia cruzada de aislamientos de campo de *L. donovani* a SbIII, MF y AMB en áreas endémicas. La combinación de fármacos es hoy una estrategia significativa en la lucha contra las enfermedades infecciosas y últimamente se ha demostrado que es eficaz en *Leishmania* (S. Ghosh et al., 2022; Kour et al., 2023; Moreira et al., 2011).

Existen al menos dos mecanismos efectores para los fármacos anti-*Leishmania*. La resistencia va acompañada de tolerancia a la apoptosis inducida por fármacos, no sólo contra el fármaco selectivo sino también contra fármacos que comparten un modo similar de matar. Esta tolerancia cruzada conduce a una aparición facilitada de resistencia cruzada contra otras drogas que tienen objetivos celulares diferentes, pero con un mecanismo de acción similar. (Moreira et al., 2011)

#### **2.2.2.6 Miltefosina MIL, ML**

La miltefosina (hexadecilfosfocolina) (MIL) es un fármaco antileishmanial más reciente comercializado, es de los pocos medicamentos orales para las leishmaniasis, con una eficacia comparable a la de los antimoniales. Se ha desarrollado originalmente como un medicamento contra el cáncer y, además de su actividad antiprotozoaria, se han informado

actividades antibacterianas y antifúngicas de MIL. De manera general, se tolera bien, pero se han descrito trastornos gastrointestinales y la OMS lo considera un fármaco antileishmanial de primera línea en aquellas áreas donde hay resistencia al antimonial pentavalente, como es al norte de la India o Nepal. La farmacología de MIL no se ha descrito completamente, aunque se ha descubierto que su eficacia está fuertemente correlacionada con los niveles de MIL alcanzados en plasma y órganos diana. Los fracasos clínicos informados de MIL en el tratamiento de la LV y su escasa eficacia en medicina pediátrica podrían deberse a una baja exposición al fármaco por una dosis inadecuada o una absorción intestinal reducida (Ibarra-Meneses et al., 2022; Olías-Molero et al., 2023).

### **Dosis de administración**

De forma general se debe administrar durante 28 días por vía oral con comidas, en niños de 30-44 kg: 50 mg dos veces al día Niños  $\geq 45$  kg: 50 mg tres veces al día Niños  $\geq 3$  años y  $> 9$  kg: 1,5-2,5 mg/kg/día cada 8-12 horas (dosis máxima 150 mg/día) (E: offlabel). No hay datos de seguridad en menores de 9 kg (Lari et al., 2019).

### **Mecanismo de acción Miltefosina**

Su acción leishmanicida se debe a la interacción de MF con el metabolismo de los lípidos, además de la biosíntesis del ancla de glicosilfosfatidilinositol (GPI) y la transducción de señales en *Leishmania*, dentro de las especies de este parásito, *L. donovani* fue la más sensible, seguidas de *L. infantum*, *L. tropica*, *L. panamensis*, *L. mexicana*, *L. panamensis* Y *L. major*, sucesivamente. El mecanismo de acción no ha descrito exactamente, pero, como análogo de la fosfocolina (hexadecilfosfocolina), parece tener su acción en el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana celular del parásito. (Olías-Molero et al., 2023).

### **Resistencia a la Miltefosina**

Se ha informado de una disminución de la fluidez de la membrana en varios parásitos *Leishmania* resistentes a fármacos antileishmania como la miltefosina, anfotericina B y antimonio, algunos autores describieron los cambios de ácidos grasos en cepas de *L.*



*donovani* resistentes a miltefosina, observaron una disminución significativa en las cadenas de alquilo insaturadas en los fosfolípidos de parásitos resistentes a la miltefosina, como las cadenas de ácido oleico, ácido araquidónico y ácido alfa-linolénico, que podría resultar de una reducción de las actividades de desaturación es por esto que la menor insaturación de los fosfolípidos en parásitos resistentes a miltefosina reduciría la fluidez de la membrana y afectaría la afinidad de la miltefosina (Leroux et al., 2023).

#### 2.2.2.6 Resistencia en terapias alternativas

##### Tafenoquina

La tafenoquina (TFQ), una 8-aminoquinolina usada para tratar y prevenir las infecciones por *Plasmodium*, podría representar una terapia alternativa para la leishmaniasis porque ha mostrado una actividad leishmanicida significativa tanto *in vitro* como *in vivo*, donde se dirige a las mitocondrias de *Leishmania* y activa un proceso final análoga a la apoptosis. Pero no poner en peligro la vida útil de este potencial fármaco antileishmania, es trascendental determinar la posibilidad de que *Leishmania* desarrolle resistencia a TFQ y los mecanismos de resistencia inducida. Para esto se realizaron estudios donde se seleccionó una línea de promastigotes principales de *Leishmania* (R4) resistente a TFQ. Esta resistencia, que es inestable en un medio libre de fármacos, se mantuvo en formas de amastigotes intramacrófagos y se encontró que los promastigotes R4 tenían resistencia cruzada a otras 8-aminoquinolinas. Se observó una disminución de la absorción de TFQ, que seguramente está asociada con una alcalinización del pH intracelular en lugar de una salida de fármaco, tanto para la línea R4 como para la línea revertiente. TFQ provoca una disminución en la síntesis de ATP en todas las líneas de *Leishmania* por lo que el aumento de la síntesis de ATP glucolítico es el principal mecanismo subyacente a la resistencia a TFQ en *Leishmania* (Manzano et al., 2011)

##### Sitamaquina

La sitamaquina es una 8-aminoquinolina en perfeccionamiento para el tratamiento de la leishmaniasis visceral por vía oral, no observándose actividad en los modelos experimentales de leishmaniasis cutánea. Datos recientes explican cómo se acumula la sitamaquina en los parásitos *Leishmania*; pero, sus objetivos moleculares todavía no se han

identificado. Una ventaja de la sitamaquina es su corta vida media de eliminación, lo que impide la rápida aparición de resistencias. Se desconoce la acción antileishmania de sus metabolitos. La selección de un clon de *L. donovani* resistente a la sitamaquina in vitro y los ensayos clínicos de fase II que señalan algunos efectos adversos como la nefrotoxicidad y metahemoglobinemia se consideran para una decisión de desarrollo posterior.(Loiseau et al., 2011).

### **2.2.3 Revisión bibliométrica**

De manera puntual, el análisis bibliométrico concreta los valores cuantificables en la producción y en el consumo de la información científica, lo que permite comparar autores, países, revistas e instituciones del campo, mostrando la colaboración científica existente (Elizabeth & Soraya, 2021).

De acuerdo a Elizabeth & Soraya (2021) permite cuantificar la información y estudios que se realicen mediante el recuento de las citas de las publicaciones.

La bibliometría facilita el cúmulo de datos y con ello conocer la tendencia general de la producción científica en cierta aplicación del conocimiento, Esen, Bellibas y Gumus (2018) advierten que la técnica no examina el contenido de los artículos de interés. Sin embargo, brinda una idea clara de la cantidad y calidad de las investigaciones que se han generado en algún ámbito disciplinar y/o temático, pues su base estriba en detallar los comportamientos estadísticamente regulares de los elementos vinculados a la productividad científica en un periodo determinado (Ardanuy Baró, 2012).

Mediante la tecnología y los datos que se encuentran en ella se pueden desarrollar las investigaciones o aplicaciones en un estudio, teniendo como resultado un análisis general de la productividad del estudio realizado.

#### **2.2.3.1 Revisiones sistemáticas**

Las revisiones sistemáticas (RS) cumplen numerosos roles considerados esenciales. Pueden proporcionar una síntesis del estado del conocimiento en un campo, a partir del cual se pueden identificar las futuras prioridades de investigación, abordar preguntas que de otro modo no podrían ser respondidas por estudio individuales, identificar problemas en la

investigación primaria que deberían rectificarse en estudios futuros y generar o evaluar teorías sobre cómo o por qué ocurren los fenómenos (Ciapponi, 2021).

### 2.2.3.2 Bibliometría

La bibliometría es la aplicación del análisis cuantitativo y estadístico de las publicaciones como artículos de revistas, a partir de información cuantitativa, organizados en las bases o repositorios científicos, por medio de la evaluación cuantitativa de los datos por cada publicación, para evaluar el crecimiento, la madurez, los autores principales, los mapas conceptuales e intelectuales y las tendencias de una comunidad científica. La bibliometría también se utiliza en la evaluación del desempeño de la investigación, especialmente en los laboratorios universitarios y gubernamentales, también por los encargados de formular políticas, los directores y administradores de investigación, los especialistas en información, bibliotecarios, y los propios académicos (Granados León, 2020).

**Tabla 2: Tipos de indicadores bibliométricos**

<b>Tipo de Indicador</b>	<b>Descripción</b>	<b>Ejemplos</b>
Indicadores de Producción	Miden la cantidad de documentos científicos producidos por un autor, institución, país, etc.	Número de publicaciones, número de patentes
Indicadores de Citas	Evalúan el impacto de los trabajos científicos basándose en la cantidad de citas que reciben.	Conteo de citas, índice h, índice g
Indicadores de Colaboración	Miden la colaboración entre autores, instituciones, o países en la producción científica.	Coautoría, redes de colaboración
Indicadores de Impacto	Miden la influencia y el impacto de las publicaciones en la comunidad científica.	Factor de impacto, Eigenfactor, Altmetrics
Indicadores de Visibilidad	Miden la difusión y accesibilidad de las publicaciones científicas.	Número de descargas, menciones en redes sociales

Indicadores de Prestigio	Evalúan la reputación y el reconocimiento de los autores e instituciones en la comunidad científica.	Premios, distinciones, membresías en academias
Indicadores de Normalización	Ajustan los indicadores de producción y citas según el área del conocimiento y la antigüedad de la publicación.	Índice de impacto normalizado, citas ponderadas
Indicadores de Impacto Relativo	Comparan el impacto de publicaciones de diferentes áreas del conocimiento.	Impacto relativo al campo (FWCI - Field-Weighted Citation Impact)
Indicadores de Uso	Miden cómo y cuánto se utilizan las publicaciones científicas.	Número de lecturas, descargas, menciones en blogs científicos

Elaborado por Jacho D; Fuente: (Granados León, 2020)

### **Mapeo científico**

El mapeo científico, igualmente conocido como cartografía de la ciencia, es una metodología usada para analizar, visualizar y entender la estructura o dinámica del conocimiento científico. Esta técnica utiliza herramientas y métodos bibliométricos para figurar gráficamente la interconexión y evolución de diferentes áreas de investigación, igualmente la relación entre los actores y elementos del proceso científico (Ciapponi, 2021).

**Tabla 3: Tipos de Mapeo científico**

Tipo de Mapeo Científico	Objetivo	Técnicas Utilizadas	Ejemplos de Aplicaciones
Mapas de Co-Citación	Identificar la estructura y las relaciones entre diferentes áreas de investigación	Análisis de co-citación, Clustering, Análisis de redes	Identificación de campos emergentes, estructura del conocimiento
Mapas de Co-Palabras	Visualizar las relaciones temáticas entre las palabras clave o términos en los documentos	Análisis de co-palabras, Análisis de redes, Clustering	Identificación de tendencias de investigación, temas emergentes
Mapas de Co-Autoría	Analizar las colaboraciones entre autores, instituciones o países	Análisis de co-autoría, Análisis de redes	Estudios de colaboración científica, redes de investigación
Mapas de Citaciones	Visualizar las conexiones e influencia de los artículos a través de las citas	Análisis de citas, Análisis de redes	Trayectorias de investigación, influencia de artículos clave

Mapas de Redes Sociales	Examinar la difusión y el impacto de la investigación en plataformas de redes sociales	Análisis de redes sociales, Altmetrics	Impacto de la investigación en redes sociales, difusión de conocimiento
Mapas de Colaboración Internacional	Visualizar y analizar las colaboraciones científicas a nivel internacional	Análisis de co-autoría internacional, Geovisualización	Estudios de globalización de la ciencia, políticas de colaboración
Mapas de Estructura Conceptual	Explorar la estructura conceptual y teórica de un campo de estudio	Análisis factorial, Multidimensional scaling	Estructura de teorías y conceptos en un campo de investigación
Mapas de Evolución Temporal	Analizar la evolución temporal de las investigaciones y temas en un campo de estudio	Análisis longitudinal, Análisis de tendencias	Dinámicas de evolución científica, estudios históricos de la ciencia
Mapas de Patentes	Visualizar las tendencias y relaciones en la producción de patentes	Análisis de citas de patentes, Co-clustering	Innovación tecnológica, estrategias de patentes

Elaborado por Jacho D; Fuente: (Granados León, 2020)

**Tabla 4: Etapas del mapeo científico**

<b>Etapas</b>	<b>Descripción</b>	<b>Actividades Clave</b>	<b>Herramientas/Metodologías Utilizadas</b>
1. Definición del Objetivo	Clarificar el propósito y los objetivos específicos del mapeo científico	-Identificación de preguntas de investigación	- Revisión de literatura
		- Definición de objetivos y alcances	
2. Recolección de Datos	Recopilar datos relevantes para el análisis bibliométrico	- Búsqueda en bases de datos científicas	- Bases de datos (Scopus, WoS, PubMed, etc.)
		- Descarga y organización de registros bibliográficos	
3. Procesamiento	Limpiar, normalizar y	- Eliminación de duplicados	- Herramientas de gestión de referencias (EndNote, Zotero)

de Datos	preparar los datos para el análisis	- Normalización de nombres de autores y términos	- Software de análisis de datos (Excel, R, Python)
4. Análisis de Datos	Aplicar técnicas bibliométricas para identificar patrones y estructuras	- Análisis de co-citación	- Herramientas de análisis bibliométrico (VOSviewer, BibExcel)
		- Análisis de co-palabras	- Análisis de redes (Gephi, Pajek)
		- Análisis de co-autoría	
5. Visualización de Resultados	Crear representaciones gráficas de los datos y análisis	- Generación de mapas científicos	- Software de visualización (VOSviewer, Cytoscape, Tableau)
		- Diagramas y gráficos	
6. Interpretación	Analizar y contextualizar los resultados obtenidos	- Interpretación de patrones y tendencias	- Conocimiento experto, revisión de literatura
		- Identificación de áreas clave y emergentes	
7. Comunicación	Presentar los resultados del mapeo científico a diferentes audiencias	- Redacción de informes y artículos	- Herramientas de escritura y presentación (MS Word, LaTeX, PowerPoint)
		- Presentaciones y talleres	
8. Evaluación y Revisión	Evaluar la efectividad y precisión del mapeo científico	- Revisión por pares	- Feedback de expertos
		- Ajustes y mejoras en el enfoque	

Elaborado por Jacho D; Fuente: (Granados León, 2020)

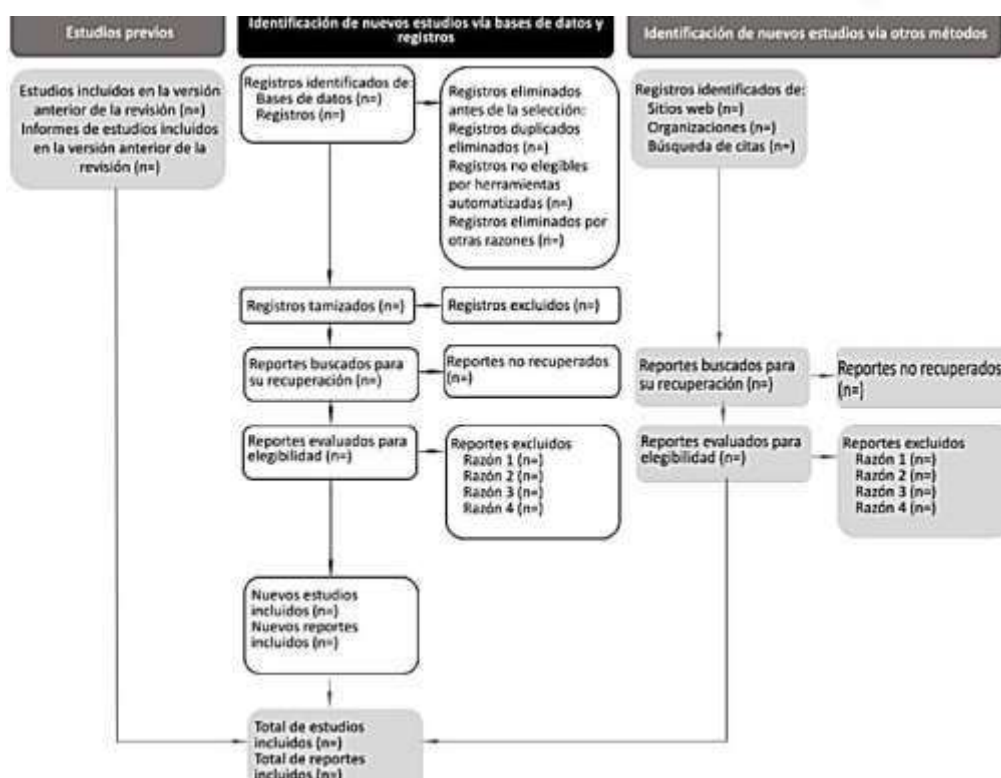
### 2.2.3.3 Declaración PRISMA

La declaración PRISMA es una guía de publicación de la investigación diseñada para mejorar la integridad del informe de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Desde su publicación en 2009, los autores e investigadores de todo el mundo han utilizado la declaración PRISMA para planificar, preparar y publicar sus revisiones sistemáticas y metaanálisis. La difusión e implantación de la declaración PRISMA parece indicar mejoras en la calidad de la publicación de los métodos y resultados de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis (Hutton et al., 2016).

La declaración PRISMA 2009 es una guía diseñada para mejorar el reporte deficiente de las RS, la declaración PRISMA 2020 fue diseñada principalmente para evaluar RS de estudios que evalúan los efectos de intervenciones de salud, con independencia del diseño de los

estudios incluidos (Ciapponi, 2021).

La metodología PRISMA se puede aplicar a revisiones sistemáticas, revisiones bibliométricas donde estos incluyen síntesis (meta-análisis) que pueden incluir análisis estadísticos en uno o varios campos de aplicación. A continuación, se presenta la estructura general a partir de un diagrama de flujo donde se puede observar la interrelación de todos los elementos para que la metodología pueda ser efectiva y sobre todo llegar a obtener el producto en el que se aplique la investigación respectiva.



Fuente: (Ciapponi, 2021)

Figura 6. Plantilla PRISMA 2020 de diagrama de flujo para revisiones sistemáticas

Tabla 5: Lista de verificación Prisma

Sección	Ítem	Descripción
Título	1. Título	Identifique el documento como una revisión sistemática, una revisión sistemática con metaanálisis o ambos.
Resumen	2. Resumen	Proporcione un resumen estructurado que incluya los objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
Introducción	3. Justificación	Describa la razón y la relevancia de la revisión en el contexto del

		conocimiento existente.
	4. Objetivos	Declare los objetivos de la revisión de manera explícita.
Métodos	5. Criterios de Elegibilidad	Describa los criterios de elegibilidad para los estudios incluidos (p. ej., participantes, intervenciones, comparadores, resultados y diseño del estudio).
	6. Fuentes de Información	Liste todas las bases de datos y otras fuentes de información que se utilizaron para identificar estudios.
	7. Estrategia de Búsqueda	Proporcione la estrategia de búsqueda completa para al menos una base de datos, incluyendo las fechas de la búsqueda.
	8. Selección de Estudios	Describa el proceso de selección de estudios, desde la búsqueda hasta la inclusión final.
	9. Proceso de Extracción de Datos	Explique cómo se extrajeron los datos de los estudios incluidos.
	10. Ítems de Datos	Liste y defina todas las variables y resultados que se extrajeron de los estudios.
	11. Evaluación de Riesgo de Sesgo	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.
	12. Medidas de Resultado	Especifique las principales medidas de resultado para la síntesis de datos.
	13. Métodos de Síntesis	Describa los métodos utilizados para sintetizar los datos de los estudios incluidos.
	14. Evaluación de la Certidumbre	Informe los métodos utilizados para evaluar la certeza de la evidencia.
Resultados	15. Selección de Estudios	Proporcione un diagrama de flujo que detalle el número de estudios seleccionados, evaluados y excluidos, con las razones de las exclusiones.
	16. Características de los Estudios	Describa las características de los estudios incluidos.
	17. Resultados de los Estudios Individuales	Informe los resultados de los estudios individuales incluidos.
	18. Síntesis de los Resultados	Proporcione una síntesis de los resultados principales, incluyendo intervalos de confianza y medidas de precisión.
	19. Riesgo de Sesgo en los Estudios	Informe el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.
Discusión	20. Resultados Adicionales	Describa cualquier análisis adicional realizado, como los análisis de sensibilidad o subgrupos.
	21. Resumen de la Evidencia	Resuma los hallazgos principales, destacando la solidez y limitaciones de la evidencia.
	22. Limitaciones	Discuta las limitaciones del estudio a nivel de la revisión y de los estudios incluidos.
Otros Elementos	23. Conclusiones	Proporcione una interpretación general de los resultados y sus implicaciones para la práctica, la política y la investigación futura.
	24. Financiación	Declare las fuentes de financiación para la revisión y cualquier papel de los financiadores en el estudio.
	25. Disponibilidad de Datos	Proporcione información sobre la disponibilidad de los datos utilizados en la revisión.

Elaborado por Jacho D: Fuente PRISMA Statement, 2024.



**Tabla 6: Tabla comparativa entre las ventajas y desventajas de la metodología prisma frente a otras técnicas AMSTAR, AMSTAR-2**

Criterio	PRISMA	AMSTAR	AMSTAR-2
Propósito	Guiar la realización y reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis.	Evaluar la calidad de revisiones sistemáticas.	Evaluar la calidad de revisiones sistemáticas, con mejoras y actualizaciones respecto a AMSTAR.
Enfoque	Reporte de transparencia y exhaustividad.	Evaluación de la metodología y calidad.	Evaluación de la metodología y calidad, incluyendo revisiones con y sin meta-análisis.
Componentes	Checklist con 27 ítems y un diagrama de flujo.	11 ítems que cubren diferentes aspectos de la calidad.	16 ítems que cubren aspectos críticos y no críticos.
Facilidad de uso	Intuitivo y bien estructurado para guiar el reporte.	Relativamente sencillo pero menos detallado que PRISMA.	Más detallado y exhaustivo, puede ser más complejo.
Cobertura	Enfocado en el reporte exhaustivo de todos los aspectos de una revisión.	Cobertura básica de la calidad metodológica.	Cobertura amplia de la calidad metodológica, incluyendo revisiones complejas.
Actualización	PRISMA 2020 es la versión más reciente.	AMSTAR es la versión original, menos actualizada.	AMSTAR-2 es una versión mejorada y actualizada.
Aplicabilidad	Usado globalmente en publicaciones científicas.	Útil para evaluadores y editores de revistas.	Amplia aplicabilidad, incluyendo revisiones sin meta-análisis.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estandarizado y aceptado globalmente.</li> <li>- Mejora la transparencia y replicabilidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simple y rápido de aplicar.</li> <li>- Identifica errores metodológicos básicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Más exhaustivo y detallado que AMSTAR</li> <li>- Identifica errores en revisiones complejas.</li> </ul>
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede ser visto como un requisito adicional por los investigadores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menos detallado y exhaustivo.</li> <li>- No cubre todos los aspectos críticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Más complejo y requiere más tiempo para su aplicación.</li> </ul>

Elaborado por Jacho D: Fuente PRISMA Statement, 2024 (Ronconi, 2021)

#### 2.2.3.4 Gestores bibliográficos

Los gestores bibliográficos son herramientas informáticas que permiten crear, mantener, organizar, compartir referencias bibliográficas de artículos de revista, libros u otro tipo de documentos, a partir de distintas fuentes de información (bases de datos, catálogos, repositorios, páginas web, etc.) creando una especie de base de datos o colección personalizada. Igualmente crear citas, referencias y bibliografías en los documentos de trabajo de acuerdo con diferentes estilos de citación (APA, MLA, Vancouver, etc.)

(Ronconi, 2021).

### Programa Zotero

Es un software de código abierto que permite gestionar las referencias y citas bibliográficas. Creado en octubre de 2006 por Dan Cohen, Josh Greenberg, y Dan Stillman del Center for History and New Media de la George Mason University (Ronconi, 2021).

Al observar la interfaz se puede buscar información en distintos sitios WEB que nos permite organizar para que puedan ser utilizados según las necesidades o aplicación que se realice, todas estas fuentes e información tienen el nombre de gestores bibliográficos que se detalla a continuación su concepto.

### Scopus base de datos

Scopus es una base de datos bibliográfica y de citas de literatura científica inspeccionada por pares, perfeccionada y mantenida por Elsevier, es una de las más grandes bases de datos de resúmenes y citas del mundo, comprendiendo una amplia gama de disciplinas y proveyendo herramientas avanzadas para el análisis y visualización de datos científicos (Mazón Ortiz, Gabriel, Galo Cerda-Mejía et al., 2023)

**Tabla 7: Características de Scopus**

Característica	Descripción
<b>Cobertura Multidisciplinaria</b>	Scopus abarca una amplia gama de disciplinas, incluyendo ciencias físicas, ciencias de la vida, ciencias de la salud, ciencias sociales, artes y humanidades.
<b>Contenido Extensivo</b>	Contiene más de 75 millones de registros, que incluyen artículos de revistas, actas de congresos, patentes, libros y capítulos de libros.
<b>Índices de Citación</b>	Proporciona índices de citación que permiten a los investigadores rastrear las citas de un artículo, autor o institución, facilitando la medición del impacto y la influencia de la investigación.
<b>Revisión por Pares</b>	La mayoría del contenido en Scopus proviene de revistas revisadas por pares, lo que garantiza la calidad y la fiabilidad de la información.
<b>Herramientas de Análisis</b>	Ofrece herramientas avanzadas para la visualización y el análisis de datos, como gráficos de tendencias, análisis de citas y mapeo de colaboraciones científicas.
<b>Perfiles de Autor e Institución</b>	Proporciona perfiles detallados de autores e instituciones, mostrando sus publicaciones, citas y métricas de impacto.
<b>Actualización Continua</b>	La base de datos se actualiza constantemente para incluir los últimos descubrimientos y desarrollos en la investigación científica.

### 2.2.3.5 Librerías para el Análisis de Mapeo Científico

Son herramientas, software o paquetes de código que se usan para visualizar y analizar datos en el contexto del mapeo científico, estas librerías brindan diversas funcionalidades que ayudan a la exploración y comprensión de la literatura científica, de igual manera la identificación de patrones, tendencias y relaciones entre diferentes elementos de investigación, todo esto mediante la utilización de software especializado, paquetes de análisis de datos, herramientas de visualización y otros recursos que posibilitan a los investigadores trabajar con datos bibliométricos y realizar análisis cuantitativos y cualitativos sobre una determinada la producción científica (Mazón Ortiz, Gabriel, Galo Cerda-Mejía et al., 2023).

**Tabla 8 Librerías para el Análisis de Mapeo Científico**

<b>Biblioteca</b>	<b>Descripción</b>
VOSviewer	Herramienta de visualización para la creación de mapas de citas y redes de términos basados en datos bibliométricos. Es útil para visualizar la estructura y relaciones entre elementos en la literatura científica.
SciMAT	Herramienta especializada en el análisis de co-citas y co-palabras para identificar estructuras y tendencias en la literatura científica. Permite visualizar y analizar la evolución de los temas de investigación.
CiteSpace	Software para el análisis y visualización de redes de citas. Permite identificar patrones de citación, identificar temas emergentes y mapear la evolución de la investigación en un campo determinado.
Bibliometrix	Paquete de software en R para el análisis bibliométrico. Proporciona herramientas para calcular métricas bibliométricas, visualizar datos y realizar análisis de coautoría, co-citación y co-palabras.
Gephi	Herramienta de visualización y análisis de redes sociales y complejas. Aunque no está específicamente diseñada para mapeo científico, puede ser útil para visualizar y analizar redes de colaboración científica y co-citación.
HistCite	Software para análisis de citas que permite visualizar la estructura de la literatura científica, identificar patrones de citación y realizar análisis de cocitación. Es especialmente útil para el análisis histórico de la literatura científica.

## **Bibliometrix**

El paquete bibliometrix proporciona un conjunto de herramientas para la investigación cuantitativa en bibliometría y cienciometría. La bibliometría convierte la herramienta principal de la ciencia, el análisis cuantitativo, en sí misma. Esencialmente, la bibliometría es la aplicación de análisis cuantitativos y estadísticas a publicaciones como artículos de revistas y sus recuentos de citas. La evaluación cuantitativa de los datos de publicación y citas ahora se usa en casi todos los campos científicos para evaluar el crecimiento, la madurez, los autores principales, los mapas conceptuales e intelectuales, las tendencias de una comunidad científica (Granados León, 2020).

## **Biblioshiny**

Biblioshiny es una interfaz de usuario, es una aplicación web interactiva diseñada para ayudar el análisis bibliométrico utilizando el paquete de software R, Bibliometrix, en conjunto con el framework Shiny para aplicaciones web en R. No obstante, la interfaz exacta puede variar según la versión específica y las funcionalidades implementadas.

**Tabla 9: Interfaz de biblioshiny**

<b>Elemento de la Interfaz</b>	<b>Descripción</b>
<b>Panel de Navegación</b>	Permite acceder a diferentes secciones de la aplicación, como carga de datos, análisis bibliométrico, visualizaciones, etc.
<b>Carga de Datos</b>	Opción para que los usuarios carguen sus datos bibliométricos en diferentes formatos, como archivos CSV, TXT, RIS, etc.
<b>Configuración de Parámetros</b>	Áreas donde los usuarios pueden configurar los parámetros para el análisis bibliométrico, como selección de métricas, intervalos de tiempo, criterios de inclusión, etc.
<b>Análisis Bibliométrico</b>	Herramientas para realizar análisis bibliométricos, como cálculo de indicadores bibliométricos, identificación de redes de coautoría, análisis de co-citas, análisis de co-palabras.
<b>Visualización de Resultados</b>	Secciones dedicadas a la visualización de resultados, que pueden incluir gráficos interactivos, tablas de resumen, mapas de redes, diagramas de dispersión, etc.
<b>Exportación de Resultados</b>	Funcionalidades para exportar los resultados del análisis en diferentes formatos, como gráficos PNG, archivos CSV, documentos PDF, etc.
<b>Ayuda y Documentación</b>	Enlaces a recursos de ayuda, documentación, tutoriales o guías para el uso efectivo de la aplicación y la interpretación de los resultados.
<b>Interactividad y Personalización</b>	Elementos interactivos que permiten a los usuarios personalizar sus análisis, ajustar visualizaciones, filtrar datos, etc., según sus necesidades específicas

## CAPÍTULO III: Diseño metodológico

### 3.1 Tipo y diseño de investigación

**Investigación básica:** Que permite adquirir los conocimientos teóricos sobre las variables implicadas, sus características que es el caso de esta investigación encontrar en la literatura acerca de la resistencia de los fármacos al parásito *Leishmania*.

**Investigación documental:** Se basa en la recopilación, revisión y análisis de documentos y fuentes escritas, audiovisuales o electrónicas, para obtener información relevante sobre un tema específico, se la empleó debido a que en las fuentes bibliográficas se obtiene información de relevancia para el estudio y su análisis.

Este estudio es de tipo exploratorio y descriptivo, por que busca identificar y analizar las tendencias en los estudios de resistencia a fármacos en el parásito *Leishmania* mediante un enfoque bibliométrico. El diseño de investigación es no experimental, transversal y retrospectivo, dado que se analizó los artículos publicados en un periodo específico sin manipular las variables estudiadas. Además, se aplicará la metodología PRISMA 2020, que es conveniente para revisiones sistemáticas y facilita la transparencia y la reproducibilidad del proceso de selección y análisis de estudios.

### 3.2 La población y la muestra

#### 3.2.1 Características de la población

##### **Población**

Es el conjunto de medidas, individuos u objetos que en su totalidad tienen características comunes las cuales pueden ser observables o estudiadas en un determinado lugar y en un momento establecido (Pita & Pértega, 2014) es por esto que la población de este estudio está constituida por todos los artículos científicos indexados en la base de datos Scopus que tratan sobre la resistencia a fármacos en el parásito *Leishmania*. Estos artículos pueden incluir estudios experimentales, revisiones sistemáticas, estudios de caso y otros tipos de investigaciones relevantes.

### 3.2.2 Delimitación de la población

Para delimitar la población, se utilizó la siguiente cadena de búsqueda en la base de datos Scopus: TITLE-ABS-KEY ( *leishmania* AND ( drug OR medicine ) AND resistance AND target ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA , "BIOC" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "MEDI" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "PHAR" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "IMMU" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "CHEM" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "CENG" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "COMP" ) ). Esta búsqueda se enfocó en artículos publicados hasta la fecha de corte del estudio. La búsqueda se restringió a artículos en inglés y español, considerando su relevancia y accesibilidad para la comunidad científica internacional. No se tomó en cuenta 4 artículos que arrojó la búsqueda y estuvieron duplicados.

### 3.2.3 Tipo de muestra

La muestra es no probabilística y de tipo intencional, porque se eligieron artículos específicos que cumplen con los criterios de inclusión definidos por la búsqueda bibliográfica y el enfoque del estudio.

### 3.2.4 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra fue de 644 artículos, los cuales se distribuyen de la siguiente manera según su clasificación por cuartiles en la base de datos Scopus:

- Cuartil 1: 371 artículos
- Cuartil 2: 140 artículos
- Cuartil 3: 56 artículos
- Cuartil 4: 21 artículos
- No definido: 56 artículos

### 3.2.5 Proceso de selección de la muestra

El proceso de selección de la muestra siguió los pasos del diagrama de flujo PRISMA 2020:

- Identificación: Se realizó la búsqueda inicial en Scopus utilizando la cadena de búsqueda TITLE-ABS-KEY ( leishmania AND ( drug OR medicine ) AND resistance AND target ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA , "BIOC" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "MEDI" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "PHAR" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "IMMU" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "CHEM" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "CENG" ) OR LIMIT-TO ( SUBJAREA , "COMP" ) ).
- Selección: Se filtraron los artículos obtenidos para excluir duplicados y aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión como, por ejemplo, artículos irrelevantes, revisiones de baja calidad.
- Elegibilidad: Se evaluaron los textos completos de los artículos seleccionados para confirmar su relevancia y adecuación al tema de estudio.
- Inclusión: Se incluyeron en el análisis final aquellos artículos que cumplieran con todos los criterios de inclusión y exclusión definidos.

### 3.3 Los métodos y las técnicas

Para el análisis bibliométrico se utilizarán las siguientes técnicas y herramientas:

#### Análisis Descriptivo

- Conteo de publicaciones y su análisis por año, autor, país, revista, institución.
- Estadísticas de Citas, evaluación del número de citas recibidas por artículo, autor, país e institución.
- Identificación y distribución de palabras clave más frecuentes en los títulos, resúmenes y palabras clave de los artículos.

#### Análisis de Redes

- Redes de Coautoría:

Análisis de la colaboración entre autores, instituciones y países. Visualización de redes para identificar grupos de investigación y patrones de colaboración.

- Redes de Co-citación:

Identificación de los documentos y autores más influyentes en un campo de estudio.

- Redes de Co-ocurrencia de Palabras Clave:

Análisis de la co-ocurrencia de palabras clave en los artículos para la identificación de temas y tendencias de investigación.

#### Análisis de la Evolución Temática

- Mapeo de Temas:

Análisis de las palabras clave y temas a lo largo del tiempo para identificar la evolución de las áreas de investigación.

- Tendencias Temáticas:

Identificación de temas emergentes y declinantes mediante el análisis de la frecuencia y la relevancia de las palabras clave a lo largo del tiempo.

#### Análisis de Productividad

- Productividad por Autor:

Evaluación del número de publicaciones y citas por autor, incluyendo índices de productividad.

- Productividad por Institución y País:

Análisis de la contribución de instituciones y países al campo de estudio, incluyendo el número de publicaciones y citas recibidas

#### Análisis de Impacto

- Análisis de Revistas:

Evaluación del impacto de las revistas en las que se publican los artículos, incluyendo el factor de impacto y otras métricas de relevancia.

- Índices de Impacto:

Cálculo de índices como el índice h, índice g, y otros indicadores bibliométricos que miden la influencia de autores y artículos

#### Visualización de Datos

- Mapas de Calor:



Visualización de la densidad de citas y publicaciones en diferentes áreas temáticas y geográficas.

- Diagramas de Red:

Visualización de redes de coautoría, co-citación y co-ocurrencia de palabras clave.

- Gráficos de Tendencias:

Visualización de la evolución temporal de citas, publicaciones y temas de investigación.

### **3.4 Procesamiento estadístico de la información.**

Se empleó el paquete Bibliometrix en conjunto con su interfaz gráfica Biblioshiny del programa R, estas herramientas permiten efectuar análisis bibliométricos completos y visualizaciones interactivas de los datos. Bibliometrix facilita el análisis cuantitativo y cualitativo de las publicaciones científicas, mientras que Biblioshiny proporciona una interfaz amigable para la exploración y visualización de los resultados.

Los pasos realizados en Bibliometrix-Biblioshiny:

- Importación de Datos:

Los datos exportados de Scopus se importarán a R utilizando el paquete Bibliometrix.

- Preprocesamiento de Datos:

Incluye la limpieza de datos, normalización de nombres de autores y afiliaciones, y eliminación de duplicados.

- Análisis Descriptivo:

Utilizando Bibliometrix para generar estadísticas descriptivas como número de publicaciones por año, distribución de artículos por cuartil, y análisis de citas.

- Visualización de Redes:

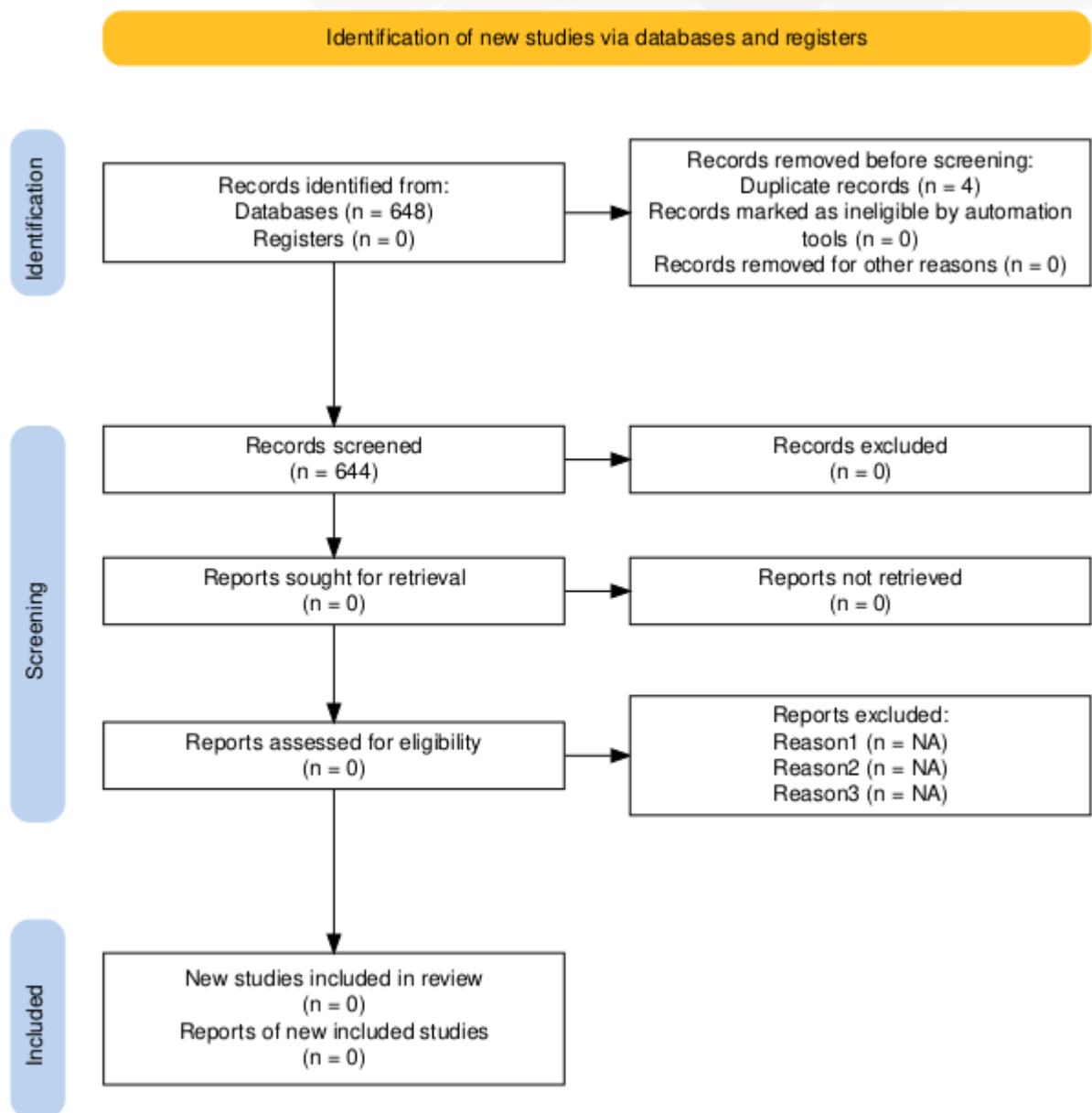
Creación de redes de coautoría, colaboración institucional y co-citación mediante Biblioshiny, permitiendo una visualización interactiva y detallada.

- Análisis de Palabras Clave:

Identificación y análisis de palabras clave más frecuentes, tendencias temáticas y evolución de tópicos de investigación en el tiempo.

## **CAPÍTULO IV: Análisis e interpretación de resultados**

### **4.1 Análisis de resultados**

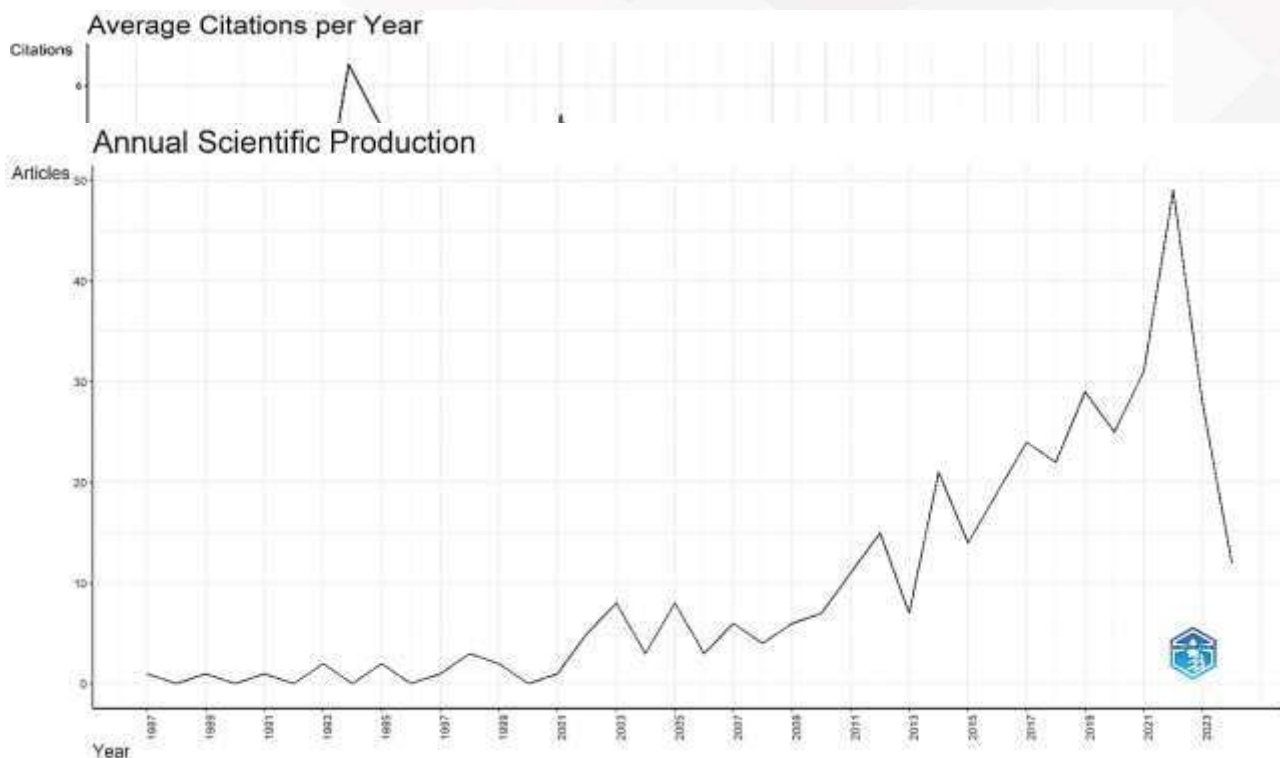


Elaborado por Jacho D-Prisma

### Imagen 1: Diagrama de flujo del método prisma:

Se observa que en la base de datos Scopus se encontraron 648 artículos de los cuales quedaron 4 eliminados porque estaban duplicados la base de artículos para este estudio es de 644, distribuidos en el Q1 371, Q2 140, Q3 56, Q4 21, Q indefinido 21.

#### 4.1.1 Cuartil 1



#### 4.1.1.1 Distribución Temporal de las Publicaciones

Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 1: Número de Publicaciones por Año en el cuartil 1:

En este gráfico se puede identificar períodos de mayor y menor actividad investigativa, se observa que desde el año 2012 hay un incremento de artículos publicados sobre los temas resistencia y leishmaniasis, esto llega hasta el 2022 donde tiene su pico con 49 publicaciones, para el 2023 tiene una caída que llega a 28 publicaciones, mientras en lo que va del 2024 hay 12 publicaciones.

Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 2: Citas por Año en el cuartil 1:

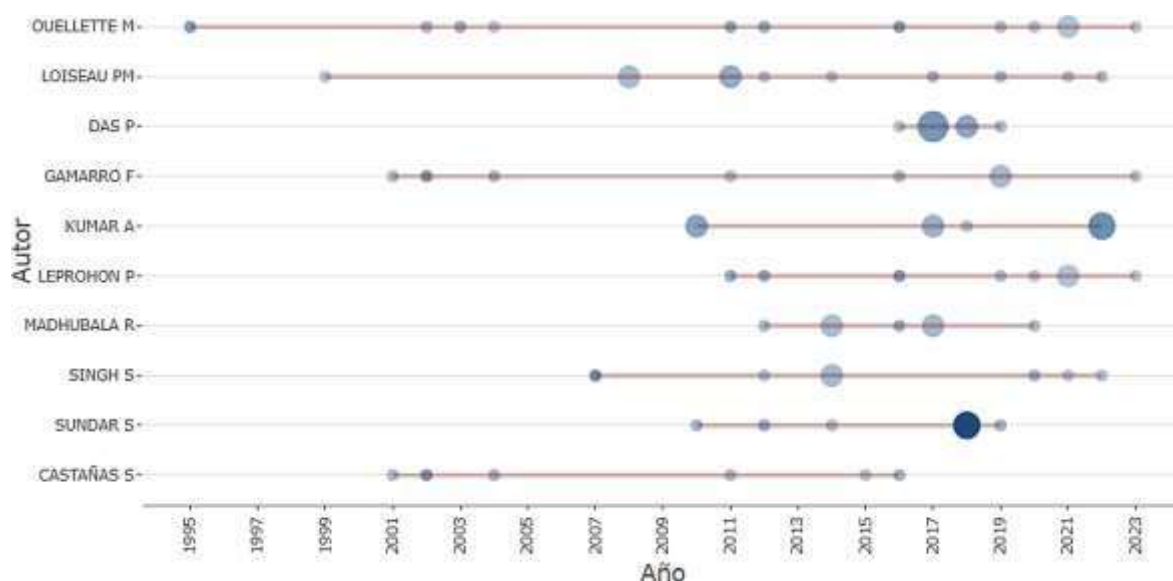
En este gráfico se representa el número de citas recibidas por año, lo que indica el impacto de la investigación en la comunidad científica, se observa que en el año 1991-1995-2003-2013-2015, hay picos de aumento de citas de las publicaciones con 5.1,6.3,5.6,4.9,4.7 respectivamente.

#### 4.1.1.2. Análisis de Autores e Instituciones

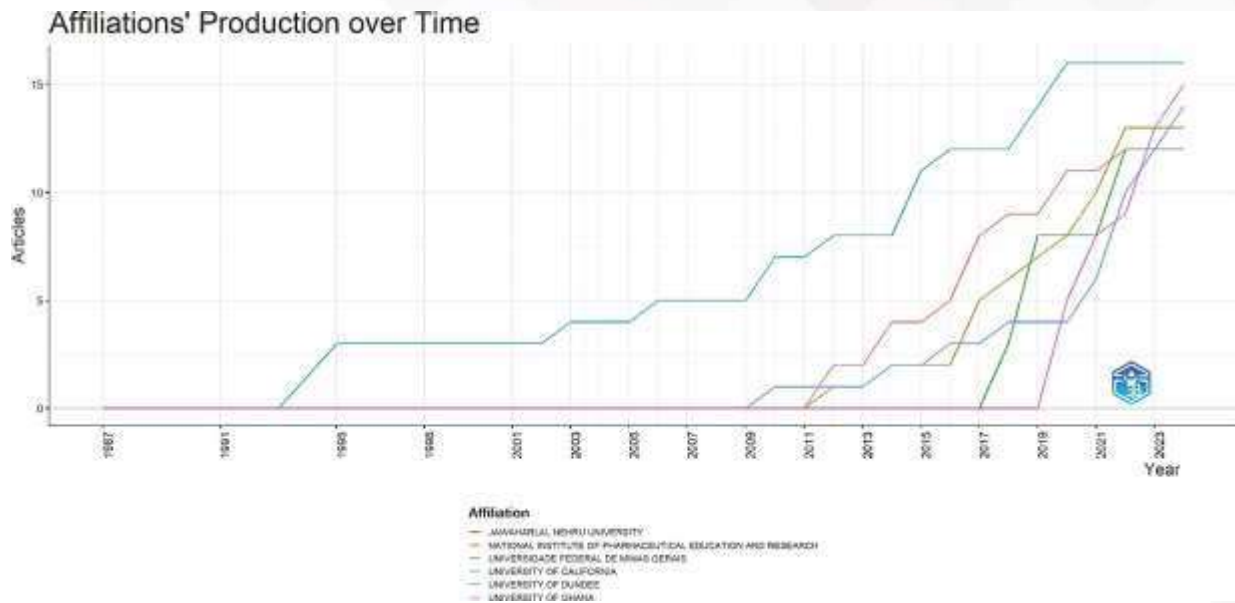
Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 3 Producción de los autores a lo largo del tiempo:

En el gráfico se muestra la producción de artículos por diferentes autores a lo largo del tiempo, en el eje vertical se listan los nombres de los autores y en el eje horizontal se representan los años, cada punto en la línea de tiempo de un autor indica la publicación de un artículo mientras que el tamaño del punto representa el número de citas que ese artículo ha recibido en ese año. Ouellette M está activo desde antes de 1995 hasta 2023 con un aumento en sus publicaciones en el 2021. Loiseau PM se encontró activo desde alrededor de 1998 hasta 2022, con publicaciones relativamente constantes y un importante aumento en citas en 2017. La actividad de Das P: es menos frecuente pero constante desde 2005, con un aumento en citas en torno al 2017. Gamarro F: Publicaciones constantes desde 2000 hasta 2021. Kumar A estuvo activo principalmente desde 2005, con un pico en citas alrededor de 2017. Se muestra una actividad constante de Leprohon P desde 2010 hasta 2022, mientras que Madhubala R, tiene publicaciones esporádicas pero constantes desde 1995 hasta 2022, Singh



S presenta publicaciones frecuentes con un importante aumento en citas en 2017, en el caso de Sundar S sus publicaciones son significativas desde 2000 con un pico notable en citas en 2019 y por último Castanys S, que tiene publicaciones esporádicas desde 1996 hasta 2021.

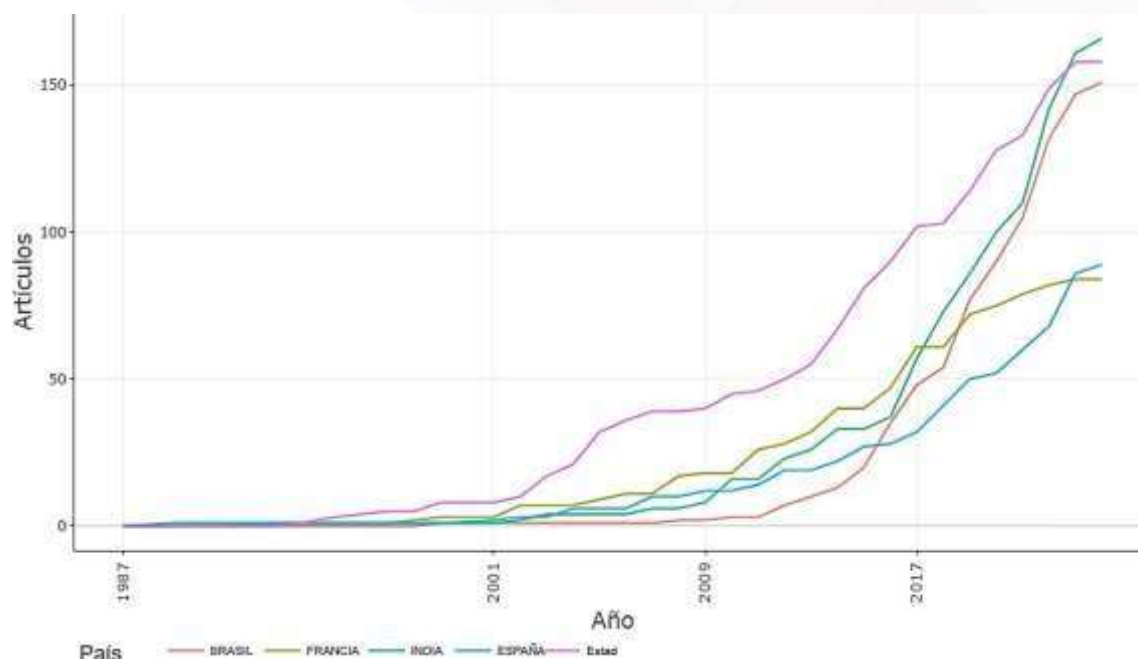


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 4: Productividad de Instituciones del cuartil 1 en el tiempo

Este gráfico presenta las instituciones con mayor número de publicaciones, destaca la Universidad de California cuya producción inicia en el año de 1993, hasta la actualidad es el que más afiliaciones tiene y desde el año 2020 tiene un pico de 16 publicaciones, que mantiene hasta lo que va del 2024, seguido de la Universidad Jawaharlal Nehru, que su producción comenzó en el 2011 y siguen en aumento hasta este año que van en 12 publicaciones, la universidad de Dundee, Universidad Federal de Minas Gerais, Universidad de Ghana y el Instituto de educación e investigación farmacéutica, también destacan en los últimos años, sus producciones comenzaron desde el 2009, 2017, 2019, 2011 respectivamente, y van en aumento, y sus picos los tenemos en el 2024 con 14, 12, 15, 13 publicaciones respectivamente.

### 4.1.1.3 Análisis Geográfico

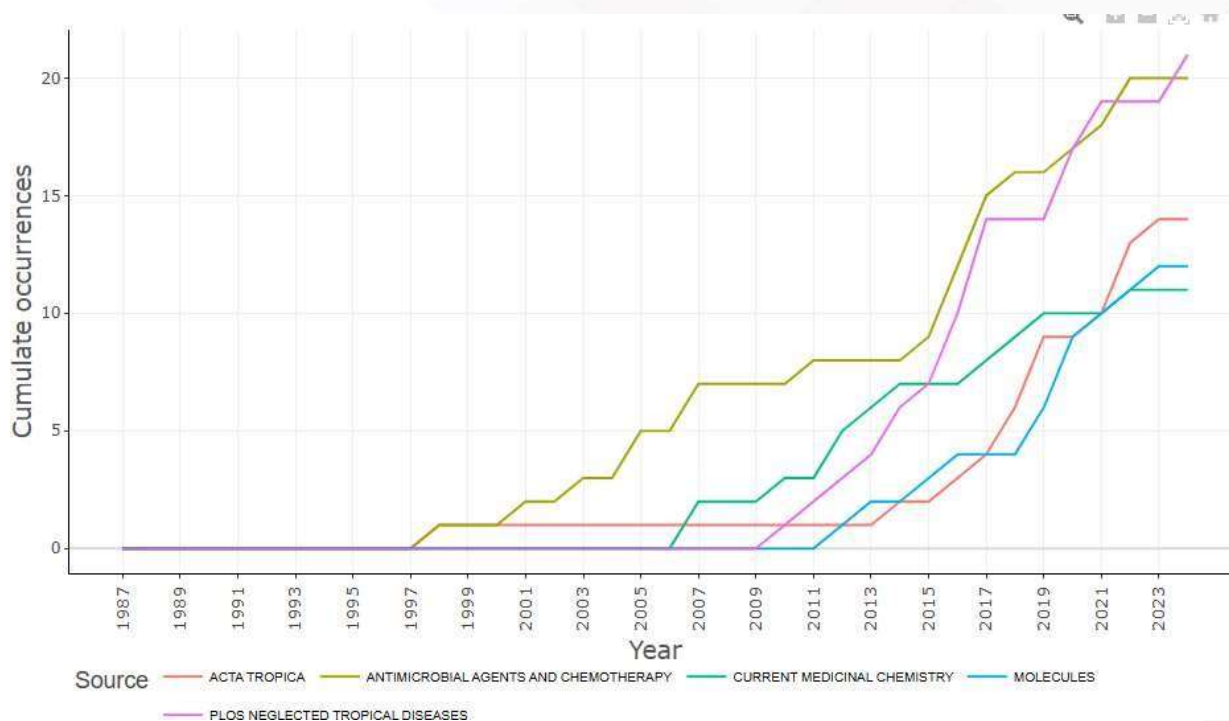


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 5: Publicaciones por País en el cuartil 1:

En este gráfico se observa la cantidad de publicaciones por país, destaca en morado Estados Unidos, donde su producción de artículos comienza en 1993, hasta la actualidad con un pico de 158 artículos , otros picos que destacan en este año son los de Brasil y de India con 151 y 166 respectivamente, su producción comenzó desde 1997 y 2001 , mientras que los países España y Francia con 89 y 84 publicaciones en lo que va del 2024 comenzando a producir artículos desde el 1997 y 1993 de acuerdo a ese orden.

#### 4.1.1.4 Análisis de Revistas y Artículos

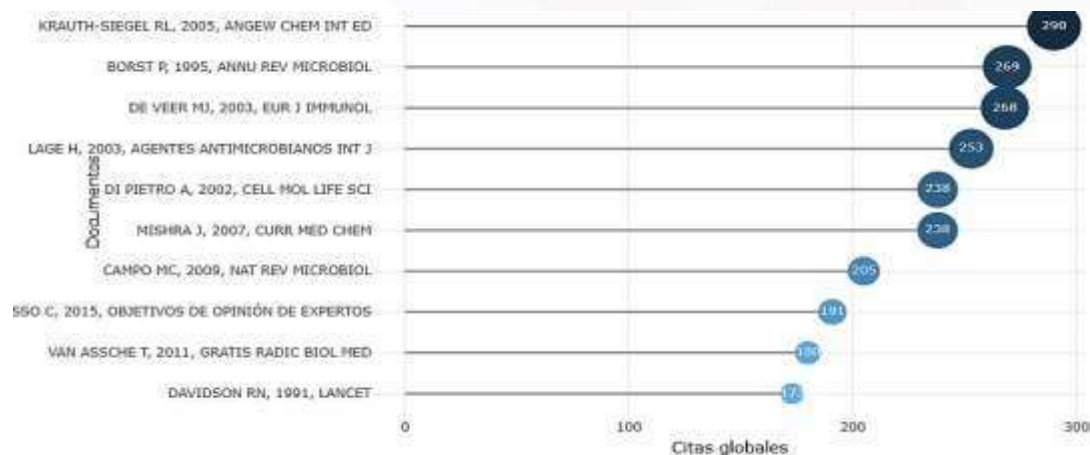


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 6: Productividad por Revista del cuartil 1 por años:**

El gráfico presenta la producción acumulativa de artículos de investigación en cinco revistas: *Acta Tropica*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *Current Medicinal Chemistry*, *Molecules*, y *PLoS Neglected Tropical Diseases*, donde en el eje x muestra los años desde 1987 hasta 2023 y el eje y representa el número acumulado de publicaciones, con respecto a la *Acta Tropica* aumenta su producción de manera constante desde principios de los años 2000 y hay un crecimiento principalmente notable después de 2015, en el caso de la revista *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, empezó a publicar más significativamente a partir de 2000, presentando un crecimiento continuo con algunos incrementos más marcados después del año 2010. La revista *Current Medicinal Chemistry* aumenta su producción gradualmente desde principios de los años 2000, con un ritmo de crecimiento constante a lo largo del tiempo mientras que la revista *Molecules*, muestra un crecimiento más reciente, especialmente a partir de 2010, donde su tasa de publicación se precipita después de 2015. Y finalmente la *PLoS Neglected Tropical Diseases*, aumenta su producción a partir de 2010 manteniendo un crecimiento constante y significativo hasta 2023.





Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 7: Artículos Más Citados en el cuartil 1:

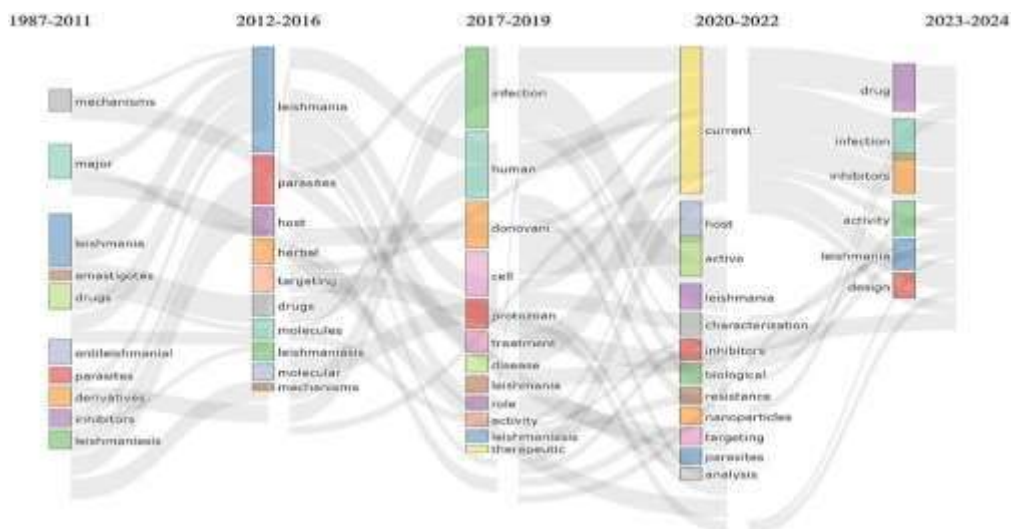
El gráfico representa los documentos más citados en el campo, ordenados de mayor a menor número de citas globales, el eje x muestra el número de citas globales, el eje y presenta los documentos, identificados por el primer autor, año de publicación, y la revista en la que fueron publicados, se observa que el documento de Krauth-Siegel RL, 2005, Angew Chem Int Ed, es el más citado con 290 citas, seguido de Borst P, 1995, Annu Rev Microbiol con 269 citas, De Veer MJ, 2003, Eur J Immunol:tiene 268 citas, Lage H, 2003, Int J Antimicrob Agents con 253 citas, Di Pietro A, 2002, Cell Mol Life Sci y Mishra J, 2007, Curr Med Chem ambos con 238 citas respectivamente Field MC, 2009, Nat Rev Microbiol, 205 citasCapasso C, 2015, Expert Opin Ther Targets 191 citas, Van Assche T, 2011, Free Radic Biol Med 180 citas, finalizando con Davidson RN, 1991, Lancet 176 citas.

#### 4.1.15 Análisis de Palabras Clave y Temas



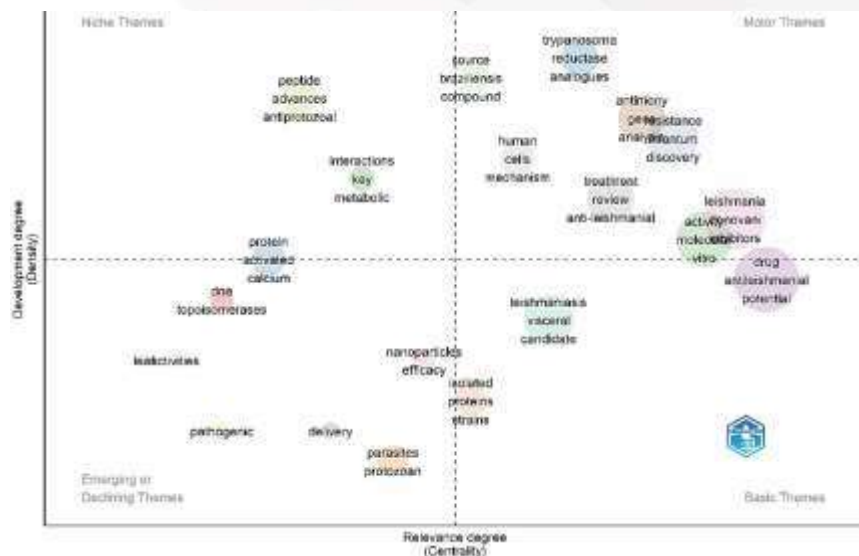
**Gráfico 8: Nube de Palabras Clave en el cuartil 1:**

Una nube de palabras muestra las palabras clave más frecuentes en los títulos, resúmenes y palabras clave de los artículos, en este caso se generó a partir de los términos más frecuentemente usados en los artículos sobre la resistencia a fármacos en *Leishmania*. Las palabras en la nube varían en tamaño, mostrando la frecuencia de su aparición: cuanto más grande es la palabra, más frecuente es su uso en los artículos analizados, destacamos las palabras más frecuentes son: *Leishmania* que es la palabra más grande indicando que es el término más frecuente en los artículos analizados, seguido de Leishmaniasis subrayando el enfoque en la enfermedad causada por el parásito y Drug, Resistance, *Donovani*, indicando una alta frecuencia de uso, otros términos relacionados con la investigación Antileishmanial, Targets, Activity, Parasites, Inhibitors, Visceral, Infection estos términos manifiestan los temas centrales de investigación, como los tratamientos, objetivos moleculares, y la actividad de los fármacos y los términos Therapeutic, Discovery, Evaluation, Potential que destacan los esfuerzos en el descubrimiento y evaluación de nuevos tratamientos, hay otras palabras relacionadas con los métodos y procesos como Molecular, Synthesis, Characterization, Biological que aparecen debido a los enfoques en los métodos moleculares y bioquímicos en la investigación y Targets, Protein, Inhibitors, Mechanism que reflejan el interés en identificar y caracterizar objetivos terapéuticos y mecanismos de acción.



## Gráfico 9: Ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas en el cuartil 1:

En el gráfico de evolución temática se muestra cómo han cambiado las palabras clave y los temas de investigación a lo largo de diferentes períodos de tiempo donde las columnas representan diferentes períodos (1987-2011, 2012-2016, 2017-2019, 2020-2022, 2023-2024), y las cajas de colores dentro de cada columna representan palabras clave o temas predominantes en esos períodos, en el período 1987-2011, los temas predominantes: "mechanisms", "major", "leishmania", "amastigotes", "drugs", "antileishmanial", "parasites", "derivatives", "inhibitors", "leishmaniasis", en el período 2012-2016 los temas de importancia fueron "leishmania", "parasites", "host", "herbal", "targeting", "drugs", "molecules", "leishmaniasis", "molecular mechanisms", donde se dio mayor atención a los hospedadores, moléculas específicas y enfoques moleculares para el tratamiento de la leishmaniasis, mientras que en el período 2017-2019, las palabras más importantes fueron "infection", "human", "donovani", "cell", "protozoan", "treatment", "disease", "leishmania", "role", "activity", "leishmaniasis therapeutic", se enfocaron en infecciones humanas, tratamiento y aspectos terapéuticos de la leishmaniasis. En el período 2020-2022 los temas predominantes fueron "current", "host", "active", "*Leishmania*", "characterization", "inhibitors", "biological", "resistance", "nanoparticles", "targeting", "parasites", "analysis", que se enfoca en la caracterización actual, resistencia biológica, nanopartículas y análisis de los parásitos. Finalmente, en el período 2023-2024 los temas más importantes fueron "drug", "infection", "inhibitors", "activity", "leishmania", "design" pues el foco de atención de la investigación está en el diseño de drogas, infecciones y actividad de inhibidores.

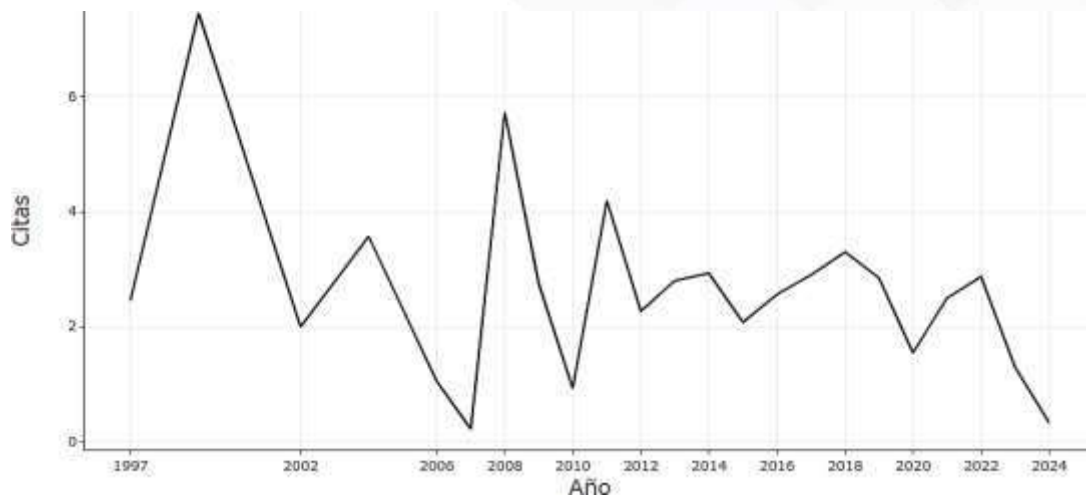


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 10: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 1 período 2021-2024:**

En el presente gráfico se observa la distribución de temas en el campo de la resistencia a fármacos en *Leishmania*. Los temas emergentes o en declive, son Pathogenic (capacidad de los parásitos para causar enfermedad), delivery (administración de fármacos), leaf activities (compuestos derivados de plantas), topoisomerases (enzimas blancos en *Leishmania*), son temas con baja centralidad y densidad lo que indican que no son temas principales en la investigación reciente. Temas Niche, donde destacan Protein, activated, calcium, dna (indican estudios específicos sobre biomoléculas y su activación) que son temas especializados y profundos, con alta densidad, pero baja centralidad, mientras que Peptide, advances, antiprotozoal (progresos en la investigación de péptidos, que son potenciales agentes terapéuticos) son temas más desarrollados pero aún especializados, probablemente con aplicaciones específicas en la investigación de fármacos antiparasitarios. Los temas motores, son Trypanosoma, reductase, analogues ( términos indican investigación en tratamientos dirigidos a enzimas clave en el parásito Trypanosoma, que comparte similitudes con *Leishmania*) human cells, mechanism ( interacción de los fármacos con células humanas y los mecanismos de acción), los cuales son temas clave y bien desarrollados, esenciales para la investigación de la resistencia y desarrollo de tratamientos, además encontramos Antimony, resistance, infantum, Discovery (muestran investigación avanzada en la resistencia a

tratamientos a base de antimonio, un tratamiento tradicional para *Leishmania*, y la búsqueda de nuevos medicamentos, especialmente contra *L. infantum*, una de las especies responsables de la leishmaniasis visceral) los cuales son también motores, importantes para la



identificación y combate de la resistencia a fármacos en *Leishmania*. Por último, tenemos los temas Básicos: *Leishmania*, drug, antileishmanial, molecular, inhibitors, in-vitro (términos representan la base de la investigación sobre resistencia a fármacos en *Leishmania*), que son temas fundamentales con alta relevancia y base sólida en la investigación de tratamientos antileishmaniales.

## 4.1.2 Cuartil 2

### 4.1.2.1 Distribución Temporal de las Publicaciones

Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

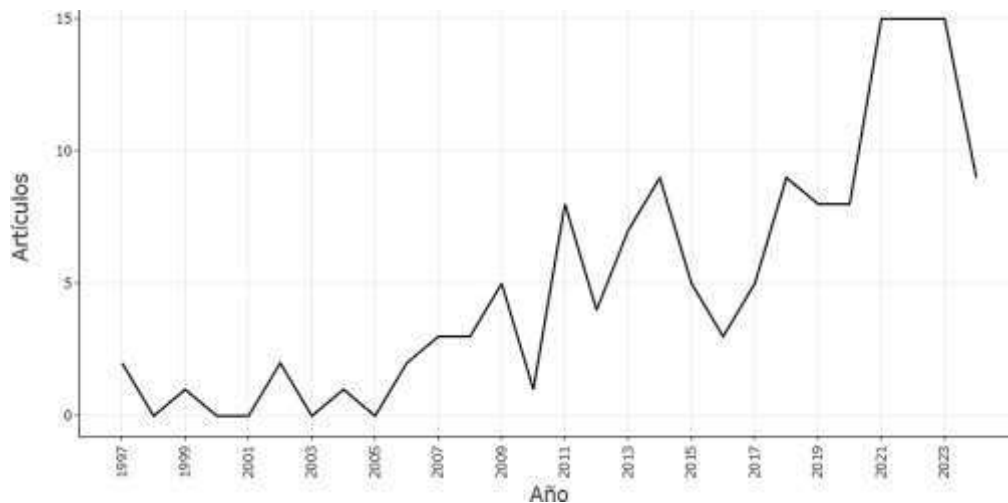
**Gráfico 11: Número de Publicaciones por Año del cuartil 2:**

Este gráfico permite identificar períodos de mayor y menor actividad investigativa en el cuartil 2, se observa que hay una producción desde el año 1977, hasta la fecha, con picos en el 2009, 2011, 2014, 2018, hasta que llega a una meseta alta de 15 publicaciones cada uno en los años 2021, 2022, 2023, en lo que va del 2024, hay 9 publicaciones.

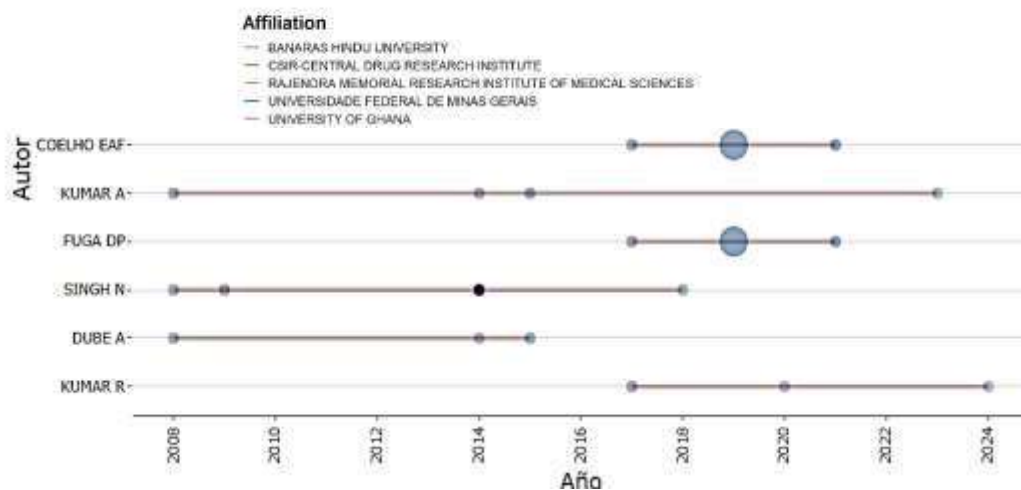
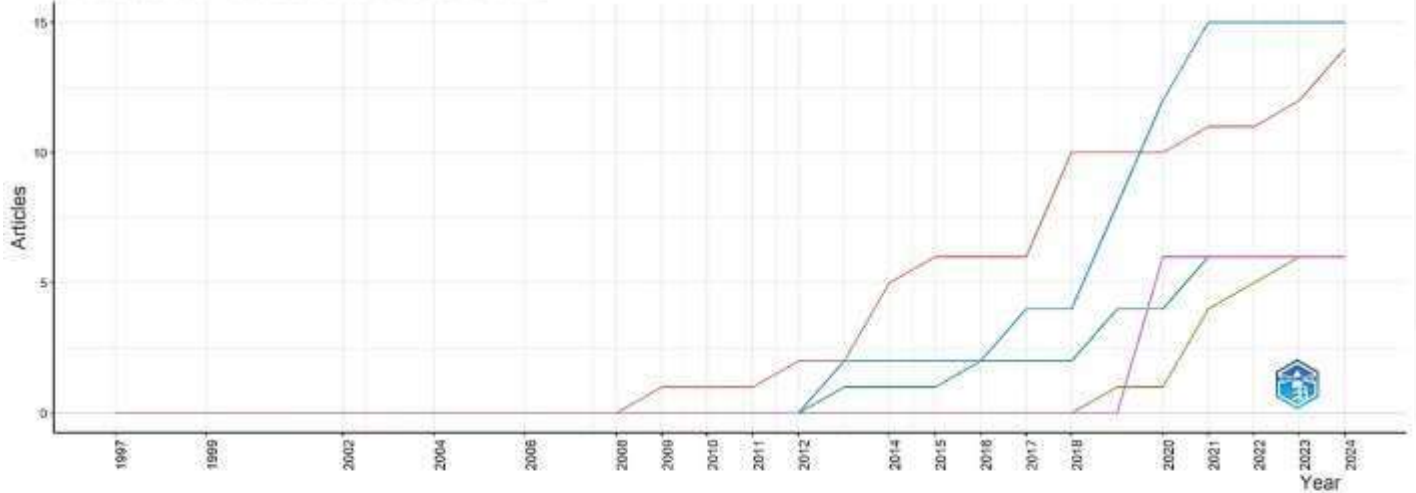
Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 12: Citas por Año en el cuartil 2

En este gráfico se representa el número de citas recibidas por año, lo que nos muestra el impacto de la investigación en la comunidad científica, se observa desde su comienzo en 1997, hay un pico en los años 2000 con un promedio de cerca de 8 citas, existe otro pico en el 2006 con un promedio de 6 citas, mientras que desde los años 2014 al 2022, se mantiene algo constante en aproximadamente 3 citas, y lo que va del año 2024 ha habido solo una cita



### Affiliations' Production over Time



#### 4.1.2.2 Análisis de Autores e Instituciones

Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 13 Producción de los autores a lo largo del tiempo en el cuartil 2:

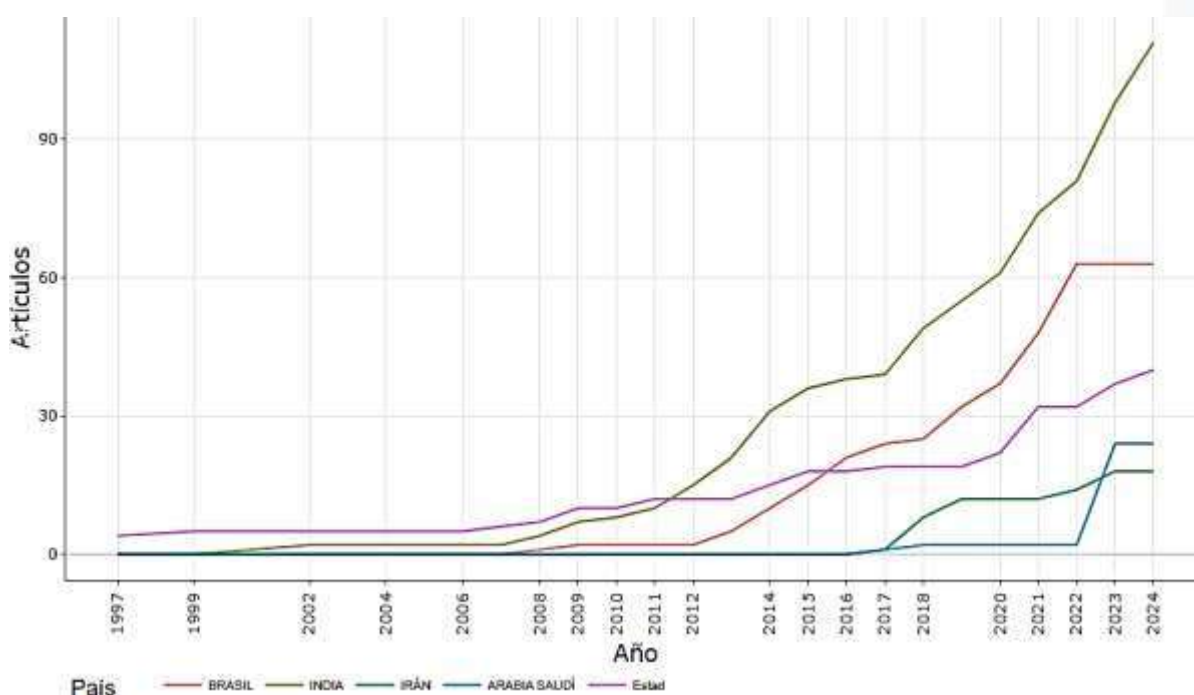
Se muestran a los autores más importantes y su producción a través del tiempo, se destaca a Sundar S con 6, que se mantiene desde el 2008 hasta el 2024, Das P con 5 en el periodo del 2013 al 2021, Ali V, Chavez-fumagalli Ma, Coelho Eaf, Kumar A, Fuga DP, Singh N, con 4 cada uno el primero y el ultimo se mantienen más en el tiempo mientras que los otros sus publicaciones datan de 5 años, finalmente están los autores con 3 publicaciones, Dube A, Kumar R, este último es más reciente comenzó en el año 2017 hasta la actualidad.

Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 14: Productividad de Instituciones en el cuartil 2:

Se observa las instituciones que tienen más publicaciones en el cuartil 2, en el caso de Rajendra memorial research institute of medical sciences y la Universidad federal de Minas Gerais, el inicio de sus publicaciones comienza en el 2012, la primera se mantiene publicando hasta la actualidad llegando a un pico de 5, la segunda se mantiene con sus publicaciones en el tiempo llegando a un pico de 15 publicaciones en el 2024 y lo ha mantenido desde el 2021. La Banaras hindu university comenzó a publicar desde el 2008, teniendo su pico en el 2024 con 14 publicaciones y el CSIR central drug research institute y la University of Ghana son más recientes pues comenzaron a publicar en el 2018 y 2019, y tiene su pico en el 2024 con 6 publicaciones.

#### 4.1.2.3 Análisis Geográfico



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

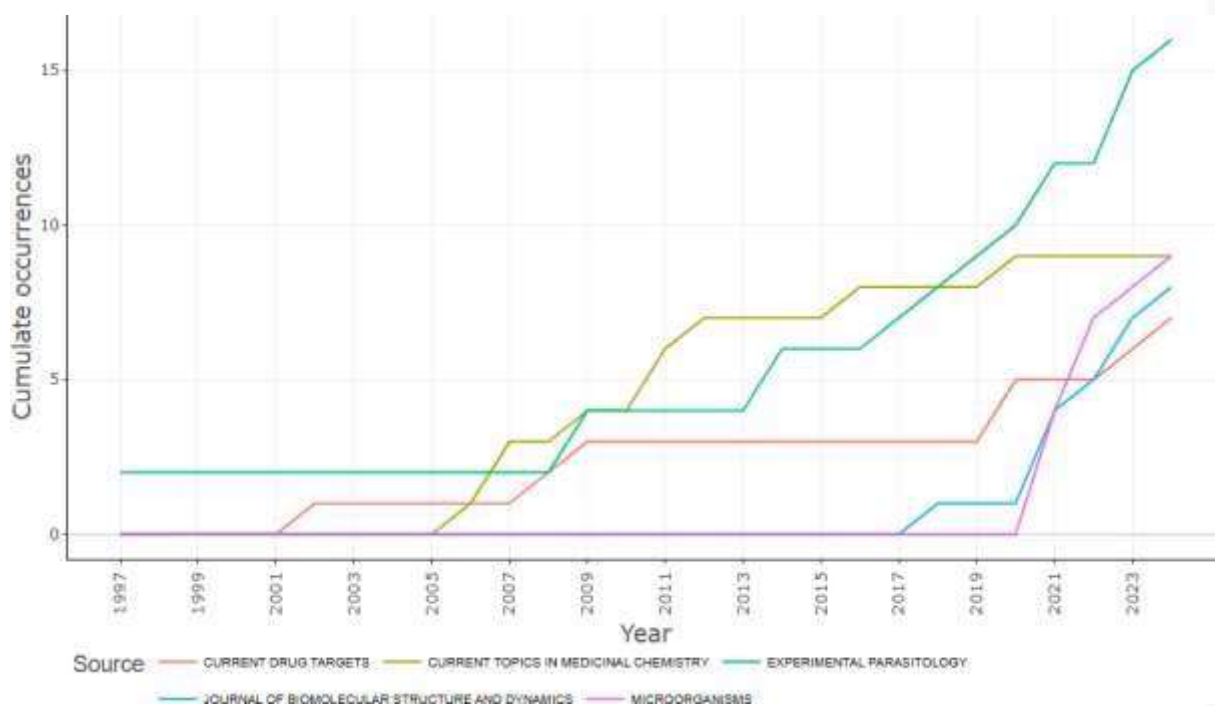
#### Gráfico 15: Publicaciones por País en el cuartil 2:

En el siguiente gráfico se observa que los países con más publicaciones y que están en aumento en los últimos años, son la India que en la actualidad tiene su pico con 111, seguido de Brasil con 61 publicaciones a lo que va del 2024, Estados Unidos que comenzó a publicar



desde el año de 1997, y en el 2024 tiene un pico de 40 publicaciones, mientras que de los más recientes en publicar están Iran y Arabia Saudita, que comenzaron en el 2017 y actualmente tienen su pico de 18 y 24 publicaciones respectivamente.

#### 4.1.2.4 Análisis de Revistas y Artículos

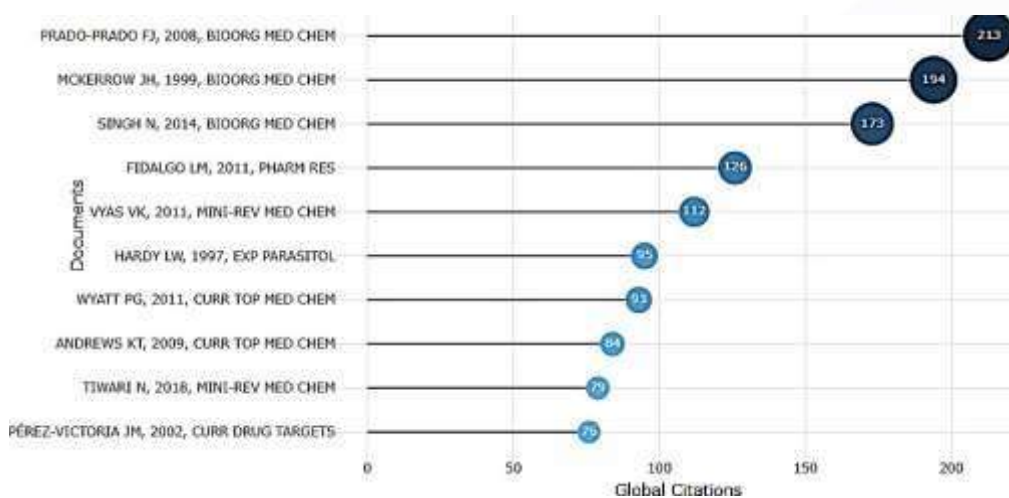


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 16: Productividad por Revista en el cuartil2:**

La revista Experimental parasitology, es la que destaca entre todas con más publicaciones

que datan desde 1997 y van en asenso hasta llegar a un pico de 16 en el 2024, seguida de Current topics in medicinal chemistry que tuvo un inicio en el 2005 y en la actualidad lleva 9 publicaciones, al igual que Microorganisms, pero esta revista comenzó a publicar sobre estos temas desde el 2020. Current drug targets inició en el año 2021, y tiene su pico en este año con 7 publicaciones, y finalmente está Journal of biomolecular structure and dynamics, que inicio en este tema en el 2017 y tiene su pico en 2024 con 8 publicaciones.



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 17: Artículos Más Citados del Cuartil 2

El gráfico se muestra los documentos más citados en la investigación sobre “Leishmaniasis” y “Resistencia”, con el número de citas globales, se destacan los documentos de Prado-Prado FJ (2008), McKerrow JH (1999), y Singh N (2014) encabezan la lista con 213, 194, y 173 citas respectivamente, mientras que otros documentos relevantes incluyen los de Fidalgo LM (2011) con 126, Vyas VK (2011) con 112, y Hardy LW (1997) con 95, seguidos de Wyatt PG, 2011, Andrews KT 2009, Tiwari N 2018, Perez-Victoria JM 2002 con 93, 84, 79 y 76 en ese orden.

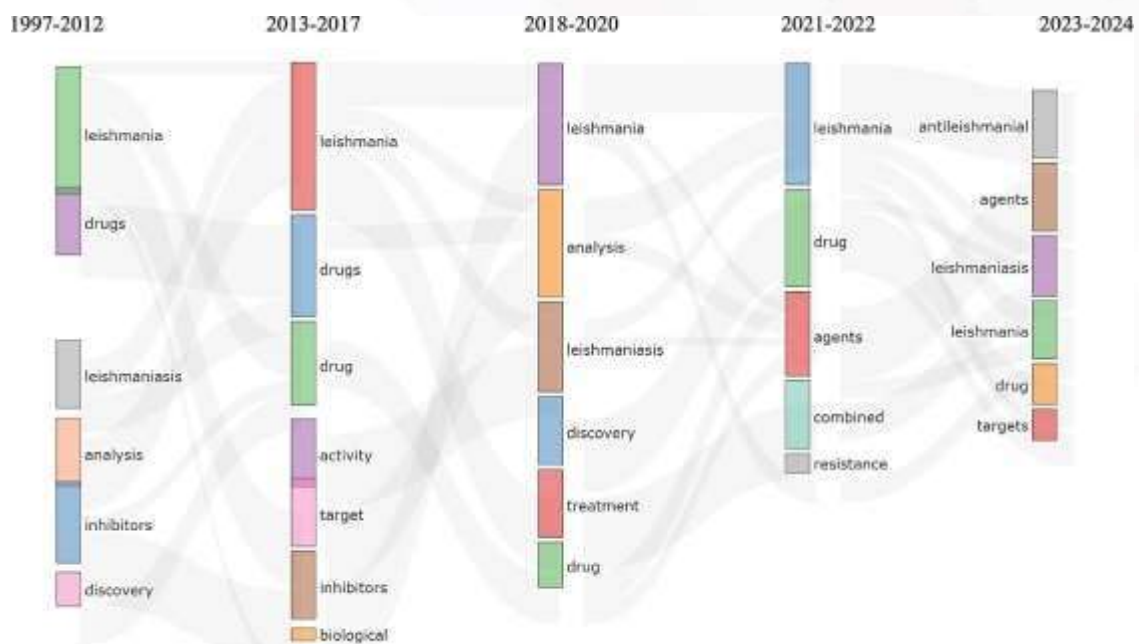
#### 4.1.2.5 Análisis de Palabras Clave y Temas



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 18: Nube de Palabras Clave en el cuartil 2:**

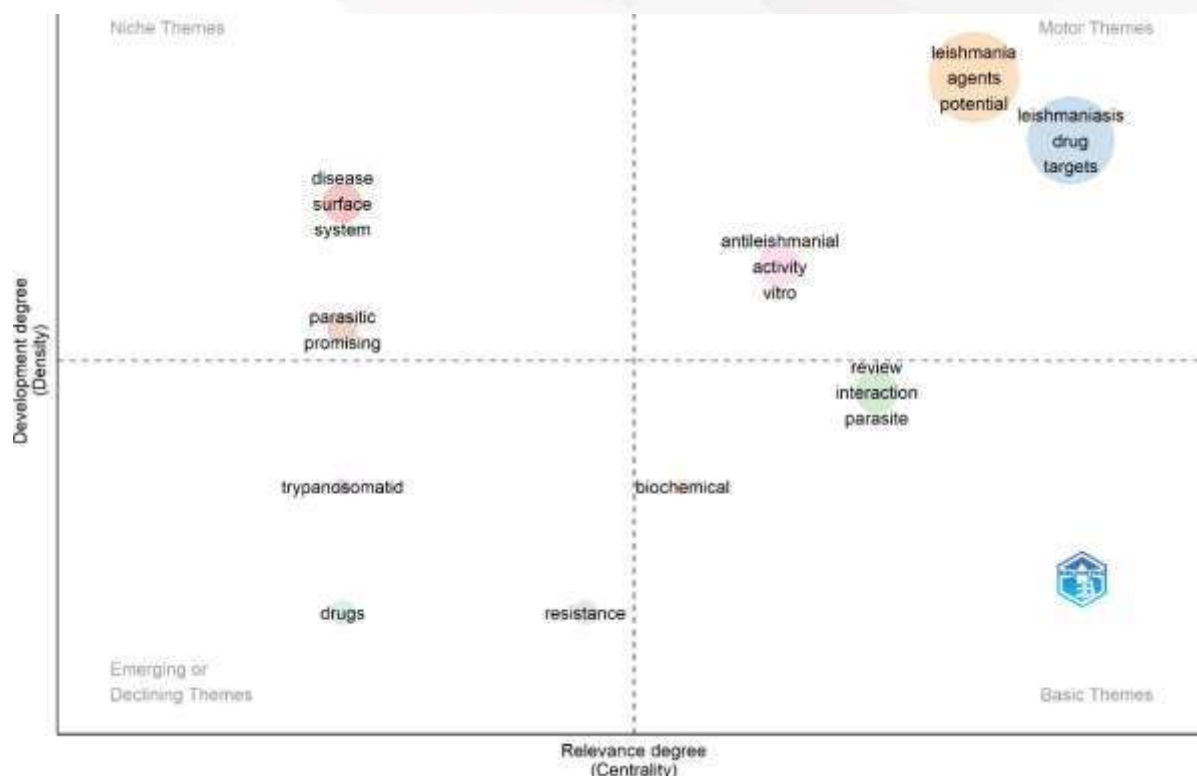
En este gráfico de nube de palabras se muestra los términos más frecuentes en la investigación sobre Leishmaniasis y la resistencia a fármacos, donde "Leishmania donovani" es el término más destacado, seguido por otros como "drug resistance", "visceral leishmaniasis", "drug targets", y "therapeutic target". Otros términos frecuentes y de importancia incluyen "molecular dynamics", "natural products", "drug discovery", y "molecular docking".



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 19: ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas en el cuartil 2:

Se indica un diagrama de red donde se observa la evolución de términos temáticos en la investigación sobre leishmaniasis desde 1997 hasta 2024. Se muestran varias etapas divididas por periodos de tiempo: 1997-2012, 2013-2017, 2018-2020, 2021-2022 y 2023-2024. Los términos centrales han cambiado con el tiempo, manifestando las áreas de investigación predominantes en cada periodo es el caso de "*Leishmania*" y "drugs" que han sido temas recurrentes, mientras que términos como "inhibitors", "biological", y "target" surgen en diferentes periodos, finalmente se puede notar un enfoque más reciente en "resistance", "agents", y "targets" en los últimos años (2023-2024).



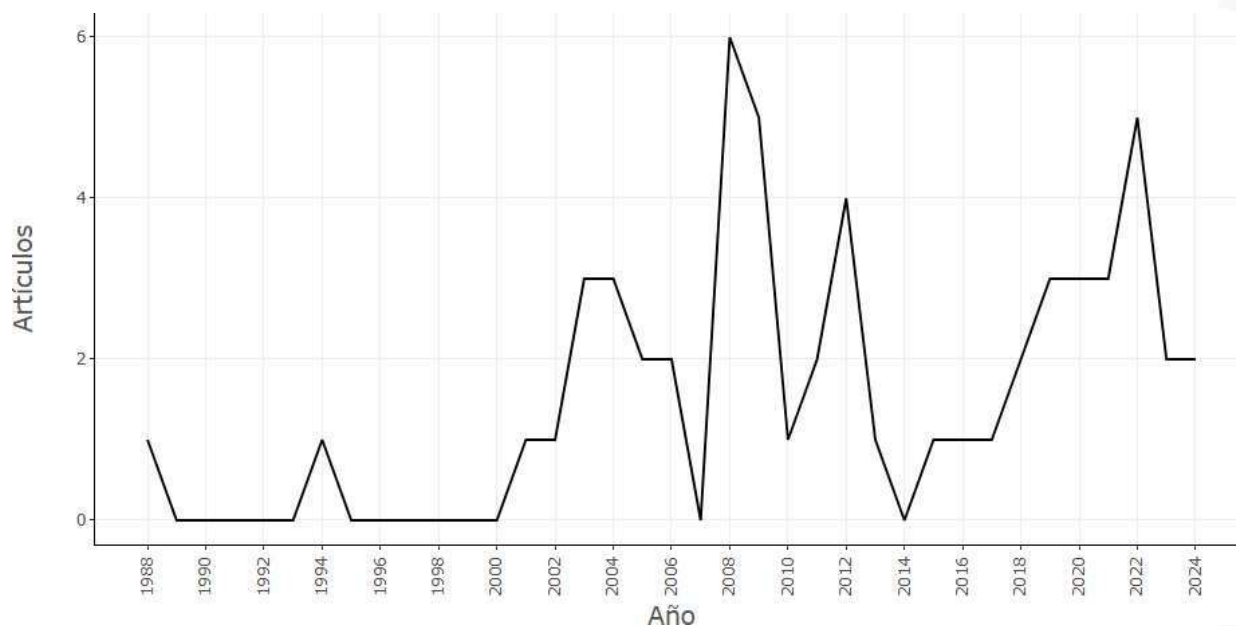
Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 20: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 2 período 2021-2024:**

Se observa que los temas motores que son altamente desarrollados y centrales, indicando que son áreas de investigación bien establecidas y de alta relevancia, están las palabras *Leishmania Agents Potential*, se refieren a los agentes potenciales para tratar la leishmaniasis, otra palabra es *Leishmaniasis Drug Targets*, donde este tema se centra en la identificación de nuevos objetivos terapéuticos dentro del parásito, *Antileishmanial Activity Vitro*, se enfoca en la actividad antileishmanial in vitro, y se encuentra en una posición que indica relevancia, pero necesita más desarrollo, la alta relevancia y desarrollo de estas palabras indican que se están realizando investigaciones extensivas para encontrar nuevas dianas moleculares para el tratamiento. En el caso de los temas básicos tenemos las palabras *Biochemical*, que se refiere a la investigación bioquímica sobre los mecanismos de resistencia, incluyendo las vías metabólicas y los procesos bioquímicos involucrados en la resistencia a fármacos y *Review, Interaction, Parasite*, estos temas representan estudios sobre la interacción huésped-parásito que pueden influir en la resistencia a fármacos y están situados en el centro del gráfico. Los temas Nicho, son menos relevantes para el campo

general, a menudo representando áreas muy específicas de investigación, se observan las palabras Disease, Surface, System que se refieren a aspectos específicos de la biología del parásito y su interacción con el huésped, incluyendo estudios sobre la enfermedad y las estructuras de superficie del parásito, otra palabra importante es Parasitic Promising es un tema, aunque bien desarrollado, puede ser de nicho y se enfoca en aspectos prometedores pero específicos del parásito en el contexto de resistencia, Finalmente están los Emerging or Declining Themes que son temas están menos desarrollados y tienen baja relevancia actualmente, pero pueden representar áreas emergentes o en declive, están las palabras Trypanosomatid (Investigaciones sobre los diferentes parásitos dentro de este grupo y su relación con la resistencia a tratamientos), la palabra Drugs por si sola refieren a los estudios sobre la eficacia de los fármacos actuales y la búsqueda de nuevos tratamientos que podrían contrarrestar la resistencia y Resistance siendo este un tema crítico y relevante, mostrando la importancia del estudio de la resistencia a fármacos en *Leishmania*, aunque puede necesitar más desarrollo en algunos aspectos

### 4.1.3 Cuartil 3

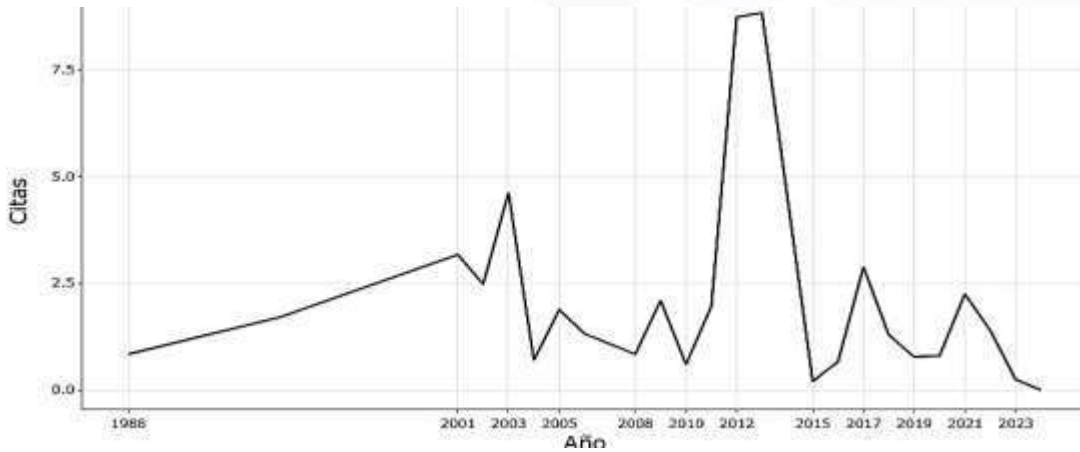


#### 4.1.3.1 Distribución Temporal de las Publicaciones

Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 21: Número de Publicaciones por Año en el cuartil 3:**

En el gráfico de publicaciones por año en el cuartil3, tenemos 4 picos importantes es en los años 2003-2004 con 3 artículos, el año 2008 con 6 artículos, el año 2012 con 4 artículos, y en el año 2022 con 5 artículos.

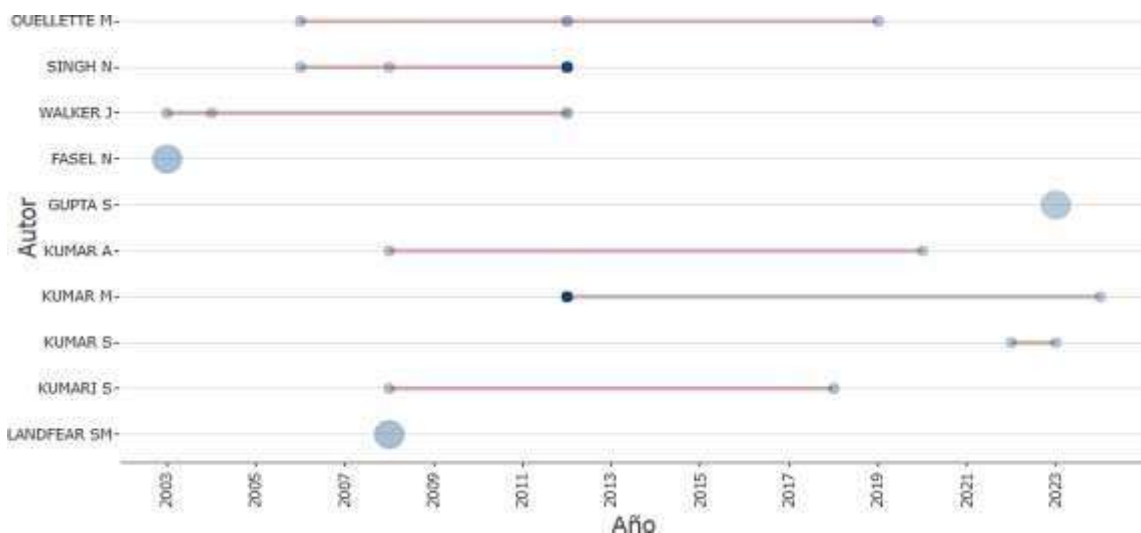


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 22: Citas por Año en el cuartil 3.

Se puede observar que se tuvo algunos picos de citación siendo el más alto en promedio de citas por año en el 2012 con 8.7 y 2013 8.8, picos más bajos se observan en el 2003 con 4.9, 2009 con 2.1, en el 2017 con 2.9 y 2021 con 2.2.

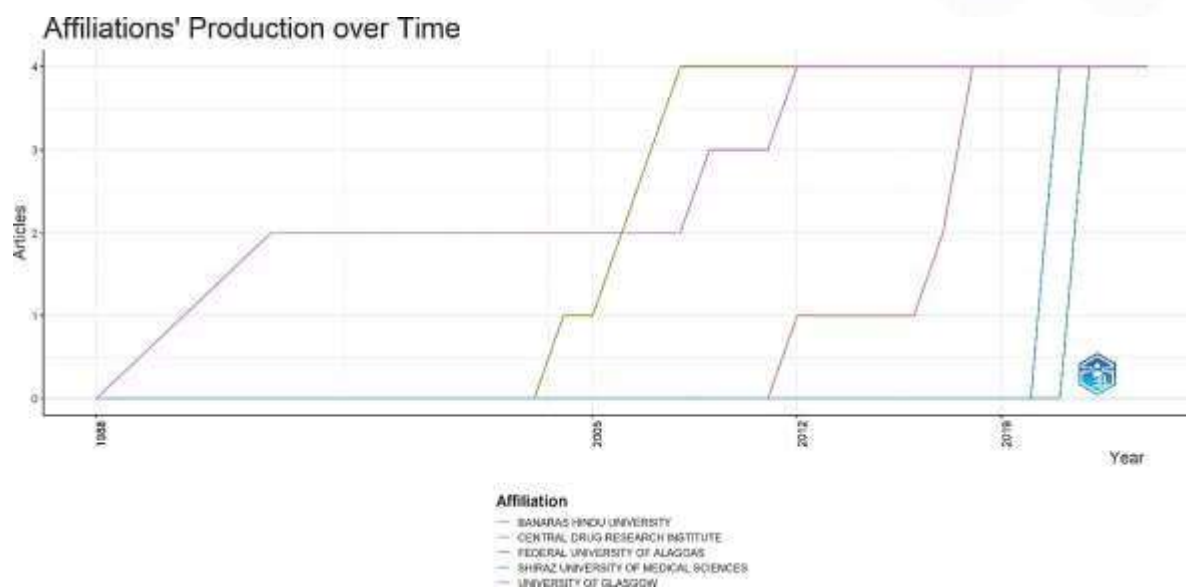
#### 4.1.3.2. Análisis de Autores e Instituciones



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 23 Producción de los autores a lo largo del tiempo en el cuartil 3

Se observa en el cuartil 3 la actividad de los autores está disminuida, tenemos a Oullette M en período del 2008-2019, Singh N en el período 2008-2013, Walker J 2003-2012, con 3 publicaciones, mientras que Fasel N 2003, Gupta S 2023, Kumar A 2008-2020, Kumar M 2012-2024, Kumari S 2022-2023, Landfear SM 2008, con 2 publicaciones cada uno.



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

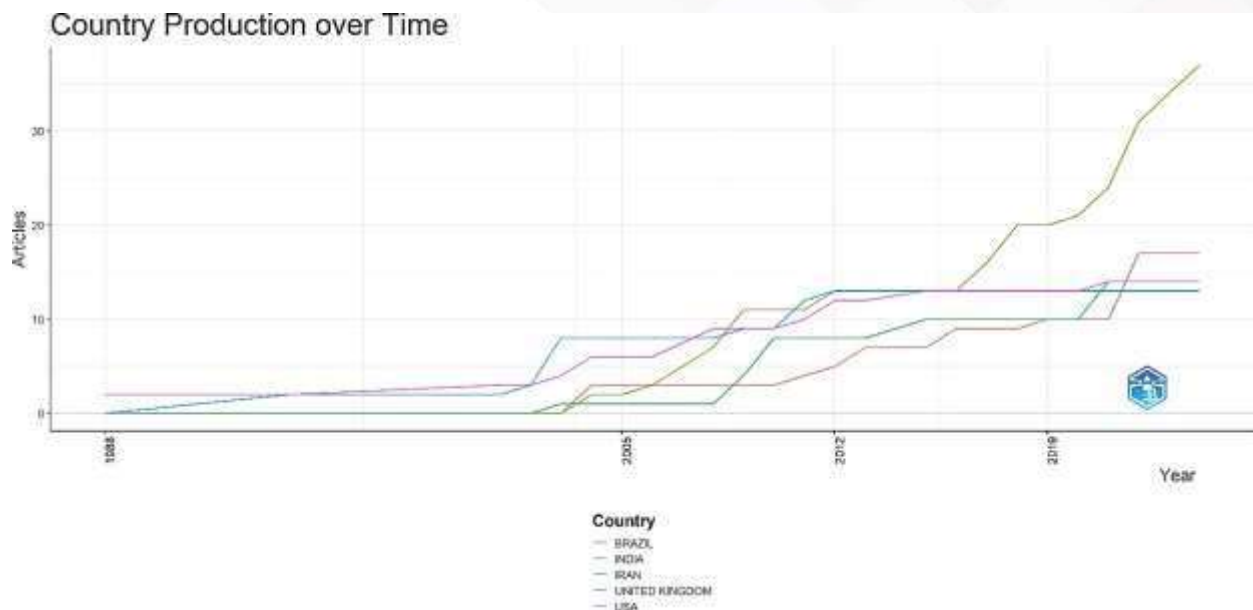
Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 24: Productividad de Instituciones en el cuartil 3:

La institución que más destaca es la University of Glasgow, que comenzaron sus publicaciones en 1994 con 2 publicaciones y se ha mantenido relativamente hasta la actualidad desde el 2012 lleva publicando 4 artículos casi anualmente, hasta lo que lleva del 2024 tiene 4 publicaciones, le siguen Central Drug Research Institute y Banaras Hindu University que comenzaron en el 2004 y 2012 a publicar que llegan a su pico en el 2004 y 2018 con 4 publicaciones casi anuales hasta la fecha. Y los ingresos recientes son de los institutos Shiraz University of medical sciences y Federal University of Alagoas, en los años 2021, 2022 respectivamente y se mantienen con 4 publicaciones anuales hasta el año 2024.



### 4.1.3.3 Análisis Geográfico

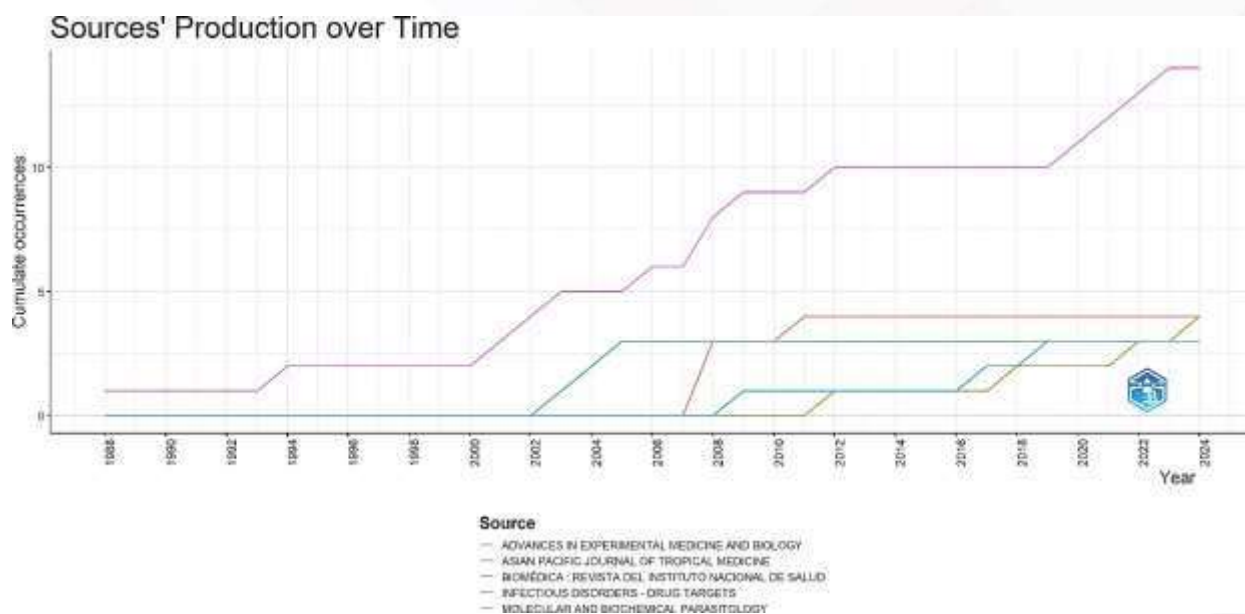


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 25: Publicaciones por País en el cuartil 3

En este gráfico destaca la India, que desde sus inicios en el 2004 presenta un incremento constante en publicaciones hasta llegar este año a su pico de 37 publicaciones en lo que va de este año, mientras que los países, Brasil, Estados Unidos, Irán, y Reino Unido cuya producción a través de los años aumenta, y llegan a su pico en el 2024 con 17,14,14,13 publicaciones en el 2024, de estos Estados Unidos, es el más antiguo en comenzar a publicar sobre los temas de interés pues lo realizó desde 1982.

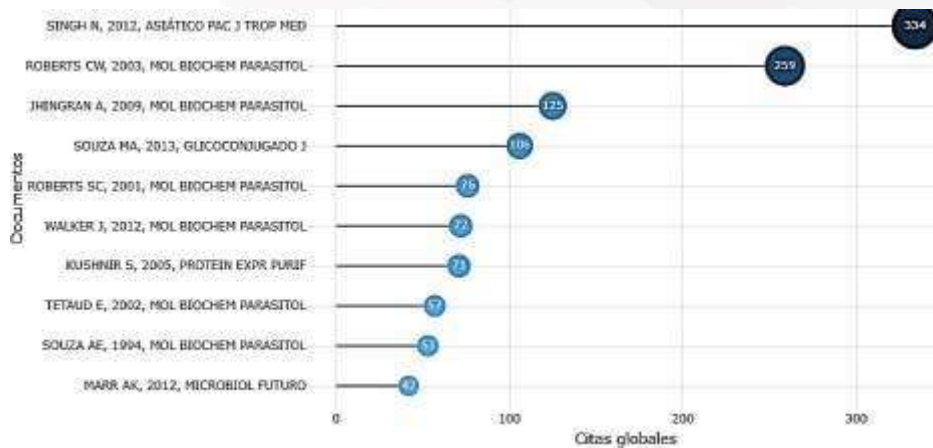
#### 4.1.3.5 Análisis de Revistas y Artículos



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 26: Productividad por Revista en el cuartil 3.

Se observa que sobre todas las revistas destaca Molecular and Biochemical Parasitology, quien comenzó a publicar sobre los temas de Leishmaniasis y resistencia, desde los años 1988, sus publicaciones siguen en aumento y su pico llegó en el 2023 con 14 y lo que va del 2024 van igualmente 14, le sigue la revista Biomedica: Revista del instituto nacional de salud que desde el 2005 ha publicado 3 casi cada año, y en lo que va del 2024 continúa en 3, le sigue Advances in experimental medicine and biology, que comenzó en el 2008 con 3 y se ha mantenido en el tiempo con 4 y lo que va del 2024, lleva 4 publicaciones, Infectious Disorders-Drug Targets que comenzó en el 2009 ha ido en aumento con sus publicaciones, hasta llegar a 3 desde el 2019 hasta 2024 casi anualmente. Finalmente, la más reciente es la Asian pacific journal of tropical medicine, que comenzó a publicar desde el 2012, hasta la actualidad que lleva 4 publicaciones en el 2024.



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 27: Artículos Más Citados en el cuartil 3

En este gráfico se muestra los documentos más citados a nivel global relacionados con la leishmaniasis. El documento de Singh N, 2012 en Asian Pac J Trop Med es el más citado con 334 citas, seguido por Roberts CW, 2003 con 259 citas, Jhingran A 2009 con 125, Souza MA, 2013 con 106, Roberts SC 2001 con 76. Los documentos más citados generalmente son los que han tenido un impacto significativo en el campo, ya sea por presentar hallazgos importantes, desarrollar nuevas metodologías o proponer teorías innovadoras, se observa que las revistas como Mol Biochem Parasitology tienen múltiples documentos en esta lista, lo que indica su importancia y relevancia en la investigación de leishmaniasis.

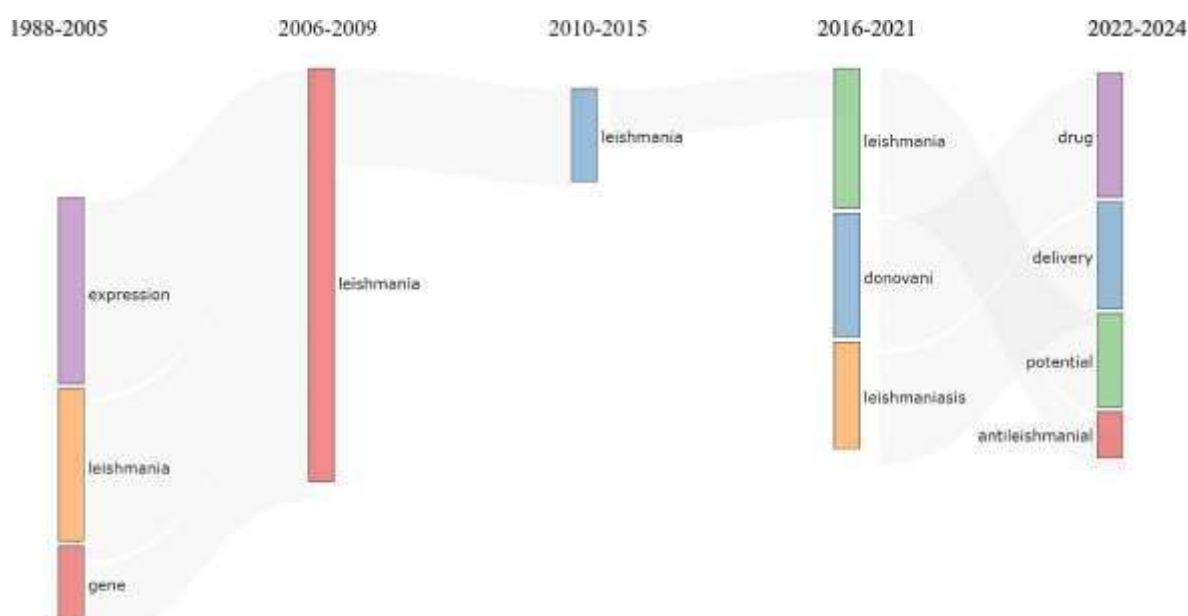
- 4.1.3. 5 Análisis de Palabras Clave y Temas



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 28: Nube de Palabras Clave en el cuartil 3

Entre los términos más frecuentes se observan a las palabras "leishmaniasis," "*Leishmania donovani*," "drug targets," "drug resistance," y "visceral leishmaniasis" las cuales son las que más resaltan, mostrando que estos son los temas más investigados y discutidos en la literatura. Los enfoques de investigación observados se evidencian con la aparición de términos como "drug targets," "antimicrobial peptides," y "resistance" sugiere una fuerte orientación en la búsqueda de nuevos tratamientos y en el estudio de la resistencia a medicamentos, mientras que la mención de diferentes especies de *Leishmania* (*Leishmania donovani*, *Leishmania major*) muestra una investigación diversa que incluye varias formas clínicas de la enfermedad.

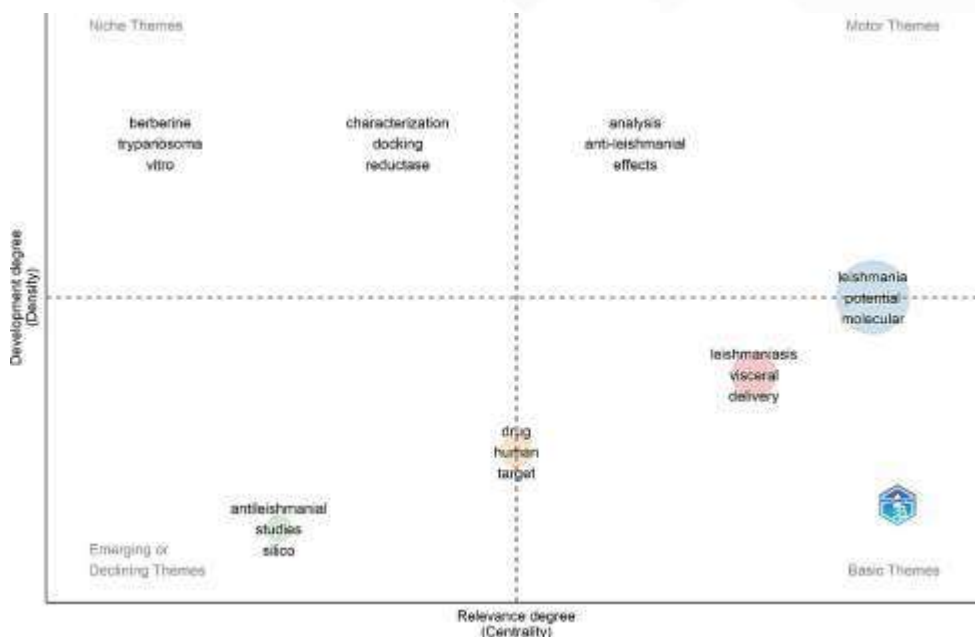


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 29: ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas en el cuartil 3

El gráfico muestra cómo los términos clave han evolucionado con el tiempo (transición de términos clave) tenemos términos como "expression" y "gene" fueron predominantes entre 1988-2005, mientras que términos como "drug" y "delivery" son más recientes (2022-2024), en el período 2016-2021 se menciona a *Leishmania Donovanii*, que

es el género que más estudios presenta. La evolución de los términos refleja cambios en las prioridades y enfoques de la investigación, se puede observar que los primeros años se centraron en aspectos básicos de la biología molecular, mientras que los años más recientes se enfocan en aplicaciones clínicas y desarrollo de fármacos antileishmania.



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

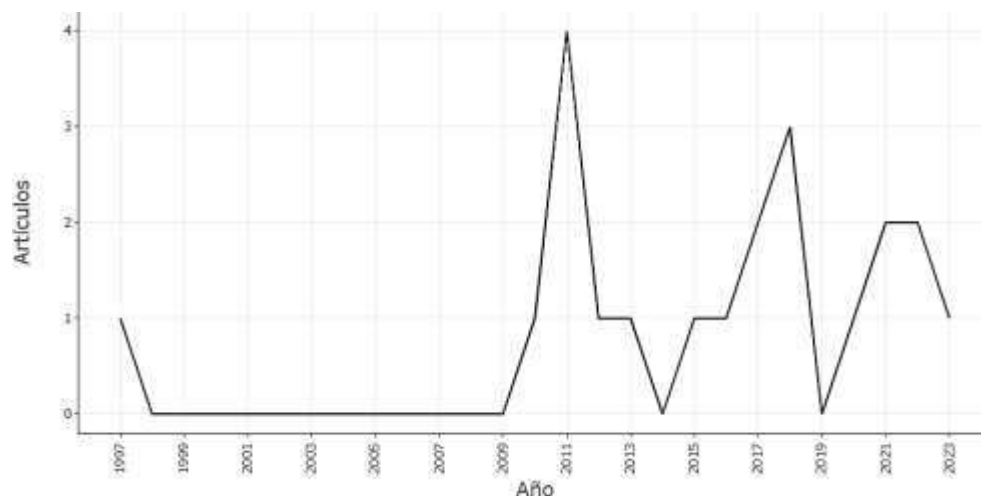
### Gráfico 30: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 3 período 2021-2024:

Como temas motores, hay *Leishmania*, potential, molecular, que son altamente relevantes y bien desarrollados, lo que indica que son áreas clave en la investigación actual mostrando una alta centralidad sugiere que estos temas están bien conectados con otros temas importantes en el campo y tienen un impacto significativo en la comprensión general de la resistencia a los fármacos en *Leishmania* a demás que su alta densidad nos muestra que estos temas son maduros y han sido bien explorados, proporcionando una base sólida para nuevas investigaciones y aplicaciones prácticas. De temas básicos están: Leishmaniasis, visceral, delivery, estos temas son relevantes, pero no están tan desarrollados como los temas motores es decir son fundamentales para el campo, pero aún necesitan más investigación para alcanzar una madurez similar a la de los temas motores. Los temas Nicho son: characterization, docking (estudios de acoplamiento molecular), reductase (enzimas reductasas que podrían ser objetivos para nuevos fármacos o mecanismos de resistencia), los cuales son temas bien

desarrollados pero tienen menor relevancia en el contexto general del estudio de la resistencia a los fármacos en *Leishmania*, mostrando una alta densidad, es decir hay un cuerpo sustancial de investigación en estas áreas, pero la menor centralidad sugiere que están menos integrados con otros temas principales del campo, además tenemos las palabras berberine (compuesto conocido por sus propiedades antimicrobianas que podría estar siendo investigado como un posible tratamiento), trypanosoma, vitro (estudios in vitro que son fundamentales para entender los mecanismos de resistencia). En temas emergentes destacan las palabras antileishmanial, studies, silico (estudios computacionales que son cruciales para la predicción y modelado antes de realizar experimentos de laboratorio), estos temas son menos relevantes y menos desarrollados, indicando que podrían estar emergiendo o en declive. La baja densidad y centralidad sugiere que hay menos investigación o interés actual en estos temas. Finalmente, como tema Central, se encuentran: drug, human, targets ubicados en el centro del gráfico, este tema es esencial y está medianamente desarrollado, propone que hay un interés constante y creciente en identificar objetivos humanos para los fármacos, que es crucial para el desarrollo de tratamientos efectivos contra la *Leishmania* resistente a los fármacos.

#### 4.1.4 Cuartil4

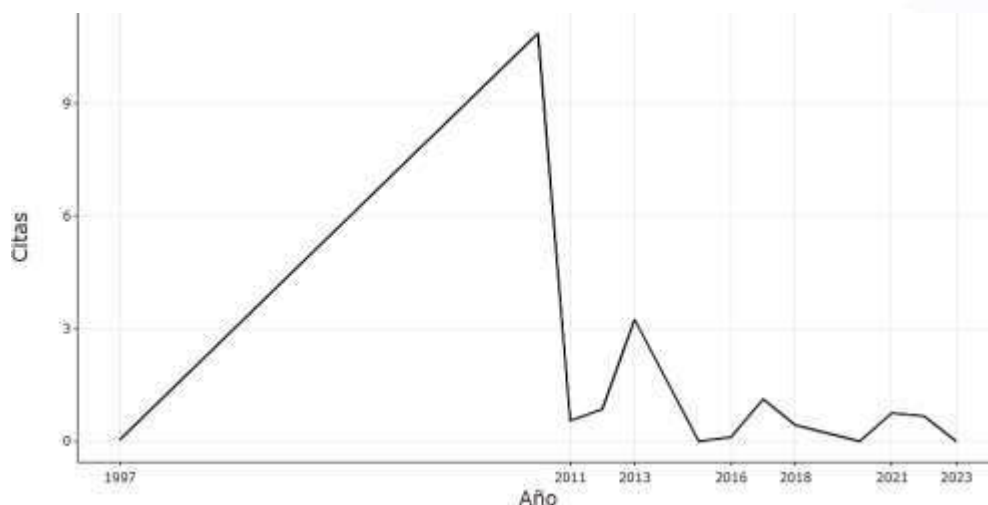
##### 4.1.4.1 Distribución Temporal de las Publicaciones



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 31: Número de Publicaciones por Año en el cuartil 4

Se observa que el número de publicaciones por año en el cuartil 4 es baja en 1997 hubo 1 artículo mientras que en el 2010 comienza un ascenso hasta llegar a su punto más alto en el 2011 de 4, posteriormente bajó hasta volver a llegar a 0 en el 2014, y posterior comenzó a elevarse hasta llegar a 3 en el 2018 y en el 2019, volvió a caer a 0, y finalmente en el 2021 llegó a 2, lo que se mantuvo hasta el 2022, pero en el 2023 se dio solo una.

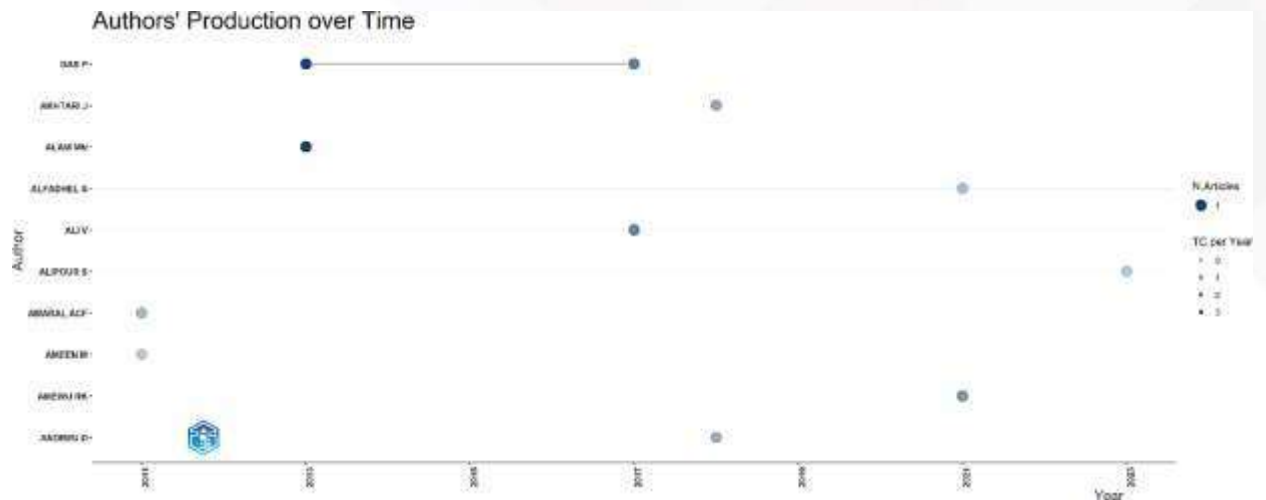


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 32: Citas por Año en el cuartil 4

La actividad de las citas recibidas por año comienza en 1997, hasta que llegó a su pico más alto en el año 2010 con 10 citas, posteriormente se ve una caída prominente el 2011 que llegó a 1, en el 2013 subió a 3, y los siguientes años desde el 2015 han sido bajas pues sus picos más altos llegan a 1 cita hasta en el 2023 que tiene 0 citaciones.

#### 4.1.4.2. Análisis de Autores e Instituciones

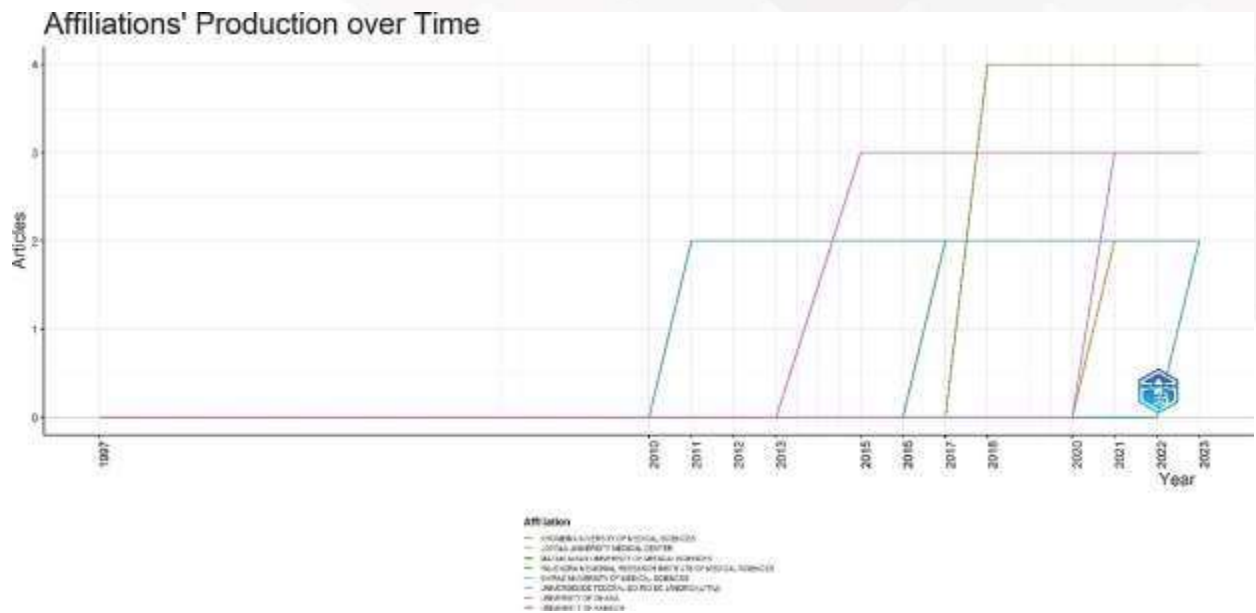


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 33 Producción de los autores a lo largo del tiempo en el cuartil 4:

En este gráfico se muestra la producción de artículos de diferentes autores desde 2011 hasta 2023 destacan los autores como DAS P y ALAM MN que han tenido una producción notable, con DAS P presentando una línea continua de publicaciones desde 2013, lo cual indica una carrera algo constante en este quintil. Otros autores como AKHTARI J y AMEEN M muestran publicaciones más esporádicas, sin embargo, de manera general el número de publicaciones es bajo, llegando a un máximo de 3.



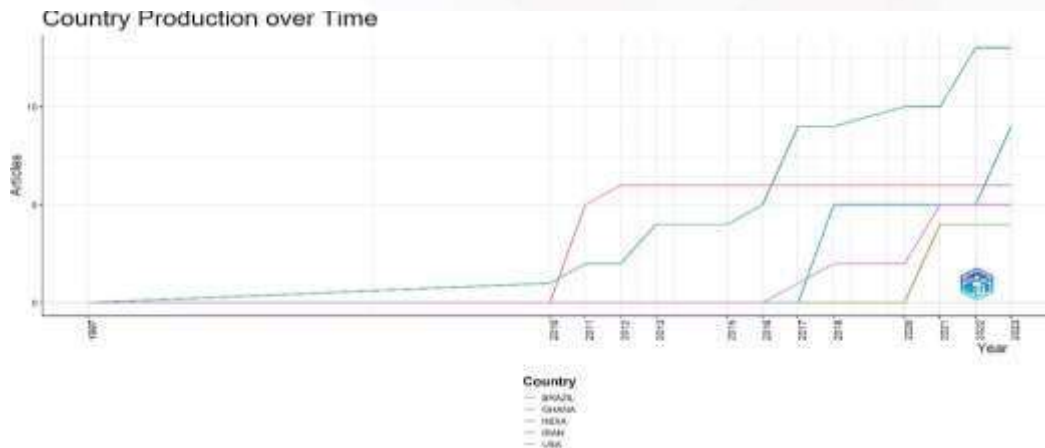


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 34: Productividad de Instituciones en el cuartil 4

La producción de artículos de diversas instituciones a lo largo del tiempo va desde 1997 hasta 2023. La actividad más importante la tenemos por parte de la revista, Manjandaran University of Medical Sciences, donde su actividad comenzó en el 2017, y se mantiene con 4 publicaciones hasta el 2023. Otras instituciones destacadas incluyen la Khomein University of Medical Sciences, Loyola University Medical Center, la mayoría de estas instituciones empezaron a publicar activamente después de 2010, con un aumento notable en los últimos años como por ejemplo la University of Karachi muestra una actividad reciente en 2023, mientras que la Shiraz University of Medical Sciences tuvo un aumento en la producción desde 2011.

#### 4.1.4.3 Análisis Geográfico

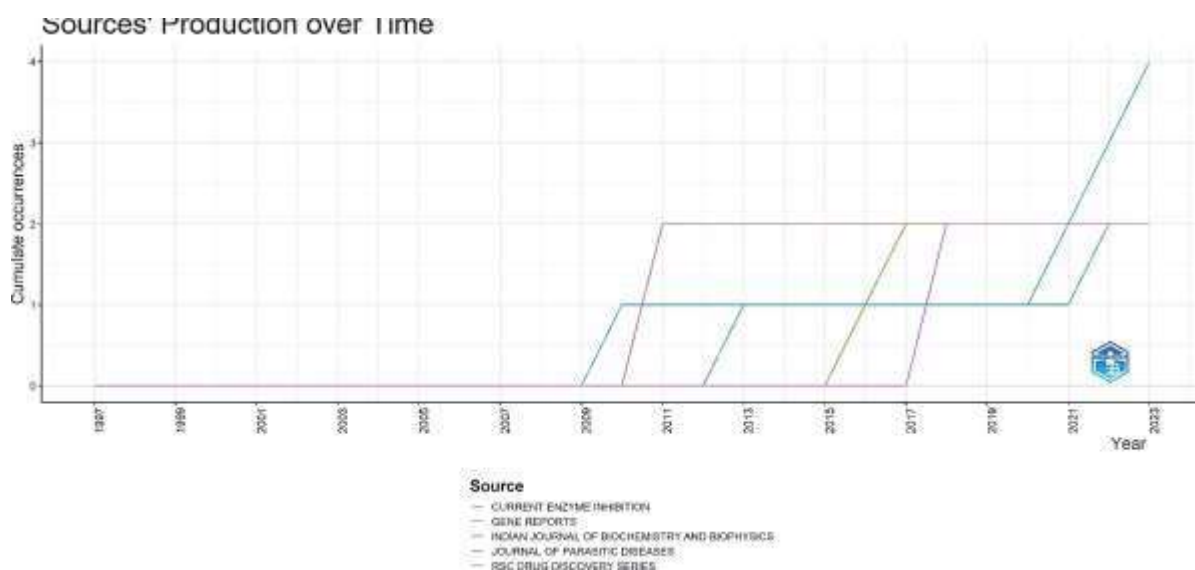


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 35: Publicaciones por País en el cuartil 4

India, es el país que más destaca en las publicaciones de artículos, es el más antiguo lleva en ello desde aproximadamente 1997, sus publicaciones fueron en aumento hasta llegar a un pico de 13 en el 2022, que mantiene hasta el 2023, le sigue Brasil que comenzó en el 2010 y desde el 2012 se mantiene en 6 publicaciones casi anuales hasta el 2023. Mientras que Irán, USA y Ghana que empezaron a publicar desde el 2017, 2016 y 2020 respectivamente, y que llegaron a su pico máximo el 2023 con, 9, 5 y 4 publicaciones.

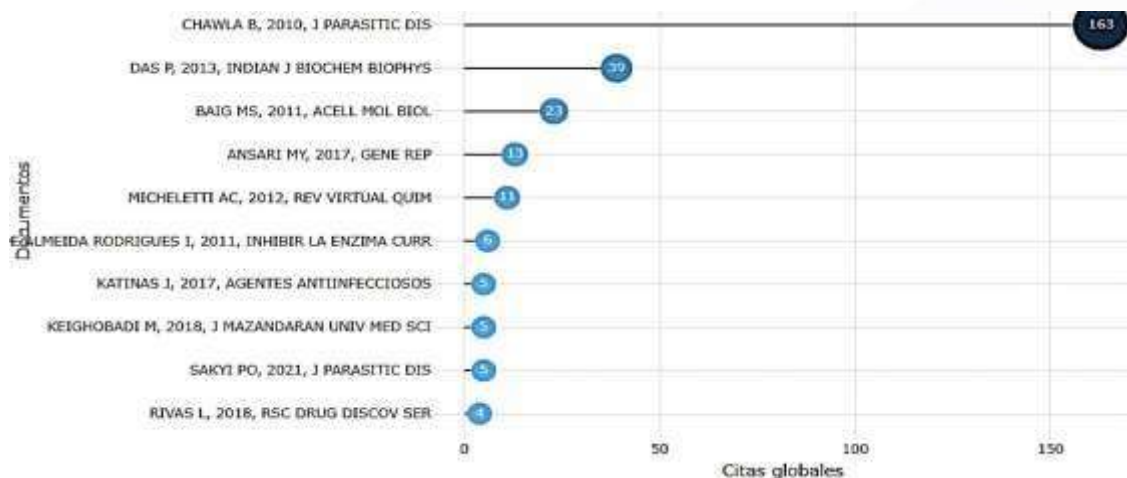
#### 4.1.2.5 Análisis de Revistas y Artículos



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 36: Productividad por Revista en el cuartil 4

En este grafico del cuartil 4 podemos observar que, aunque estas instituciones no son las más influyentes, han incrementado su producción científica en los últimos años, contribuyendo al cuerpo de conocimiento sobre temas específicos pero su impacto global sigue siendo limitado comparado con instituciones de quintiles más altos, pues llegan a picos más altos desde aproximadamente 2020, pero esos picos son de máximo 4 publicaciones.



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 37: Artículos Más Citados en el cuartil 4

El documento más citado es el de "Chawla B, 2010, J Parasitic Dis" con 163 citas mientras que otros documentos destacados son "Das P, 2013, Indian J Biochem Biophys" con 39 citas."Baig MS, 2011, Acell Mol Biol" con 23 citas, con"Ansari MY, 2017, Gene Rep" con 13 citas y"Micheletti AC, 2012, Rev Virtual Quim" con 11 citas y por último el resto de los documentos en la lista tienen entre 4 y 6 citas, lo que muestra una clara brecha en el número de citas entre los documentos más y menos citados.

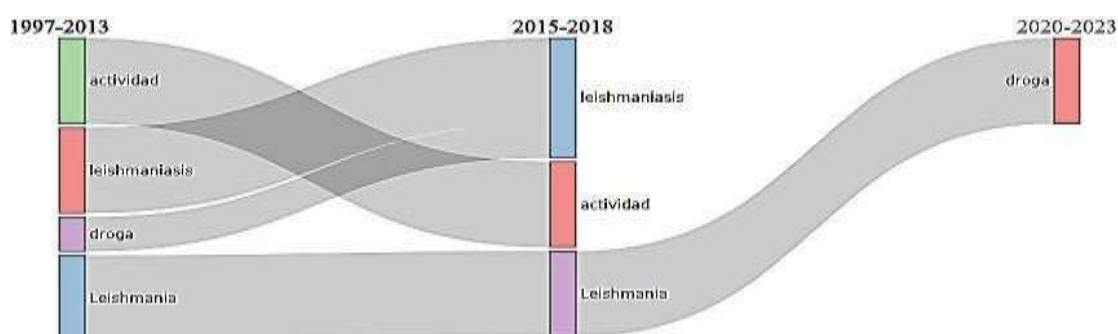
#### 4.1.4.5 Análisis de Palabras Clave y Temas



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

Gráfico 38: Nube de Palabras Clave del cuartil 4

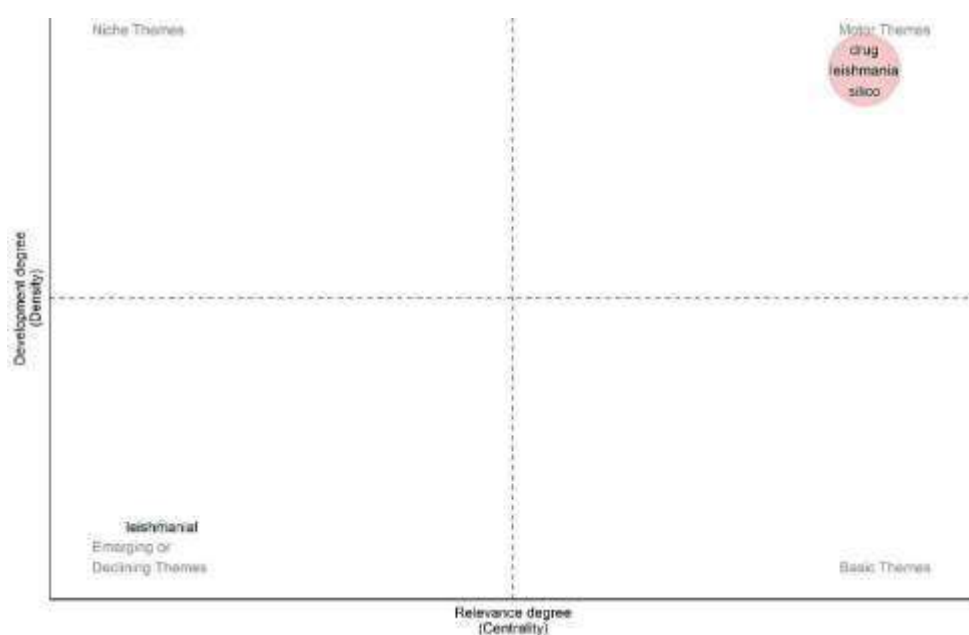
Los términos más sobresalientes en la nube de palabras incluyen "Leishmania donovani," "drug targets," "antileishmanial activity," "drug development," y "protease inhibitors." Lo que nos muestra que son los temas más investigados y discutidos en la literatura reciente sobre leishmaniasis. Además, destaca la presencia de términos relacionados con el desarrollo de medicamentos ("drug development," "drug design," "drug targets," "antileishmanial activity") lo que sugiere un fuerte enfoque en la investigación de nuevos tratamientos para la leishmaniasis. Un término importante es "*Leishmania donovani*" es la especie más grande, lo que indica que una gran parte de la investigación está centrada en esta especie particular, conocida por causar leishmaniasis visceral, una forma grave de la enfermedad. Por último, la prominencia de "protease inhibitors" muestra que hay un interés considerable en esta clase de compuestos como posibles tratamientos para la leishmaniasis.



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 39: ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas en el cuartil 4

Este diagrama nos muestra la evolución temática de los términos clave en tres periodos distintos: 1997-2013, 2015-2018, y 2020-2023. En los años 1997-2013 los términos clave son "activity", "leishmaniasis", "drug", "*Leishmania*", donde se observa la predominancia de los términos "activity" y "leishmaniasis". En el período 2015-2018 hay un cambio en el enfoque: "leishmaniasis" sigue siendo relevante, pero se observa una mayor presencia de "activity" y "leishmania" y se empieza a ver una mayor conexión entre los términos. Finalmente, en la actualidad, Al final está el período 2020-2023 donde está el término dominante "drug" y se nota un cambio significativo hacia el término "drug", indicando un posible aumento en la investigación sobre medicamentos.



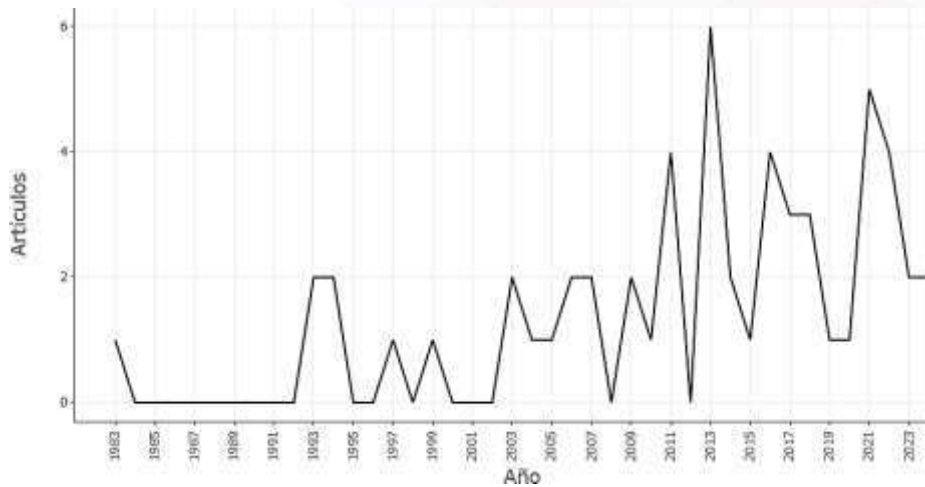
Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 40: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 4 período 2021-2024:

En motor themes, encontramos Drug *Leishmania* Silico, siendo temas desarrollados y central en el campo, indica que la investigación sobre drogas en *Leishmania* usando métodos in silico es crucial y muy relevante en el cuartil 4. En los temas básicos y niche, no hay temas representados en este gráfico, por último, en temas emergentes o en declive únicamente se tiene Leishmanial el cual tiene baja centralidad y desarrollo, indicando que puede estar emergiendo o en declive.

#### 4.1.5 Cuartil indefinido

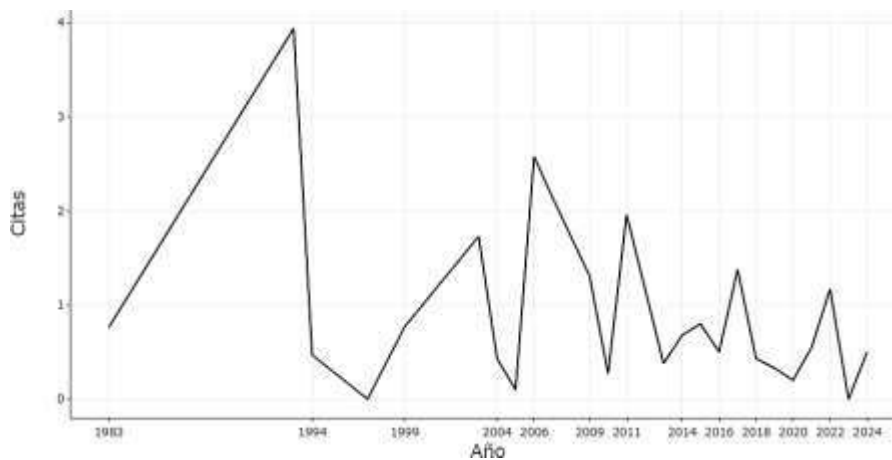
#### 4.1.5.1 Distribución Temporal de las Publicaciones



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 41: Número de Publicaciones por Año, en el cuartil indefinido.**

En el siguiente gráfico se muestra que las publicaciones en el cuartil indefinido comenzaron desde 1983, manteniéndose baja hasta el 2002, posteriormente en el 2003 comenzaron a fluctuar hasta llegar a su pico máximo en el 2013 de 6 publicaciones, en lo que va del 2024 van 2, estos valores son bajos a comparación de otros quintiles.



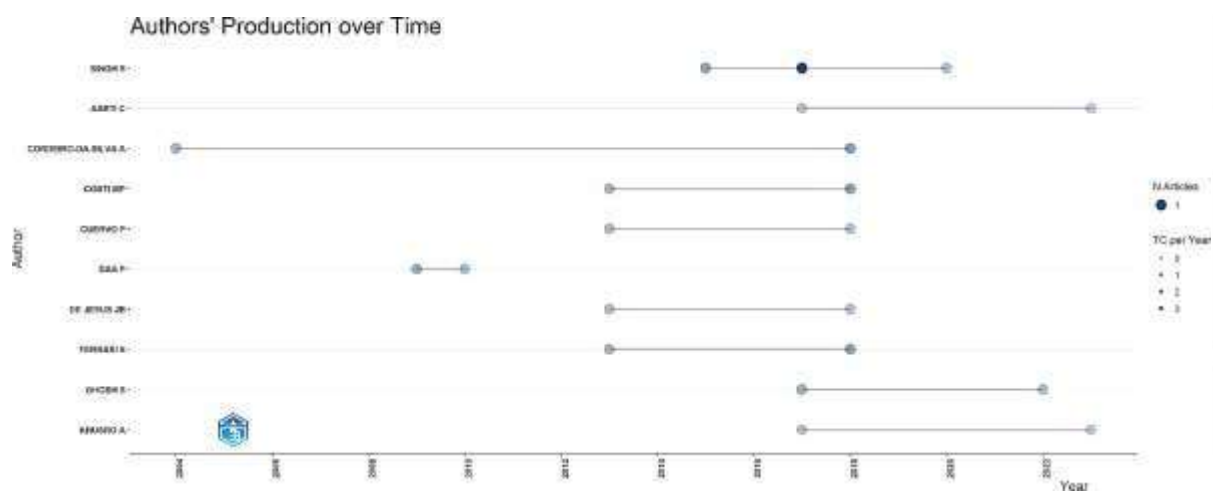
Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 42: Citas por Año en el cuartil indefinido**

El gráfico presenta a los documentos más citados a nivel global, con las citas en el eje

horizontal y los documentos listados en el eje vertical, en este cuartil podemos observar que los documentos van desde artículos publicados en 1983 hasta 2024, sin embargo, las citas en su pico más alto que fue en 1993 es de 4, posterior hay fluctuaciones a lo largo del tiempo entre 1 a 2 citas.

#### 4.1.5.2 . Análisis de Autores e Instituciones

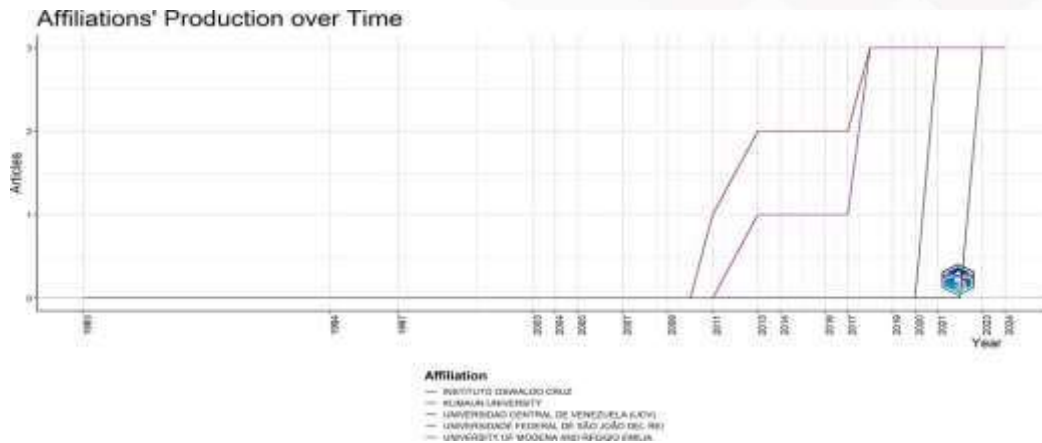


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 43 Producción de los autores a lo largo del tiempo en el cuartil indefinido

En el gráfico podemos observar que la actividad del autor Singh S, el que tiene más publicaciones con 3 va de los años 2015 al 2020, es una actividad baja, y más aún de los otros autores de este cuartil indefinido que tienen solo 2 publicaciones cada uno, por ejemplo,

Cordero Da Silva que únicamente tiene 2 desde el 2004 al 2015 que es el período de tiempo más largo mostrado en el gráfico.

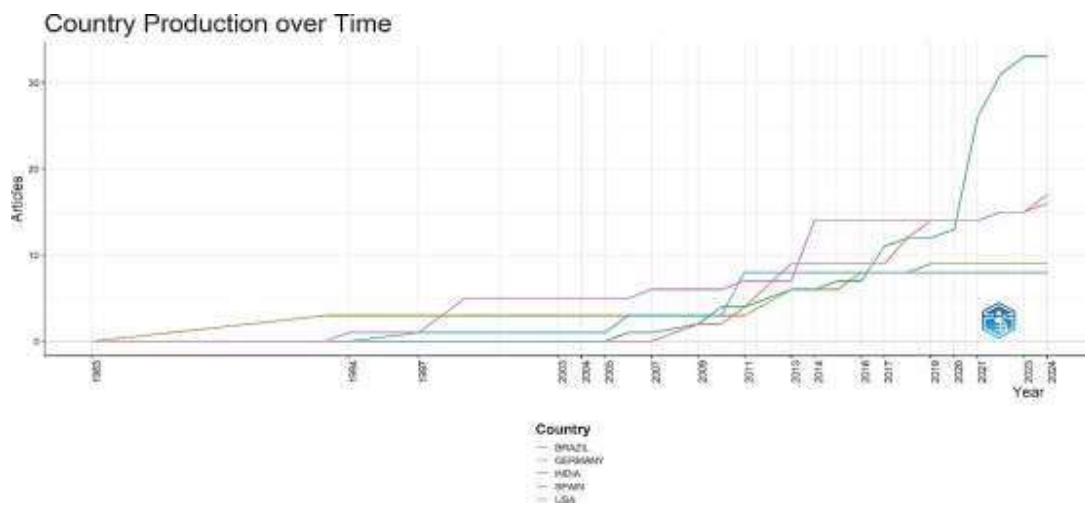


Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 44: Productividad de Instituciones en el cuartil indefinido

Instituto Oswaldo Cruz: Muestra una producción constante desde 2010, alcanzando tres artículos acumulados hacia 2018. Kumaun University tiene un incremento constante desde 2010, la Universidad Central de Venezuela (UCV) posee una producción estable desde 2018, alcanzando dos artículos acumulados, la universidad Federal de São João del Rei y University of Modena and Reggigo Emilia exponen un incremento reciente, especialmente notable desde 2018.

#### 4.1.5.3 Análisis Geográfico

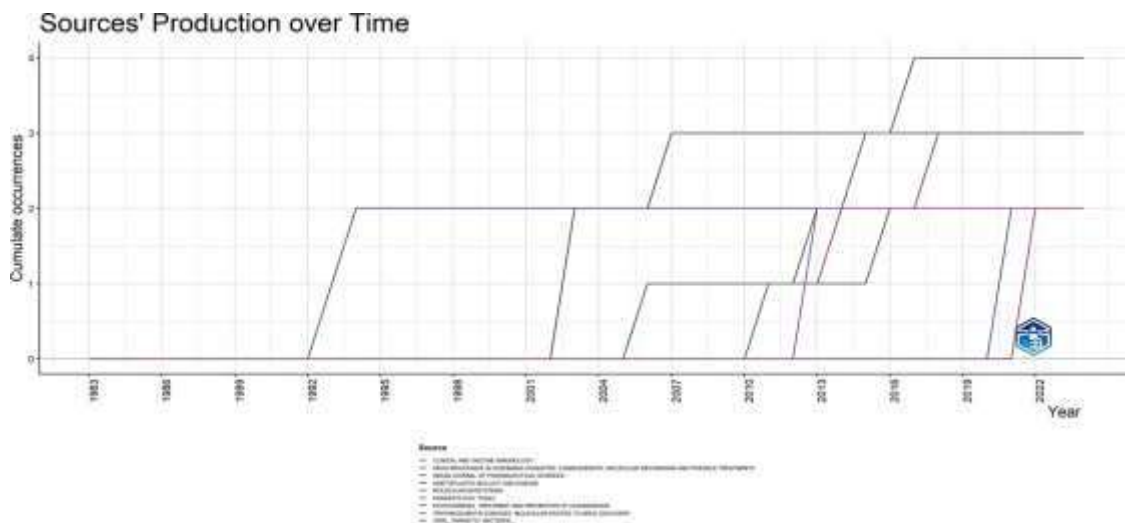




### Gráfico 45: Publicaciones por País en el cuartil indefinido

Encabezando la lista de países con más publicaciones en el cuartil indefinido está Brasil que tiene un aumento constante en la producción de artículos desde 2000, con un incremento significativo desde 2015, alcanzando más de 30 artículos en 2023. Alemania que tiene una producción estable pero limitada a menos de 10 artículos. India ha experimentado un incremento constante desde 2010, superando los 20 artículos en 2023, mientras que España y USA exponen tendencias similares con aumentos progresivos y producción significativa después de 2010.

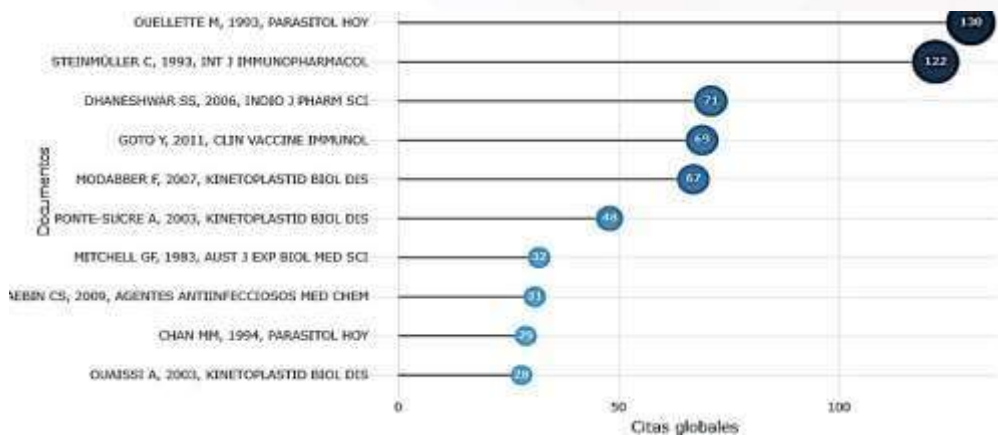
#### 4.1.5.4 Análisis de Revistas y Artículos



### Gráfico 46: Productividad por Revista en el cuartil indefinido

Las revistas que destacan en este cuartil son: Clinical and Vaccine Immunology esta fuente ha tenido una producción desde aproximadamente 2010 hasta 2018, donde se observan tres artículos acumulados. Drug Resistance in *Leishmania* Parasites tiene actividad entre 2014 y 2017 con dos artículos acumulados. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences empezó a publicar en 2007, alcanzando cuatro artículos acumulados hacia 2013. Molecular Biosystem muestra una producción de tres artículos acumulados entre 2010 y 2016, mientras que las revistas restantes son fuentes con una menor cantidad de artículos acumulados en diferentes

periodos.



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

#### Gráfico 47: Artículos Más Citados en el cuartil indefinido:

Este gráfico nos indica los documentos más citados globalmente, donde destacan artículos como el de Ouellette M (1993) en Parasitology Today y Steinmüller C (1993) en Int J Immunopharmacol, alcanzando 130 y 122 citas respectivamente, por lo que estos documentos han tenido un impacto significativo en el campo de la investigación, le siguen Daneshwar SS 2016, Goto Y Clinical Vaccine 2011, Modabber F 2017 Kinetoplastid biology con 71, 69 y 67 citas respectivamente.

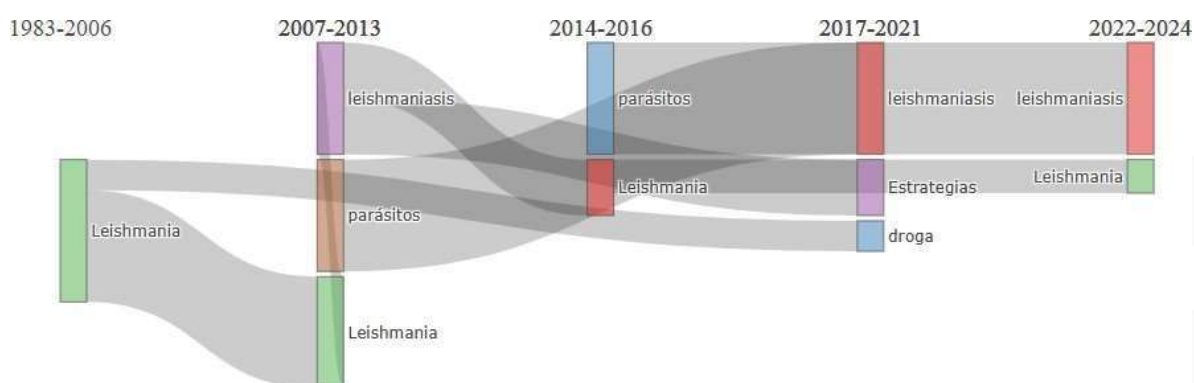
#### 4.1.5.5 Análisis de Palabras Clave y Temas



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 48: Nube de Palabras Clave cuartil indefinido

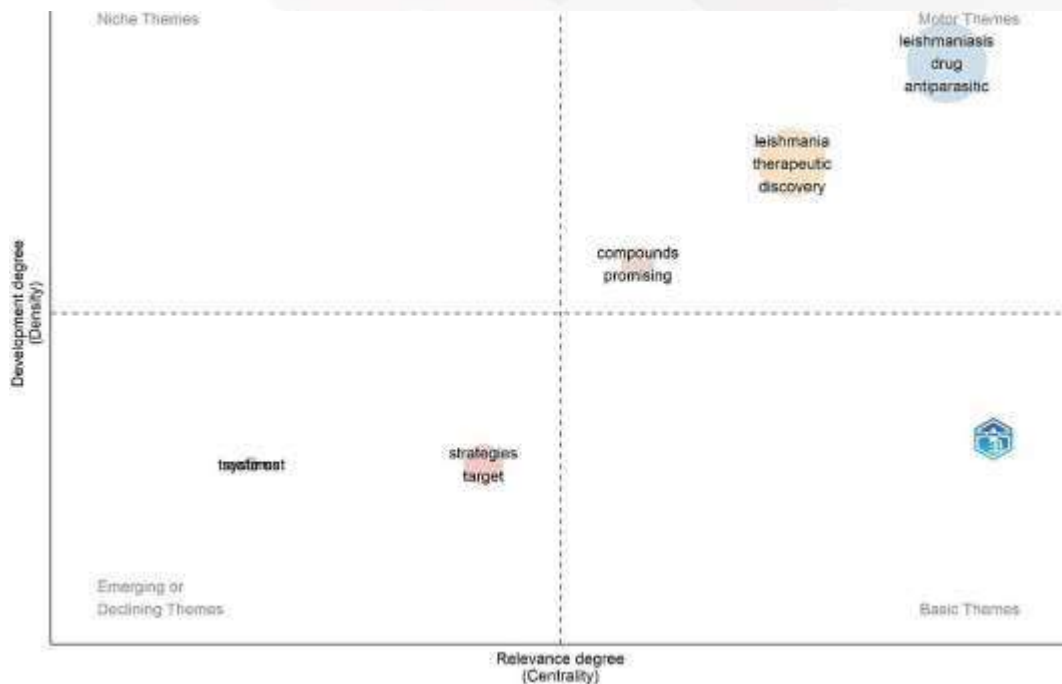
La nube de palabras nos muestra las palabras clave más frecuentes en la literatura analizada, con "leishmania", "drug", "resistance", y "targets" destacándose en gran tamaño, estas indican los temas y conceptos más investigados en el campo. "Leishmania" y "drug resistance" sugieren un enfoque significativo en las infecciones por Leishmania y la resistencia a los medicamentos, también sugiere áreas de interés como el descubrimiento de fármacos ("drug discovery") y los objetivos terapéuticos ("drug targets").



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

### Gráfico 49: ocurrencia de Palabras Clave y evolución de temas cuartil indefinido:

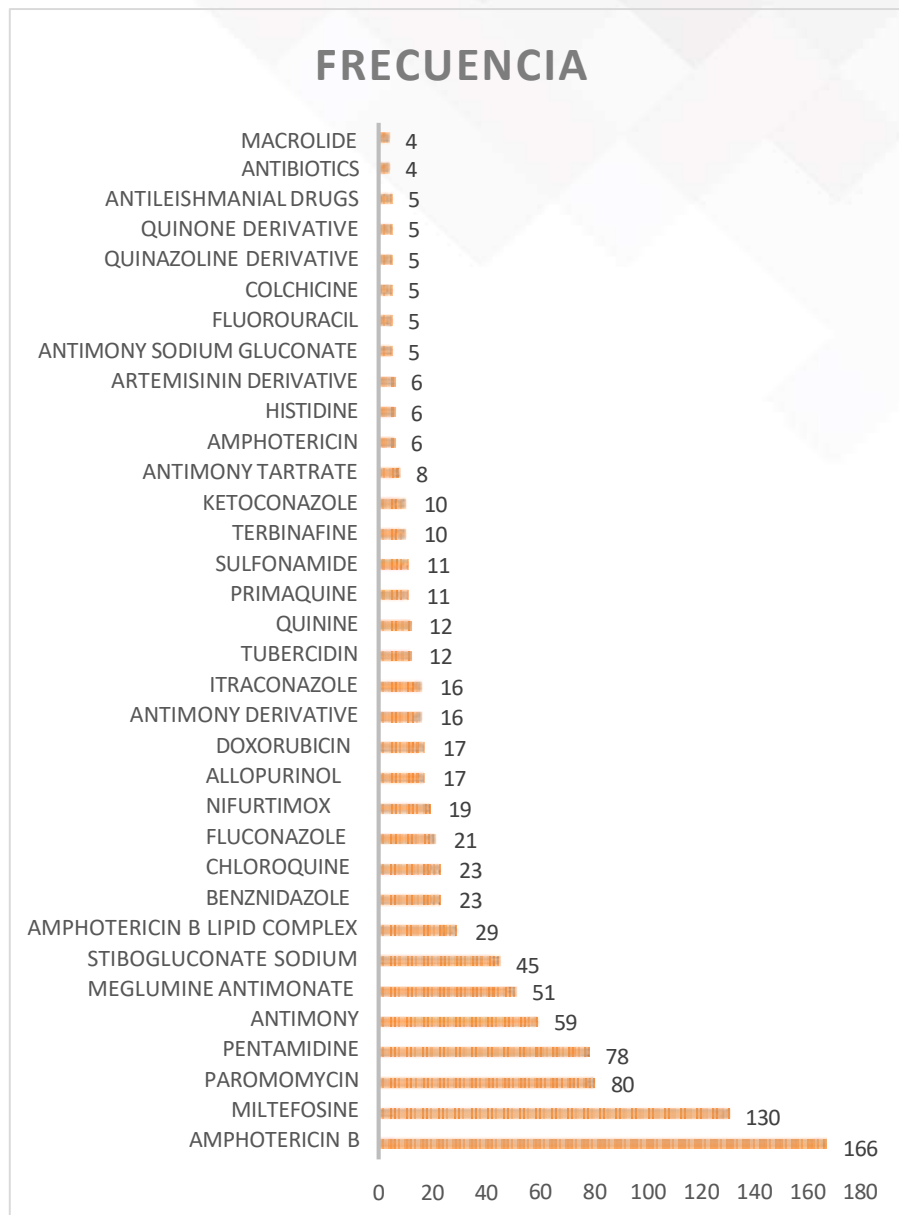
En este gráfico de evolución se revela la progresión y el desarrollo de áreas de investigación específicas, "Leishmania" ha sido un tema constante, pero la atención se ha desplazado hacia "leishmaniasis" y "drug strategies" en años más actuales. La evolución temática puede reflejar cambios en las prioridades de investigación, influencias de descubrimientos científicos o cambios en la inversión de la investigación.



Elaborado por Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 50: Mapa Temático de la Investigación sobre Resistencia a Fármacos en Leishmania en el cuartil 4 período 2018-2024:**

En los temas motores encontramos las palabras Leishmaniasis, drug, antiparasitic, son temas centrales y muy relevantes en la investigación sobre leishmaniasis, sugiriendo que los estudios sobre los medicamentos y antiparasitarios para leishmaniasis están bien avanzados y son esenciales para el campo, en este cuadrante sobresale las áreas que impulsan la investigación y la práctica clínica, en el caso de temas de Nicho no hay temas presentes en este cuadrante lo que sugiere que no hay áreas bien desarrolladas que no sean centrales para la investigación en leishmaniasis, mientras que los temas emergentes o en declive, están treatment, el primero podría ser un error o un tema poco relevante, mientras que el segundo si es un tema relevante, podría estar en declive o aún no ha alcanzado un desarrollo importante que, implica la necesidad de mayor investigación en nuevas opciones de tratamiento para la leishmaniasis, en el caso de los temas básicos strategies, target son centrales pero no están completamente desarrollados, esto indica que se requiere mayor enfoque en el desarrollo de estrategias y objetivos específicos para combatir la leishmaniasis, finalmente los temas compounds, promising, son términos indican que hay compuestos prometedores en investigación, pero aún no han alcanzado la centralidad o densidad necesarias para ser estimados como motores del campo.



Elaborado por Jacho D

### Gráfico 51: Frecuencia de Mención de Fármacos en Estudios Bibliométricos sobre Resistencia a Medicamentos en Leishmania

Entre los fármacos más nombrados en los artículos científicos tenemos a ANFOTERICINA B con una frecuencia de 166, Anfotericina 6, complejo lipídico de Anfotericina B 29, es un fármaco antifúngico poliénico ampliamente usado para tratar infecciones por hongos, además es un tratamiento primario para la leishmaniasis visceral (LV), particularmente en su forma liposomal, su alta frecuencia en el estudio sugiere su



**Gráfico 52: Nube de palabras general (trigramas) de los resúmenes de artículos relacionados a Resistencia a Medicamentos en *Leishmania***

La nube de palabras nos muestra una fuerte concentración de términos relacionados con la leishmaniasis visceral, destacando su clasificación como una enfermedad tropical desatendida y la posible necesidad de mayor investigación y recursos, además se incluye la resistencia a los fármacos el cual es un tema central, indicando un desafío importante en el tratamiento efectivo de la enfermedad, seguido de la identificación de nuevos blancos terapéuticos y la progreso de los sistemas de administración de fármacos son áreas clave de investigación, en conjunto con el uso de técnicas computacionales como el acoplamiento molecular para facilitar el desarrollo de nuevos medicamentos, por último la presencia de la OMS recalca la importancia de los esfuerzos coordinados a nivel global para luchar contra esta enfermedad.

**Tabla 10: Clústeres de Trigramas de los resúmenes de artículos relacionados a resistencia a medicamentos en *Leishmania***

Cluster	Callon Centrality	Callon Density	Rank Centrality	RankDensity	Cluster Frequency
bentham science publishers	4,078	33,833	18	3	372
visceral leishmaniasis vl	4,593	35,638	19	6	359
informa uk limited	1,177	38,315	16	11	130
reactive oxygen species	1,858	34,718	17	4	115
pteridine reductase ptr	0,571	37,509	14	10	55
molecular docking studies	0,864	43,922	15	16	45
hosts immune response	0,247	31,746	10	1	31
atp-binding cassette abc	0	40,417	3,5	15	20
drug discovery process	0,146	37,5	9	8,5	13
activated protein kinase	0,111	37,5	7,5	8,5	7

Elaborado por: Jacho D-Biblioshiny

Con respecto al término Bentham Science Publishers, se refiere a editoriales académica que publica numerosas revistas científicas, por lo que este cluster abarca todas las revistas de interés que publican sobre el tema de resistencia de fármacos en *Leishmania*, donde se incluye la revista Neglected tropical diseases, que es de las más relevantes en este campo, es por esto que se encuentra este cluster encabezando las frecuencias, seguido de

Leishmaniasis Visceral LV, la cual es la forma más mortal de Leishmaniasis, esto se corrobora en el Rank Centrality de 19 y el Rank Density de 6 refuerzan la idea de que LV es un tema primordial y adecuadamente integrado en la red de conocimiento científico, lo que implica que las investigaciones sobre LV no solo son influyentes, sino que inclusive son consideradas cruciales por varios investigadores en el campo, mientras que la alta frecuencia del clúster 359 resalta que hay un volumen importante de estudios dedicados a LV, manifestando su relevancia y su inminente necesidad de abordar la resistencia a fármacos para mejorar el tratamiento de esta enfermedad.

Otros términos como las especies reactivas de oxígeno (ROS) son trascendentales en el contexto de la resistencia a fármacos debido a que están involucradas en los mecanismos de acción de muchos tratamientos antileishmaniales, ya que los fármacos a menudo inducen la producción de ROS, que pueden deteriorar a los parásitos, no obstante, los parásitos logran desarrollar mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo, lo que favorece a la resistencia a los fármacos, por lo tanto la investigación sobre ROS se basa en entender cómo los parásitos responden al estrés oxidativo y cómo estos mecanismos consiguen ser superados para optimizar la eficacia de los tratamientos (Potvin et al., 2023).

La pteridina reductasa (PTR) es una enzima significativa en el metabolismo de *Leishmania* y una potencial diana para nuevos fármacos, sin embargo, su baja centralidad propone que es un tema más especializado, pero en cierto modo su alta densidad implica que los estudios en esta área son temáticamente bien interconectados y sólidos, entonces la investigación acerca de PTR se centra en cómo esta enzima puede ser usada para superar la resistencia a los fármacos (Das Neves et al., 2019; Hardy et al., 1997).

La respuesta inmune del huésped es primordial para el control de la infección por *Leishmania* y la eficacia de los tratamientos, pero su centralidad es baja, lo que indica que no es un tema central en la bibliografía sobre resistencia a fármacos, mientras que su densidad y el rango alto indican que es un tema determinante con investigaciones bien específicas y altamente interrelacionadas.

A su vez los transportadores ABC son proteínas importantes implicadas en la resistencia a múltiples fármacos en diversos organismos, donde se incluye *Leishmania*, pero



la falta de centralidad (tiene un valor de 0) se debe a la especificidad del término o a limitaciones en la base de datos, pero en cierta medida la alta densidad demuestra que los estudios sobre estos transportadores son coherentes y notables, lo que recalca su importancia en la investigación de la resistencia (Perea et al., 2016).

El proceso de descubrimiento de fármacos es muy importante para el desarrollo de nuevos tratamientos contra *Leishmania* en especial por la resistencia a medicamentos que se ha venido suscitando, pese a que la centralidad es baja, la densidad relativamente alta apunta que este es un tema cohesivo y relevante dentro del campo, por lo que se observa que la investigación se orienta en la identificación y desarrollo de nuevos compuestos antileishmaniales, esto viene de la mano del Molecular Doking, que son técnicas computacionales in silico actualmente usadas para el descubrimiento de fármacos (Brannigan & Wilkinson, 2021; Challapa-Mamani et al., 2023).

Finalmente, las proteínas quinasas activadas juegan roles significativos en las vías de señalización celular, siendo objetivos para nuevos tratamientos, pero su baja centralidad y alta densidad, manifiestan que este es un tema específico pero relevante en estudios de resistencia a fármacos en *Leishmania*, por lo tanto, las investigaciones en esta área podrían proporcionar nuevos enfoques terapéuticos (Mazire & Roy, 2023).



Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 53: Nube de palabras general (bigramas) de los resúmenes de artículos relacionados a Resistencia a Medicamentos en Leishmania**

En esta nube de palabras ratifica muchas de las observaciones de la primera nube, subrayando en este caso la relevancia perpetua de la resistencia a los medicamentos y la necesidad de un enfoque integral para abordar la leishmaniasis visceral, otros de los términos resaltan las áreas clave de investigación, incluidas las especies específicas del parásito (*Leishmania donovani*), e inclusive la identificación de nuevos objetivos terapéuticos, además del desarrollo de sistemas de administración de fármacos más efectivos.

**Tabla 11: Clústeres de Bigramas de los resúmenes de artículos relacionados a resistencia a medicamentos en *Leishmania***

Cluster	Callon Centrality	Callon Density	Rank Centrality	Rank Density	Cluster Frequency
drug resistance	8,504	12,807	4	1	1554
visceral leishmaniasis	10,971	15,523	5	3	1508
trypanosoma cruzi	7,638	15,993	3	5	1250
american society	4,156	15,749	2	4	445
disease caused	3,584	14,667	1	2	432

Jacho D-Biblioshiny

Se destaca el clúster de resistencia a los medicamentos en *Leishmania* lo cual es un problema central debido a que compromete la efectividad de los tratamientos existentes, provocando fracasos en la efectividad de los tratamientos actuales, es por esto que las investigaciones en esta área buscan comprender los mecanismos biológicos que permiten a los parásitos sobrevivir a la terapia farmacológica y cómo se pueden contrarrestar estas resistencias inminentes. Además, se resalta los otros temas de clústeres, que representa aspectos clave y fundamentales en la investigación sobre este tema, donde se vuelve a recalcar la “leishmaniasis visceral”, "disease cause" que son temas altamente centrales y densos en especial el primero, lo que refleja su importancia crucial, inclusive se menciona a otro parásito "Trypanosoma cruzi" mencionado debido a similitudes con *Leishmania*. La mención de "American Society" representa plataformas y contextos más amplios que facilitan la difusión de investigaciones y la comprensión de diversas enfermedades parasitarias.



Jacho D-Biblioshiny

**Gráfico 54:** Nube de palabras general (bigramas) de los títulos de artículos relacionados a Resistencia a Medicamentos en Leishmania

En este caso la nube de palabras manifiesta una focalización intensa en la investigación de la leishmaniasis visceral, con un énfasis característico en la especie *Leishmania donovani*, mientras que la resistencia a los fármacos y la búsqueda de nuevos objetivos terapéuticos son temas recurrentes y trascendentales, e inclusive, se destacan otras especies de *Leishmania*, subrayando la necesidad de enfoques multifacéticos en el tratamiento de la enfermedad, otros términos destacados son los antileishmaniales y el descubrimiento de nuevos medicamentos que se convierten en áreas vitales, que pueden ser apoyadas por técnicas modernas como el acoplamiento molecular y el cribado virtual.

**Tabla 12:** Clústeres de Bigramas de los títulos de artículos relacionados a resistencia a medicamentos en *Leishmania*

Cluster	Callon Centrality	Callon Density	Rank Centrality	Rank Density	Cluster Frequency
leishmania donovani	0,841	28,251	20	9	298
antileishmanial activity	0,493	36,207	19	19	87
trypanothione reductase	0,466	27,995	18	8	56
infectious diseases	0,117	32,292	12	12	17
multidrug resistance	0,042	31,481	9	11	12
leishmania viannia	0	46,667	4	20	14
visceral leishmaniasis	0,157	27,397	13	6	63
leishmania major	0,307	27,049	16	5	71
selective inhibitors	0	25	4	2	4

parasite leishmania	0,446	29,329	17	10	36
---------------------	-------	--------	----	----	----

Jacho D-Biblioshiny

En esta tabla de clústeres, se vuelve a recalcar, “Leishmaniasis visceral”, “enfermedades infecciosas” el cual es un término más general que abarca variadas enfermedades, donde se incluye la leishmaniasis, pero su baja centralidad indica que este término es menos específico en esta red, mientras que su alta densidad apunta una cohesión interna fuerte, es decir que los estudios que mencionan enfermedades infecciosas están integrados.

Mientras que los términos referidos a la resistencia de fármacos están: “actividad antileishmanial” es fundamental para el desarrollo de nuevos regímenes de tratamientos y medicamentos, la alta densidad nos muestra que existe una base de investigación sólida y cohesiva en este campo. “Multidrug resistance”, el cual es un problema emergente en el tratamiento de enfermedades infecciosas que manifiesta una baja centralidad lo que sugiere que este término está menos conectado con otros términos específicos en la red, mientras que su alta densidad, aunque es un tema menor, las investigaciones al respecto están bien cohesionadas. Otra mención es la de "tripanotiona reductasa", una enzima crucial en el metabolismo del parásito de *Leishmania*, su centralidad moderada apunta que está bien conectado con otros términos importantes, su densidad moderada-alta nos muestra que las investigaciones sobre esta enzima son detalladas y específicas, y mientras que su frecuencia muestra una presencia considerable en la literatura. Finalmente, también se menciona el término "Selective inhibitors", el cual se refiere a compuestos que inhiben específicamente ciertas enzimas o procesos, tiene un centralidad nula indicando una desconexión extrema en la red, pero su densidad moderada indica una cohesión moderada en los estudios, y su frecuencia baja muestra que es un tema emergente o especializado (Battista et al., 2020; Betancourt-Conde et al., 2021; Jones & George, 2005).

Otros términos destacados en el contexto del “parásito *Leishmania*”, son principalmente “*Leishmania donovani*”, la especie más estudiada por provocar la forma más grave de leishmaniasis seguida de "*Leishmania viannia*" que está asociado primariamente con la leishmaniasis cutánea, pero posee una centralidad nula lo que indica una desconexión o especialización extrema en la red, mientras que su altísima densidad nos revela una cohesión

interna considerablemente fuerte, indicando estudios muy específicos y detallados. Y "*Leishmania major*" es otra especie de *Leishmania* responsable de la leishmaniasis cutánea, que es la forma más común de esta enfermedad (Devsani et al., 2023; Rashidi et al., 2022).

## 4.2 Interpretación de los resultados

### 4.2.1 Cuartil 1

#### **Producción científica relacionada con la resistencia de fármacos en *Leishmania*.**

En los gráficos analizados en el cuartil 1 se observa que desde el 2012, ha habido un incremento notable en la cantidad de publicaciones sobre la resistencia a fármacos en *Leishmania*, alcanzando su punto máximo en 2022 con 49 publicaciones. Este incremento puede reflejar una mayor conciencia y esfuerzo en la comunidad científica por abordar el problema de la resistencia a fármacos. La caída en 2023 a 28 publicaciones y 12 publicaciones en lo que va del 2024 podría deberse a cambios en la financiación, variaciones en la prioridad de investigación o a la conclusión de proyectos significativos, en cuanto al impacto de las publicaciones se refleja en citas, siendo los años más importantes 1991, 1995, 2003, 2013 y 2015 que muestran que ciertos estudios tuvieron un gran impacto en esos años. Autores como Ouellette M y Loiseau PM han tenido una producción constante y representativa, indicando su liderazgo en el campo. Los picos de citas en 2017 y 2019 para autores como Loiseau PM, Das P, y Kumar A aluden que sus trabajos han sido particularmente influyentes mientras que la consistencia en la producción de otros autores como Gamarro F y Leprohon P resalta su continuo compromiso con esta área de investigación. Instituciones como la Universidad de California y la Universidad Jawaharlal

Nehru sobresalen por su producción creciente y sostenida en publicaciones sobre resistencia a fármacos en *Leishmania*, siendo éstas instituciones centros de excelencia y liderazgo en la investigación de este tema inclusive el incremento en publicaciones en los últimos años en otras instituciones como la Universidad de Dundee y la Universidad Federal de Minas Gerais indica una expansión a nivel global de la investigación. Los países como Estados Unidos, India y Brasil son los principales contribuyentes en la investigación sobre resistencia a fármacos en *Leishmania*, con un notable número de publicaciones, esto nos refleja una distribución geográfica de la investigación que incluye tanto países desarrollados como en desarrollo, enfatizando la importancia global del problema de la leishmaniasis y la resistencia a fármacos, y las revistas Acta Tropica y PLoS Neglected Tropical Diseases tienen un incremento constante en la publicación de artículos sobre el tema tratado y denotan la importancia de estas revistas como plataformas clave para la difusión de esta investigación. Entre los artículos más citados, como el de Krauth-Siegel RL (2005) con 290 publicaciones, sin embargo este artículo científico trata de dianas farmacológicas antiguas y nuevas en tripanosomas y plasmodios causantes de malaria, no relacionados con *Leishmania* que es el nuestro objetivo de estudio, el siguiente con más publicaciones fue Borst P en 1995, que es de los primeros que describe los mecanismos de resistencia de los parásitos protozoarios, donde habla de *Leishmania*, y podemos observar que debido al tiempo que lleva publicado tiene esa cantidad de citas, por lo que tiene un impacto duradero en el campo.

### **Tendencias de las palabras clave y temas abordados en el campo de resistencia de fármacos en *Leishmania***

La nube de palabras clave brinda una visión general de los términos más frecuentes en la literatura sobre resistencia a fármacos en *Leishmania*, donde resaltan las palabras más prominentes y su significado en el contexto de la investigación incluyen "*Leishmania*" y "Leishmaniasis," que recalcan el enfoque central en el parásito y la enfermedad que causa. "Drug," "Resistance," y "Donovani" indican la alta frecuencia de estudios sobre la resistencia a medicamentos, específicamente en *Leishmania donovani*, que es la principal especie causante de la leishmaniasis visceral mientras que otros términos como "Antileishmanial," "Targets," "Activity," "Parasites," e "Inhibitors" reflejan los temas clave de investigación, como los tratamientos, los objetivos moleculares, la actividad de los fármacos y el estudio de los parásitos, inclusive hay palabras como "Therapeutic," "Discovery," "Evaluation," y

"Potential" destacan los esfuerzos en el descubrimiento y evaluación de nuevos tratamientos. "Molecular," "Synthesis," "Characterization," y "Biological" muestran un enfoque en métodos moleculares y bioquímicos, mientras que "Targets," "Protein," "Inhibitors," y "Mechanism" muestran el interés en identificar y caracterizar objetivos terapéuticos y mecanismos de acción. En el gráfico de evolución temática se observa cómo han cambiado los temas de investigación a lo largo de diferentes períodos, donde en el período de 1987-2011, hay un enfoque en "mechanisms," "drugs," "parasites," e "inhibitors" indicando estudios fundamentales sobre cómo actúan los fármacos y sus objetivos en el parásito, mientras que durante 2012-2016, hubo un incremento en la atención a los hospedadores y enfoques moleculares, con términos como "host," "molecular mechanisms," "targeting," y "herbal" reflejando un interés creciente en la interacción parásito-hospedador y el uso de tratamientos derivados de plantas, por consiguiente en el período de 2017-2019, las palabras clave más destacadas fueron "infection," "human," "treatment," y "disease," enfocándose en infecciones humanas, tratamiento y aspectos terapéuticos de la leishmaniasis, en los años 2020-2022, los términos importantes fueron "current," "characterization," "resistance," y "nanoparticles," sugiriendo un enfoque en la caracterización actual, resistencia biológica, nanopartículas y análisis de los parásitos, en la época actual período 2023-2024, los temas más destacados fueron "drug," "design," e "inhibitors", lo que muestra un foco en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos además de estrategias para inhibir a este parásito. En el mapa temático, los temas emergentes o en declive incluyen "Pathogenic," "Delivery," "Leaf Activities," y "Topoisomerases," que tienen baja centralidad y densidad, indicándolo que no muestra que no son actualmente centrales en la investigación reciente, aunque podrían emerger o declinar mientras que en los temas niche, términos como "Protein," "Activated," "Calcium," y "DNA" simbolizan estudios concretos sobre biomoléculas y su activación, especializados, profundos pero con baja centralidad. "Peptide," "Advances," y "Antiprotozoal" manifiestan investigación avanzada en péptidos como agentes terapéuticos, con aplicaciones específicas pero aún no centrales, entre los temas motores incluyen "Trypanosoma," "Reductase," "Analogues," "Human Cells," y "Mechanism," que son esenciales para el campo por su enfoque en tratamientos dirigidos a enzimas clave y la interacción de fármacos con células humanas, se incluye además, "Antimony," "Resistance," "Infantum," y "Discovery" que muestran investigación avanzada en la resistencia a tratamientos tradicionales como el antimonio y la búsqueda de nuevos medicamentos,

especialmente contra *L. infantum*. Por último, entre los temas básicos tenemos "Leishmania," "Drug," "Antileishmanial," "Molecular," "Inhibitors," e "In-vitro" que representan la base consistente de la investigación sobre resistencia a fármacos y tratamientos antileishmaniales.

#### 4.2.2 Cuartil 2

##### **Producción científica relacionada con la resistencia de fármacos en *Leishmania*.**

En el análisis del cuartil 2, se observa un panorama dinámico de la investigación sobre resistencia a fármacos en *Leishmania* donde la producción científica se ha mantenido constante desde 1977, con picos significativos en 2009, 2011, 2014 y 2018, alcanzando una meseta alta con 15 publicaciones anuales en 2021, 2022 y 2023, y 9 en lo que va de 2024, el impacto de esta investigación, medido por citas, muestra picos en los años 2000 y 2006, con un promedio de cerca de 8 y 6 citas respectivamente, estabilizándose en alrededor de 3 citas por año desde 2014 hasta 2022, con solo una cita en 2024 mientras que los autores destacados, como Sundar S y Das P, y las instituciones líderes, como Rajendra Memorial Research Institute y la Universidad Federal de Minas Gerais, han contribuido significativamente a esta producción, geográficamente, India y Brasil encabezan las publicaciones, con Estados Unidos, Irán y Arabia Saudita también mostrando un aumento en la producción reciente. En términos de revistas, "Experimental Parasitology" es de las más importantes por su alta productividad.

##### **Tendencias de las palabras clave y temas abordados en el campo de resistencia de fármacos en *Leishmania***

En la nube de palabras del quintil 2 destaca el término "*Leishmania donovani*", revelando que esta especie, causante principal de la leishmaniasis visceral, es el foco central de muchos estudios, otro término con alta frecuencia es "drug resistance" que refleja la preocupación prevalente por la resistencia de *Leishmania* a los tratamientos presentes, un problema crítico en la gestión y control de la enfermedad, mientras que otros términos destacados como "visceral leishmaniasis" recalcan el interés específico en esta forma grave de la enfermedad, que afecta a los órganos internos y es la forma más letal de leishmaniasis, además de "Drug targets" y "therapeutic target" que son claves en la investigación para identificar y caracterizar los puntos sensibles del parásito que pueden ser exporados por nuevos tratamientos, insinuando un enfoque en el desarrollo de terapias más específicas y



efectivas, la presencia de términos como "molecular dynamics" y "molecular docking" indica el uso de técnicas modernas de modelado computacional para estudiar la interacción entre fármacos y sus objetivos moleculares en el parásito, ya que con estas técnicas se pueden predecir la eficacia de nuevos compuestos y optimizar los tratamientos existentes, el término "natural products" señala la investigación de compuestos derivados de fuentes naturales como posibles tratamientos antileishmaniales, una estrategia que ha ganado la atención por la resistencia a los medicamentos convencionales, además de "Drug discovery" que refuerza este enfoque, justificando el esfuerzo continuo por hallar nuevos compuestos que logren servir como tratamientos efectivos contra la leishmaniasis. La evolución temática en la investigación sobre leishmaniasis desde 1997 hasta 2024 evidencia un cambio constante en los términos centrales, con "*Leishmania*" y "drugs" como temas recurrentes, en tanto que en los periodos de 1997-2012 y 2013-2017, afloraron términos como "inhibitors", "biological", y "target", pero en los años más recientes (2023-2024), se ha observado un enfoque creciente en "resistance", "agents", y "targets", lo que muestra un interés en la resistencia a fármacos y nuevas estrategias terapéuticas, en el período 2021-2024, el mapa temático destaca los temas motores como "*Leishmania* Agents Potential" y "Leishmaniasis Drug Targets", que son áreas bien desarrolladas y con alta relevancia donde su tema central son los nuevos agentes terapéuticos y objetivos moleculares, en tanto "Antileishmanial Activity In Vitro" también se destaca por su relevancia, pero necesita más desarrollo, los temas básicos incluyen "Biochemical" y "Review", que abordan los mecanismos bioquímicos de resistencia y la interacción huésped-parásito, un aspecto importante son los temas nicho, como "Disease", "Surface", y "System", que se refieren a investigaciones específicas sobre la biología del parásito y su interacción con el huésped, Finalmente los temas emergentes o en declive, como "Trypanosomatid" y "Drugs", aluden áreas en evolución, con "Resistance" destacándose como un tema crítico y relevante que requiere más investigación para abordar la resistencia a fármacos en *Leishmania*.

### 4.2.3 Cuartil 3

#### **Producción científica relacionada con la resistencia de fármacos en *Leishmania*.**

En el Cuartil 3 la investigación sobre leishmaniasis y resistencia a fármacos muestra una producción científica intermitente pero representativa a lo largo de los años, con picos

notables en 2003-2004, 2008, 2012 y 2022, las citas por año manifiestan un impacto variable, con los máximos promedios en 2012 y 2013. La actividad de los autores es baja y decreciente, con unos pocos destacados como Oullette M, Singh N, y Walker J, quienes han contribuido considerablemente en distintos periodos, las Instituciones como la University of Glasgow, Central Drug Research Institute y Banaras Hindu University han sido consistentes en sus publicaciones, en tanto que nuevas entradas como Shiraz University of Medical Sciences y Federal University of Alagoas han incrementado su producción en los últimos años, la India lidera la investigación con un crecimiento constante hasta llegar a un pico de 37 publicaciones en 2024, seguida por Brasil, Estados Unidos, Irán y Reino Unido. La revista "Molecular and Biochemical Parasitology" sobresale como la más prolífica, con un aumento persistente en publicaciones y picos recientes en 2023 y 2024, finalmente en términos de impacto, el artículo de Singh N (2012) en "Asian Pacific Journal of Tropical Medicine" es el más citado, seguido por otros trabajos influyentes que han colaborado de manera significativa al avance del campo, por lo que estas tendencias reflejan una expansión y evolución en la investigación de la leishmaniasis, con un creciente enfoque en la resistencia a fármacos, que ha sido impulsado por contribuciones tanto de instituciones establecidas como de actores emergentes en la comunidad científica global.

### **Tendencias de las palabras clave y temas abordados en el campo de resistencia de fármacos en *Leishmania***

Los términos más destacados en la nube de palabras de la investigación sobre leishmaniasis y resistencia a fármacos incluyen "leishmaniasis," "Leishmania donovani," "drug targets," "drug resistance," y "visceral leishmaniasis." lo que indica que estos son los temas más investigados y discutidos en la literatura actual, la leishmaniasis y su agente causante, *Leishmania donovani*, son claramente el foco primordial de muchos estudios, manifestando la gravedad de esta enfermedad y la necesidad urgente de nuevos tratamientos, mientras tanto el énfasis en "drug targets" y "drug resistance" apunta que una gran parte de la investigación está dedicada a encontrar nuevos objetivos terapéuticos para el desarrollo de medicamentos y a la comprensión de los mecanismos por los cuales el parásito desarrolla resistencia a los tratamientos actuales, además la inclusión de términos como "antimicrobial peptides" indica la existencia de un interés creciente en explorar nuevas clases de compuestos, como los péptidos antimicrobianos, que podrían ofrecer soluciones innovadoras

para el tratamiento de esta enfermedad, inclusive la mención de diferentes especies de *Leishmania*, como *Leishmania donovani* y *Leishmania major*, recalca la diversidad de la investigación que abarca varias formas clínicas de la enfermedad donde *Leishmania donovani* es conocida por causar la leishmaniasis visceral, una forma especialmente grave, *Leishmania major* está asociada con la leishmaniasis cutánea, que es menos severa pero mucho más común, esta diversidad en la investigación refleja un esfuerzo por entender y tratar las diferentes manifestaciones de la enfermedad. Hay evolución relevante en los términos clave de la investigación sobre leishmaniasis y resistencia a fármacos, en los años 1988 y 2005, los estudios se centraron en aspectos fundamentales de la biología molecular, como "expression" y "gene", pero en años más recientes (2022-2024), el foco ha cambiado hacia aplicaciones clínicas y el desarrollo de fármacos, con términos como "drug" y "delivery" muy sobresalientes. El gráfico del Mapa Temático del período 2021-2024 identifica como temas motores "*Leishmania*", "potential", y "molecular", revelando que son áreas maduras y bien desarrolladas, esenciales para el avance en la comprensión de la resistencia a fármacos, mientras que los temas básicos, como "Leishmaniasis", "visceral", y "delivery", aunque fundamentales, requieren más investigación para alcanzar el mismo nivel de desarrollo, en los temas nicho que incluyen "characterization", "docking", y "reductase", son bien examinados pero menos integrados con otros campos, indicando áreas específicas de interés con potencial para nuevas terapias, por otra parte tenemos como temas emergentes o en declive a "antileishmanial", "studies", y "silico" que reflejan tendencias recientes en investigación computacional y experimental, por último el tema central identificado con "drug", "human", y "target" recalca un constante interés en identificar objetivos terapéuticos humanos, cruciales para desarrollar tratamientos efectivos contra la resistencia a fármacos en *Leishmania*.

#### 4.2.4 Cuartil 4

##### **Producción científica relacionada con la resistencia de fármacos en *Leishmania*.**

El análisis del Cuartil 4 nos muestra una tendencia algo fluctuante en el número de publicaciones y citas a lo largo del tiempo, con periodos de incremento no tan marcados seguidos por caídas abruptas, inicialmente el número de publicaciones alcanzó picos notables en 2011 y 2018, pero volvió a caer a cero en 2014 y 2019, del mismo modo ocurre con, las citas por año que alcanzaron su punto máximo en 2010 con 10 citas, pero han permanecido

bajas en años recientes, llegando a cero en 2023. En cuanto a la producción de autores, se destaca la constancia del autor DAS P desde 2013, en cambio, otros autores muestran una producción esporádica. Entre las instituciones más productivas están la Manzanaran University of Medical Sciences la cual ha mantenido una publicación constante desde 2017, y otras como Khomein University of Medical Sciences y Loyola University Medical Center que han incrementado su producción en los últimos años. En la cuestión de producción mundial, India lidera en publicaciones desde 1997, alcanzando un pico de 13 en 2022 y 2023, seguida por Brasil, Irán, USA y Ghana con aumentos notables en años recientes. Las revistas del Cuartil 4, no tan influyentes globalmente, no obstante, han aumentado su producción desde 2020, con picos de hasta 4 publicaciones y la cuestión de artículos más citados, manifiestan una clara brecha en impacto, con el documento de Chawla B (2010) liderando con 163 citas, destacando la discrepancia en reconocimiento entre los trabajos más y menos citados.

### **Tendencias de las palabras clave y temas abordados en el campo de resistencia de fármacos en *Leishmania***

La nube de palabras clave del Cuartil 4 nos deja ver los temas más investigados y discutidos en la literatura reciente sobre leishmaniasis, destacando términos como "*Leishmania donovani*," "drug targets," "antileishmanial activity," "drug development," y "protease inhibitors." estos términos reflejan un enfoque importante y sustancial en el desarrollo de nuevos tratamientos, con un notable énfasis en la identificación de objetivos farmacológicos y la actividad antileishmanial, un dato esencial es la prominencia de "*Leishmania donovani*" lo que muestra que esta especie, responsable de la leishmaniasis visceral, es el centro de gran parte de la investigación, subrayando su gravedad y el impacto de esta forma de la enfermedad. La inclusión de "protease inhibitors" sugiere un interés significativo en estos compuestos a manera de potenciales tratamientos, lo que refleja esfuerzos en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. En la evolución temática en este cuartil, dividido en tres periodos (1997-2013, 2015-2018, y 2020-2023), muestra una clara transición en los enfoques de investigación, es así que durante 1997-2013, términos como "activity," "leishmaniasis," "drug," y "*Leishmania*" eran predominantes, con un foco fuerte en la actividad biológica y la enfermedad en general, mientras que en el periodo 2015-2018, a pesar que "leishmaniasis" sigue siendo relevante, se observa una mayor interconexión entre

"activity" y "*Leishmania*," lo que sugiere un enfoque más integrado en los estudios de la enfermedad y su actividad biológica, en el periodo 2020-2023, el término predominante es "drug," que nos revela un notable cambio hacia la investigación sobre medicamentos, reflejando posiblemente un aumento en la investigación y desarrollo de tratamientos farmacológicos para combatir la leishmaniasis, por lo que en general esta evolución temática recalca un cambio gradual de un enfoque en la comprensión básica de la enfermedad hacia el desarrollo y evaluación de nuevas terapias. Por otro lado el mapa temático para el periodo 2021-2024 nos demuestra que los temas motores incluyen "Drug," "*Leishmania*," y "Silico." que son temas son altamente desarrollados y centrales, indicando que la investigación sobre drogas en *Leishmania* utilizando métodos in silico es crucial y muy distinguida en este campo en tanto la ausencia de temas en las categorías de temas básicos y de nicho sugiere que la investigación está actualmente centrada en áreas más avanzadas y aplicadas, sin embargo, en los temas emergentes o en declive, solo "Leishmanial" aparece, con baja centralidad y desarrollo, lo que muestra que este tema podría estar emergiendo como una nueva área de interés o podría estar perdiendo relevancia en este cuartil.

#### **4.2.5 Cuartil indefinido**

##### **Producción científica relacionada con la resistencia de fármacos en *Leishmania*.**

Se muestra un patrón de investigación que, si bien comienza desde 1983, mantiene un volumen bajo de publicaciones hasta 2002, mientras que a partir de 2003, las publicaciones fluctúan, alcanzando un pico en 2013 con seis artículos, y registrando solo dos publicaciones en lo que va de 2024, valores bajos comparados con otros cuartiles de igual forma las citas de estos artículos siguen una tendencia similar, con un pico de solo cuatro citas en 1993 y fluctuaciones menores entre una y dos citas en los años siguientes, lo que sugiere un impacto relativamente bajo en la literatura académica global situación que se repite en la producción de autores que también es baja en este cuartil donde Singh S destaca con tres publicaciones entre 2015 y 2020, mientras que otros autores, como Cordero Da Silva, tienen solo dos publicaciones en un período más extenso, lo que revela una actividad investigativa limitada, situación que inclusive se refleja en las instituciones, donde el Instituto Oswaldo Cruz muestra una producción desde 2010, acumulando tres artículos hasta 2018, mientras que instituciones como Kumaun University y la Universidad Central de Venezuela tienen

producciones mucho más bajas, Brasil lidera en este cuartil con un incremento constante en la producción de artículos desde 2000 y un aumento significativo desde 2015, alcanzando más de 30 artículos en 2023 seguido de Alemania, India, España y USA también muestran tendencias de incremento, aunque con números generalmente más bajos, y en términos de revistas, "Clinical and Vaccine Immunology" se destaca con tres artículos acumulados entre 2010 y 2018, mientras que otras revistas como "Drug Resistance in Leishmania Parasites" y "Indian Journal of Pharmaceutical Sciences" indican que su actividad está limitada a periodos específicos con pocos artículos acumulados, los artículos más citados en este cuartil, como los de Ouellette M y Steinmüller C, publicados en 1993, tienen un impacto significativo con más de 120 citas cada uno, lo que resalta la influencia de estos trabajos en el área de la investigación.

### **Tendencias de las palabras clave y temas abordados en el campo de resistencia de fármacos en *Leishmania***

En el cuartil indefinido se observan tendencias y áreas de interés en la investigación sobre *Leishmania* y la resistencia a los fármacos, la nube de palabras clave destaca términos como "*Leishmania*", "drug", "resistance" y "targets", estos temas son los más frecuentes y discutidos en la literatura analizada, mientras que la prominencia de "*Leishmania*" y "drug resistance" subraya el enfoque significativo en las infecciones por *Leishmania* y los desafíos asociados con la resistencia a los medicamentos, se incluye términos como "drug discovery" y "drug targets" que proponen un fuerte interés en el desarrollo de tratamientos nuevos y en identificar objetivos terapéuticos específicos. En la evaluación de tendencias, se observa en el gráfico de evolución de palabras clave muestra cómo han cambiado las áreas de investigación a lo largo del tiempo en este cuartil, donde a pesar de que "*Leishmania*" ha sido un tema constante, ha habido un desplazamiento hacia términos como "leishmaniasis" y "drug strategies" en años más recientes, este cambio puede manifestar nuevas prioridades de investigación, avances científicos que han influenciado el área, o cambios en inversiones y financiamiento de las líneas de investigación. En el mapa temático de investigación sobre resistencia a fármacos en *Leishmania*, se identifican algunas categorías de temas, inicialmente los "temas motores" como "Leishmaniasis", "drug" y "antiparasitic" son centrales siendo altamente relevantes, que indican que la investigación sobre medicamentos y antiparasitarios para *Leishmania* está bien establecida y es fundamental para el campo, en tanto que la

ausencia de temas en la categoría "temas de Nicho" indica que no hay áreas periféricas bien desarrolladas fuera de las principales áreas de investigación, mientras que los "temas emergentes o en declive" como "testament" y "treatment" nos señalan áreas que podrían estar experimentando un interés decreciente o que aún no han alcanzado un desarrollo algo significativo, los "temas básicos" como "strategies" y "target" pese a ser centrales, aún no están completamente profundizados, lo que indica la necesidad de mayor investigación y enfoque en el desarrollo de estrategias y objetivos específicos para combatir la leishmaniasis. Por último, la presencia de los términos como "compounds" y "promising" muestran que existen compuestos prometedores en investigación, aunque aún no han alcanzado el realce necesario para convertirse en motores del campo.

#### **4.2.6 Frecuencia de Fármacos en Estudios Bibliométricos sobre Resistencia a Medicamentos en *Leishmania***

La investigación sobre leishmaniasis ha descrito varios fármacos clave usados en su tratamiento, cada uno con distintos mecanismos de acción, así como preocupaciones sobre la resistencia, donde sobresale la Anfotericina B, con una frecuencia: 166 menciones y también se mencionan otros sinónimos Anfotericina 6, complejo lipídico de Anfotericina B 29, su mecanismo de acción, al ser un antifúngico poliénico que se une al ergosterol en las membranas celulares de los hongos y protozoos, creando poros que van a aumentar la permeabilidad celular, lo que da el efecto de la pérdida de cationes y su posterior muerte celular, es un tratamiento primario para la leishmaniasis visceral (LV), en especial para su forma liposomal por su mayor eficacia y menor toxicidad comparada con la forma convencional (Davidson et al., 1991; Kumari et al., 2022), su alta frecuencia de menciones destaca su relevancia en el tratamiento de la leishmaniasis y las investigaciones relacionadas con la resistencia a este fármaco, otro fármaco importante es la Miltefosina con una frecuencia 130 menciones, el mecanismo de acción al ser un fármaco de alquilfosfocolina va a afectar las vías de señalización celular y altera la biosíntesis de fosfolípidos(interacción de MF con el metabolismo de los lípidos, además de la biosíntesis del ancla de glicosilfosfatidilinositol (GPI) y la transducción de señales en *Leishmania*), lo que finalmente lleva a la muerte de los parásitos, es eficaz contra la leishmaniasis visceral y cutánea, es uno de los pocos tratamientos orales disponibles, lo que facilita su administración(Lari et al., 2019; Olías-Molero et al., 2023; Santi et al., 2021), su uso generalizado y la eficacia contra

las diferentes formas de leishmaniasis hacen que sea un fármaco de referencia, sin embargo su mención también podría estar relacionada con la aparición de resistencias. La Paromomicina, tiene una frecuencia: 80 menciones, su mecanismo de acción al ser un aminoglucósido, su acción antileishmania se debe a la capacidad de alterar el RNA mensajero del protozoo, este fármaco no se absorbe por vía oral, por lo que debe administrarse por vía parenteral, se usa para el tratamiento de la leishmaniasis visceral, a menudo en combinación con otros fármacos para aumentar la eficacia y reducir la resistencia (S. Ghosh et al., 2022; Miret et al., 2021), su alta frecuencia de menciones destaca su uso frecuente y su papel en el manejo de la leishmaniasis, así como la preocupación por los patrones emergentes de resistencia. La pentamidina tiene una frecuencia: 78 menciones, es un antimicrobiano con buena capacidad leishmanicida pues logra inhibir varios procesos celulares diferentes, en *L. donovani*, se encontró que es un inhibidor competitivo del transporte de arginina y un inhibidor no competitivo del transporte de putrescina y espermidina en *Leishmania infantum*, *Leishmania mexicana* y *L. donovani*, además la pentamidina catiónica también puede unirse preferentemente al ADN del cinetoplasto e interferir con la replicación y la transcripción a nivel mitocondrial, inclusive puede atacar las mitocondrias en *Leishmania* porque induce cambios estructurales en las mitocondrias al afectar la el potencial de membrana mitocondrial de *L. donovani* (Wong et al., 2009), por su uso en situaciones de resistencia y como alternativa en casos específicos lo convierte en un fármaco crucial, reflejado en su frecuencia de menciones. Otros fármacos de interés son los compuestos de Antimonio, donde hay varios derivados mencionados, incluyendo Antimonio (59), Antimoniato de meglumina (51), Estibogluconato de sodio (45), derivados del antimonio (16), Tartrato de antimonio (8), gluconato de antimonio y sodio (5), estos compuestos tienen como mecanismo de acción la estimulación en el macrófago y la producción de citoquinas como la IL12 e IFN $\gamma$ , necesarias para estimular la respuesta de células Th1, además realza la producción de productos tóxicos en el macrófago derivados del óxido nítrico, potenciando así el efecto leishmanicidas, además estos compuestos de antimonio interfieren con la glucólisis y la oxidación de ácidos grasos, esenciales para la producción de ATP en los parásitos, es el tratamiento de primera línea para la leishmaniasis, utilizados ampliamente en áreas endémicas, por lo que su frecuencia de menciones refleja tanto su uso histórico como actual, y la preocupación constante por la resistencia a estos fármacos. Finalmente tenemos a el grupo de los azoles orales y sus frecuencias, Benznidazol



23, Fluconazol 21, Itraconazol 16, Ketoconazol 10, el mecanismo de acción se basa en inhibir la síntesis de ergosterol e impedir el paso de desmetilación del lanosterol a ergosterol en el carbono, por lo que la enzima blanco es la lanosterol-14-alfa-desmetilasa, la cual es una de las especies del citocromo p450, que se encuentra localizada en el retículo endoplasmático, esto da como resultado la acumulación de esteroides 14  $\alpha$ -metil dentro de la célula por la pérdida de esteroides normales, en este caso *Leishmania*, posee un alto contenido de ergosterol(Ibarra-Meneses et al., 2022; Imran et al., 2022) su alta frecuencia de menciones destaca su importancia en el tratamiento de la leishmaniasis y las investigaciones relacionadas con la resistencia a este fármaco

La resistencia que presentan los fármacos de más importancia en la literatura, comenzando por los Antimoniales Pentavalentes podría deberse a la selección simultánea de pérdida en la reducción de metales, aumento de la síntesis de glutatión y tripanotona e inclusive la disminución de la absorción del fármaco o el aumento del transporte (secuestro o eflujo) de conjugados tiol-metal, además el parásito puede tener otros mecanismos que le confieren resistencia al metal(antimonio)(Kumar et al., 2010), mientras que las proteínas principales que intervienen en una posible resistencia a los antimoniales pentavalentes y se encuentran sobreexpresadas son el transportador ABC, HSP-83, la proteína transamidasa GPI, la proteína rica en cisteína-leucina y la proteína ribosomal 60S L23a, la subunidad alfa 5 del proteosoma y la carboxipeptidasa, además se han identificado HSP-70, enolasa, fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa y cadena beta de tubulina(Kumar et al., 2010).

La resistencia a anfotericina B es poco frecuente, son mecanismos son poco conocidos, aunque la mayor parte de ellos están relacionados con un descenso en la cantidad de ergosterol de la membrana o en un aumento de los fosfolípidos, lo que reduce la interacción del fármaco con los esteroides, estas alteraciones se han asociado con mutaciones de los genes ERG2 ó ERG3, que codifican enzimas que participan en la vía de síntesis del ergosterol. En los últimos años, se han presentado, además, otros mecanismos de resistencia a la anfotericina B relacionados con el efecto oxidativo que presenta en el interior celular(Majumder et al., 2023).

Estudios realizados con *L.mexicana* y *L. donovani* donde se encontró que se acumuló menos pentamidina que sus homólogos de tipo salvaje, esta menor absorción de pentamidina

puede ser por una disminución del potencial de membrana mitocondrial y la resistencia a la pentamidina en *L. mexicana* se asoció con la exclusión de pentamidina de la mitocondria, de la misma manera se ha usado un enfoque de complementación funcional para identificar una proteína 1 de resistencia a la pentamidina (PRP1) que pertenece a un miembro de la superfamilia de transportadores del casete de unión a ATP (ABC) en *L. importante*. PRP1 se ha limitado recientemente en un compartimento intracelular. En *Leishmania enriettii*, se ha demostrado que LeMDR1, un transportador ABC intracelular localizado en orgánulos internos y conectado a las mitocondrias en *L. enriettii*, se asoció con la susceptibilidad a la pentamidina. Por lo que se ha planteó que LeMDR1 participa en el secuestro de pentamidina en las mitocondrias, explicando así por qué el número de copias del gen *LeMDR1* está inversamente relacionado con la resistencia a la pentamidina (Wong et al., 2009).

Los resultados actuales apuntan a que los parásitos *Leishmania* resistentes a SbIII, MF o AMB en el campo podrían ser más propensos a adquirir resistencia a múltiples fármacos para estos antileishmaniales, conservando al mismo tiempo la sensibilidad a Paromicina, esto está amparado por la observación de que los aislados de campo resistentes a SbIII eran menos propensos a sufrir apoptosis después de la exposición a SbIII, MF o AMB, inclusive un estudio reciente además indicó la posible resistencia cruzada de aislamientos de campo de *L. donovani* a SbIII, MF y AMB en áreas endémicas por lo que la combinación de fármacos es hoy una estrategia significativa en la lucha contra las enfermedades infecciosas y últimamente se ha demostrado que es eficaz en *Leishmania* (S. Ghosh et al., 2022; Kour et al., 2023; Moreira et al., 2011). Existen al menos dos mecanismos efectores para los fármacos anti-*Leishmania* la resistencia va acompañada de tolerancia a la apoptosis inducida por fármacos, no sólo contra el fármaco selectivo sino también contra fármacos que comparten un modo similar de matar, entonces esta tolerancia cruzada conduce a una aparición facilitada de resistencia cruzada contra otras drogas que poseen objetivos celulares diferentes, pero con un mecanismo de acción similar. (Moreira et al., 2011)

El mecanismo de resistencia de los azoles orales puede ocurrir porque los transportadores de eflujo, como las proteínas P-glicoproteína (Pgp) y los transportadores ABC (ATP-binding cassette), son idóneos para expulsar los azoles afuera de las células del parásito, lo que reduce la concentración intracelular del fármaco, otro mecanismo es que los

azoles al inhibir la enzima 14 $\alpha$ -desmetilasa (CYP51), que es crucial en la biosíntesis del ergosterol, un componente fundamental de la membrana celular del parásito pero por mutaciones en este gen que codifica para CYP51 se consigue reducir la afinidad del fármaco por la enzima, reduciendo su efectividad. *Leishmania* puede alterar su vía de biosíntesis de ergosterol para reducir la dependencia de la enzima 14 $\alpha$ -desmetilasa, el objetivo de los azoles, por lo que estas variaciones consiguen incluir la utilización de vías alternativas o la modificación de otros pasos en la biosíntesis de esteroides, por último, los azoles al inducir estrés oxidativo en las células del parásito. *Leishmania* pero este puede aumentar la producción de antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa para contrarrestar este efecto, contribuyendo a la resistencia (Betancourt-Conde et al., 2021; Cardona-Arias, 2016).

Se ha informado de una disminución de la fluidez de la membrana en varios parásitos *Leishmania* resistentes a fármacos antileishmania como la miltefosina, anfotericina B y antimonio, algunos autores describieron los cambios de ácidos grasos en cepas de *L. donovani* resistentes a miltefosina, observaron una reducción significativa en las cadenas de alquilo insaturadas en los fosfolípidos de parásitos resistentes a la miltefosina, como las cadenas de ácido oleico, ácido araquidónico y ácido alfa-linolénico, que podría resultar de una reducción de las actividades de desaturación es por esto que la menor insaturación de los fosfolípidos en parásitos resistentes a miltefosina reduciría la fluidez de la membrana y afectaría la afinidad de la miltefosina (Leroux et al., 2023).

#### **4.2.7 Evaluación de tendencias generales:**

Al analizar las palabras clave tanto en bigramas o trigramas de los resúmenes y títulos de los artículos relacionados con resistencia de fármacos en *Leishmania*, además de los clusters mencionados por la herramienta biblioshiny, se encontraron las siguientes tendencias más importantes y frecuentes.

**Tendencia 1: Leishmaniasis Visceral: Un Objeto de Estudio Crucial en las Enfermedades Tropicales desatendidas.**

La leishmaniasis visceral es una enfermedad tropical desatendida que está favorecida por condiciones externas como el cambio climático, aumento de la temperatura, condiciones de insalubridad que sirven como reservorios para la multiplicación del parásito (Chandra et al., 2010).(Nussbaum et al., 2010) el organismo que provoca la enfermedad es el protozoario *Leishmania donovani*, diferenciándose de otras formas de leishmaniasis, por afectar órganos internos vitales como el hígado y el bazo, lo que puede llegar a ser mortal si no se trata de la manera adecuada, es debido a su gravedad y complejidad, esta forma de la enfermedad se ha convertido en un objeto de estudio crucial dentro de la investigación sobre enfermedades tropicales.

La Leishmaniasis visceral (LV) es una enfermedad sistémica grave en las Américas, la LV es endémica en 12 países, con un reporte de 59.769 nuevos casos en el periodo del 2001-2017, resultando en un promedio de 3.516 casos por año. Cerca de 96% (57.582) de los casos fueron reportados por Brasil, sin embargo, también se destacan países suramericanos como Argentina, Colombia, Paraguay, Venezuela, y Ecuador, por lo que está en la categoría de enfermedades tropicales desatendidas.

Esta forma de leishmaniasis es el resultado de la diseminación de macrófagos infectados a través del sistema reticuloendotelial, con afectación de la médula ósea, el bazo y el hígado. El inicio de la leishmaniasis visceral puede ser agudo o insidioso, y el período de incubación es de entre dos semanas y ocho meses, por lo que, sin tratamiento, la enfermedad suele ser mortal dentro de los dos años siguientes, como resultado de una infección bacteriana secundaria o anemia grave. No obstante, las personas que están infectadas solo pueden desarrollar síntomas años más tarde, cuando se vuelven inmunodeprimidas, entre los hallazgos sistémicos más comunes son anorexia, emaciación, tos, palidez, sudores nocturnos, organomegalia, linfadenopatía y fiebre, que pueden ser intermitentes o continuos, además puede presentarse con manifestaciones cutáneas, que pueden ser específicas, como pápulas, nódulos o úlceras; o inespecíficas, como púrpura o hiperpigmentación(Hazra et al., 2024).

En varios clústeres, se menciona sobre este tema, es por esto que se recalca la importancia de la investigación en esta forma de la enfermedad, debido a su alta morbilidad y mortalidad, pues la leishmaniasis visceral es una de las formas más severas de leishmaniasis y representa una amenaza significativa para la salud pública en regiones endémicas, por lo que se

requieren esfuerzo para reducir la alta tasa de mortalidad asociada con la enfermedad, además que una preocupación inminente ha sido la resistencia a los medicamentos de determinadas cepas, y se busca entender los mecanismos de resistencia y desarrollar nuevos fármacos que sean efectivos contra estas cepas resistentes.

## **Tendencia 2: Importancia del Estudio de la Resistencia a Fármacos para Mejorar el Tratamiento de la Leishmaniasis**

En el análisis de los clústeres del estudio de la resistencia a fármacos para el tratamiento de la leishmaniasis se manifiesta a través de varias de investigaciones enfocadas en diversos mecanismos y enfoques terapéuticos, donde se trató de las especies reactivas de oxígeno (ROS) las que juegan un papel dual, es decir, actúan tanto en la destrucción de parásitos como en la inducción de resistencia, lo que hace necesario comprender su impacto para desarrollar tratamientos efectivos. La enzima pteridina reductasa y el transportador ATP binding cassette son cruciales en los mecanismos de resistencia del parásito, donde el primero participa en la reducción de cofactores esenciales y el segundo en la expulsión de fármacos, dificultando la efectividad del tratamiento (Potvin et al., 2023). El proceso de descubrimiento de fármacos (drug discovery process) es otro término importante, pues se centra en la identificación de nuevos compuestos, incluyendo los “inhibidores selectivos” que pueden bloquear enzimas específicas del parásito como la trypanothione reductase y la activated protein kinase, ambas esenciales para la supervivencia y virulencia del parásito (Battista et al., 2020; Bin Dukhyil, 2019; Brannigan & Wilkinson, 2021). La investigación sobre la actividad antileishmanial se enfoca en evaluar la efectividad de estos nuevos compuestos, mientras que la constante aparición de resistencias a múltiples fármacos (multidrug resistance) simboliza un desafío significativo, donde se destaca la necesidad de enfoques integradores e innovadores por lo tanto, el desarrollo de inhibidores selectivos además de la comprensión de los mecanismos de resistencia son trascendentales para avanzar en tratamientos más efectivos y reducir la carga de la leishmaniasis (Jones & George, 2005; Miret et al., 2021).

Las respuestas a los tratamientos difieren según la especie de *Leishmania* y su presentación clínica, y también de región a región, el objetivo es el mismo para todas las regiones: tratamientos seguros, accesibles y más fáciles de manejar al nivel primario de los servicios de salud para acercar a los pacientes a diagnósticos rápidos y tratamientos efectivos(Manzano et al., 2011).

Los tratamientos actuales en contra de la leishmaniasis tienen muy baja efectividad, esto se debe a la resistencia inmunológica que ha desarrollado el parásito y es capaz de resistir encapsulados en las células humanas, e inclusive los tratamientos orales han demostrado resistencia en muchas de las zonas endémicas por lo que al aumentar la dosis se ha concluido que puede afectar de manera crítica la salud de los pacientes provocando otras afectaciones como arritmias en algunos casos(Loiseau et al., 2011).

Los neutrófilos son las primeras células sanguíneas en acudir al lugar de la lesión. Pero *Leishmania* ha conseguido sobrevivir en su interior. Estas células fagocitarias emplean como medida de ataque el estallido respiratorio o explosión oxidativa, un mecanismo que depende de oxígeno del que este parásito ha conseguido protegerse, además ha evolucionado con el tiempo para conseguir su supervivencia tanto en el vector como en el hospedador, desarrollando diferentes estrategias para evadir al sistema inmune(Wong et al., 2009).

La importancia de la evaluación de la resistencia a fármacos puede permitir identificar tempranamente cepas de *Leishmania* que han desarrollado resistencia a los tratamientos existentes, lo cual es fundamental para realizar modificaciones de terapias (ajustando dosis y combinaciones de medicamentos para mantener la efectividad, prolongando así la vida útil de los fármacos actuales ) a tiempo y evitar la propagación de cepas resistentes, además la comprensión los mecanismos de resistencia ayuda en el diseño y desarrollo de nuevos medicamentos ofreciendo así varias alternativas terapéuticas, finalmente podría implicar una mejora en las Políticas de Salud Pública, pues se puede proporcionar datos críticos que aportarían a la implementación de programas de tratamiento y prevención más efectivos.

### **Tendencia 3: *Leishmania donovani*: La principal especie modelo en estudios de resistencia a Fármacos**

*Leishmania donovani* es un parásito protozoario que provoca la leishmaniasis visceral, una enfermedad grave que afecta a varias partes del mundo, en especial en regiones tropicales y subtropicales, esta especie de *Leishmania* ha sido elegida como el modelo principal en estudios de resistencia a fármacos (es un problema creciente en el tratamiento de esta enfermedad) debido a su relevancia médica y epidemiológica.

Con respecto a estudios del fármaco pentamidina en *L. donovani*, se encontró que es un inhibidor competitivo del transporte de arginina además que es un inhibidor no competitivo del transporte de putrescina y espermidina, e inclusive la pentamidina catiónica puede unirse preferentemente al ADN del cinetoplasto e interferir con la replicación y la transcripción a nivel mitocondrial, porque induce cambios estructurales en las mitocondrias al afectar la el potencial de membrana mitocondrial de *L. donovani* (Wong et al., 2009).

Estudios realizados con *L. mexicana* y *L. donovani*, encontraron la acumulación de menos cantidad del fármaco pentamidina que sus homólogos de tipo salvaje, esto puede ser a causa de una disminución del potencial de membrana mitocondrial. Por lo que se planteó que LeMDR1 participa en el secuestro de pentamidina en las mitocondrias, explicando así por qué el número de copias del gen LeMDR1 está inversamente relacionado con la resistencia a la pentamidina (Wong et al., 2009).

Los parásitos *Leishmania* resistentes a SbIII, MF o AMB son más propensos a adquirir resistencia a múltiples fármacos antileishmaniales, pero conservando la sensibilidad a Paromicina, porque en estudios realizados en aislados de campo resistentes a SbIII fueron menos propensos a la apoptosis después de la exposición a SbIII, MF o AMB, inclusive en un estudio reciente se indicó la posible resistencia cruzada de aislamientos de campo de *L. donovani* a SbIII, MF y AMB en áreas endémicas, esto refuerza que la combinación de fármacos es actualmente una estrategia fundamental en la lucha contra las enfermedades infecciosas y demostrándose eficaz en *Leishmania* (S. Ghosh et al., 2022; Kour et al., 2023; Moreira et al., 2011).

Algunos autores dedicados al estudio de los cambios de ácidos grasos en cepas de *L. donovani* resistentes a miltefosina, encontraron un importante reducción en las cadenas de alquilo insaturadas en los fosfolípidos de parásitos resistentes a la miltefosina, como las

cadena de ácido oleico, ácido araquidónico y ácido alfa-linolénico, que podría resultar de una reducción de las actividades de desaturación lo que conlleva a creer que la menor insaturación de los fosfolípidos en parásitos resistentes a miltefosina reduciría la fluidez de la membrana y afectaría la afinidad de la miltefosina (Leroux et al., 2023).

## **CAPÍTULO V: Conclusiones y Recomendaciones**

### **5.1 CONCLUSIONES**

Se examinó la producción científica relacionada con la resistencia de fármacos en *Leishmania* a lo largo del tiempo en todos los cuartiles, se observa una tendencia general de desarrollo en la investigación desde 1977, con aumentos notables en los últimos años, además los datos muestran que, aunque hay variaciones entre cuartiles, existen picos significativos en 2012, 2014, 2018 y especialmente en 2022, lo que refleja un creciente interés y esfuerzo en la comunidad científica para abordar este problema de salud pública en varios países, la caída en 2023 y el bajo número de publicaciones en 2024 en los cuartiles bajos podrían indicar fluctuaciones en la financiación y prioridades de investigación, mientras que los países líderes en producción científica son consistentemente India, Brasil y Estados Unidos, mientras que las instituciones y autores más destacados, como la Universidad Jawaharlal Nehru y Ouellette M, han tenido una producción constante y relevante, indicando su liderazgo en este campo. De la misma forma, las revistas clave como Acta Tropica y PLoS Neglected Tropical Diseases han sido plataformas decisivas para la difusión de la investigación en estos temas. El impacto de la investigación en resistencia de fármacos en *Leishmania*, medido a través de las citas, muestra variaciones a lo largo del tiempo y entre cuartiles, los años más influyentes, con picos de citas, han sido 1991, 1995, 2000, 2003, 2006, 2013 y 2015, los autores como Loiseau PM, Sundar S y Singh N han producido trabajos especialmente influyentes, con picos de citas en años específicos, las



instituciones líderes como la Universidad de California y el Rajendra Memorial Research Institute son las más influyentes, sin embargo, existe una notable diferencia en el impacto entre los cuartiles, donde el cuartil 1 tiene mayor número de citas y un impacto más duradero en el campo en comparación con los cuartiles inferiores.

Se realizó el análisis detallado de las palabras clave y temas abordados en las publicaciones sobre la resistencia de fármacos en *Leishmania* el cual revela una evolución relevante en las áreas de investigación a lo largo del tiempo y entre diferentes cuartiles, en cada uno de los cuartiles, se observa un enfoque distinto que manifiesta tanto las preocupaciones continuas como las nuevas tendencias emergentes en el campo, en el Cuartil 1, que abarca estudios más antiguos hasta períodos recientes, predominan términos como "*Leishmania*", "drug resistance", "drug targets", y "antileishmanial activity" que destacan un enfoque constante en entender la biología del parásito, identificar blancos terapéuticos específicos y abordar la resistencia a los tratamientos existentes, a lo largo del tiempo, se ha observado un desarrollo desde estudios fundamentales sobre mecanismos biológicos hasta aplicaciones clínicas más específicas y el desarrollo de nuevos compuestos. En el Cuartil 2, se evidencia un incremento en el uso de técnicas avanzadas como "molecular dynamics" y "molecular docking", indicando una integración progresiva de métodos computacionales para predecir la eficacia de nuevos fármacos, incluso, el interés en compuestos derivados de productos naturales como alternativas a los tratamientos convencionales que refleja los esfuerzos para llegar a una respuesta a la resistencia emergente. En el Cuartil 3, se destaca el desarrollo de fármacos y la evaluación de "protease inhibitors" y otros compuestos potenciales, marcando un cambio hacia estrategias más dirigidas y específicas, además se resalta la orientación hacia aplicaciones clínicas directas y estudios que podrían impactar rápidamente en la práctica médica. El Cuartil 4 se observa un notable crecimiento en la investigación in silico, con términos como "drug" y "silico" destacando, lo que sugiere un avance hacia metodologías computacionales avanzadas para la optimización de tratamientos. Pero temas como "Leishmanial", son emergentes por lo que hay una clara necesidad de consolidar y expandir esta área para maximizar su impacto. En el cuartil indefinido, los términos como "*Leishmania*", "drug resistance", y "drug targets" continúan siendo centrales, aunque con un enfoque en temas emergentes como "drug discovery" y "drug strategies", la investigación en este cuartil está marcada por un equilibrio entre la innovación en el

descubrimiento de nuevos compuestos y la consolidación de conocimientos existentes sobre la resistencia y la biología del parásito. El análisis de las palabras clave deja ver una trayectoria clara desde estudios fundamentales hacia aplicaciones más clínicas y tecnológicas avanzadas a lo largo de todos los cuartiles, en esta perspectiva progresiva se muestra un campo dinámico y en constante evolución, donde la integración de nuevas tecnologías y enfoques sigue siendo determinante para abordar eficazmente la resistencia a fármacos en *Leishmania* y mejorar las opciones terapéuticas disponibles.

Se identificó los fármacos y compuestos que han sido objeto de estudio en relación con la resistencia en *Leishmania*, varios compuestos han emergido como núcleos principales de estudio y preocupación debido a su uso terapéutico frecuente y la aparición de resistencia, pues es uno de los principales desafíos en el tratamiento y control de la leishmaniasis, porque la prevalencia y evolución de cepas resistentes han complicado sustancialmente los esfuerzos para erradicar la enfermedad y así mejorar los resultados clínicos en pacientes afectados. La Anfotericina B destaca con 166 menciones debido a su efectividad contra la leishmaniasis visceral, especialmente en su forma liposomal, pero se han reportado mecanismos de resistencia asociados con alteraciones en la composición de lípidos y la reducción en la cantidad de ergosterol en la membrana celular. La Miltefosina, con 130 menciones, es considerable por su administración oral y eficacia contra varias formas de leishmaniasis, pero también se menciona en el contexto de la resistencia, posiblemente relacionada con modificaciones en el metabolismo lipídico y la señalización celular. La Paromomicina, mencionada 80 veces, se utiliza en combinación con otros fármacos debido a su acción sobre el ARN mensajero, aunque la preocupación por la resistencia surge por su exclusiva administración parenteral y la posible evasión del parásito a través de mecanismos de transporte. La Pentamidina, con 78 menciones, muestra actividad leishmanicida al interferir con múltiples procesos celulares, aunque la resistencia se ha asociado con mecanismos que incluyen la exclusión del fármaco de las mitocondrias mediante transportadores ABC's e inclusive la modificación del potencial de membrana mitocondrial. Otros fármacos de importancia son los compuestos de Antimonio como son el Antimoniato de meglumina (51), Estibogluconato de sodio (45), derivados del antimonio (16), Tartrato de antimonio (8), gluconato de antimonio y sodio (5) y sus derivados, destacando su uso histórico al ser el tratamiento de primera línea para esta enfermedad y la resistencia emergente está asociada

con alteraciones en la producción de citoquinas y la interferencia en procesos metabólicos esenciales para el parásito. Los azoles orales como el Benznidazol, Fluconazol, Itraconazol y Ketoconazol, con frecuencias de 23, 21, 16 y 10 respectivamente, que inhiben la síntesis de ergosterol, pero enfrentan resistencia debido a la expulsión celular y mutaciones que reducen la afinidad del fármaco por la enzima diana, así como la capacidad del parásito para modificar sus vías metabólicas en respuesta al estrés oxidativo. La frecuencia de menciones de estos fármacos en la literatura científica nos expone tanto su importancia clínica como las crecientes preocupaciones por la resistencia en *Leishmania*, destaca además que el avance en la comprensión de los mecanismos de resistencia es trascendental para optimizar las estrategias terapéuticas y desarrollar nuevos tratamientos efectivos contra esta enfermedad parasitaria.

Se analizaron las tendencias en los estudios de resistencia de fármacos en el parásito *Leishmania*, encontrando tres marcadas, la tendencia 1 es Leishmaniasis Visceral: Un Objeto de Estudio Crucial en las Enfermedades Tropicales desatendidas, ya que se ha identificado a esta forma de Leishmaniasis como un objeto de estudio trascendental en las investigaciones sobre enfermedades tropicales desatendidas por su gravedad y complejidad, ya que por la diseminación del parásito a través del sistema reticuloendotelial ataca a los órganos internos vitales como el hígado y el bazo llegando a ser mortal si no se trata adecuadamente, mientras que las condiciones externas como el cambio climático, el aumento de la temperatura y la insalubridad facilitan la proliferación del parásito, esta forma es endémica en 12 países de las Américas, con Brasil reportando la mayoría de los casos, por esto se recalca que la investigación sobre esta enfermedad es fundamental por causa de su alta morbilidad y mortalidad, se necesitan desarrollar tratamientos efectivos y reducir la resistencia a los medicamentos en cepas específicas. La tendencia 2 habla sobre la Importancia del Estudio de la Resistencia a Fármacos para Mejorar el Tratamiento de la Leishmaniasis, porque es importante para el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas, se destacan varios mecanismos y enfoques terapéuticos, como el impacto dual de las especies reactivas de oxígeno (ROS), la función de la enzima pteridina reductasa y el transportador ATP binding cassette, que juegan roles vitales en la resistencia del parásito, otro punto importante es la investigación sobre nuevos compuestos, incluyendo inhibidores selectivos como la trypanothione reductase y la proteína kinasa activada, que tiene importancia para

contrarrestar la resistencia a múltiples fármacos, presentada en años actuales, por lo que de manera general evaluación de la actividad antileishmanial de los compuestos además de la identificación temprana de cepas resistentes permiten ajustes en las terapias actuales, prolongando la vida útil de los fármacos por lo tanto mejorando su efectividad y la comprensión de los mecanismos de resistencia facilita el diseño de nuevos medicamentos que puede influir positivamente en las políticas de salud pública, mejorando los programas de tratamiento y prevención en regiones endémicas. Por último se identificó la tendencia 3: *Leishmania donovani*: La principal especie modelo en estudios de resistencia a Fármacos, donde esta especie de *Leishmania*, se ha establecido como el modelo principal para estudiar la resistencia a fármacos por su relevancia médica y epidemiológica en la leishmaniasis visceral la forma más grave de esta enfermedad, hay estudios sobre el fármaco pentamidina, donde se encontró, que este puede inhibir competitivamente el transporte de arginina y no competitivamente el de putrescina y espermidina, e inclusive es capaz de interferir con la replicación mitocondrial, lo que recalca la complejidad de los mecanismos de resistencia, mientras que la resistencia a múltiples fármacos, como SbIII, MF y AMB, en *L. donovani*, junto con la sensibilidad a la paromicina, se resalta la necesidad de estrategias combinadas en tratamientos, mientras que en investigaciones sobre la resistencia a la miltefosina demuestran cambios característicos en la composición de ácidos grasos, lo que afecta la fluidez de la membrana y la eficacia del fármaco, todos estos hallazgos destacan la importancia de la comprensión de los mecanismos moleculares y bioquímicos de la resistencia para así desarrollar terapias más efectivas y mejorar las estrategias de tratamiento contra la leishmaniasis.

## 5.2 RECOMENDACIONES

En el contexto de la investigación sobre resistencia de fármacos en *Leishmania*, la utilización de métodos bibliométricos, como el uso de herramientas específicas como Biblioshiny, puede ser muy beneficiosa, pues es una herramienta interactiva que permite realizar análisis bibliométricos detallados utilizando el programa R, facilitando la visualización y el análisis de datos bibliográficos de manera dinámica y accesible, se pueden realizar visualizaciones y análisis dinámico de tendencias, identificar autores e instituciones relevantes, además permite analizar citas e impacto de investigación y seguimiento de tendencias en palabras clave

Se debe fortalecer la investigación en mecanismos de resistencia, debido a que la resistencia a los tratamientos antileishmaniales sigue siendo un desafío importante, se

recomienda un enfoque continuo en entender los mecanismos moleculares y bioquímicos que subyacen a esta resistencia lo que puede incluir estudios detallados sobre la expresión génica, las mutaciones asociadas y las vías metabólicas alteradas que permiten al parásito evadir los efectos de los fármacos.

En cuanto al desarrollo de nuevas terapias y estrategias combinadas: Es trascendental diversificar las opciones terapéuticas contra la leishmaniasis, por lo que se sugiere la investigación y desarrollo de nuevos compuestos que puedan superar los mecanismos de resistencia conocidos, e incluso, las estrategias combinadas de múltiples fármacos podrían ser eficaces para prevenir y revertir la resistencia, como se observa en la combinación de antimonio con otros agentes farmacológicos.

### **Bibliografía**

Al-Jabi, S. W. (2019). Arab world's growing contribution to global leishmaniasis research

(1998–2017): A bibliometric study. *BMC Public Health*, *19*(1), 625.

<https://doi.org/10.1186/s12889-019-6969-9>

Alonso, A., Alcolea, P. J., Larraga, J., Peris, M. P., Esteban, A., Cortés, A., Ruiz-García, S.,

Castillo, J. A., & Larraga, V. (2023). 611 A non-replicative antibiotic resistance-free

DNA vaccine delivered by the intranasal route protects against canine leishmaniasis.

*Frontiers in Immunology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213193>

- Battista, T., Colotti, G., Ilari, A., & Fiorillo, A. (2020). 426 Targeting trypanothione reductase, a key enzyme in the redox trypanosomatid metabolism, to develop new drugs against leishmaniasis and trypanosomiasis. *Molecules*, 25(8).  
<https://doi.org/10.3390/molecules25081924>
- Betancourt-Conde, I., Avitia-Domínguez, C., Hernández-Campos, A., Castillo, R., Yépez-Mulia, L., Oria-Hernández, J., Méndez, S. T., Sierra-Campos, E., Valdez-Solana, M., Martínez-Caballero, S., Hermoso, J. A., Romo-Mancillas, A., & Téllez-Valencia, A. (2021). 442 Benzimidazole derivatives as new and selective inhibitors of arginase from leishmania mexicana with biological activity against promastigotes and amastigotes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24).  
<https://doi.org/10.3390/ijms222413613>
- Bharadava, K., Upadhyay, T. K., Kaushal, R. S., Ahmad, I., Alraey, Y., Siddiqui, S., & Saeed, M. (2023). 606 Genomic Insight of Leishmania Parasite: In-Depth Review of Drug Resistance Mechanisms and Genetic Mutations. *ACS Omega*.  
<https://doi.org/10.1021/acsomega.3c09400>
- Bilsland, E., Pir, P., Gutteridge, A., Johns, A., King, R. D., & Oliver, S. G. (2011). 138 Functional expression of parasite drug targets and their human orthologs in yeast. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(10).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001320>
- Bin Dukhyil, A. A. A. (2019). 390 Targeting trypanothione reductase of leishmanial major to fight against cutaneous leishmaniasis. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 19(4), 388-393. <https://doi.org/10.2174/1871526518666180502141849>

- Brannigan, J. A., & Wilkinson, A. J. (2021). 444 Drug discovery in leishmaniasis using protein lipidation as a target. *Biophysical Reviews*, *13*(6), 1139-1146.  
<https://doi.org/10.1007/s12551-021-00855-0>
- Brindha, J., Balamurali, M. M., & Chanda, K. (2021). 475 An Overview on the Therapeutics of Neglected Infectious Diseases—Leishmaniasis and Chagas Diseases. *Frontiers in Chemistry*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.622286>
- Cardona-Arias, J. A. (2016). Eficacia de Los Azoles en el Tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea. *ARCHIVOS DE MEDICINA*, *12*(2).
- Challapa-Mamani, M. R., Tomás-Alvarado, E., Espinoza-Baigorria, A., León-Figueroa, D. A., Sah, R., Rodriguez-Morales, A. J., & Barboza, J. J. (2023). 576 Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations in Related to *Leishmania donovani*: An Update and Literature Review. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, *8*(10).  
<https://doi.org/10.3390/tropicalmed8100457>
- Chandra, S., Ruhela, D., Deb, A., & Vishwakarma, R. A. (2010). 123 Glycobiology of the *Leishmania* parasite and emerging targets for antileishmanial drug discovery. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *14*(7), 739-757.  
<https://doi.org/10.1517/14728222.2010.495125>
- Ciapponi, A. (2021). La declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para reportar revisiones sistemáticas. *Evidencia, actualizacion en la práctica ambulatoria*, *24*(3), e002139. <https://doi.org/10.51987/evidencia.v24i4.6960>
- Das Neves, G. M., Kagami, L. P., Gonçalves, I. L., & Eifler-Lima, V. L. (2019). 394 Targeting pteridine reductase 1 and dihydrofolate reductase: The old is a new trend



for leishmaniasis drug discovery. *Future Medicinal Chemistry*, 11(16), 207-2130.

<https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0512>

Davidson, R. N., Scott, A., Maini, M., Bryceson, A. D. M., & Croft, S. L. (1991). 5

Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. *The Lancet*,

337(8749), 1061-1062. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91708-3](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91708-3)

Devsani, N., Vemula, D., & Bhandari, V. (2023). 594 The glycoprotein gp63— a potential pan

drug target for developing new antileishmanial agents. *Biochimie*, 207, 75-82.

<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.11.015>

do Carmo Maquiaveli, C., da Silva, E. R., Hild de Jesus, B., Oliveira Monteiro, C. E.,

Rodrigues Navarro, T., Pereira Branco, L. O., Souza dos Santos, I., Figueiredo Reis,

N., Portugal, A. B., Mendes Wanderley, J. L., Borges Farias, A., Correia Romeiro, N.,

& de Lima, E. C. (2023). 583 Design and Synthesis of New Anthranyl

Phenylhydrazides: Antileishmanial Activity and Structure–Activity Relationship.

*Pharmaceuticals*, 16(8). <https://doi.org/10.3390/ph16081120>

El-Dirany, R., Fernández-Rubio, C., Peña-Guerrero, J., Moreno, E., Larrea, E., Espuelas, S.,

Abdel-Sater, F., Brandenburg, K., Martínez-de-Tejada, G., & Nguewa, P. (2022). 504

Repurposing the Antibacterial Agents Peptide 19-4LF and Peptide 19-2.5 for

Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Pharmaceutics*, 14(11).

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112528>

Elizabeth, N.-P., & Soraya, R. G. (2021). *Competencias de liderazgo, Una revisión*

*Bibliométrica*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.5512894>

- Eslami, G., Hatefi, S., Ramezani, V., Tohidfar, M., Churkina, T. V., Orlov, Y. L., Hosseini, S. S., Boozhmehrani, M. J., & Vakili, M. (2021). 476 Molecular characteristic of treatment failure clinical isolates of *Leishmania major*. *PeerJ*, 9. <https://doi.org/10.7717/peerj.10969>
- Ghosh, J., Bose, M., Roy, S., & Bhattacharyya, S. N. (2013). 196 *Leishmania donovani* targets *dicer1* to downregulate miR-122, lower serum cholesterol, and facilitate murine liver infection. *Cell Host and Microbe*, 13(3), 277-288. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.02.005>
- Ghosh, S., Kumar, V., Verma, A., Sharma, T., Pradhan, D., Selvapandiyam, A., Salotra, P., & Singh, R. (2022). 507 Genome-wide analysis reveals allelic variation and chromosome copy number variation in paromomycin-resistant *Leishmania donovani*. *Parasitology Research*, 121(11), 3121-3132. <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07645-x>
- González, M., & Cerecetto, H. (2011). 149 Novel compounds to combat trypanosomatid infections: A medicinal chemical perspective. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 21(5), 699-715. <https://doi.org/10.1517/13543776.2011.565334>
- Gorman, M. A., Uboldi, A. D., Walsh, P. J., Tan, K. S., Hansen, G., Huyton, T., Ji, H., Curtis, J., Kedzierski, L., Papenfuss, A. T., Dogovski, C., Perugini, M. A., Simpson, R. J., Handman, E., & Parker, M. W. (2011). 146 Crystal structure of the *Leishmania major* MIX protein: A scaffold protein that mediates protein-protein interactions. *Protein Science*, 20(6), 1060-1068. <https://doi.org/10.1002/pro.631>

- Gowri, V. S., Ghosh, I., Sharma, A., & Madhubala, R. (2012). 160 Unusual domain architecture of aminoacyl tRNA synthetases and their paralogs from *Leishmania major*. *BMC Genomics*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-621>
- Gupta, A. K., Das, S., Kamran, M., Ejazi, S. A., & Ali, N. (2022). 559 The pathogenicity and virulence of *Leishmania*—Interplay of virulence factors with host defenses. *Virulence*, *13*(1), 903-935. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2074130>
- Gupta, Y., Goicoechea, S., Romero, J. G., Mathur, R., Caulfield, T. R., Becker, D. P., Durvasula, R., & Kempaiah, P. (2022). 560 Repurposing Lansoprazole and Posaconazole to treat leishmaniasis: Integration of in vitro testing, pharmacological corroboration, and mechanisms of action. *Journal of Food and Drug Analysis*, *30*(1), 128-149. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3394>
- Hardy, L. W., Matthews, W., Nare, B., & Beverley, S. M. (1997). 16 Biochemical and genetic tests for inhibitors of *Leishmania* pteridine pathways. *Experimental Parasitology*, *87*(3), 157-169.
- Hazra, R., Kar, A., & Mahapatra, S. K. (2024). 630 Liposomal dual delivery systems in visceral leishmaniasis enhance the synergistic effects of combination therapy: A promise for the future. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *17*(2), 47-60. [https://doi.org/10.4103/apjtm.apjtm\\_567\\_23](https://doi.org/10.4103/apjtm.apjtm_567_23)
- Horácio, E. C. A., Hickson, J., Murta, S. M. F., Ruiz, J. C., & Nahum, L. A. (2021). 470 Perspectives From Systems Biology to Improve Knowledge of *Leishmania* Drug Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.653670>

- Hutton, B., Catalá-López, F., & Moher, D. (2016). The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. *Medicina Clínica (English Edition)*, 147(6), 262-266.  
<https://doi.org/10.1016/j.medcle.2016.10.003>
- Ibarra-Meneses, A. V., Corbeil, A., Wagner, V., Beaudry, F., do Monte-Neto, R. L., & Fernandez-Prada, C. (2022). 522 Exploring direct and indirect targets of current antileishmanial drugs using a novel thermal proteomics profiling approach. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.954144>
- Imran, M., Khan, S. A., Abida, Alshrari, A. S., Eltahir Mudawi, M. M., Alshammari, M. K., Harshan, A. A., & Alshammari, N. A. (2022). 561 Small molecules as kinetoplastid specific proteasome inhibitors for leishmaniasis: A patent review from 1998 to 2021. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 32(5), 591-604.  
<https://doi.org/10.1080/13543776.2022.2045948>
- Jones, P. M., & George, A. M. (2005). 65 Multidrug resistance in parasites: ABC transporters, P-glycoproteins and molecular modelling. *International Journal for Parasitology*, 35(5), 555-566. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.01.012>
- Kour, P., Saha, P., Bhattacharya, S., Kumari, D., Debnath, A., Roy, A., Sharma, D. K., Mukherjee, D., & Singh, K. (2023). 580 Design, synthesis, and biological evaluation of 3,3'-diindolylmethane N-linked glycoconjugate as a leishmanial topoisomerase IB inhibitor with reduced cytotoxicity. *RSC Medicinal Chemistry*, 14(10), 2100-2114.  
<https://doi.org/10.1039/d3md00214d>

- Kumar, A., Nimsarkar, P., & Singh, S. (2022). 505 Systems pharmacology aiding benzimidazole scaffold as potential lead compounds against leishmaniasis for functional therapeutics. *Life Sciences*, 308. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120960>
- Kumar, A., Sisodia, B., Misra, P., Sundar, S., Shasany, A. K., & Dube, A. (2010). 121 Proteome mapping of overexpressed membrane-enriched and cytosolic proteins in sodium antimony gluconate (SAG) resistant clinical isolate of *Leishmania donovani*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70(4), 609-617. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03716.x>
- Kumari, S., Kumar, V., Tiwari, R. K., Ravidas, V., Pandey, K., & Kumar, A. (2022). 508 Amphotericin B: A drug of choice for Visceral Leishmaniasis. *Acta Tropica*, 235. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106661>
- Lari, N., Jalal, R., Minuchehr, Z., & Rajabian Noghondar, M. (2019). 370 Identifying miltefosine-resistant key genes in protein-protein interactions network and experimental verification in Iranian *Leishmania major*. *Molecular Biology Reports*, 46(5), 5371-5388. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04992-4>
- Leroux, M., Luquain-Costaz, C., Lawton, P., Azzouz-Maache, S., & Delton, I. (2023). 597 Fatty Acid Composition and Metabolism in *Leishmania* Parasite Species: Potential Biomarkers or Drug Targets for Leishmaniasis? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5). <https://doi.org/10.3390/ijms24054702>
- Loiseau, P. M., Cojean, S., & Schrével, J. (2011). 156 Sitamaquine as a putative antileishmanial drug candidate: From the mechanism of action to the risk of drug resistance. *Parasite*, 18(2), 115-119. <https://doi.org/10.1051/parasite/2011182115>

- Madusanka, R. K., Karunaweera, N. D., Silva, H., & Selvapandiyan, A. (2024). 632 Antimony resistance and gene expression in Leishmania: Spotlight on molecular and proteomic aspects. *Parasitology*, *151*(1), 1-14.  
<https://doi.org/10.1017/S0031182023001129>
- Majumder, N., Banerjee, A., & Saha, S. (2023). 593 A review on new natural and synthetic anti-leishmanial chemotherapeutic agents and current perspective of treatment approaches. *Acta Tropica*, *240*. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106846>
- Manzano, J. I., Carvalho, L., Pérez-Victoria, J. M., Castanys, S., & Gamarro, F. (2011). 152 Increased glycolytic ATP synthesis is associated with tafenoquine resistance in *Leishmania major*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *55*(3), 1045-1052.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01545-10>
- Marra, R. K. F., Bernardino, A. M. R., Proux, T. A., Charret, K. S., Lira, M.-L. F., Castro, H. C., Souza, A. M. T., Oliveira, C. D., Borges, J. C., Rodrigues, C. R., Canto-Cavalheiro, M. M., Leon, L. L., & Amaral, V. F. (2012). 161 4-(1H-Pyrazol-1-yl) Benzenesulfonamide Derivatives: Identifying New Active Antileishmanial Structures for Use against a Neglected Disease. *Molecules*, *17*(11), 12961-12973.  
<https://doi.org/10.3390/molecules171112961>
- Masoud Soosaraei , Ali Akbar Khasseh , Mahdi Fakhar , Hajar Ziaei Hezarjaribi. (2018, febrero). *Análisis bibliométrico de una década de investigación global sobre leishmaniasis en la base de datos Web of Science*.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2049080118300050>

- Mazire, P. H., & Roy, A. (2023). 584 An integrative in silico and in vitro study identifies *Leishmania donovani* MAP kinase12 as a probable virulence factor. *International Immunopharmacology*, 121. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110496>
- Mazón Ortiz, Gabriel, Galo Cerda-Mejía, , Eberto Gutiérrez Morales, , Karel Diéguez-Santana , & Juan M. Ruso and Humberto González-Díaz. (2023, octubre 28). *Trends in Nanoparticles for Leishmania Treatment: A Bibliometric and Network Analysis*. <https://www.mdpi.com/2079-9721/11/4/153>
- Miret, J. A., Moreno, J., Nieto, J., Carter, K. C., Mullen, A. B., Ambros, L., Rodríguez, C., San Andrés, M. I., & González, F. (2021). 493 Antileishmanial efficacy and tolerability of combined treatment with non-ionic surfactant vesicle formulations of sodium stibogluconate and paromomycin in dogs. *Experimental Parasitology*, 220. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.108033>
- Misra, P., Sashidhara, K. V., Singh, S. P., Kumar, A., Gupta, R., Chaudhaery, S. S., Gupta, S. S., Majumder, H. K., Saxena, A. K., & Dube, A. (2010). 128 16 $\alpha$ -Hydroxycyclo-3,13 (14)Z-dien-15,16-olide from *Polyalthia longifolia*: A safe and orally active antileishmanial agent. *British Journal of Pharmacology*, 159(5), 1143-1150. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00609.x>
- Montalvo Álvarez, A. M., & Monzote Fidalgo, L. (2017). *Leishmania y leishmaniasis. Veinte años de estudio en el Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí»: Aportes y perspectivas*. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69(3), 1-19.

Moreira, W., Leprohon, P., & Ouellette, M. (2011). 140 Tolerance to drug-induced cell death favours the acquisition of multidrug resistance in *Leishmania*. *Cell Death and Disease*, 2(9), e201. <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.83>

MSP. (2024). *ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES*.  
<https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2024/02/GACETA-ENF-VECTORIALES-SE-1-2024.pdf>

Nussbaum, K., Honek, J., Cadmus, C. M. C. v. C., & Efferth, T. (2010). 124 Trypanosomatid parasites causing neglected diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 17(15), 1594-1617. <https://doi.org/10.2174/092986710790979953>

Olías-Molero, A. I., Botías, P., Cuquerella, M., García-Cantalejo, J., Barcia, E., Torrado, S., Torrado, J. J., & Alunda, J. M. (2023). 603 Effect of Clindamycin on Intestinal Microbiome and Miltefosine Pharmacology in Hamsters Infected with *Leishmania infantum*. *Antibiotics*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020362>

Perea, A., Manzano, J. I., Castanys, S., & Gamarro, F. (2016). 273 The LABC2 transporter from the protozoan parasite *Leishmania* is involved in antimony resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(6), 3489-3496.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.02813-15>

Pita, S., & Pértiga, S. (2014). *Estadística descriptiva de los datos*.  
<http://www.fisterra.com/mbe/investiga/10descriptiva/10descriptiva.asp>

Potvin, J.-É., Fani, F., Queffeuilou, M., Gazanion, É., Leprohon, P., & Ouellette, M. (2023). 574 Increased copy number of the target gene squalene monooxygenase as the main resistance mechanism to terbinafine in *Leishmania infantum*. *International Journal*



*for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 23, 37-43.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2023.09.001>

Raj, S., Sasidharan, S., Tripathi, T., & Saudagar, P. (2022). 533 Biofunctionalized Chrysin-conjugated gold nanoparticles neutralize Leishmania parasites with high efficacy.

*International Journal of Biological Macromolecules*, 205, 211-219.

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.047>

Rashidi, S., Mansouri, R., Ali-Hassanzadeh, M., Ghani, E., Karimazar, M., Muro, A.,

Nguewa, P., & Manzano-Román, R. (2022). 529 miRNAs in the regulation of mTOR signaling and host immune responses: The case of Leishmania infections. *Acta Tropica*, 231.

<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106431>

Ríos, R. (2011). Bibliometric analysis of publications on infectious diseases in Colombia, 2000-2009. *REVISTA DE SALUD PÚBLICA*.

Ronconi, R. (s. f.). *Guía Gestor bibliográfico Zotero*.

Santi, A. M. M., Silva, P. A., Santos, I. F. M., & Murta, S. M. F. (2021). 462 Downregulation of FeSOD-A expression in *Leishmania infantum* alters trivalent antimony and miltefosine susceptibility. *Parasites & Vectors*, 14(1), 366.

<https://doi.org/10.1186/s13071-021-04838-8>

Solana, J. C., Beaudry, F., Carrillo, E., Moreno, J., & Fernandez-Prada, C. (2024). 629 Potential selection of antimony and methotrexate cross-resistance in *Leishmania infantum* circulating strains. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2024.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012015>

- Sousa, J. P. A. D., Sousa, J. M. S. D., Rodrigues, R. R. L., Nunes, T. A. D. L., Machado, Y. A. A., Araujo, A. C. D., da Silva, I. G. M., Barros-Cordeiro, K. B., Bão, S. N., Alves, M. M. D. M., Mendonça-Junior, F. J. B., & Rodrigues, K. A. D. F. (2023). 577 Antileishmanial activity of 2-amino-thiophene derivative SB-200. *International Immunopharmacology*, 123. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110750>
- Souza Silva, J. A., Tunes, L. G., Coimbra, R. S., Ascher, D. B., Pires, D. E. V., & Montenegro, R. L. (2021). 492 Unveiling six potent and highly selective antileishmanial agents via the open source compound collection ‘Pathogen Box’ against antimony-sensitive and -resistant *Leishmania braziliensis*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111049>
- Tagliazucchi, L., Perea-Martinez, A., Fiorini, G., Manzano, J. I., Genovese, F., García-Hernández, R., Pinetti, D., Gamarro, F., & Costi, M. P. (2023). 595 Label-Free Mass Spectrometry Proteomics Reveals Different Pathways Modulated in THP-1 Cells Infected with Therapeutic Failure and Drug Resistance *Leishmania infantum* Clinical Isolates. *ACS Infectious Diseases*, 9(3), 470-485. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00457>
- Van Assche, T., Deschacht, M., Da Luz, R. A. I., Maes, L., & Cos, P. (2011). 142 *Leishmania*-macrophage interactions: Insights into the redox biology. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(2), 337-351. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.011>
- Vélez L, J. D., & Carrillo C, D. C. (2013). Leishmaniasis cutánea y anfotericina B liposomal: Reporte de caso. *Infectio*, 17(4), 201-204.

Wong, I. L. K., Chan, K.-F., Zhao, Y., Chan, T. H., & Chow, L. M. C. (2009). 110

Quinacrine and a novel apigenin dimer can synergistically increase the pentamidine susceptibility of the protozoan parasite *Leishmania*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(6), 1179-1190. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp130>

## Anexos

**Tabla 13 de cumplimiento de declaración Prisma**

Sección	Ítem	Descripción	Páginas
Título	1. Título	Identifique el documento como una revisión sistemática, una revisión sistemática con metaanálisis o ambos.	1,20
Resumen	2. Resumen	Proporcione un resumen estructurado que incluya los objetivos, métodos, resultados y conclusiones.	6
Introducción	3. Justificación	Describa la razón y la relevancia de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	21
	4. Objetivos	Declare los objetivos de la revisión de manera explícita.	20
Métodos	5. Criterios de Elegibilidad	Describa los criterios de elegibilidad para los estudios incluidos (p. ej., participantes, intervenciones, comparadores, resultados y diseño del estudio).	58
	6. Fuentes de Información	Liste todas las bases de datos y otras fuentes de información que se utilizaron para identificar estudios.	59
	7. Estrategia de Búsqueda	Proporcione la estrategia de búsqueda completa para al menos una base de datos, incluyendo las fechas de la búsqueda.	59
	8. Selección de Estudios	Describa el proceso de selección de estudios, desde la búsqueda hasta la inclusión final.	59
	9. Proceso de Extracción de Datos	Explique cómo se extrajeron los datos de los estudios incluidos.	59
	10. Ítems de Datos	Liste y defina todas las variables y resultados que se extrajeron de los estudios.	59
	11. Evaluación de Riesgo de Sesgo	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.	22
	12. Medidas de Resultado	Especifique las principales medidas de resultado para la síntesis de datos.	62
	13. Métodos de Síntesis	Describa los métodos utilizados para sintetizar los datos de los estudios incluidos.	62
	14. Evaluación de la Certidumbre	Informe los métodos utilizados para evaluar la certeza de la evidencia.	62
Resultados	15. Selección de Estudios	Proporcione un diagrama de flujo que detalle el número de estudios seleccionados, evaluados y excluidos, con las razones de las exclusiones.	63
	16. Características de los Estudios	Describa las características de los estudios incluidos.	63
	17. Resultados	Informe los resultados de los estudios individuales incluidos.	64-124

	de los Estudios Individuales		
	18. Síntesis de los Resultados	Proporcione una síntesis de los resultados principales, incluyendo intervalos de confianza y medidas de precisión.	111-124
	19. Riesgo de Sesgo en los Estudios	Informe el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.	111-124
	20. Resultados Adicionales	Describa cualquier análisis adicional realizado, como los análisis de sensibilidad o subgrupos.	111-124
Discusión	21. Resumen de la Evidencia	Resuma los hallazgos principales, destacando la solidez y limitaciones de la evidencia.	111-124
	22. Limitaciones	Discuta las limitaciones del estudio a nivel de la revisión y de los estudios incluidos.	111-124
	23. Conclusiones	Proporcione una interpretación general de los resultados y sus implicaciones para la práctica, la política y la investigación futura.	129
Otros Elementos	24. Financiación	Declare las fuentes de financiación para la revisión y cualquier papel de los financiadores en el estudio.	-
	25. Disponibilidad de Datos	Proporcione información sobre la disponibilidad de los datos utilizados en la revisión.	-

Elaborado por Jacho D.

**UNEMI**  
UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

*¡Evolución académica!*

@UNEMIEcuador

