

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Medicina

Correlación entre la respuesta inmune local y la evolución clínica en la leishmaniasis cutánea por *L. braziliensis*: Una revisión sistemática

Djean Carlos de Mello dos Santos, Paulo Roberto de Souza Filho, Carlos André Jales Rocha, Ivaniza Leão Santana da Silva Costa, Luiz Henrique Lira Fernandes, Mateus Silva Fernandes, João Lucas Viginotti Souza, Andrea Paola Britos Gómez

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay

DOI: [10.5281/zenodo.17795811](https://doi.org/10.5281/zenodo.17795811)

Recibido: 5 de noviembre de 2025; Aceptado: 17 de noviembre de 2025; Publicado: 3 de diciembre de 2025

RESUMEN

Antecedentes: La leishmaniasis cutánea (LC) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* presenta un espectro clínico variable, desde úlceras localizadas hasta formas mucosas destructivas. El fracaso terapéutico a los antimonials es un problema creciente. A diferencia de otros modelos, la patología en la LC por *L. braziliensis* parece estar mediada por una respuesta inflamatoria exacerbada más que por una deficiencia inmunológica. **Objetivo:** Analizar sistemáticamente la evidencia científica reciente sobre la correlación entre los perfiles de respuesta inmune local (en la lesión) y la evolución clínica (curación, fracaso, cronicidad) en pacientes con LC por *L. braziliensis*. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA 2020. Se buscaron estudios originales observacionales publicados entre 2016 y 2024 en PubMed, Scopus, LILACS y Web of Science. Se incluyeron estudios que evaluaron marcadores inmunológicos directamente en lesiones de pacientes humanos y los correlacionaron con desenlaces clínicos. La calidad se evaluó mediante la escala Newcastle–Ottawa. **Resultados:** De 526 registros identificados, 24 estudios cumplieron los criterios de inclusión. La síntesis de hallazgos reveló que el fracaso terapéutico y la cronicidad se asocian consistentemente con una respuesta citotóxica exacerbada (alta expresión de Granzima B, NKG2D, y genes de la vía lítica), activación del inflamasoma NLRP3 y producción sostenida de IL-1 β . Además, se identificó una firma de inmunosenescencia (células T y NK senescentes) en lesiones crónicas. La curación se caracterizó por una regulación temprana de la inflamación, no por una mayor respuesta proinflamatoria. **Conclusiones:** La inmunopatología en la LC por *L. braziliensis* es impulsada por una respuesta Th1/citotóxica desregulada y senescente, no por una respuesta Th2. Estos hallazgos sugieren que las terapias dirigidas al huésped que modulan la inflamación podrían

Fondos y subsidios recibidos: Los autores no recibieron fondos externos para la realización de esta investigación.

Autor corresponsal: Dra. Paola Britos. Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay. Correo electrónico: paolabrits09@gmail.com

ser coadyuvantes esenciales para mejorar el pronóstico.

Palabras clave: Leishmania braziliensis; Leishmaniasis Cutánea; Immunopatología; Citotoxicidad; Inflamasona; Revisión Sistemática.

1 INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis cutánea (LC), causada predominantemente en las Américas por especies del subgénero *Viannia* como *Leishmania (V) braziliensis*, presenta un espectro clínico complejo. El resultado de la infección está íntimamente ligado a la respuesta inmune del huésped, donde los linfocitos T CD8+ juegan un papel paradójico, contribuyendo simultáneamente al control del parásito y a la destrucción inmunopatológica del tejido (25, 26, 31).

Históricamente, el paradigma Th1/Th2 ha sido el pilar para entender la leishmaniasis. Sin embargo, este modelo es insuficiente para explicar la patogénesis de la LC por *L. braziliensis*, donde una respuesta Th1 fuerte, lejos de ser puramente protectora, a menudo se asocia con una inflamación exacerbada y daño tisular. La evidencia reciente apunta a que el problema central no es el tipo de respuesta (Th1 vs. Th2), sino la *regulación* de una respuesta Th1/citotóxica «patológica» (26). Esta respuesta hiperinflamatoria se asocia directamente con los peores desenlaces clínicos. Múltiples mecanismos han sido implicados en esta patología, incluyendo la activación de inflamasonas como el NLRP3 y la presencia de factores parasitarios, notablemente el *Leishmania RNA Virus 1* (LRV1) (18). De hecho, la presencia de LRV1 en parásitos de *L. (Viannia)* ha sido correlacionada con una mayor inflamación y un riesgo significativamente mayor de fracaso del tratamiento de primera línea y recaída sintomática (15).

La asociación entre esta inflamación descontrolada y el fracaso terapéutico (1) subraya una necesidad clínica urgente: los fármacos antiparasitarios por sí solos pueden ser insuficientes si no se modula la respuesta inmunopatológica del huésped. Esto ha impulsado la investigación de «terapias dirigidas al huésped» (HDTs) como un enfoque novedoso para mejorar los resultados clínicos (24). A pesar de estos avances en la comprensión de mecanismos específicos, falta una síntesis sistemática que integre la diversa gama de marcadores inmunes locales —directamente en el sitio de la lesión— y los relacione con desenlaces clínicos clave. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es analizar y sintetizar la evidencia científica disponible de los últimos 10 años sobre la correlación entre los perfiles de respuesta inmune local en la lesión y la evolución clínica en la leishmaniasis cutánea causada por *L. braziliensis*.

2 MÉTODOS

2.1 DISEÑO DE LA REVISIÓN Y PROTOCOLO

Se condujo una revisión sistemática de la literatura siguiendo un protocolo preestablecido y adhiriéndose a las directrices de los *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020.

2.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los criterios de elegibilidad se definieron para responder a la pregunta de investigación: ¿Cómo se correlacionan los perfiles de respuesta inmune local con la evolución clínica de la leishmaniasis cutánea causada por *L. braziliensis*?

- **P (población):** Pacientes humanos con diagnóstico confirmado de leishmaniasis cutánea (LC) por *L. braziliensis* o especies del subgénero *Viannia*.
- **I (exposición de interés):** Evaluación de la respuesta inmune local, definida como cualquier medición de parámetros inmunológicos, incluyendo citoquinas, quimioquinas, ARNm y fenotipos celulares, directamente en biopsias, aspirados o márgenes de la lesión cutánea.
- **C (comparador):** Estudios que incluyeran un comparador implícito o explícito basado en el desenlace. Por ejemplo, la respuesta inmune en pacientes que curaron vs. pacientes con fallo terapéutico, o la correlación entre un biomarcador y la severidad de la lesión.
- **O (desenlaces/outcomes):** Evolución clínica de la enfermedad, incluyendo (pero no limitado a): curación (espontánea o postratamiento), cronicidad, fracaso terapéutico, recurrencia, severidad (ej. tamaño de la lesión) o progresión a enfermedad mucosa.
- **S (tipos de estudio/study designs):** Se incluyeron estudios originales primarios (observacionales: cohorte, casos y controles, y transversales analíticos). Se excluyeron todas las formas de revisiones, reportes de caso sin análisis comparativo, y estudios puramente *in vitro* o en modelos animales.

2.3 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas sistemáticas en cuatro bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus, LILACS y Web of Science. La estrategia combinó términos controlados (MeSH y DeCS) y palabras clave de texto libre para tres conceptos centrales: (A) la enfermedad (p. ej., “Leishmaniasis, Cutaneous”, “Leishmania braziliensis”), (B) la respuesta inmune (p. ej., “Immunity”, “Cytokines”, “Th1 Response”) y (C) el desenlace clínico (p. ej. “Prognosis”, “Treatment Outcome”, “Recurrence”). Se aplicó un filtro de tiempo para incluir únicamente artículos publicados en los últimos 10 años.

2.4 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CARACTERÍSTICAS

La Figura 1 muestra el proceso de cribado y selección de fuentes. La búsqueda inicial en las cuatro bases de datos identificó 526 registros. Tras la eliminación de 38 duplicados, se cribaron 488 títulos y resúmenes. De estos, 445 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (p. ej., ser anteriores a 2016, revisiones, estudios en animales, o no medir la respuesta inmune local). Se recuperaron 43 artículos para una evaluación detallada de su texto completo.

Durante la revisión de elegibilidad del texto completo, 19 artículos fueron excluidos, principalmente por evaluar la respuesta inmune sistémica (en sangre) en lugar de local (en la lesión), o por tener un desenlace incorrecto (p. ej., solo carga parasitaria sin inmunología).

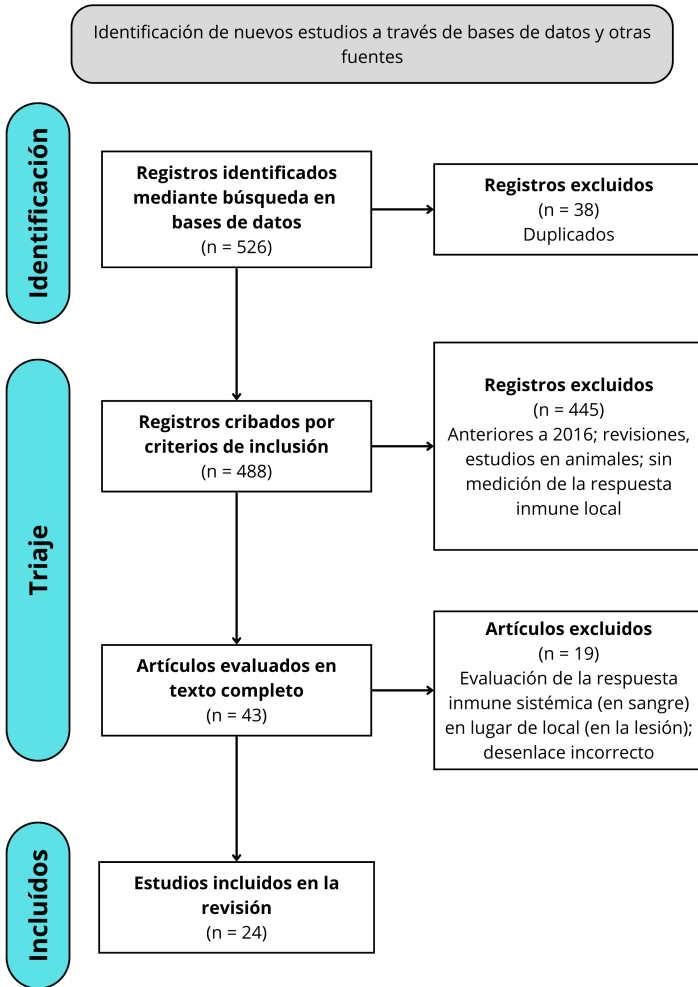


Figura 1. Flujograma PRISMA.

Finalmente, 24 estudios cumplieron con todos los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la síntesis cualitativa (Tabla 1). Todos los estudios fueron de diseño observacional (transversal o cohorte), publicados entre 2016 y 2025. La mayoría de los estudios se centraron en pacientes infectados con *L. (Viannia) braziliensis*.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (n=24).

| Autor (Año) | Diseño | Población | Marcadores | Principal hallazgo |
|-------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------|---|
| Amorim et al. (2019) (1) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | Transcriptómica | Firma citolítica alta (GZMB, PRF1) predice fracaso del tratamiento. |
| Amorim Sacramento (2024) (2) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | CCR5, CCL3 | Ligandos CCR5 altos retrasan curación promoviendo migración CD8+. |
| Covre et al. (2020) (5) | Transversal | LC <i>L. braziliensis</i> | CD8+ senescentes | Acumulación de CD8+ senescentes correlaciona con severidad. |
| Covre et al. (2024) (6) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | NK senescentes | NK senescentes se acumulan en pacientes con mala curación. |
| Mendes-Aguiar (2016) (8) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | Fenotipos T | Cronicidad asociada a cambio fenotípico de activación. |
| Fantecelle et al. (2021) (9) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | Senescencia (p16) | Firma de inmunosenescencia correlacionada con inmunopatología. |
| Fantecelle et al. (2025) (10) | Cohorte | LC y Mucosa | Senescencia | Senescencia en lesiones primarias predice progresión mucosa. |
| Faria et al. (2019) (11) | Ensayo Clínico | Mucosa (LM) | TNF- α , IL-10 | Pentoxifilina reduce células productoras de TNF- α . |
| Ferraz et al. (2017) (12) | Transversal | LC <i>L. braziliensis</i> | CD107a+ | T Doble-Negativas y NKT son las principales citotóxicas. |
| Figueiredo et al. (2025) (13) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | MAIT CD8+ | Firma de células MAIT asociada a pacientes refractarios. |
| Fowler et al. (2024) (14) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | Hipoxia | Hipoxia local promueve fenotipo citotóxico patogénico. |
| Giraldo-Parra (2024) (16) | Longitudinal | LC <i>Viannia</i> | Transcriptómica | Curación asociada a regulación temprana de inflamación. |
| Guimarães et al. (2024) (17) | Cohorte | LC (LST-) | CD8+, GZMB | Pacientes anérgicos tienen más CD8+ y peor pronóstico. |

Continúa...

Tabla 1 – continuación

| Autor (Año) | Diseño | Población | Marcadores | Principal Hallazgo |
|--------------------------------|---------------|---------------------------|-----------------------|---|
| Lago et al. (2018) (19) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | miR-361-3p | Alta expresión de miR-361-3p predice fracaso y cura lenta. |
| Leite-Silva et al. (2023) (20) | Retrospectiva | LC <i>L. braziliensis</i> | IFN- γ , CD163 | Regresión espontánea muestra mayor IFN- γ /NOS2. |
| Moreira et al. (2017) (21) | Transversal | LC y LM | Inflamasoma | AIM2 e IL-1 β elevados en lesiones mucosas severas. |
| Navas et al. (2020) (23) | Cohorte | LC <i>Viannia</i> | Genes innatos | Curación asociada a disminución de genes inflamatorios. |
| Novais et al. (2017) (25) | Mecanístico | LC <i>L. braziliensis</i> | NLRP3, IL-1 β | Citotoxicidad CD8+ activa NLRP3 causando patología. |
| Novais et al. (2021) (27) | Ex vivo | LC <i>L. braziliensis</i> | Granzima B | Inhibición con Tofacitinib reduce GZMB en lesiones. |
| Nunes et al. (2018) (28) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | miRNAs | miR-193b y miR-671 correlacionan con buena respuesta. |
| Oliveira et al. (2024) (29) | Cohorte | LC y LM | Vitamina D | Expresión de VDR en lesiones correlaciona con desenlace. |
| Ribeiro et al. (2021) (30) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | Células plasmáticas | Ausencia de células plasmáticas asociada a curación. |
| Sacramento et al. (2023) (31) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | NKG2D | Alta expresión de NKG2D asociada a fracaso del tratamiento. |
| Singh et al. (2023) (32) | Cohorte | LC <i>L. braziliensis</i> | FOXP3 | Baja FOXP3 asociada a retraso en resolución. |

2.5 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

La calidad metodológica de los 24 estudios incluidos se evaluó utilizando la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). La mayoría de los estudios (n=20) se clasificaron con un riesgo de sesgo moderado, principalmente debido a la naturaleza observacional de los diseños y a la falta de información detallada sobre el control de todos los factores de confusión. Cuatro estudios se consideraron de riesgo bajo-moderado debido a sus robustos diseños de cohorte longitudinales que comparaban explícitamente grupos de desenlace (p. ej., curados vs. fracaso terapéutico).

2.6 SÍNTESIS DE HALLAZGOS

Debido a la alta heterogeneidad en las metodologías de laboratorio (transcriptómica, inmunohistoquímica, qPCR), los marcadores medidos (miRNA, citoquinas, fenotipos celulares) y las definiciones de desenlaces (fracaso terapéutico, tamaño de la lesión,

progresión), un metaanálisis cuantitativo no fue viable. En su lugar, se realizó una síntesis cualitativa (narrativa) de los hallazgos, agrupando los estudios por temas inmunológicos y de desenlace para identificar patrones recurrentes, según lo definido en el protocolo.

3 RESULTADOS

La síntesis de los 24 estudios reveló un tema central y recurrente: la patología, la cronicidad y el fracaso terapéutico en la LC por *L. braziliensis* no se asocian con una respuesta Th2, sino con una respuesta inflamatoria y citotóxica Th1 exacerbada, desregulada y persistente. Los hallazgos se agruparon en tres temas principales:

TEMA 1: CITOTOXICIDAD (CD8+, GZMB, NK) COMO MEDIADORA DE PATOLOGÍA Y FRACASO TERAPÉUTICO

Múltiples estudios identificaron la citotoxicidad como un motor clave de la inmunopatología y un predictor de mal pronóstico.

- **Asociación con fracaso terapéutico:** La expresión elevada de genes de la vía citotóxica (1) y marcadores específicos como NKG2D, que promueve la citotoxicidad de células T CD8+, se asociaron significativamente con el fracaso del tratamiento (31). La expresión de microRNAs que regulan la citotoxicidad (como miR-361-3p, que regula Granzima B [GZMB] y TNF) también se correlacionó con el fracaso terapéutico y un mayor tiempo de curación (19).
- **Mecanismos de patología:** Se demostró que la citotoxicidad de las células T CD8+ media la patología local mediante la activación del inflammasoma NLRP3 y la producción de IL-1 β (25). La inhibición de GZMB pudo bloquear esta patología (4).
- **Impulsores de la patología:** Esta respuesta citotóxica patológica es impulsada por factores locales. La hipoxia en la lesión, mediada por neutrófilos, demostró inducir respuestas patogénicas de células T CD8+ (14). Además, la migración de estas células T CD8+ patológicas a la lesión es dependiente de CCR5 (2).
- **Fenotipo celular:** Los pacientes con peor pronóstico (LST-negativos) mostraron, paradójicamente, más células T CD8+ y GZMB en sus biopsias (17). Sin embargo, un estudio (12) sugirió que las células T Doble-Negativas (CD4-CD8-) y las NKT, más que las CD8+ clásicas, eran las principales células citotóxicas (CD107a+) en la lesión.

TEMA 2: INFLAMACIÓN SOSTENIDA VS. REGULACIÓN EN LA RESOLUCIÓN DE LESIONES

La curación de la lesión no se asoció con una mayor inflamación, sino con una regulación y resolución de la respuesta inflamatoria, a menudo deteriorada en casos crónicos.

- **Curación como regulación:** La curación exitosa se caracterizó por una supresión de la inflamación mediada por células T y de la activación de neutrófilos,

un proceso que comienza en los primeros 10 días de tratamiento (16). Los casos de regresión espontánea mostraron una respuesta más eficiente, con mayor IFN- γ /NOS2 pero menos macrófagos y neutrófilos (20).

- **Fallo terapéutico como inflamación sostenida:** Los pacientes que fracasaron en el tratamiento mostraron una inflamación sostenida y vías de curación de heridas deficientes (16). El fracaso terapéutico se asoció con una mayor expresión local de Prostaglandina E2 (PGE2), que contribuye a la supervivencia del parásito (22). El polimorfismo en los genes de la vía de la Vitamina D, que modulan la inflamación, también se relacionó con los resultados terapéuticos (29).
- **El rol de los Treg:** El papel de las células T reguladoras (Treg) parece ser protector contra la patología. Un estudio demostró que una baja expresión de FOXP3 (marcador de Treg) en la lesión se asociaba con una alta expresión de IFNG, mayor carga de *S. aureus* y una resolución retrasada de la lesión (32).

TEMA 3: INMUNOSENESCENCIA COMO MARCADOR DE SEVERIDAD Y CRONICIDAD

Un tema emergente en los estudios más recientes es la asociación entre la patología y la acumulación de células inmunes senescentes (envejecidas) en la lesión.

- **Acumulación en lesiones:** Se identificaron firmas transcriptómicas robustas de inmunosenescencia en las lesiones de LC, vinculadas a la inmunopatología (9). Específicamente, se demostró la acumulación de células T CD8+ y células NK senescentes (NKG2C+CD57+) (5, 6).
- **Correlación con el desenlace:** Esta acumulación de células senescentes se correlacionó positivamente con el tamaño de la lesión (severidad) (5) y con el deterioro de la curación de la lesión (6). Notablemente, un estudio sugirió que las firmas genéticas de senescencia podrían incluso predecir la progresión de la LC a la forma mucosa (MLP) (10).

4 DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática de 24 estudios originales proporciona evidencia robusta de que la evolución clínica desfavorable en la leishmaniasis cutánea (LC) por *L. braziliensis* no es consecuencia de una respuesta inmune deficiente o sesgada hacia Th2, sino el resultado de una respuesta inflamatoria y citotóxica desregulada. Los hallazgos integrados sugieren un cambio de paradigma fundamental: la maquinaria lítica del huésped, evolutivamente diseñada para la protección intracelular, se convierte en el principal motor del daño tisular y del fracaso terapéutico en la infección por *L. braziliensis*.

Históricamente, la respuesta Th1 y la actividad de los linfocitos CD8+ se consideraban esencialmente protectoras contra *Leishmania*. Sin embargo, nuestros resultados indican que la expresión exacerbada de marcadores citotóxicos como Granzima B, NKG2D y genes asociados a la vía lítica en la lesión predice consistentemente el fracaso del tratamiento (1, 14). Este hallazgo se alinea con la revisión crítica de Novais et al., quienes describen la naturaleza «buena, mala y fea» de las células T CD8+ (26). Mientras que estas células son esenciales para el control de parásitos en modelos de *L. major*, en la infección por *L. braziliensis* su función lítica parece disociarse del control

parasitario eficiente. Fonseca et al. (2025) detallan cómo la citotoxicidad mediada por gránulos, si bien elimina células infectadas, desencadena una muerte celular lítica masiva de células del huésped no infectadas o «espectadoras» (*bystander killing*) (7). Esta destrucción tisular no solo perpetúa la úlcera, sino que libera señales de peligro (DAMPs) que amplifican la inflamación, creando un bucle de retroalimentación positiva que impide la cicatrización.

Nuestra revisión identificó consistentemente la activación del inflamasoma NLRP3 y la producción de IL-1 β como marcadores de severidad (21,25). Este fenómeno encuentra su explicación mecanística en la literatura de soporte. En el contexto de una carga parasitaria persistente, la activación crónica de NLRP3 por el daño tisular (inducido por las propias células CD8+ citotóxicas) conduce a una liberación patológica de IL-1 β . Esta citoquina es un potente mediador proinflamatorio que recluta más neutrófilos y monocitos al sitio de la lesión, alimentando la hiperinflamación. Por lo tanto, el fracaso terapéutico en estos pacientes no se debe a la falta de activación inmune, sino a una activación aberrante donde el inflamasoma perpetúa el daño en lugar de resolver la infección.

Un hallazgo novedoso y significativo de esta revisión es la identificación de la inmunosenescencia local como un biomarcador de cronicidad. La acumulación de células T CD8+ y NK con fenotipo senescente (CD57+, KLRG1+, TEMRA) en las lesiones (5,9) sugiere un agotamiento del sistema inmune local debido a la estimulación antigénica crónica. Estas células senescentes no son inertes. Por el contrario, adquieren un Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP), secretando activamente citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y proteasas que degradan la matriz extracelular (3). En el contexto de la leishmaniasis, proponemos que este fenómeno de «inflammaging» local impide la reepitelización y mantiene la úlcera activa, explicando la correlación observada entre las firmas de senescencia y el mayor tiempo de curación.

Es crucial considerar que la respuesta hiperinflamatoria observada en muchos de los estudios incluidos podría estar exacerbada por la presencia del *Leishmania RNA Virus 1* (LRV1). Este endosimbionte viral actúa como un potente adyuvante innato, activando el receptor TLR3 del huésped y desencadenando una cascada de interferones tipo I y citoquinas proinflamatorias (15). Esta «hiperinflamación viral» está significativamente asociada con el fracaso del tratamiento de primera línea y la recaída sintomática. Esto sugiere que la estratificación de pacientes no solo debería considerar la especie de *Leishmania*, sino también la presencia de LRV1, ya que estos pacientes podrían requerir regímenes terapéuticos distintos.

Entre las limitaciones de esta revisión se encuentra la heterogeneidad metodológica de los estudios primarios, lo que impidió realizar un metaanálisis cuantitativo. Además, la mayoría de los estudios son transversales, lo que dificulta establecer una relación causal definitiva entre los marcadores inmunológicos y el desenlace clínico. Sin embargo, una fortaleza clave es la inclusión de estudios recientes que utilizan tecnologías avanzadas como la transcriptómica, lo que permite una visión más profunda de los mecanismos moleculares de la enfermedad. Además, el enfoque en la respuesta inmune local proporciona una perspectiva más relevante clínicamente que los estudios basados únicamente en sangre periférica.

La implicación clínica más trascendental de estos hallazgos es que el tratamiento de la LC por *L. braziliensis* debe evolucionar más allá de la simple eliminación del parásito. Si la patología es impulsada por mecanismos del huésped (citotoxicidad descontrolada, inflamasoma, senescencia), entonces el huésped debe ser un objetivo terapéutico coadyuvante. Como revisan Novais et al., las «Terapias Dirigidas al Huésped» (HDTs) representan la nueva frontera (24). El uso de fármacos que bloqueen la señalización de IL-1 β (p. ej., Anakinra), inhiban el inflamasoma NLRP3, o modulen la vía de señalización JAK/STAT, en combinación con antiparasitarios, podría romper el ciclo de inmunopatología y mejorar las tasas de curación, especialmente en pacientes con perfiles de alto riesgo (alta expresión de GZMB o firmas de senescencia).

En conclusión, la respuesta inmune local en la leishmaniasis cutánea por *L. braziliensis* que conduce al fracaso terapéutico se caracteriza por una «tormenta perfecta» de citotoxicidad descontrolada, activación del inflamasoma y senescencia celular acelerada. Estos hallazgos desmontan el dogma de la inmunosupresión y apoyan firmemente un cambio hacia estrategias terapéuticas que combinen el control parasitario con la inmunomodulación precisa de la respuesta del huésped.

REFERENCIAS

1. Amorim, C. F., Novais, F. O., Nguyen, B. T., et al. Variable gene expression and parasite load predict treatment outcome in cutaneous leishmaniasis. *Science Translational Medicine*. 2019;11(519):eaax4204.
2. Amorim Sacramento, L., Farias Amorim, C., et al. CCR5 promotes the migration of pathological CD8+ T cells to the leishmanial lesions. *PLoS Pathogens*. 2024;20(5):e1012211.
3. Borodkina, A. V., Deryabin, P. I., et al. “Social Life” of Senescent Cells: What Is SASP and Why Study It? *Acta Naturae*. 2018;10(1):4–14.
4. Campos, T. M., Novais, F. O., Saldanha, M., et al. Granzyme B Produced by Natural Killer Cells Enhances Inflammatory Response... *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(6):973–982.
5. Covre, L. P., Devine, O. P., et al. Compartmentalized cytotoxic immune response leads to distinct pathogenic roles of natural killer and senescent CD8+ T cells... *Immunology*. 2020;159(4):429–440.
6. Covre, L. P., Fantecelle, C. H., et al. NKG2C+CD57+ natural killer cells with senescent features are induced during cutaneous leishmaniasis... *Clinical and Experimental Immunology*. 2024;217(3):279–290.
7. de Matos Guedes, H. L., da Fonseca-Martins, A. M., et al. *Leishmania amazonensis* infection induces PD-L1 expression... *Scientific Reports*. 2025;15(1):37856.
8. de Oliveira Mendes-Aguiar, C., Vieira-Gonçalves, R., et al. Effector memory CD4(+) T cells differentially express activation associated molecules... *Clinical and Experimental Immunology*. 2016;185(2):202–209.
9. Fantecelle, C. H., Covre, L. P., et al. Transcriptomic landscape of skin lesions in cutaneous leishmaniasis reveals a strong CD8+ T cell immunosenescence signature... *Immunology*. 2021;164(4):754–765.
10. Fantecelle, C. H., Polaco Covre, L., et al. Senescence-related genes are associated with the immunopathology signature... *Clinical and Experimental Immunology*. 2025;219(1).
11. Faria, D. R. de, Barbieri, L. C., et al. In situ cellular response underlying successful treatment of mucosal leishmaniasis... *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;101(2):392–401.
12. Ferraz, R., Cunha, C. F., et al. CD3+CD4negCD8neg (double negative) T lymphocytes and NKT cells... *Parasites & Vectors*. 2017;10(1):219.
13. Figueiredo, A. B., Morais, K. L. P., et al. Circulating soluble factors and T-cell subsets as immunological predictors... *The Journal of Infectious Diseases*. 2025;232(1):236–246.

14. Fowler, E. A., Farias Amorim, C., et al. Neutrophil-mediated hypoxia drives pathogenic CD8+ T cell responses in cutaneous leishmaniasis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2024;134(14).
15. Ginouvès, M., Simon, S., et al. Prevalence and Distribution of Leishmania RNA Virus 1 in Leishmania Parasites From French Guiana. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;94(1):102–106.
16. Giraldo-Parra, L., Rebellón-Sánchez, D. E., et al. Consolidation of a molecular signature of healing in cutaneous leishmaniasis... *The Journal of Immunology*. 2024;212(5):894–903.
17. Guimarães, L. H., Zacarias, E., et al. The Leishmania skin test predicts clinic-immunologic and therapeutic outcomes... *Pathogens*. 2024;13(11):1018.
18. Kariyawasam, R., Grewal, J., et al. Influence of Leishmania RNA virus 1 on proinflammatory biomarker expression... *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;216(7):877–886.
19. Lago, T. S., Silva, J. A., et al. The miRNA 361–3p, a regulator of GZMB and TNF is associated with therapeutic failure... *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2621.
20. Leite-Silva, J., Oliveira-Ribeiro, C., et al. Is there any difference in the in situ immune response... *Microorganisms*. 2023;11(7):1631.
21. Moreira, R. B., Pirmez, C., et al. AIM2 inflammasome is associated with disease severity... *Parasite Immunology*. 2017;39(7).
22. Nascimento, M. T., Viana, D. L., et al. Prostaglandin E2 contributes to *L. braziliensis* survival and therapeutic failure... *Emerging Microbes & Infections*. 2023;12(2):2261565.
23. Navas, A., Fernández, O., et al. Profiles of local and systemic inflammation in the outcome of treatment... *Infection and Immunity*. 2020;88(3).
24. Novais, F. O., Amorim, C. F., & Scott, P. Host-directed therapies for cutaneous leishmaniasis. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:660183.
25. Novais, F. O., Carvalho, A. M., et al. CD8+ T cell cytotoxicity mediates pathology in the skin by inflammasome activation... *PLoS Pathogens*. 2017;13(2):e1006196.
26. Novais, F. O., Carvalho, L. P., et al. Cytotoxic T Cells Mediate Pathology and Metastasis in Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Pathogens*. 2013;9(7):e1003504.
27. Novais, F. O., Nguyen, B. T., & Scott, P. Granzyme B inhibition by tofacitinib blocks the pathology induced by CD8 T cells... *The Journal of Investigative Dermatology*. 2021;141(3):575–585.
28. Nunes, S., Silva, I. B., et al. Integrated analysis reveals that miR-193b, miR-671, and TREM-1 correlate with a good response... *Frontiers in Immunology*. 2018;9:640.
29. Oliveira, I. B. N., Nunes, R. V., et al. Single-nucleotide polymorphisms in genes associated with the vitamin D pathway... *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14:1487255.
30. Ribeiro, C. S., França, R. R., et al. Cellular infiltrate in cutaneous leishmaniasis lesions and therapeutic outcome. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2021;96(5):544–550.
31. Sacramento, L. A., Farias Amorim, C., et al. NKG2D promotes CD8 T cell-mediated cytotoxicity and is associated with treatment failure... *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2023;17(8):e0011552.
32. Singh, T. P., Farias Amorim, C., et al. Regulatory T cells control *Staphylococcus aureus* and disease severity... *The Journal of Experimental Medicine*. 2023;220(12).