

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 Santos¹, Paulo Roberto de Souza Filho¹, Carlos André Jales Rocha¹, Ivaniza Leão Santana da Silva Costa¹, Luiz Henrique Lira Fernandes¹, Mateus Silva Fernandes¹, João Lucas Viginotti Souza¹, Andrea Paola Britos Gómez¹

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay.

Enviado: 5 de noviembre de 2025

Aceptado: 17 de noviembre de 2025

Publicado: 29 de noviembre de 2025

DOI: [10.5281/zenodo.17795810](https://doi.org/10.5281/zenodo.17795810)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY)

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 antimoniales 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

Autor correspondiente: Andrea Paola Britos Gómez. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay
Correo electrónico: paola.britos@chauxlab.com

Financiación: Esta investigación no recibió financiación específica de organismos públicos, comerciales ni de entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

una respuesta citotóxica exacerbada (alta expresión de Granzima B, NKG2D, y genes de la vía lítica), activación del inflamasoma NLRP3 y producción sostenida de IL1 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 ser coadyuvantes esenciales para mejorar el pronóstico.

Palabras clave: Leishmania braziliensis, Leishmaniasis Cutánea, Inmunopatología, Citotoxicidad

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 (1–3).

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» (1).

Esta respuesta hiperinflamatoria se asocia directamente con los peores desenlaces clínicos. Múltiples mecanismos han sido implicados en esta patología, incluyendo la activación de inflamasomas como el NLRP3 y la presencia de factores parasitarios, notablemente el *Leishmania* RNA Virus 1 (LRV1) (4).

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 (5).

La asociación entre esta inflamación descontrolada y el fracaso terapéutico (6) 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 (7).

A pesar de estos avances en la comprensión de mecanismos específicos (como el LRV1 o los inflamasomas), 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 como la curación, la cronicidad y la respuesta al tratamiento.

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* y especies relacionadas del subgénero *Viannia*.

MATERIALES Y MÉTODOS

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.

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*?

1. **P (población):** pacientes humanos con diagnóstico confirmado de leishmaniasis cutánea (LC) por *L. braziliensis* o especies del subgénero *Viannia*.
2. **I (exposición de interés):** evaluación de la respuesta inmune local, definida como cualquier medición de parámetros inmunológicos (citoquinas, quimioquinas, ARNm, fenotipos celulares) directamente en biopsias, aspirados o márgenes de la lesión cutánea.
3. **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.
4. **O (desenlaces/outcomes):** evolución clínica de la enfermedad, incluyendo (pero no limitado a): curación (espontánea o postratamiento), cronicidad, fracaso terapéutico, recurrencia, severidad (p. ej., tamaño de la lesión) o progresión a enfermedad mucosa.
5. **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.

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.

Selección de estudios y extracción de datos

Los resultados de la búsqueda (n=526) se consolidaron en un único archivo y se importaron a un gestor de referencias para la eliminación de duplicados (n=38). El conjunto de registros únicos (n=488) fue sometido a un proceso de cribado en dos fases por dos revisores:

1. **Cribado de título y resumen:** se evaluaron 488 registros. 445 fueron excluidos por no cumplir los criterios PICOS o el filtro de tiempo.
2. **Evaluación de texto completo:** se recuperaron 43 artículos para una revisión detallada de su texto completo. De estos, 19 fueron excluidos (con registro de motivos) por centrarse en la inmunidad sistémica, tener un desenlace incorrecto o ser un tipo de estudio no elegible.

Un total de 24 estudios cumplieron con todos los criterios y fueron incluidos. Los datos se extrajeron en una matriz estandarizada, capturando: (1) datos generales (autor, año, diseño), (2) población (tamaño muestral, especie de *Leishmania*), (3) marcadores inmunes locales medidos, y (4) desenlaces clínicos evaluados.

Evaluación de riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los estudios observacionales incluidos se evaluó de forma independiente por dos revisores utilizando herramientas estandarizadas. Se utilizó la Newcastle-Ottawa Scale (NOS), adaptada para estudios de cohorte y transversales, y las listas de verificación del JBI (Joanna Briggs Institute). La evaluación se centró en la selección de la población, la comparabilidad de los grupos y la medición del desenlace.

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.

RESULTADOS

Selección de estudios y características

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.

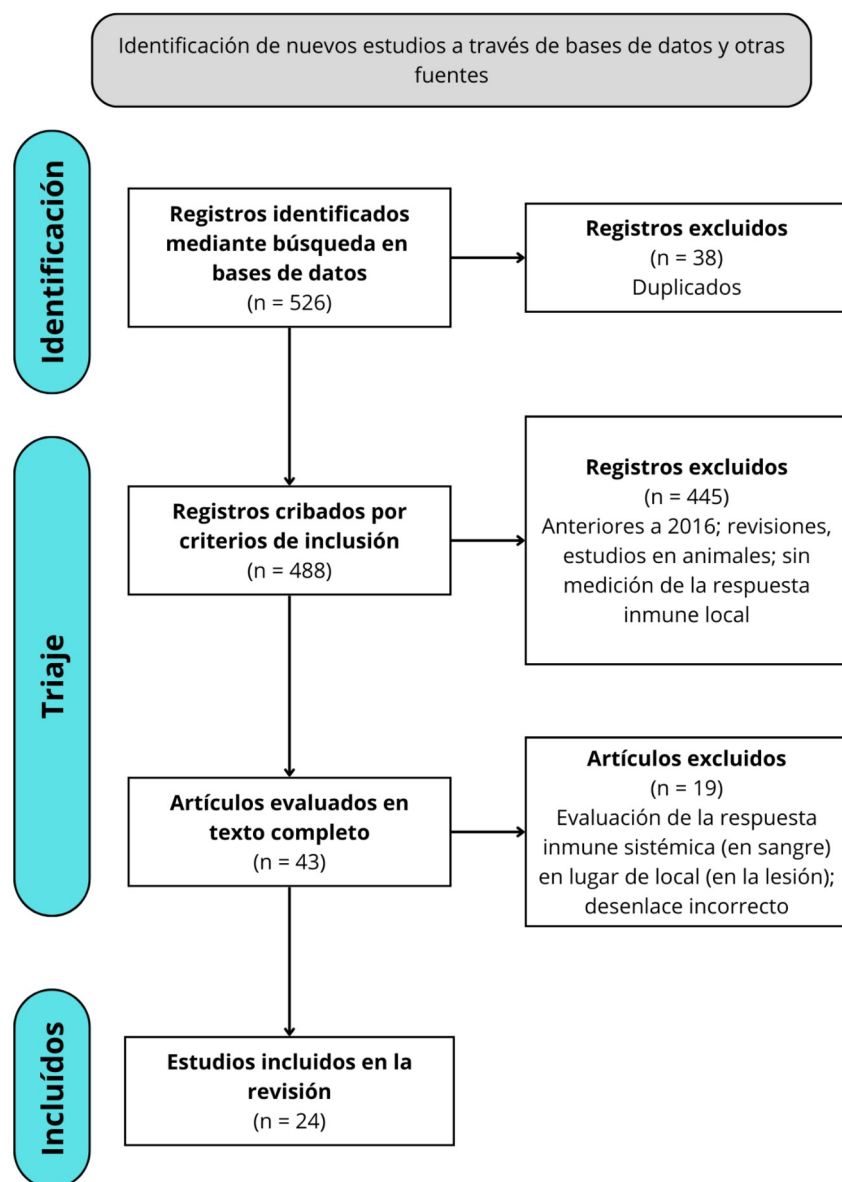


Figura 1. Flujograma PRISMA.

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).

Tabla 1. Características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática (n=24).

Autor (año)	Diseño del estudio	Población y especie (país)	Marcadores inmunes locales evaluados†	Principal hallazgo‡
Amorim et al. (2019)	Cohorte prospectiva (transcriptómica)	Pacientes con LC (n=46) por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Perfil de expresión génica (RNA-seq) en biopsias	Una firma citolítica alta en la lesión (genes como GZMB, PRF1,

Autor (año)	Diseño del estudio	Población y especie (país)	Marcadores inmunes locales evaluados†	Principal hallazgo‡
			pretratamiento.	GNLY) predice el fracaso del tratamiento con antimoniales.
Amorim Sacramento et al. (2024)	Cohorte y ex vivo	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Expresión de CCR5 y sus ligandos (CCL3, CCL4) en biopsias.	La alta expresión de ligandos de CCR5 se asocia con un retraso en la curación. CCR5 promueve la migración de células T CD8+ patológicas a la lesión.
Covre et al. (2020)	Cohorte transversal	Pacientes con LC (n=?) por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Células T CD8+ y NK senescentes (CD57+, KLRG1+) en lesiones.	La acumulación de células T CD8+ senescentes en la lesión se correlaciona positivamente con el tamaño de la úlcera (severidad).
Covre et al. (2024)	Cohorte	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Células NK con fenotipo senescente (NKG2C+CD57+).	Las células NK senescentes se acumulan en pacientes con deterioro en la curación de la lesión.
de Oliveira Mendes-Aguiar et al. (2016)	Cohorte	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Fenotipos de células T (CD4, CD8, CD69, CD25, CD244, TEM, TCM) en lesiones.	La cronicidad de la lesión (duración) se asocia con un cambio en el fenotipo de activación (aumento de CD69+, disminución de CD25+).
Fantecelle et al. (2021)	Cohorte (transcriptómica)	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Firma génica de senescencia (p16, p21, ATM, SASP) en lesiones.	Existe una fuerte firma de inmunosenescencia en las lesiones que se correlaciona con la inmunopatología y el tamaño de la lesión.
Fantecelle et al. (2025)	Cohorte (transcriptómica)	Pacientes con LCL, DCL y progresión a mucosa (MLP)	Firmas de senescencia celular y citotoxicidad.	Una firma robusta de senescencia celular en lesiones cutáneas primarias predice la progresión hacia la forma mucosa (leishmaniasis mucocutánea).
Faria et al. (2019)	Cohorte (ensayo clínico anidado)	Pacientes con LM por <i>L. braziliensis</i>	Infiltrado celular (CD4, CD8, CD68) y citoquinas (TNF- α , IL-10) en lesiones post-tratamiento.	La terapia combinada (Antimonio + Pentoxifilina) reduce las células CD68+ productoras de TNF- α , acelerando la curación en comparación con antimonio solo.
Ferraz et al. (2017)	Transversal /	Pacientes con LC por	Células citotóxicas	Las células T Doble-

Autor (año)	Diseño del estudio	Población y especie (país)	Marcadores inmunes locales evaluados†	Principal hallazgo‡
	descriptivo	<i>L. braziliensis</i> (Brasil)	(CD107a+): T CD4+, CD8+, DN (doble negativas) y NKT.	Negativas (CD4-CD8-) y las NKT, no las CD8+ clásicas, son las principales células que expresan marcadores de desgranulación citotóxica en la lesión.
Figueiredo et al. (2025)	Cohorte	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Transcriptómica de lesiones y citometría; Células MAIT.	Identificación de una firma génica en lesiones asociada a células T invariantes de mucosa (MAIT) CD8+ en pacientes refractarios al tratamiento.
Fowler et al. (2024)	Cohorte (transcriptómica)	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i>	Firmas de respuesta a hipoxia (HIF-1 α) y neutrófilos en lesiones.	La hipoxia local, impulsada por el reclutamiento de neutrófilos, promueve la diferenciación de células T CD8+ hacia un fenotipo citotóxico patogénico.
Giraldo-Parra et al. (2024)	Cohorte longitudinal	Pacientes con LC (n=16) por <i>L. (Viannia)</i> (Colombia)	Transcriptómica de lesiones seriada (día 0, 10, día de tratamiento).	La curación clínica se asocia con una regulación temprana (día 10) de la inflamación mediada por células T y neutrófilos. El fracaso se asocia a inflamación sostenida.
Guimarães et al. (2024)	Cohorte	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Comparación LST+ (Montenegro positivo) vs. LST- (negativo) en lesiones.	Pacientes LST- (anérgicos) tienen mayor carga parasitaria, más células CD8+ y mayor Granzima B en lesiones, asociándose a peor pronóstico y fallo terapéutico.
Lago et al. (2018)	Cohorte	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Expresión de microRNAs (miR-361-3p) en lesiones.	La alta expresión de miR-361-3p (regulador de GZMB y TNF) en la lesión predice el fracaso terapéutico y un tiempo de curación prolongado.
Leite-Silva et al. (2023)	Cohorte retrospectiva	Pacientes con LC (n=58) por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Inmunohistoquímica: IFN- γ , NOS2, CD4, CD8, NK, Ki-67, CD163, CD68.	La regresión espontánea muestra un perfil inmune más equilibrado (mayor IFN- γ /NOS2) que los

Autor (año)	Diseño del estudio	Población y especie (país)	Marcadores inmunes locales evaluados†	Principal hallazgo‡
Moreira et al. (2017) (26)	Transversal	Pacientes con LC y LM por <i>L. braziliensis</i>	Expresión de componentes del inflammasoma (AIM2, NLRP3, IL-1 β).	pacientes que requieren tratamiento o fallan (más macrófagos CD163+). La expresión de AIM2 y la producción de IL-1 β son significativamente mayores en lesiones mucosas (más severas) y en pacientes con mala respuesta al tratamiento.
Navas et al. (2020)	Cohorte	Pacientes con LC (n=16) por <i>L. (Viannia)</i> (Colombia)	Perfiles de expresión génica (innata/inflamatoria) en biopsias.	La curación se asocia con la disminución de genes de activación de monocitos/neutrófilos al final del tratamiento. La expresión pre-tto de CCL2 predice la respuesta.
Novais et al. (2017)	Cohorte /mecanístico	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Activación del inflammasoma NLRP3 e IL-1 β en biopsias.	La citotoxicidad de las células T CD8+ media la patología activando el inflammasoma NLRP3 en células del estroma, resultando en liberación de IL-1 β .
Novais et al. (2021)	Estudio ex vivo/murino	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i>	Granzima B en células T CD8+ de lesiones.	La inhibición farmacológica (Tofacitinib) reduce la expresión de Granzima B en células CD8+ de lesiones humanas, sugiriendo una vía para reducir la patología.
Nunes et al. (2018)	Cohorte (transcriptómica)	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Expresión de microRNAs (miR-193b, miR-671) y TREM-1.	La expresión de miR-193b y miR-671 se correlaciona con una buena respuesta al tratamiento, modulando la expresión de TREM-1 (receptor proinflamatorio).
Oliveira et al. (2024)	Cohorte (genética)	Pacientes con LC y LM por <i>L. (Viannia)</i> (Brasil)	Polimorfismos y expresión de genes de la vía de vitamina D (VDR, CYP27B1) y citoquinas.	La expresión de VDR (receptor de vitamina D) y CYP27B1 en lesiones se correlaciona con el desenlace clínico y el número de lesiones.

Autor (año)	Diseño del estudio	Población y especie (país)	Marcadores inmunes locales evaluados†	Principal hallazgo‡
Ribeiro et al. (2021)	Cohorte	Pacientes con LC (n=33) por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Infiltrado celular: CD4, CD8, IL-17 y células plasmáticas.	La ausencia de células plasmáticas en el infiltrado de la lesión se asoció con un resultado terapéutico favorable (curación).
Sacramento et al. (2023)	Cohorte	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Expresión de NKG2D (receptor activador) y sus ligandos en lesiones.	La alta expresión de NKG2D en la lesión se asocia con el fracaso del tratamiento. NKG2D promueve la citotoxicidad de las células CD8+.
Singh et al. (2023)	Cohorte	Pacientes con LC por <i>L. braziliensis</i> (Brasil)	Expresión de FOXP3 (Treg), IFNG y carga de <i>S. aureus</i> .	Una baja expresión de FOXP3 (Treg) en la lesión se asocia con alta expresión de IFNG, mayor carga de <i>S. aureus</i> y retraso en la resolución de la lesión.

Nota: † En lesión; ‡ Correlacionado con el desenlace clínico.

Finalmente, 24 estudios cumplieron con todos los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la síntesis cualitativa (Figura 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*.

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) (6,8,9).

Síntesis de hallazgos

La síntesis de los 24 estudios reveló un tema central y recurrente: la patología, la cronicidad y el fracaso tera-

péutico 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 (6) y marcadores específicos como NKG2D, que promueve la citotoxicidad de células T CD8+, se asociaron significativamente con el fracaso del tratamiento (3). 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 (10).
- 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 (2). La inhibición de GZMB pudo bloquear esta patología (11).

3. **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+ (12). Además, la migración de estas células T CD8+ patológicas a la lesión es dependiente de CCR5 (13).
4. **Fenotipo celular:** Los pacientes con peor pronóstico (LST-negativos) mostraron, paradójicamente, más células T CD8+ y GZMB en sus biopsias (14). Sin embargo, un estudio (15) 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.

1. **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 (8). Los casos de regresión espontánea mostraron una respuesta más eficiente, con mayor IFN- γ /NOS2 pero menos macrófagos y neutrófilos (9).
2. **Fallo terapéutico como inflamación sostenida:** Los pacientes que fracasaron en el tratamiento mostraron una inflamación sostenida y vías de curación de heridas deficientes (8). El fracaso terapéutico se asoció con una mayor expresión local de Prostaglandina E2 (PGE2), que contribuye a la supervivencia del parásito (16). El polimorfismo en los genes de la vía de la Vitamina D, que modulan la inflamación, también se relacionó con los resultados terapéuticos (17).
3. **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 (18).

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.

1. **Acumulación en lesiones:** Se identificaron firmas transcriptómicas robustas de inmunosenescencia en las lesiones de LC, vinculadas a la inmunopatología (19). Específicamente, se demostró la acumulación de células T CD8+ y células NK senescentes (NKG2C+CD57+) (20,21).
2. **Correlación con el desenlace:** Esta acumulación de células senescentes se correlacionó positivamente con el tamaño de la lesión (severidad) (20) y con el deterioro de la curación de la lesión (21). Notablemente, un estudio sugirió que las firmas genéticas de senescencia podrían incluso predecir la progresión de la LC a la forma mucosa (MLP) (22).

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 (6,12).

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+ (1). 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 (perforina y granzimas), si bien elimina células infectadas, desencadena una muerte

celular lítica masiva de células del huésped no infectadas o «espectadoras» (bystander killing) (31). 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 inflammasoma NLRP3 y la producción de IL-1 β como marcadores de severidad (2,26). Este fenómeno encuentra su explicación mecanística en la literatura de soporte. Lima-Junior et al. (2019) describen al inflammasoma como una «espada de doble filo»; 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 inflammasoma 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 (19,20) 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 (32). 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 (5). Esta «hiperinflamación viral» está significativamente aso-

ciada 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, inflammasoma, 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 (7). El uso de fármacos que bloqueen la señalización de IL-1 β (p. ej., Anakinra), inhiban el inflammasoma 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). Futuras investigaciones deberían centrarse en ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de estas combinaciones terapéuticas, así como en la validación de biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento.

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 inflammasoma 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. Novais FO, Carvalho LP, Graff JW, Beiting DP, Ruthel G, Roos DS, et al. Cytotoxic T Cells Mediate Pathology and Metastasis in Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Pathog* [Internet]. 2013;9(7):e1003504. doi:[10.1371/journal.ppat.1003504](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003504)
2. Novais FO, Carvalho AM, Clark ML, Carvalho LP, Beiting DP, Brodsky IE, et al. CD8+ T cell cytotoxicity mediates pathology in the skin by inflammasome activation and IL-1 β production. *PLoS Pathog* [Internet]. 2017 Feb 13;13(2):e1006196. doi:[10.1371/journal.ppat.1006196](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006196)
3. Sacramento LA, Farias Amorim C, Campos TM, Saldanha M, Arruda S, Carvalho LP, et al. NKG2D promotes CD8 T cell-mediated cytotoxicity and is associated with treatment failure in human cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2023 Aug 21;17(8):e0011552. doi:[10.1371/journal.pntd.0011552](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011552)
4. Kariyawasam R, Grewal J, Lau R, Pursell A, Valencia BM, Llanos-Cuentas A, et al. Influence of *Leishmania* RNA virus 1 on proinflammatory biomarker expression in a human macrophage model of American tegumentary leishmaniasis. *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Oct 17;216(7):877–86. doi:[10.1093/infdis/jix416](https://doi.org/10.1093/infdis/jix416)
5. Ginouvès M, Simon S, Bourreau E, Lacoste V, Ronet C, Coupié P, et al. Prevalence and Distribution of *Leishmania* RNA Virus 1 in *Leishmania* Parasites From French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2016;94(1):102–6. doi:[10.4269/ajtmh.15-0419](https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0419)
6. Amorim CF, Novais FO, Nguyen BT, Misisic AM, Carvalho LP, Carvalho EM, et al. Variable gene expression and parasite load predict treatment outcome in cutaneous leishmaniasis. *Sci Transl Med* [Internet]. 2019 Nov 20;11(519):eaax4204. doi:[10.1126/scitranslmed.aax4204](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax4204)
7. Novais FO, Amorim CF, Scott P. Host-directed therapies for cutaneous leishmaniasis. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Mar 26;12:660183. doi:[10.3389/fimmu.2021.660183](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660183)
8. Giraldo-Parra L, Rebellón-Sánchez DE, Navas A, Belew AT, El-Sayed NM, Gómez MA. Consolidation of a molecular signature of healing in cutaneous leishmaniasis is achieved during the first 10 days of treatment. *J Immunol* [Internet]. 2024 Mar 1;212(5):894–903. doi:[10.4049/jimmunol.2300576](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300576)
9. Leite-Silva J, Oliveira-Ribeiro C, Morgado FN, Pimentel MIF, Lyra MR, Fagundes A, et al. Is there any difference in the in situ immune response in active localized cutaneous leishmaniasis that respond well or poorly to meglumine antimoniate treatment or spontaneously heal? *Microorganisms* [Internet]. 2023 Jun 22;11(7):1631. doi:[10.3390/microorganisms11071631](https://doi.org/10.3390/microorganisms11071631)
10. Lago TS, Silva JA, Lago EL, Carvalho EM, Zanette DL, Castellucci LC. The miRNA 361-3p, a regulator of GZMB and TNF is associated with therapeutic failure and longer time healing of cutaneous leishmaniasis caused by *L. (viannia) braziliensis*. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Nov 14;9:2621. doi:[10.3389/fimmu.2018.02621](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02621)
11. Campos TM, Novais FO, Saldanha M, Costa R, Lordelo MJ, Celestino D, et al. Granzyme B Produced by Natural Killer Cells Enhances Inflammatory Response and Contributes to the Immunopathology of Cutaneous Leishmaniasis. *J Infect Dis* [Internet]. 2019;221(6):973–82. doi:[10.1093/infdis/jiz538](https://doi.org/10.1093/infdis/jiz538)
12. Fowler EA, Farias Amorim C, Mostacada K, Yan A, Amorim Sacramento L, Stanco RA, et al. Neutrophil-mediated hypoxia drives pathogenic CD8+ T cell responses in cutaneous leishmaniasis. *J Clin Invest* [Internet]. 2024 Jun 4;134(14). doi:[10.1172/JCI177992](https://doi.org/10.1172/JCI177992)
13. Amorim Sacramento L, Farias Amorim C, G Lombana C, Beiting D, Novais F, P Carvalho L, et al. CCR5 promotes the migration of pathological CD8+ T cells to the leishmanial lesions. *PLoS Pathog* [Internet]. 2024 May 6;20(5):e1012211. doi:[10.1371/journal.ppat.1012211](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012211)
14. Guimarães LH, Zacarias E, Nolasco ST, Filho AN, Lago J, Machado PRL, et al. The *Leishmania* skin test predicts clinic-immunologic and therapeutic outcomes in cutaneous leishmaniasis. *Pathogens* [Internet]. 2024 Nov 19;13(11):1018. doi:[10.3390/pathogens13111018](https://doi.org/10.3390/pathogens13111018)
15. Ferraz R, Cunha CF, Pimentel MIF, Lyra MR, Pereira-Da-Silva T, Schubach AO, et al. CD3+CD4negCD8neg (double negative) T lymphocytes and NKT cells as the main cytotoxic-related-CD107a+ cells in lesions of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Parasit Vectors* [Internet]. 2017 May 3;10(1):219. doi:[10.1186/s13071-017-2152-2](https://doi.org/10.1186/s13071-017-2152-2)
16. Nascimento MT, Viana DL, Peixoto FC, Arruda SM, Carvalho EM, Carvalho LP. Prostaglandin E2 contributes to *L. braziliensis* survival and therapeutic failure in cutaneous leishmaniasis. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2023 Dec 28;12(2):2261565. doi:[10.1080/22221751.2023.2261565](https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2261565)
17. Oliveira IBN, Nunes RV, Leite VRMC, Araújo CF, Silveira MB, Pinto SA, et al. Single-nucleotide polymorphisms in genes associated with the vitamin D pathway related to clinical and therapeutic outcomes of American tegumentary leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2024;14:1487255. doi:[10.3389/fcimb.2024.1487255](https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1487255)
18. Singh TP, Farias Amorim C, Lovins VM, Bradley CW, Carvalho LP, Carvalho EM, et al. Regulatory T cells control *Staphylococcus aureus* and disease severity of cutaneous leishmaniasis. *J Exp Med* [Internet]. 2023 Dec 4;220(12). doi:[10.1084/jem.20230558](https://doi.org/10.1084/jem.20230558)

19. Fantecelle CH, Covre LP, Garcia de Moura R, Guedes HL de M, Amorim CF, Scott P, et al. Transcriptomic landscape of skin lesions in cutaneous leishmaniasis reveals a strong CD8+ T cell immunosenescence signature linked to immunopathology. *Immunology* [Internet]. 2021 Dec 1;164(4):754–65. doi:[10.1111/imm.13410](https://doi.org/10.1111/imm.13410)
20. Covre LP, Devine OP, Garcia de Moura R, Vukmanovic-Stejić M, Dietze R, Ribeiro-Rodrigues R, et al. Compartmentalized cytotoxic immune response leads to distinct pathogenic roles of natural killer and senescent CD8+ T cells in human cutaneous leishmaniasis. *Immunology* [Internet]. 2020 Apr;159(4):429–40. doi:[10.1111/imm.13173](https://doi.org/10.1111/imm.13173)
21. Covre LP, Fantecelle CH, Queiroz AM, Fardin JM, Miranda PH, Henson S, et al. NKG2C+CD57+ natural killer cells with senescent features are induced during cutaneous leishmaniasis and accumulate in patients with lesional healing impairment. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2024 Aug 9;217(3):279–90. doi:[10.1093/cei/uxae040](https://doi.org/10.1093/cei/uxae040)
22. Fantecelle CH, Polaco Covre L, Lopes PO, Sarmento IV, Decote-Ricardo D, Geraldo Freire-de-Lima C, et al. Senescence-related genes are associated with the immunopathology signature of American tegumentary leishmaniasis lesions and may predict progression to mucosal leishmaniasis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2025 Jan 21;219(1). doi:[10.1093/cei/uxae088](https://doi.org/10.1093/cei/uxae088)
23. de Oliveira Mendes-Aguiar C, Vieira-Gonçalves R, Guimarães LH, de Oliveira-Neto MP, Carvalho EM, Da-Cruz AM. Effector memory CD4(+) T cells differentially express activation associated molecules depending on the duration of American cutaneous leishmaniasis lesions. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2016 Aug 6;185(2):202–9. doi:[10.1111/cei.12798](https://doi.org/10.1111/cei.12798)
24. Faria DR de, Barbieri LC, Koh CC, Machado PRL, Barreto CC, Lima CMF de, et al. In situ cellular response underlying successful treatment of mucosal leishmaniasis with a combination of pentavalent antimonial and pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2019 Aug;101(2):392–401. doi:[10.4269/ajtmh.19-0139](https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0139)
25. Figueiredo AB, Morais KLP, Silva IT, Maia LBL, Buttura JR, Barros BDF, et al. Circulating soluble factors and T-cell subsets as immunological predictors of therapy response in human cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis* [Internet]. 2025 Jul 30;232(1):236–46. doi:[10.1093/infdis/jiaf042](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf042)
26. Moreira RB, Pirmez C, de Oliveira-Neto MP, Aguiar LS, Gonçalves AJS, Pereira LOR, et al. AIM2 inflammasome is associated with disease severity in tegumentary leishmaniasis caused by *Leishmania (V.) braziliensis*. *Parasite Immunol* [Internet]. 2017 Jul 29;39(7). doi:[10.1111/pim.12435](https://doi.org/10.1111/pim.12435)
27. Navas A, Fernández O, Gallego-Marín C, Castro MDM, Rosales-Chilama M, Murillo J, et al. Profiles of local and systemic inflammation in the outcome of treatment of human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia)*. *Infect Immun* [Internet]. 2020 Feb 20;88(3). doi:[10.1128/IAI.00764-19](https://doi.org/10.1128/IAI.00764-19)
28. Novais FO, Nguyen BT, Scott P. Granzyme B inhibition by tofacitinib blocks the pathology induced by CD8 T cells in cutaneous leishmaniasis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2021 Mar;141(3):575–85. doi:[10.1016/j.jid.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.07.011)
29. Nunes S, Silva IB, Ampuero MR, de Noronha ALL, de Souza LCL, Correia TC, et al. Integrated analysis reveals that miR-193b, miR-671, and TREM-1 correlate with a good response to treatment of human localized cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis*. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Apr 4;9:640. doi:[10.3389/fimmu.2018.00640](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00640)
30. Ribeiro CS, França RR, Silva JA, Silva SC da, Uliana SRB, Boaventura VS, et al. Cellular infiltrate in cutaneous leishmaniasis lesions and therapeutic outcome. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2021 Sep 28;96(5):544–50. doi:[10.1016/j.abd.2021.02.006](https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.02.006)
31. de Matos Guedes HL, da Fonseca-Martins AM, Liang Y, Carlsen ED, Henard CA, Pinchuk IV, et al. *Leishmania amazonensis* infection induces PD-L1 expression on dendritic cells and impairs Th1 responses in vitro and in vivo. *Sci Rep* [Internet]. 2025 Oct 29;15(1):37856. doi:[10.1038/s41598-025-21669-0](https://doi.org/10.1038/s41598-025-21669-0)
32. Borodkina AV, Deryabin PI, Giukova AA, Nikolsky N. “Social Life” of Senescent Cells: What Is SASP and Why Study It? *Acta Naturae* [Internet]. 2018;10(1):4–14. doi:[10.32607/20758251-2018-10-1-4-14](https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-1-4-14)