

¿Podríamos ser susceptibles a contraer la leishmaniasis?

Conociendo los factores que nos predisponen a la enfermedad

Alicia Ramírez Ramírez
Omar Hernández-Montes



Conozcamos la enfermedad

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias de distribución mundial causadas por parásitos microscópicos del género *Leishmania*, responsables de causar formas clínicas de la enfermedad que afectan la piel, mucosas y vísceras (figura 1). El parásito se transmite entre animales y humanos por pequeñas moscas que se alimentan de la sangre de otros seres vivos infectados y que pertenecen a la familia Psychodidae, siendo *Lutzomyia* el principal transmisor en América. 22 especies de *Leishmania* causan enfermedad en los humanos, 15 de

ellas están presentes en América y causan todas las formas clínicas [1].

El ciclo de vida de la *Leishmania* tiene dos formas del parásito: el promastigote, que es la fase infectante y se diferencia por tener una estructura semejante a un látigo y que utiliza para desplazarse (flagelo), este se encuentra en el órgano con el que muerde la mosquita transmisora cuando se alimenta con sangre. Cuando la mosquita muerde al humano u otros animales (hospederos) inyecta el parásito, el cual es capturado por células del sistema inmunológico llamadas macrófagos, ahí se desarrolla la forma llamada amastigote que vive dentro de esas células, y se distingue porque no tiene flagelo. Cuando la célula infectada se rompe porque el parásito se multiplica y libera amastigo-



Figura 1. Formas clínicas de la leishmaniasis: A) leishmaniasis cutánea localizada (LC), B) leishmaniasis mucocutánea (LMC) y C) leishmaniasis visceral (LV). (A y B tomadas por el autor; C tomada de <https://www.minsalud.gov.bo/2560-salud-crea-comite-cientifico-de-leishmaniasis-para-mejorar-atencion-de-pacientes>).

tes, los cuales son ingeridos cuando otra mosquita chupa la sangre contaminada. En su intestino, los amastigotes se transforman en promastigotes, que se replican y migran a la zona bucal siendo capaz de transmitir la enfermedad [2].

¿Tenemos leishmaniasis en México?

En el mundo, la leishmaniasis es una enfermedad tropical con un millón de casos nuevos anuales. En México, los estados con mayor incidencia de la enfermedad son Campeche, Chiapas, Jalisco, Nayarit, Oaxaca, Quintana Roo, Sinaloa, Tabasco, Veracruz y Yucatán. Tenemos las tres formas clínicas de la enfermedad: cutánea (LC) con dos variantes, localizada (LCL) y diseminada (LCD); mucocutánea (LMC) y visceral (LV). La *Leishmania mexicana* causa principalmente las formas cutánea y mucocutánea, mientras que *Leishmania braziliensis* y *Leishmania infantum* causan LC y LV, respectivamente [1].

Afortunadamente, el 99 % de casos de la enfermedad en México son de la forma cutánea, se presenta en áreas ideales para la reproducción de la mosca transmisora, como son las zonas agrícolas de cacao, café o selváticas con árboles utilizados para extraer chicle, lo que dio lugar al término “úlceras de los chicleros”. La leishmaniasis visceral, la forma más grave, puede ser fatal si no se diagnostica y trata a tiempo [1].

¿Qué tratamiento se les administra a los enfermos de leishmaniasis?

El ciclo de vida de la *Leishmania*, junto con la participación de animales domésticos y silvestres que se infectan, así como los factores sociales, económicos y ambientales en las regiones de la enfermedad, complican su control. El tratamiento depende de la forma de la enfermedad y las características del paciente. Los principales medicamentos para tratar la leishmaniasis cutánea contienen un metal, el antimonio, y se llaman Glucantime y Pentostam. Estos se inyectan directamente en la lesión durante 3 a 7 días o por vía intramuscular durante 20 días, depen-

diendo del tamaño y ubicación de las lesiones. En casos de leishmaniasis visceral, se emplea además un medicamento que se utiliza contra infecciones por hongos conocido como Anfotericina B, que se administra por vía intravenosa hasta por 20 días [3].

Es importante estar pendiente del paciente durante y después del tratamiento, para confirmar la curación y evitar recaídas. Aunque estos medicamentos con antimonio tienen efectos secundarios como dolor de cabeza, vómito y malestar general, su efectividad en la leishmaniasis cutánea en México es alta, alcanzando hasta el 96 % de curación en lugares como Calakmul, Campeche [4].

¿Existe resistencia del parásito causante de la enfermedad al tratamiento?

En México, los casos de leishmaniasis cutánea localizada tienen una tasa de éxito en el tratamiento superior al 90 % [4], sin importar la especie que la causa. Sin embargo, en 1997 se reportó en India que el tratamiento con las mismas medicinas falló debido que el parásito se ha vuelto resistente [5]. La información contenida en el material genético (ADN) de la *Leishmania* juega un papel crucial en esta resistencia, ya que el parásito es capaz de cambiar la información en sus genes y el cómo funcionan sus moléculas, incluyendo las moléculas que utiliza para transportar elementos importantes para el parásito. Los cambios en la secuencia de ADN se denominan mutaciones, y pueden alterar la función de una parte de este ADN (genes), que contienen la información para realizar funciones específicas en el organismo del hospedero. Estos cambios en el ADN son variaciones comunes que no siempre causan enfermedades, pero pueden influir en características o predisposición (susceptibilidad) a ciertas enfermedades. Hasta ahora, se han identificado cambios en la secuencia de al menos 30 genes relacionados con la resistencia en la leishmaniasis, destacando un cambio en la secuencia del gen que codifica para una proteína llamada de choque

térmico HSP70 en *Leishmania braziliensis*. Cuando se encuentra este cambio, se puede predecir el 75 % de los casos de falla en el tratamiento con el medicamento con antimonio [5]. Imagina que el parásito es como un ladrón que roba casas. En México, los dueños han logrado instalar un sistema de seguridad muy efectivo, y más del 90 % de las veces logran impedir los robos, sin importar el tipo de ladrón. Pero en India, este ladrón se ha vuelto más astuto: cambió sus tácticas y aprendió a desconectar los sistemas de seguridad. Esto ocurre porque el ladrón modificó “sus herramientas” (los genes) y “sus métodos de acceso” (el cómo actúan sus moléculas). E imagina que la policía (los investigadores) han identificado al menos 30 maneras diferentes en las que el ladrón ha cambiado sus tácticas para evadir el sistema, incluyendo un cambio específico en su estrategia principal que puede predecir tres cuartas partes de los robos fallidos.

Además del tratamiento, ¿cómo puede controlar nuestro cuerpo esta enfermedad parasitaria?

Nuestro sistema inmune tiene células especializadas llamadas linfocitos T, algunos de estos ayudan a que desarrollemos nuestras defensas, les llamaremos Th. Th puede dar dos tipos de respuestas diferente, la Th1 y la Th2. La respuesta Th1 combate infecciones de microorganismos que viven dentro de nuestras células (intracelulares) como virus, algunas bacterias y leishmania, mientras que la respuesta Th2 se enfocan en otros microorganismos, parásitos y alergias. Ambas respuestas producen moléculas y activan células para protegernos. En la leishmaniasis, la respuesta Th1 controla la infección al eliminar al parásito, puesto que vive dentro de nuestras células llamadas macrófagos, pero la respuesta Th2 puede dificultar el control porque es menos eficiente para esto. El equilibrio entre ambas respuestas es crucial para combatir la enfermedad. Ambas respuestas son importantes en el control de la enfermedad producida por *Leishmania*, en el cómo comienza y se desarrolla la enfermedad en el humano.

¿Qué cambios en la genética del humano favorecen el desarrollo de la leishmaniasis?

Los factores del hospedero incluyen la respuesta inmune y antecedentes genéticos, ambos ayudan a entender cómo los genes impactan la salud y la enfermedad. En las leishmaniasis se han identificado cambios y variantes en genes relacionados con la respuesta inmune a la enfermedad por parte del hospedero humano. El gen llamado SLC11A1 juega un papel crucial en la inmunidad que tenemos desde que nacemos (innata) y sus variantes están asociados a la susceptibilidad o resistencia a enfermedades inflamatorias y autoinmunes, regulando la activación de los macrófagos [5].

En las enfermedades causadas por *Leishmania*, las modificaciones en el gen (variaciones) SLC11A1 influyen en la susceptibilidad a la leishmaniasis cutánea (LC) y visceral (LV). En Campeche, estudios en pacientes con LC han mostrado asociación entre ciertas variaciones y la enfermedad. Pacientes que necesitaron más de 40 dosis de Glucantime para curar lesiones, cuando normalmente requieren de 20 dosis para sanar, presentaron cambios en la secuencia de este gen [5]. Las variaciones en otros genes que codifican para otros elementos de la respuesta inmune como la Interleucina (IL) 4 y el Interferón-gamma (IFN- γ), están asociados a LC en grupos afectados por *L. major*. En Brasil, niveles altos de otra molécula llamada interleucina 10 (IL-10) por variaciones en su gen se han asociado con lesiones graves en LC causada por *L. braziliensis*. La IL-10 bloquea respuestas inflamatorias claves para eliminar a este parásito.

La forma mucocutánea de la enfermedad (LCM) es una complicación de la LC, y ocurre cuando *Leishmania* se extiende hacia la nariz. Estudios en Venezuela señalan que hay una relación entre las variaciones del gen que codifica para otro factor de la respuesta inmune llamado Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α) y la susceptibilidad a padecer LCM. En Sudán (África), las variaciones del gen SLC11A1 están asociados a un mayor riesgo de LV. Otra varia-

ción del gen SLC11A1 se ha relacionado con el desarrollo de la forma visceral (LV) en pacientes infectados con el virus del VIH. Finalmente, se han estudiado cambios en genes que afectan diferentes células de defensa del cuerpo y a la producción de sustancias que regulan la inflamación como IL-4, que se relacionan con la predisposición a padecer LC y LV. Imagina que los genes son como recetas de cocina. Algunas recetas ayudan a tu cuerpo a defenderse de enfermedades, pero si tienen cambios (como ingredientes equivocados), la defensa no funciona bien. Esto puede hacer que algunas personas tarden más en curarse o que las infecciones sean más graves. El conocimiento y dominio de estas recetas abren posibilidades para nuevos tratamientos contra la enfermedad [5].

Conclusiones

Las leishmaniasis son enfermedades complejas, y no es de sorprender que muchos genes afecten la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Es importante la identificación de los factores genéticos que determinan si un paciente desarrollará una enfermedad sin síntomas, con pocos síntomas o grave tras haberse infectado con *Leishmania*, es necesario comprender mejor la leishmaniasis y los factores que influyen en su desarrollo, así como poder identificar a las personas con que tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave. Estudiar el desequilibrio y alteración en la respuesta inmune

causado por las alteraciones en los genes involucrados en el control de la enfermedad en los humanos descritas anteriormente, podría conducir al desarrollo de nuevos enfoques para tratar la enfermedad más adecuadamente.

Referencias

1. Enfermedades CN de P y C de. Guía de atención de Leishmaniasis [Internet]. gob.mx [citado 2025 apr 10]. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/cenaprece/documentos/guia-de-atencion-de-leishmaniasis>
2. Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la Región de las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2023 [citado 2025 apr 10]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57740>
3. Salud S de. MANUAL PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y CONTROL DE LAS LEISHMANIASIS [Internet]. gob.mx [citado 2025 apr 10]. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/documentos/manual-para-el-diagnostico-tratamiento-y-control-de-las-leishmaniasis>
4. Hernández-Rivera MP, Hernández-Montes O, Chiñas-Pérez A, Batiza-Avelar JM, Sánchez-Tejeda G, Wong-Ramírez C, *et al.* Study of cutaneous leishmaniasis in the State of Campeche (Yucatan Peninsula), Mexico, over a period of two year. *Salud Pública México* 2015;57:58-65.
5. Hernández-Rivera MP, Ramírez-Ramírez A, Chiñas-Pérez A, Monroy-Ostria A, Cancino-Díaz ME, Hernández-Montes O. NRAMP1 Polymorphisms like Susceptibility Marker in Mexican Focus of Cutaneous Leishmaniasis. *BioMed Res. Int.* 2016;2016:1-8.

Alicia Ramírez Ramírez Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, Ciudad de México, México.

Omar Hernández-Montes Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Ciudad de México, México.

Contacto: ohernandezmo@ipn.mx

