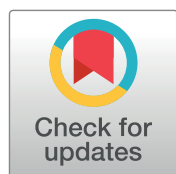




Versión español



English version



CrossMark



ACCESO ABIERTO

Citación: Serrano-coll h, Aristizábal-parra LK, Salamanca-Leguizamón C. **Leishmaniasis cutánea: perspectivas inmunológicas y desafíos clínicos.** Colomb Méd (Cali), 2025; 56(2):e3006750 <http://doi.org/10.25100/cm.v56i2.6750>

Recibido: 18 abr 2025
Revisado : 22 ago 2025
Accepted : 03 sep 2025
Published: 15 sep 2025

Palabras clave

Enfermedades olvidadas, úlceras, inflamación y respuesta inmune

Keywords

Neglected diseases, ulcers, inflammation, and immune response

Copyright: © 2025 Universidad del Valle



REVISIÓN

Leishmaniasis cutánea: perspectivas inmunológicas y desafíos clínicos

Cutaneous leishmaniasis: immunological insights and clinical challenges

Héctor Serrano-Coll,¹  Lucero Katherine Aristizábal-Parra,²  Graciela Olarte,³  Carolina Salamanca-Leguizamón³ 

1 Universidad CES, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia, **2** Universidad Industrial de Santander, Escuela de Microbiología, Bucaramanga, Colombia, **3** UNISANGIL, Grupo de Investigación en Ciencias de la Educación y de la Salud (ICES), San Gil, Colombia.

Resumen

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad tropical desatendida causada por especies de *Leishmania* y transmitida a través de la picadura de moscas de arena hembras infectadas. Afecta principalmente la piel y las membranas mucosas, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que dependen principalmente de la respuesta inmune del huésped. El equilibrio inmunológico entre las vías Th1, Th17 y Th2 juega un papel fundamental en la progresión y el desenlace de la enfermedad. Las respuestas hiperérgicas (Th1/Th17) se asocian con formas localizadas y mucosas, mientras que las respuestas anérgicas (Th2/Treg) subyacen en las formas cutáneas diseminadas y difusas. A pesar de su prevalencia global, especialmente en regiones tropicales y subtropicales, la leishmaniasis cutánea sigue siendo subdiagnosticada y mal manejada debido a la falta de conocimiento sobre su inmunopatogénesis, diversidad clínica y limitaciones diagnósticas. El tratamiento continúa basándose principalmente en compuestos antimoniales pentavalentes, que presentan una toxicidad significativa, lo que resalta la urgente necesidad de alternativas terapéuticas más seguras y efectivas. Esta revisión narrativa tiene como objetivo examinar la respuesta inmune, las manifestaciones clínicas, los métodos diagnósticos y las estrategias de manejo médico de la leishmaniasis cutánea. Comprender la compleja interacción entre las respuestas inmunitarias y las manifestaciones clínicas es esencial para mejorar el diagnóstico y el tratamiento.

Abstract

Cutaneous leishmaniasis is a neglected tropical disease caused by *Leishmania* species and transmitted through the bite of infected female sandflies. It primarily affects the skin and mucous membranes, with a broad spectrum of clinical manifestations that depend mainly on the host's immune response. The immune balance between Th1, Th17, and Th2 pathways plays a pivotal role in disease progression and outcome. Hyperergic responses (Th1/Th17) are associated with localized and mucosal forms, while anergic responses (Th2/Treg) underline disseminated and diffuse cutaneous forms. Despite its global prevalence, particularly in tropical and subtropical regions, cutaneous leishmaniasis remains underdiagnosed and mismanaged due to a lack of awareness of its immunopathogenesis, clinical diversity, and diagnostic limitations. Treatment continues to rely primarily on pentavalent antimonial compounds, which have significant toxicity, underscoring the urgent need for safer and more effective therapeutic alternatives. This narrative review aims to examine the immune response, clinical manifestations, diagnostic methods, and medical management strategies for cutaneous leishmaniasis. Understanding the complex interplay between immune responses and clinical manifestations is essential for improving diagnosis and treatment.

Conflicto de interés

No declaran

Financiación:

Los autores no recibieron apoyo financiero para la realización de este trabajo.

Contribuciones de los autores:

HSC y LKAP redactaron el manuscrito. Las figuras fueron creadas por HSC utilizando los recursos de la herramienta Biorender. CSL realizó una revisión crítica y GO. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito

Corresponding author

Héctor Serrano-Coll, Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES, Medellín, Colombia. Phone: +604-3053500. Address: Cra. 43A #52 Sur - 99, Medellín, Colombia. E-mail: hserrano@ces.edu.co

Contribución del estudio**1) ¿Por qué se realizó este estudio?**

Este estudio se realizó para analizar cómo la respuesta inmunológica del hospedero influye en las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Dado que la enfermedad sigue siendo subdiagnosticada y mal manejada, el objetivo fue aclarar su inmunopatogénesis y las limitaciones del abordaje clínico actual.

2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

- Se destacó el papel central del equilibrio entre las respuestas Th1, Th17 y Th2 en la progresión y forma clínica de la enfermedad.
- Las respuestas hiperérgicas (Th1/Th17) se asocian con formas localizadas y mucosas.
- Las respuestas anérgicas (Th2/Treg) se relacionan con formas diseminadas y difusas.
- Persisten importantes limitaciones diagnósticas que contribuyen a la subestimación de la enfermedad.
- El tratamiento sigue basándose en antimoniales pentavalentes, con toxicidad significativa..

3) ¿Qué aportan estos resultados?

Aportan una comprensión más profunda del papel del sistema inmunológico del hospedero en la expresión clínica y evolución de la leishmaniasis cutánea. Esta comprensión es fundamental para mejorar la precisión diagnóstica, orientar decisiones terapéuticas más adecuadas y resaltar la necesidad urgente de tratamientos más seguros y eficaces.

Introducción

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad granulomatosa crónica desatendida que afecta la piel y las membranas mucosas. Es causada por al menos 20 especies de un protozoo intracelular obligado perteneciente al género *Leishmania*. Se transmite por la picadura de moscas de arena hembras de los géneros *Phlebotomus* (Asia, África y Europa) y *Lutzomyia* (las Américas) ¹⁻³. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta enfermedad se considera una de las siete patologías tropicales más importantes a nivel mundial. Es endémica en casi 100 países, con el 90% de los nuevos casos concentrados en Afganistán, Bangladesh, India, Bolivia, Brasil, Colombia, Irán, Perú y Siria ⁴⁻⁶.

En los últimos 20 años, se han reportado aproximadamente un millón de casos de leishmaniasis cutánea en todo el mundo, lo que la establece como un problema de salud pública en los países tropicales ⁷. Este aumento en la carga de enfermedad se atribuye parcialmente a la falta de un estándar de oro para la detección directa del parásito, así como al conocimiento limitado entre los profesionales de la salud sobre la respuesta inmune, las características clínicas, las técnicas diagnósticas y el manejo adecuado de la enfermedad. Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo examinar la respuesta inmune, las manifestaciones clínicas, los métodos diagnósticos y las estrategias de manejo médico de la leishmaniasis cutánea.

Respuesta inmune en leishmaniasis

La respuesta inmune adaptativa desempeña un papel central en el control de la leishmaniasis cutánea. Tradicionalmente, se ha postulado que en infecciones causadas por microorganismos intracelulares como *Leishmaniaspp.*, la respuesta mediada por células Th1 es crucial para el control de la infección, mientras que la respuesta Th2 facilita la proliferación del parásito. Sin

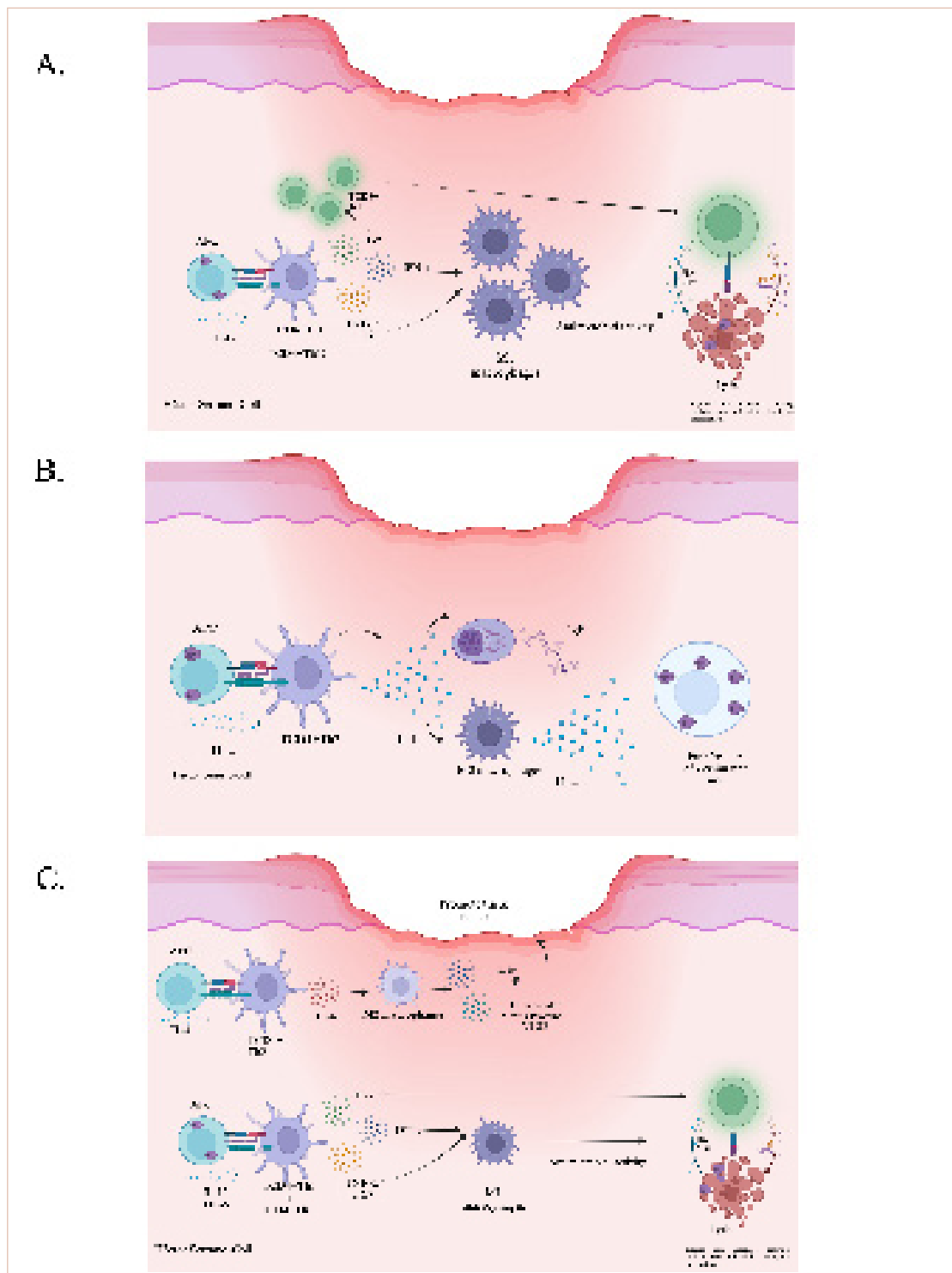


Figura 1. A-C. Respuesta inmune en leishmaniasis cutánea. 1-C. Esta figura ilustra una mayor actividad de células T CD4⁺ con un perfil Th1 y Th17, lo que conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-17 y TNF- α . Estas citocinas promueven el reclutamiento de macrófagos que, bajo la influencia de IFN- γ , se diferencian hacia el fenotipo M1, caracterizado por una alta capacidad lítica y fagocítica. Junto con la actividad citotóxica de las células T CD8⁺, esta respuesta contribuye a la destrucción de *Leishmania* spp., pero también causa daño tisular colateral. B. Esta figura representa una mayor actividad de células T CD4⁺ con un perfil Th2, lo que promueve la liberación de citocinas antiinflamatorias como IL-4. La IL-4 impulsa la diferenciación de macrófagos hacia el fenotipo M2, que exhibe funciones antiinflamatorias. Además, promueve el cambio de isotipo de anticuerpos en las células B hacia IgE, la cual tiene una capacidad de opsonización limitada y una reducida habilidad para inducir respuestas citotóxicas mediadas por anticuerpos. Este entorno inmunológico facilita la proliferación de *Leishmania* spp. C. Esta figura destaca que el equilibrio inmunológico entre las respuestas mencionadas es fundamental para el control de la infección. Por un lado, se promueve una respuesta Th1 y Th17 por parte de las células T CD4⁺ y una respuesta citotóxica de las células T CD8⁺ capaz de destruir al parásito. Por otro lado, una respuesta Th2 impulsa la diferenciación de macrófagos M2, lo cual contribuye a la reparación tisular.

embargo, esta afirmación es incompleta, ya que tanto las respuestas Th1 y Th2, junto con la participación de las células Th17, son necesarias para un control efectivo de la infección⁸. Durante la infección por *Leishmania*, el equilibrio entre las diferentes respuestas de células T colaboradoras desempeña un papel crucial en el desenlace de la enfermedad^{9,10}. Por un lado, las respuestas Th1 y Th17 contribuyen a la eliminación del parásito mediante la potenciación de la activación de los fagocitos y la promoción de la producción de citocinas inflamatorias y moléculas citotóxicas, que ayudan a controlar la infección¹¹⁻¹³. Por otro lado, la respuesta Th2 promueve un entorno de reparación tisular, facilitando la recuperación del paciente al reducir la inflamación y favorecer la cicatrización de las heridas¹⁴. Sin embargo, una respuesta Th2 excesiva también puede contribuir a la persistencia del parásito al suprimir los mecanismos inmunitarios efectivos.

Equilibrio inmunológico: la piedra angular del control de Leishmania

En las infecciones causadas por microorganismos intracelulares, como *Leishmaniaspp.*, el equilibrio entre las respuestas inmunológicas (Th1 y Th17 frente a Th2) es fundamental para el control de esta infección¹⁵. Un desequilibrio en estas respuestas puede conducir al desarrollo de la leishmaniasis en sus diversas formas clínicas. La Figura 1A-C ilustra la respuesta inmune en un huésped infectado con *Leishmaniaspp.*

Consecuencias del desequilibrio inmunológico Th1 y Th17

Los patrones Th1 y Th17 en los linfocitos T CD4+ desempeñan un papel crucial en el control de la infección al promover la liberación de citocinas como el TNF- α ¹⁶. Esto, junto con la IL-17 liberada por los linfocitos T CD4+ Th17, induce el reclutamiento de fagocitos como neutrófilos y macrófagos¹⁶⁻¹⁹. Además, el IFN- γ estimula la diferenciación de los macrófagos hacia su fenotipo clásico o M1, caracterizado por una alta actividad fagocítica contra el parásito²⁰.

Sin embargo, si bien esta respuesta es eficaz en la eliminación inicial del patógeno, su persistencia puede conducir a un estado proinflamatorio crónico⁹. La inflamación sostenida favorece la cronicidad de las lesiones y el desarrollo de formas más graves de la enfermedad, como la leishmaniasis cutánea localizada y la leishmaniasis mucocutánea²¹.

Consecuencias del desequilibrio inmunitario Th2

Por otro lado, si la respuesta inmunitaria del huésped contra *Leishmania spp.* se inclina hacia un patrón efector Th2 en los linfocitos T CD4+, caracterizado por la liberación de IL-4 e IL-10²², pueden producirse varias consecuencias inmunológicas. Una de estas consecuencias es la diferenciación de los macrófagos en un fenotipo alternativo o M2, caracterizado por una actividad antiinflamatoria mediada por la liberación de IL-10 y TGF- β ^{20,23}. Estas citocinas, especialmente el TGF- β , desempeñan un papel crucial en la inducción de la diferenciación de algunas células T CD4+ en fenotipos reguladores, como Th3 y Tr1²³. Aunque los fenotipos implicados en las células T reguladoras inducidas por la leishmaniasis aún no están claros, el estudio realizado por Brelaz et al.²⁴, demostró una mayor expresión de estas células en pacientes con leishmaniasis activa. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que las células Th3, impulsadas por el TGF- β , podrían regular las respuestas inflamatorias y promover la tolerancia inmunitaria, creando un entorno inmunosupresor que podría facilitar la persistencia de *Leishmania*^{22,25}. Además, las células Tr1, caracterizadas por la secreción de IL-10, pueden ayudar a controlar la inflamación excesiva y prevenir el daño tisular, pero también pueden contribuir a la infección crónica al suprimir las respuestas inmunitarias protectoras. Este efecto inmunosupresor puede obstaculizar la inmunidad celular, permitiendo la proliferación del parásito y el desarrollo de formas graves, como la leishmaniasis cutánea diseminada o difusa.

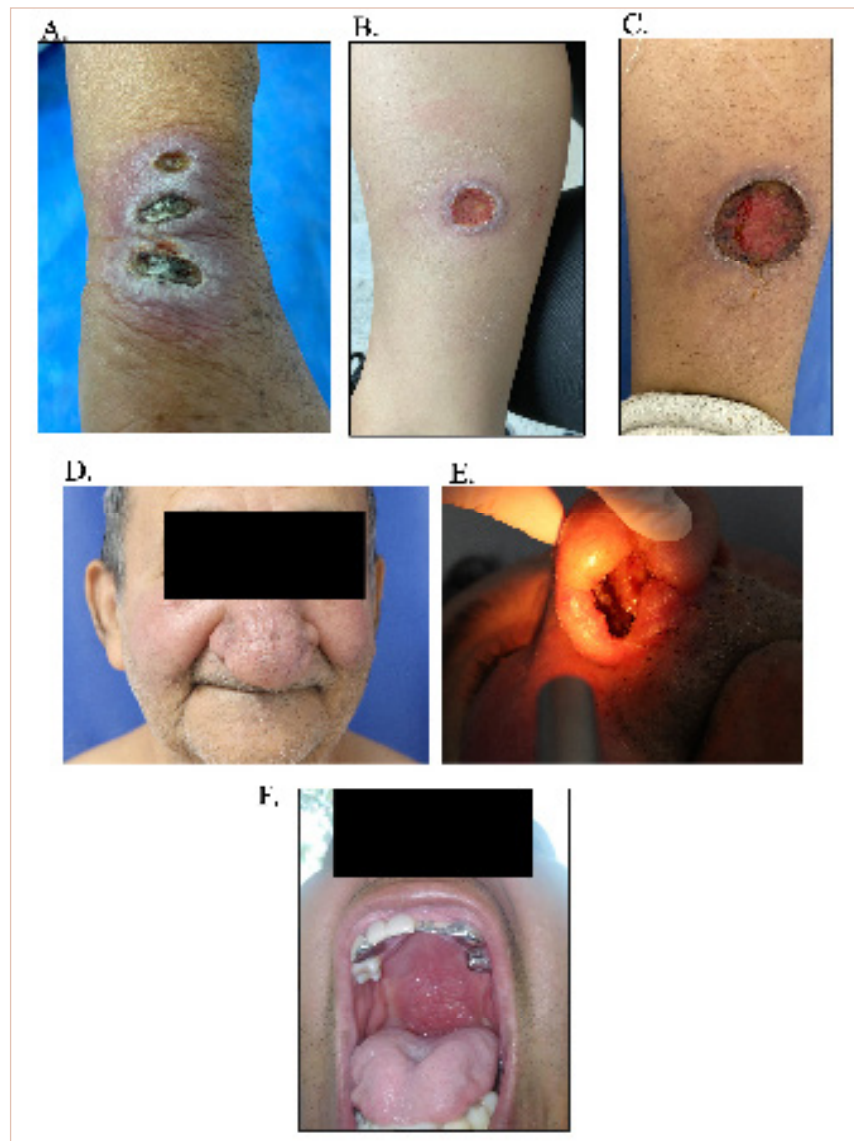


Figura 2. A-F Leishmaniasis cutánea y mucosa. A-C. Estas imágenes muestran lesiones típicas de leishmaniasis cutánea localizada, caracterizadas por bordes elevados y bien definidos, y centros ulcerados, planos, con tejido de granulación. Las lesiones aparecen comúnmente en áreas expuestas como la cara y las extremidades, y pueden estar acompañadas de linfadenopatía regional. D-F. Estas imágenes ilustran las características clínicas de la leishmaniasis mucosa, incluyendo la deformidad nasal característica en forma de "nariz de tapir" debido a la destrucción del cartilago, perforación del tabique nasal y un aspecto empedrado del paladar, resultado de la inflamación crónica y el daño de la mucosa.

Regulación inmunológica y control de la enfermedad

No obstante, el equilibrio entre estos patrones efectores es crucial para el control de la patología. La presencia de linfocitos T CD4+ con patrones Th1 y Th17 promueve una respuesta inmune celular eficaz contra el microorganismo^{23,26}. Esta respuesta se complementa con una respuesta citotóxica mediada por linfocitos T CD8+ Tc1, los cuales liberan perforinas y granzimas para inducir la lisis osmótica de las células infectadas por *Leishmania*²⁷. Sin embargo, la respuesta inmune celular mediada por células CD4+ Th1, Th17 y CD8+ Tc1 debe estar equilibrada por un subconjunto de linfocitos T CD4+ con un perfil Th2^{9,28}, que promueve la activación de macrófagos M2²². Estos macrófagos favorecen la reparación del tejido afectado por los parásitos y, con el tiempo, inducen la acción de células T reguladoras inducidas (iTregs), modulando así la actividad de las células Th1 y Th17 a medida que la lesión se vuelve crónica^{29,30}. Por lo tanto, la coexistencia a largo plazo de estos patrones efectores es esencial para el control de la infección.

Patrones clínicos de la leishmaniasis tegumentaria y su relación con las pruebas diagnósticas

LT presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que varían según la respuesta inmune del huésped frente al parásito ³¹. En consecuencia, las formas clínicas de leishmaniasis cutánea localizada y leishmaniasis mucosa muestran predominantemente una respuesta inmune hiperérgica. En contraste, los casos de leishmaniasis diseminada y leishmaniasis cutánea difusa se caracterizan por una respuesta inmune anérgica ¹⁰.

Formas hiperérgicas de la leishmaniasis tegumentaria

Leishmaniasis cutánea localizada. La leishmaniasis cutánea localizada se caracteriza por un patrón clínico variable, que va desde una única lesión hasta múltiples lesiones cutáneas ³². Estas lesiones suelen ser papulares, no dolorosas y eritematosas, y se localizan comúnmente en zonas del cuerpo expuestas al vector, como la cara, el pabellón auricular (ampliamente conocido como “úlcer del chiclero”), los antebrazos y las piernas ^{1,33}. Las lesiones a menudo evolucionan hacia formas ulcerativas, caracterizadas por bordes elevados y engrosados, y tejido de granulación friable, que puede acompañarse de linfadenopatía ³⁴. La Figura 2 A-C ilustra las características clínicas de la leishmaniasis cutánea localizada.

Desde una perspectiva inmunológica, esta forma clínica está mediada predominantemente por respuestas efectoras de células CD4+ Th1 y Th17 ³⁵. Con el tiempo, esta respuesta induce una reducción progresiva en el número de amastigotes. Por esta razón, en las formas crónicas de la enfermedad, la visualización de amastigotes se vuelve cada vez más difícil, tanto en el examen directo como en la evaluación histopatológica ²¹. Por lo tanto, después de 12 semanas de evolución de la enfermedad, la detección molecular juega un papel crucial en la identificación del parásito ³⁶. Esta forma clínica, ubicada en el extremo más hiperérgico del espectro de la enfermedad, se caracteriza por una actividad proinflamatoria intensa y prolongada, mediada por patrones efectoras Th1 y Th17. Esta respuesta inmune sostenida provoca destrucción del tejido mucoso y una disminución en el número de amastigotes, lo que complica su visualización mediante técnicas tradicionales como el examen directo y la histopatología. En este contexto, las técnicas moleculares desempeñan un papel crucial en la detección de esta variante.

Además, la prueba de Montenegro es una prueba cutánea de hipersensibilidad tardía utilizada para evaluar la respuesta inmune celular frente a *Leishmania* spp. ³⁷. Consiste en la inyección intradérmica de leishmanina y la medición de la induración a las 48-72 horas ³⁸. Un resultado positivo indica exposición previa y una respuesta inmune activa, pero no permite diferenciar entre una infección pasada y una activa ³⁸. La prueba es útil en el diagnóstico y en estudios epidemiológicos, y debe complementarse con otros métodos, como la biopsia o la PCR. Un resultado positivo puede ayudar a mantener esta condición dentro de las consideraciones diagnósticas.

Leishmaniasis mucosa. Esta forma de leishmaniasis tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes debido a sus secuelas físicas y su compromiso sistémico. Las especies causantes de esta condición pertenecen al complejo *L. braziliensis*, que incluye *L. braziliensis* y *L. peruviana* ³⁹. Clínicamente, afecta principalmente la mucosa nasal y oral, acompañada de síntomas sutiles e insidiosos, como dolor local, epistaxis y prurito. La diseminación metastásica hematogena o linfática puede comprometer la nasofaringe, provocando perforación del tabique, destrucción de la úvula, el paladar, la laringe y la faringe ^{1,5,33,39}. Estas complicaciones resultan en disfagia, odinofagia severa y caquexia en los casos más graves, con posible compromiso del tracto respiratorio superior que puede ser fatal ^{1,5,33,39}. Además, esta condición puede agravarse por infecciones bacterianas secundarias ¹. La Figura 2D-F ilustra las características clínicas de la leishmaniasis mucosa.

Esta forma clínica, ubicada en el extremo hiperérgico del espectro de la enfermedad, se caracteriza por una actividad proinflamatoria intensa y prolongada, mediada por los patrones

Table 1. Clinical and paraclinical features

Clinical presentation	Predominant Immune Response	Montenegro Test	Direct Smear Microscopy	Molecular test	Histopathological
Localized Cutaneous Leishmaniasis	Th1, Th17	Positive	Yes	Only, after three negative direct examinations	Only, after three negative direct examinations
Mucosal Leishmaniasis	Th1, Th17	Positive	No	Yes	Yes
Disseminated Leishmaniasis	Th2	It could be positive	Yes	No	No
Diffuse Cutaneous Leishmaniasis	Th2	Negative	No	Yes	Yes

efectores Th1 y Th17^{10,40}). Esta respuesta inmune sostenida conduce a la destrucción del tejido mucoso y a una disminución en el número de amastigotes, lo que complica su visualización mediante técnicas tradicionales como el examen directo y la histopatología⁴¹. En este contexto, las técnicas moleculares juegan un papel crucial en la detección de esta variante. Además, la prueba de Montenegro puede ser instrumental, ya que un resultado positivo ayuda a mantener esta patología dentro de las consideraciones diagnósticas⁴².

Formas anérgicas de leishmaniasis cutánea.

Leishmaniasis diseminada. La leishmaniasis diseminada es una condición rara y endémica descrita por primera vez en el estado de Bahía, Brasil, por Torres en 1920, donde permanece endémica y desatendida, particularmente debido a la alta circulación de *L. braziliensis*⁴³. También ha sido documentada en otras regiones de Brasil, Sudamérica, Europa y Medio Oriente⁴⁴. Clínicamente, se caracteriza por la aparición de decenas a cientos de lesiones polimorfas generalizadas, que coexisten como diversos tipos de lesiones cutáneas, incluyendo erupciones acneiformes. Estas pápulas inflamatorias pueden estar erosionadas o costrosas y también pueden presentarse como nódulos, úlceras y, raramente, lesiones vegetantes, con frecuencia con compromiso de la mucosa nasal⁴⁵. Además, las manifestaciones sistémicas incluyen picos febriles, astenia, adinamia y diaforesis, lo que sugiere un proceso de diseminación parasitaria por vía hematógena^{21,46}.

Desde una perspectiva inmunológica, esta forma clínica se caracteriza por un predominio de la respuesta Th2 en el huésped, lo que induce un ambiente antiinflamatorio y activa células T reguladoras (Treg) que suprimen la respuesta inmune celular, facilitando así la proliferación del parásito^{9,21}. Como consecuencia de esta respuesta inmune, pruebas como la prueba de Montenegro pueden arrojar resultados ambiguos, tanto positivos como negativos⁴⁶. Sin embargo, dado que esta forma es típicamente más anérgica, el examen directo resulta especialmente relevante, permitiendo la visualización de amastigotes de *Leishmania*.

Leishmaniasis cutánea difusa. La leishmaniasis cutánea difusa es una condición poco común, crónica y progresiva que afecta grandes áreas de la piel. Se caracteriza por múltiples lesiones papulares, nodulares o en forma de placas que carecen de ulceración y pueden asemejarse a la lepra lepromatosa^{47,48}. Esta condición está asociada principalmente con especies de *Leishmania* del Nuevo Mundo, como *L. mexicanay* *L. amazonensis*, así como *L. aethiopica*, que ha sido reportada en países como Etiopía y Kenia⁴⁹.

La diseminación de las lesiones cutáneas ocurre debido a una reducción en la inmunidad celular. Estudios han demostrado que los amastigotes de *Leishmania* estimulan actividades inmunosupresoras, lo que conduce a la anergia. Esta disfunción inmunológica se ha relacionado con la infección por VIH, destacando la asociación de la leishmaniasis cutánea difusa con la inmunosupresión en el contexto de coinfección^{1,49,50}.

La inmunosupresión en estos pacientes induce una respuesta anérgica pronunciada, facilitando la proliferación del parásito⁵¹. Notablemente, esta anergia impide la ulceración de las lesiones, resultando en la presentación de nódulos en su lugar²¹. En este contexto, herramientas diagnósticas como la prueba de Montenegro son ineficaces⁵². Dada la ausencia de lesiones ulceradas, el diagnóstico se basa en la biopsia cutánea para estudios histopatológicos y moleculares (Tabla 1).

Manejo médico

Actualmente, el tratamiento de primera línea para la leishmaniasis cutánea implica el uso de sales antimoniales pentavalentes (Sb5+), como la antimonio de meglumina o antimonio de N-metilglucamina (Glucantime®) y el estibogluconato de sodio (Pentostam®), administradas a una dosis de 20 mg/kg/día por vía intravenosa o intramuscular, en una sola dosis diaria durante 20 días, con un máximo de 15 mL (equivalente a 3 ampollas por día)^{53,54}. Los efectos adversos más comunes de estos fármacos incluyen signos inflamatorios agudos en el sitio de inyección, vómitos, dolor abdominal, mareos, desmayos, mialgias, artralgias, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, cefalea y, en algunos casos, taquiarritmias y pancreatitis⁵⁵.

Los esquemas de tratamiento alternativos incluyen:

1. Miltefosina, administrada por vía oral a una dosis de 1.5-2.5 mg/kg/día, con una dosis máxima diaria de 150 mg, durante 28 días.
2. Isetionato de pentamidina, administrado por vía intramuscular o intravenosa a una dosis de 3-4 mg/kg/día, en 4 a 10 dosis en días alternos.
3. Anfotericina B liposomal, reservada para uso hospitalario, administrada por vía intravenosa a una dosis de 2-3 mg/kg/día, con una dosis máxima diaria de 250 mg. Esta formulación es preferida debido a su menor nefrotoxicidad en comparación con la anfotericina B desoxicolato.
4. El uso de antimoniales pentavalentes en combinación con un inmunomodulador, como la pentoxifilina oral a 20 mg/kg/día durante 30 días, combinada con 400 mg de pentoxifilina cada 8 horas durante 28 días^{21,55}.

Además, la termoterapia y/o crioterapia, así como la infiltración intralesional con antimoniales pentavalentes, están reservadas para casos específicos. Estos incluyen niños menores de 10 kg y pacientes ancianos con una única lesión menor de 3 cm, que no esté ubicada en sitios anatómicos especiales, y siempre bajo la supervisión de personal médico capacitado^{21,55}.

Las dianas farmacológicas emergentes y las estrategias terapéuticas para la leishmaniasis incluyen sistemas de administración de fármacos basados en nanotecnología y la explotación de vías metabólicas específicas del parásito. La encapsulación liposomal y las formulaciones en nanopartículas han mostrado una gran promesa al mejorar la eficacia y la biodisponibilidad de los fármacos antileishmaniales. Por ejemplo, los desafíos asociados con la administración oral de pentamidina han sido abordados mediante la incorporación del fármaco en nanopartículas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA). Estas nanopartículas, preparadas utilizando un método de doble emulsión, demostraron actividad exitosa in vitro e in vivo en ratones BALB/c infectados con *Leishmania*, ofreciendo una formulación novedosa con perfiles farmacocinético y farmacodinámico favorables. Estrategias similares basadas en nanopartículas también han demostrado ser altamente efectivas para la administración de anfotericina B^{56,57}. Paralelamente, la vía de salvamento de purinas ha surgido como una valiosa diana metabólica, dado que los parásitos *Leishmania* carecen de la maquinaria enzimática requerida para la síntesis de novo de nucleótidos de purina. En cambio, dependen del sistema de salvamento de purinas, que implica la captación de bases púricas del hospedador a través de transportadores específicos de nucleósidos. Una enzima clave en esta vía, la nucleósido difosfato quinasa, ha sido blanco de varios compuestos. Notablemente, un análogo de un inhibidor multitarget de la tirosina quinasa del receptor, así como un compuesto pirrol-indolinona, han demostrado unirse a la nucleósido difosfato quinasa de *L. major* y exhibir una actividad antileishmanial significativa in vitro. Este último compuesto demostró potencia y eficacia comparables a las de la anfotericina B, apoyando su potencial como estructura base para el desarrollo de nuevos inhibidores de la nucleósido difosfato quinasa contra *Leishmania spp*⁵⁶.

Inmunoterapia como una estrategia clave en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea

La inmunoterapia puede desempeñar un papel fundamental en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, ya que el parásito emplea estrategias para evadir la respuesta inmune del huésped. Estas incluyen la inhibición del complejo de ataque a membrana (C5-9), la interrupción de vías como TLR2/TLR4 y JAK/STAT, y la modulación de procesos celulares clave como la fusión fagosoma-lisosoma y la regulación del pH intracelular⁵⁸. En consecuencia, fármacos como la Pentraxina-3 y la Semaforina-3E, que promueven la activación de los patrones efectores Th1 y Th17^{59,60}, podrían ser valiosos para abordar formas anérgicas de esta enfermedad, como la leishmaniasis cutánea difusa y la leishmaniasis cutánea localizada. Es probable que estos agentes mejoren la respuesta inmune celular del huésped contra el parásito.

Ikeogu et al.⁵⁹ y Gupta et al.⁶⁰, demostraron que la infección por *Leishmania major* está asociada con una marcada sobreexpresión de la pentraxina-3 larga. La eliminación del gen PTX-3 en ratones C57BL/6 resultó en una mayor resistencia a la infección por *L. major*, como lo evidencian un menor tamaño de las lesiones y una menor carga parasitaria. Esta mejoría se correlacionó con una respuesta Th17/IL-17 significativamente aumentada. Estos hallazgos sugieren que la neutralización de la PTX-3 en individuos infectados podría reducir potencialmente la gravedad de la enfermedad. Apoyando esto, se ha observado una expresión significativamente más alta de pentraxina-3 en muestras de biopsia de piel de pacientes con lesiones activas causadas por *Leishmania braziliensis*, y se ha demostrado que la quimioterapia reduce marcadamente la expresión de pentraxina-3 en estos individuos.

Por otro lado, Ikeogu et al.⁵⁹, mostraron que la Semaforina-3E (Sema3E), una molécula del huésped involucrada en la guía axonal, está sobreexpresada en el sitio de la infección por *L. major*. La eliminación dirigida del gen Sema3E condujo a una respuesta Th1 mejorada, lo que puede explicar la mayor resistencia observada en el menor tamaño de las lesiones y la menor carga parasitaria tras la infección por *L. major*. Este estudio sugiere que la neutralización de Sema3E en individuos infectados podría mejorar potencialmente los resultados de la enfermedad.

Por otro lado, la pentoxifilina podría resultar beneficiosa en las formas mucocutáneas de la leishmaniasis, ya que su actividad anti-TNF reduce el reclutamiento de fagocitos y, en consecuencia, la inflamación provocada por estas células. Además, Sales et al.⁶², llevaron a cabo un ensayo clínico piloto aleatorizado para evaluar la eficacia de una combinación oral de miltefosina y pentoxifilina. Un análisis post hoc de este estudio sugirió un menor riesgo de efectos adversos asociado con esta terapia combinada.

En regiones con una alta carga de leishmaniasis cutánea, la inmunoprofilaxis podría desempeñar un papel crucial en la erradicación de la enfermedad. Actualmente, las siguientes vacunas se encuentran en ensayos clínicos de fase III: Leishvaccine, Leishmune, CaniLeish y Leish-Tec⁶¹. Se han empleado técnicas avanzadas de proteómica e inmunología celular para identificar candidatos prometedores a vacuna contra *Leishmania*. Mou et al.⁶³, identificaron un péptido procesado naturalmente dominante (PEPCK335-351) derivado del fosfoenolpiruvato carboxiquinasa glucosomal de *Leishmania*. Este péptido y/o su proteína nativa provocaron fuertes respuestas de células T CD4⁺ en ratones y humanos infectados. De forma similar al péptido, el fosfoenolpiruvato carboxiquinasa glucosomal recombinante o un constructo de ADN que expresa el fosfoenolpiruvato carboxiquinasa glucosomal de longitud completa indujeron una protección cruzada fuerte, duradera y de amplio espectro en modelos murinos tanto susceptibles como resistentes.

Sin embargo, consideramos que este enfoque es desafiante a corto plazo, ya que la eficacia de estas vacunas dependerá de los antígenos utilizados y su relación con la especie de *Leishmania* de la cual fueron derivados. Por lo tanto, el éxito de estas vacunas estará estrechamente ligado a nuestra comprensión epidemiológica molecular de las especies de *Leishmania* presentes en las regiones endémicas. Sin embargo, consideramos que esta estrategia podría ser compleja a corto plazo, ya que la efectividad de estas vacunas dependerá del

antígeno utilizado y su relación con la especie de *Leishmania* de la cual fue derivado. Por lo tanto, el éxito de estas vacunas estará estrechamente vinculado a nuestro conocimiento basado en la epidemiología molecular de las especies presentes en nuestros territorios.

Conclusiones y direcciones futuras

A pesar de los avances en la comprensión de la respuesta inmune frente a *Leishmania spp.*, persisten desafíos significativos en el manejo clínico de la enfermedad. Entre los problemas más urgentes se encuentran el diagnóstico temprano, particularmente en las formas crónicas hiperérgicas, donde el examen directo y la histopatología muestran una sensibilidad reducida, así como la alta toxicidad de los tratamientos antimoniales convencionales. Además, existen barreras considerables para el acceso a diagnósticos moleculares y tratamientos efectivos en contextos con recursos limitados, donde la leishmaniasis sigue siendo una enfermedad tropical desatendida. Estas limitaciones no solo obstaculizan el éxito terapéutico, sino que también impactan gravemente la calidad de vida de los pacientes afectados, especialmente aquellos con formas mucosas y diseminadas.

La evidencia presentada en esta revisión resalta el papel central del equilibrio inmunológico, particularmente entre las respuestas Th1, Th2 y Th17, en la determinación del desenlace clínico de la leishmaniasis tegumentaria. Esta comprensión abre la puerta a enfoques terapéuticos novedosos, como la inmunoterapia con agentes capaces de modular las respuestas inmunes, incluyendo la pentoxifilina, la pentraxina-3 y la semaforina 3E. Además, los esfuerzos en curso para el desarrollo de vacunas, como Leishmune y Leish-Tec, ofrecen perspectivas prometedoras para la prevención. Sin embargo, su éxito dependerá de la realización de ensayos clínicos adaptados a la epidemiología local de las especies de *Leishmania*. Esto requerirá una colaboración internacional sólida para superar las brechas en los sistemas de salud de las regiones endémicas.

Referencias

1. Gabriel Á, Valério-Bolas A, Palma-Marques J, Mourata-Gonçalves P, Ruas P, Dias-Guerreiro T, et al. Cutaneous Leishmaniasis: The complexity of host's effective immune response against a polymorphic parasitic disease. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 2603730. Doi: 10.1155/2019/2603730
2. Daga MK, Rohatgi I, Mishra R. Leishmaniasis. *Indian J Crit Care Med*. 2021; 25(Suppl 2): S166-70. Doi: 10.5005/jp-journals-10071-23844
3. Aronson NE, Magill AJ. 104 Leishmaniasis. In: Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TP. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 10th ed. Elsevier; 2020. p. 776-98. Doi: 10.1016/B978-0-323-55512-8.00104-6
4. Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. *F1000Res*. 2017;6:750. Doi: 10.12688/f1000research.11120.1
5. Zambrano PI. Protocolo de vigilancia en salud pública LEISHMANIASIS Código 420, 430 y 440. Ministerio de Salud y Protección Social; 2020. Available from: https://mapaprocesos.esecarmenemiliaospina.gov.co/mapa/11.%20Gestio%CC%81n%20del%20riesgo/2.%20Subprocesos/13.%20Vigilancia%20epidemiologica/4.%20Documentos%20de%20apoyo/GDR-S13-D29-V1Protocolo_Leishmaniasis.pdf
6. Chivatá NJA. Informe de evento leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral, Colombia, 2018. Instituto Nacional de Salud; 2019. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/LEISHMANIASIS_2018.pdf
7. Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis, informe epidemiológico de las Américas. OPS, OMS; 2022. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56833/OPASCDEV220021_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. da Silva SC, Brodskyn CI. The role of CD4 and CD8 T cells in human cutaneous leishmaniasis. *Front Public Health*. 2014;2:165. Doi: 10.3389/fpubh.2014.00165

9. Scott P, Novais FO. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(9):581-92. Doi: 10.1038/nri.2016.72
10. Volpedo G, Pacheco-Fernandez T, Holcomb EA, Cipriano N, Cox B, Satoskar AR. Mechanisms of immunopathogenesis in cutaneous leishmaniasis and post kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:685296. Doi: 10.3389/fcimb.2021.685296
11. Engwerda CR, Ng SS, Bunn PT. The Regulation of CD4(+) T cell responses during protozoan infections. *Front Immunol.* 2014;5:498. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00498
12. Bacellar O, Faria D, Nascimento M, Cardoso TM, Gollob KJ, Dutra WO, et al. Interleukin 17 production among patients with American cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis.* 2009;200(1):75-8. Doi: 10.1086/599380
13. Shahi M, Mohajery M, Shamsian SAA, Nahrevanian H, Yazdanpanah SMJ. Comparison of Th1 and Th2 responses in non-healing and healing patients with cutaneous leishmaniasis. *Rep Biochem Mol Biol.* 2013;1(2):43-8.
14. Kokubo K, Onodera A, Kiuchi M, Tsuji K, Hirahara K, Nakayama T. Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis. *Front Immunol.* 2022;13:945063. Doi: 10.3389/fimmu.2022.945063
15. Costa-da-Silva AC, De Oliveira ND, Ferreira JRM, Guimarães-Pinto K, Freire-de-Lima L, Morrot A, et al. Immune responses in leishmaniasis: an overview. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(4):54. Doi: 10.3390/tropicalmed7040054
16. Morales-Primo AU, Becker I, Pedraza-Zamora CP, Zamora-Chimal J. Th17 cell and inflammatory infiltrate interactions in cutaneous leishmaniasis: unraveling immunopathogenic mechanisms. *Immune Netw.* 2024;24(2):e14. Doi: 10.4110/in.2024.24.e14
17. Alimohammadian MH, Ajdary S, Bahrami F. A historic review of the role of CD4+ T-cell subsets in development of the immune responses against cutaneous and visceral leishmaniasis. *Iran Biomed J.* 2022;26(2):99-109. Doi: 10.52547/ibj.26.2.99
18. Griffin GK, Newton G, Tarrio ML, Bu D-X, Maganto-Garcia E, Azcutia V, et al. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation. *J Immunol.* 2012;188(12):6287-99. Doi: 10.4049/jimmunol.1200385
19. Fan X, Shu P, Wang Y, Ji N, Zhang D. Interactions between neutrophils and T-helper 17 cells. *Front Immunol.* 2023;14:1279837. Doi: 10.3389/fimmu.2023.1279837
20. Serrano-Coll H, Cardona-Castro N, Ramos AP, Llanos-Cuentas A. Innate immune response: ally or enemy in cutaneous leishmaniasis? *Pathog Dis.* 2021;79(5):ftab028. Doi: 10.1093/femspd/ftab028
21. Serrano-Coll H, Ramos AP, Cardona-Castro N, Llanos-Cuentas A. Leishmaniasis cutánea: una mirada a la clínica, diagnóstico y tratamiento de esta enigmática enfermedad. *Piel (Barc).* 2021;36(5):317-24. Doi: 10.1016/j.piel.2020.06.012
22. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 8th Edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015.
23. Almeida FS, Vanderley SER, Comberlang FC, Gomes deAA, Cavalcante-Silva LHA, Dos Santos SE, et al. Leishmaniasis: immune cells crosstalk in macrophage polarization. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8(5):276. Doi: 10.3390/tropicalmed8050276
24. Accioly BCMC, de Freitas ESR, de Andrade CMK, Soares BSLL, Oliveira SDGF, Felinto de BME, et al. Chemokine receptors on human regulatory T cells during cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 2023;45(3):e12966. Doi: 10.1111/pim.12966
25. Nedoszytko B, Lange M, Sokolowska-Wojdylo M, Renke J, Trzonkowski P, Sobjanek M, et al. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part I: Treg properties and functions. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(4):285-94. Doi: 10.5114/ada.2017.69305
26. Coutinho deOB, da Silva AA, de Andrade CMK, Felinto deBME, Accioly BCMC, Silveira deMVL, et al. Central and effector memory human CD4+ and CD8+ T Cells during cutaneous leishmaniasis and after in vitro stimulation with Leishmania (viannia) braziliensis Epitopes. *Vaccines.* 2023;11(1):158. Doi: 10.3390/vaccines11010158

27. Novais FO, Scott P. CD8+ T cells in cutaneous leishmaniasis: the good, the bad, and the ugly. *Semin Immunopathol.* 2015;37(3):251-9. Doi: 10.1007/s00281-015-0475-7
28. Gomes-Silva A, de Cássia BR, Dos Santos NR, Amato VS, da Silva MM, Oliveira-Neto MP, et al. Can interferon-gamma and interleukin-10 balance be associated with severity of human *Leishmania (viannia) braziliensis* infection? *Clin Exp Immunol.* 2007;149(3):440-4. Doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03436.x
29. Schmidt A, Zhang X-M, Joshi RN, Iqbal S, Wahlund C, Gabrielsson S, et al. Human macrophages induce CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells via binding and re-release of TGF- β . *Immunol Cell Biol.* 2016;94(8):747-62. Doi: 10.1038/icb.2016.34
30. AlMoshary M. Investigating the macrophage polarization in cutaneous leishmaniasis. *J Vector Borne Dis.* 2025. Doi: 10.4103/JVBD.JVBD_174_24
31. Saidi N, Blaizot R, Prévot G, Aoun K, Demar M, Cazenave PA, et al. Clinical and immunological spectra of human cutaneous leishmaniasis in North Africa and French Guiana. *Front Immunol.* 2023;14:1134020. Doi: 10.3389/fimmu.2023.1134020
32. Scorza BM, Carvalho EM, Wilson ME. Cutaneous manifestations of human and murine leishmaniasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1296. Doi: 10.3390/ijms18061296
33. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia de Leishmaniasis versión 6. Colombia: INS; 2024. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Pro_Leishmaniasis.pdf
34. Sechi A, Neri I, Patrizi A, Di Altobrando A, Clinca R, Caposiena CRD, et al. Ultrasound patterns of localized cutaneous leishmaniasis and clinical correlations. *J Ultrasound.* 2022;25(2):343-8. Doi: 10.1007/s40477-020-00537-9
35. Díaz NL, Zerpa O, Tapia FJ. Chemokines and chemokine receptors expression in the lesions of patients with American cutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(4):446-52. Doi: 10.1590/S0074-0276108042013008
36. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la atención clínica integral de leishmaniasis en Colombia. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2018. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/Lineamientos-leishmaniasis.pdf>
37. José FF, da Silva IM, Araújo MI, Almeida RP, Bacellar O, Carvalho EM. Avaliação do poder sensibilizante da reação de Montenegro. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(6):537-42. Doi: 10.1590/S0037-86822001000600007
38. Carstens-Kass J, Paulini K, Lypaczewski P, Matlashewski G. A review of the leishmanin skin test: a neglected test for a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(7): e0009531. Doi: 10.1371/journal.pntd.0009531
39. Pinart M, Rueda J-R, As RG, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira MEAN, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8). Doi: 10.1002/14651858.CD004834.pub3
40. Oliveira GL, Vallejo PAF, Siquiera MFA, Silvério EAE, Reis CMG, de Melo RD, et al. Expression profile of genes related to the Th17 pathway in macrophages infected by *Leishmania major* and *Leishmania amazonensis*: the use of gene regulatory networks in modeling this pathway. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:826523. Doi: 10.3389/fcimb.2022.826523
41. Cincura C, Costa RS, De Lima CMF, Oliveira-Filho J, Novis PR, Carvalho EM, et al. Assessment of immune and clinical response in patients with mucosal leishmaniasis treated with pentavalent antimony and pentoxifylline. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(11):383. Doi: 10.3390/tropicalmed7110383
42. Serrano-Coll H, Aristizábal-Parra L, Wan E, López YD, Tobón AM. Leishmaniasis americana tegumentaria: series de casos describiendo una enigmática y olvidada enfermedad. *CES Med.* 2022;36(3):106-14. Doi: 10.21615/cesmedicina.6963
43. Membrive NA, Kazuma FJ, Verzignassi TGS, Vieira JJT, Reinhold-Castro KR, Teodoro U. Disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Southern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017;59:e37. Doi: 10.1590/s1678-9946201759037
44. Hashiguchi Y, Gomez EL, Kato H, Martini LR, Velez LN, Uezato H. Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. *Trop Med Health.* 2016;44:2. Doi: 10.1186/s41182-016-0002-0

45. Machado PRL, Lago A, Cardoso TM, Magalhaes A, Carvalho LP, Lago T, et al. Disseminated Leishmaniasis, a severe form of *Leishmania braziliensis* infection. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(3):510-8. Doi: 10.3201/eid3003.230786
46. Machado GU, Ventin PF, Lima MPR. Disseminated leishmaniasis: clinical, pathogenic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(1):9-16. Doi: 10.1590/abd1806-4841.20198775
47. Kumari A, Balai M, Gupta LK, Khare AK, Mittal AK, Mehta S. Diffuse cutaneous leishmaniasis in an immunocompromised patient resembling histoid Hansen's disease. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(6):452-4. Doi: 10.4103/idoj.IDOJ_34_18
48. Sinha S, Fernández G, Kapila R, Lambert WC, Schwartz RA. Diffuse cutaneous leishmaniasis associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J Dermatol*. 2008;47(12):1263-70. Doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03804.x
49. van Henten S, Adriaansen W, Fikre H, Akuffo H, Diro E, Hailu A, et al. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania aethiopica*. *EClinicalMedicine*. 2018;6:68-81. Doi: 10.1016/j.eclinm.2018.12.009
50. Yadav N, Madke B. Case report: diffuse cutaneous leishmaniasis successfully treated with a combination of oral rifampicin and fluconazole. *Am J Trop Med Hyg*. 2023; 109(2): 315-8. Doi: 10.4269/ajtmh.23-0170
51. Gollob KJ, Viana AG, Dutra WO. Immunoregulation in human American leishmaniasis: balancing pathology and protection. *Parasite Immunol*. 2014; 36(8): 367-76. Doi: 10.1111/pim.12100
52. Freitas CO, Gundacker ND, Pascale JM, Saldaña A, Diaz-Suarez R, Jimenez G, et al. First Case of Diffuse Leishmaniasis Associated With *Leishmania panamensis*. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(11): ofy281. Doi: 10.1093/ofid/ofy281
53. de Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous leishmaniasis: a 2022 updated narrative review into diagnosis and management developments. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23(6): 823-40. Doi: 10.1007/s40257-022-00726-8
54. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(1): 24-45. Doi: 10.4269/ajtmh.16-84256
55. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2023; 47: e43. Doi: 10.26633/RPSP.2023.43.
56. Brindha J, Balamurati MM, Chanda K. An overview on the therapeutics of neglected infectious diseases-leishmaniasis and chagas diseases. *Front Chem*. 2021; 9. Doi: 10.3389/fchem.2021.622286
57. Alsaab HO, Alharbi FD, Alhibs AS, Alanazi NB, Alshehri BY, Saleh MA, et al. PLGA-based nanomedicine: history of advancement and development in clinical applications of multiple diseases. *Pharmaceutics*. 2022; 14(12): 2728. Doi: 10.3390/pharmaceutics14122728.
58. Lauletta LJA, Lopes CJM, Queiroz IT, Goto H. Review of the current treatments for leishmaniasis. *Res Rep Trop Med*. 2012;3:69-77. Doi: 10.2147/RRTM.S24764.
59. Ikeogu NM, Edechi CA, Akaluka GN, Feiz-Barazandeh A, Zayats RR, Salako ES, et al. Semaphorin 3E promotes susceptibility to *Leishmania major* infection in mice by suppressing CD4+ Th1 cell response. *J Immunol*. 2021; 206(3): 588-98. Doi: 10.4049/jimmunol.2000516.
60. Gupta G, Mou Z, Jia P, Sharma R, Zayats R, Viana SM, et al. The long Pentraxin 3 (PTX3) suppresses immunity to cutaneous leishmaniasis by regulating CD4+ T helper cell response. *Cell Rep*. 2020; 33(11): 108513. Doi: 10.1016/j.celrep.2020.108513.
61. Dinc R. Leishmania vaccines: the current situation with its promising aspect for the future. *Korean J Parasitol*. 2022; 60(6): 379-91. Doi: 10.3347/kjp.2022.60.6.379.
62. Sales MS, Holanda BD, Cortes RB, de Oliveira CMJ, Magalhães FGS, de Araujo PLI, et al. A pilot randomized clinical trial: oral miltefosine and pentavalent antimonials associated with pentoxifylline for the treatment of american tegumentary leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 700323. Doi: 10.3389/fcimb.2021.700323.
63. Mou Z, Li J, Boussoffara T, Kishi H, Hamana H, Ezzati P, et al. Identification of broadly conserved cross-species protective *Leishmania* antigen and its responding CD4+ T cells. *Sci Transl Med*. 2015; 7(310): 310ra167. Doi: 10.1126/scitranslmed.aac5477.