

## Respuesta inmune a la infección por *Leishmania infantum* en caninos - Immune response to infection by *Leishmania infantum* in dogs

**Irlene Evelyne Rodríguez Villamizar:** Microbióloga., M.Sc  
Microbiología Docente Tiempo Completo Medicina Veterinaria y  
Zootecnia- Grupo de Investigación Microbiología Aplicada  
CORHUILA-GMAC Corporación Universitaria del Huila "CORHUILA"  
[Irlene.rodriguez@corhuila.edu.co](mailto:Irlene.rodriguez@corhuila.edu.co)

---

### Resumen

La leishmaniasis visceral canina (LVC) es una enfermedad infecciosa clásicamente asociada al protozoo *Leishmania spp*, que se manifiesta con un amplio espectro patológico, desde infecciones asintomáticas hasta procesos viscerales fatales. El control de la infección implica el desarrollo de una respuesta inmune protectora, que en el caso de los perros es dicotómica, caracterizada tanto por mecanismos humorales como celulares. Los mecanismos humorales involucran anticuerpos y complemento mientras que el mecanismo celular implica la activación de macrófagos y linfocitos T con la producción de citocinas. El objetivo de esta revisión es ofrecer un panorama general de los mecanismos inmunológicos, células y moléculas que intervienen durante el establecimiento de la infección por *Leishmania* en perros.

**Palabras clave:** leishmaniasis visceral canina, *L. infantum*, citocinas, anticuerpos, linfocitos T

---

### ABSTRACT

Canine Visceral Leishmaniosis (CVL) is an infectious disease classically associated with the protozoan *Leishmania spp*, which cause a broad pathological spectrum, ranging from asymptomatic infection to fatal visceral processes. Infection control involves the development of a protective immune response, which in the case of dogs is dichotomous, characterized by both humoral and cellular mechanisms. Humoral mechanisms include antibodies and complement but cellular mechanism involved alveolar macrophages and T lymphocytes activation with the production of cytokines. The aim of this review is to provide an

overview about the immunological mechanisms, cells and molecules involved during the establishment of the *Leishmania* infection in dogs.

**Key words:** Canine Visceral Leishmaniasis, *L. infantum*, cytokines, antibodies, T lymphocytes

---

## Introducción

La LVC es una enfermedad producida por *L. infantum*, protozoo flagelado de la familia *Tripanosomatidae* [10], que constituye un serio problema de Salud Pública, a razón de su carácter zoonótico y afectación de la salud animal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera esta enfermedad tropical como una de las más importantes, de ahí que ha sido incluida en el programa especial de investigación y formación de enfermedades infecciosas (TDR) señalándola como prioritaria para la investigación y el control [13]. En Colombia, la leishmaniasis es endémica; al norte del Departamento del Huila, la prevalencia de infección en caninos es de 17.2% [5].

## Leishmaniasis visceral canina

La LVC es una enfermedad infecciosa de evolución crónica, cuya visceralización puede aparecer luego de la inoculación cutánea [12], en la que la respuesta de tipo celular tiene un papel importante en el curso de la infección y establecimiento de la enfermedad. La transmisión de *L. infantum* es altamente especializada [9] y está condicionada al hallazgo de un reservorio apropiado de infección, un vector adecuado (género *Phlebotomo*) y población susceptible [11]. Una característica importante de la LVC es su carácter focal, limitándose a zonas donde concurren condiciones adecuadas para el mantenimiento del vector, aspecto que incrementa el riesgo de transmisión zoonótica [17].

Desde el punto de vista del diagnóstico, esta enfermedad adquiere especial importancia a razón de generar una amplia variedad de manifestaciones en los caninos, por lo que es necesario incluir la leishmaniasis en el diagnóstico diferencial de otras patologías [15].

## Respuesta inmune humoral

La respuesta de anticuerpos en caninos depende de aspectos como la

forma clínica de la enfermedad, la cantidad de parásitos y el estado de la infección [16]. Los caninos, sean asintomáticos o no, desarrollan generalmente una respuesta humoral específica, no obstante, se ha evidenciado que la producción de anticuerpos por el animal infectado no ejerce efecto protector frente a la enfermedad [20]. En un estudio realizado en Colombia, se reporta como un canino procedente de una zona no endémica presenta un patrón antigénico similar al de un canino infectado [21] que podría sugerir una asociación entre los desordenes fisiopatológicos, la evolución clínica de la enfermedad y las respuestas celular y humoral.

En el perro se han descrito dos poblaciones: aquellos que generan una respuesta inmune celular activa con una baja concentración de anticuerpos y que se asocian con resolución de la enfermedad y aquellos que presentan una producción anormal de anticuerpos con altas concentraciones de IgG e IgE no protectoras que se correlacionan con sintomatología clínica y progresión de la enfermedad. [1].

Los datos experimentales, sugieren que los anticuerpos prevalentes en animales enfermos son IgG1 e IgG2, luego de un tratamiento largo, lo que se observa es que el nivel de IgG1 disminuye pero el nivel de IgG2 se mantiene constante [4], la predominancia de estos isotipos de IgG podría sugerir su posible utilidad como marcadores de enfermedad.

Varios métodos serológicos han sido ensayados para determinar respuesta humoral en caninos frente a *L. infantum*, pero en su proceso de aplicación se ha encontrado que existen perros que tienen bajos títulos de anticuerpos que podrían corresponder a reacciones cruzadas o inespecíficas [21], por lo que es ciertamente complejo determinar si realmente existe un papel importante de los anticuerpos *in vivo* frente a la infección y curso patológico de la enfermedad.

En un estudio se reporta como la formación de complejos inmunes circulantes en leishmaniasis canina favorece el establecimiento de la enfermedad, sugiriéndose además que estarían compuestos por antígenos del parásito, anticuerpos del hospedador, nucleoproteínas y anticuerpos nucleares o autoanticuerpos [6].

### **Respuesta inmune celular**

*L. infantum* facilita su proceso de fagocitosis o de opsonización a través de receptores del complemento como CR1 y CR2 expresados sobre la superficie de los macrófagos (MA), moléculas intermedias del complemento c3b/c4b depositadas en su superficie, receptores para Fc y receptores para la glucoproteína gp63 [8]. Cuando el proceso de internalización se hace a través de los receptores Fc de *L. infantum* fagocitado u opsonizado se genera la producción de intermediarios de oxígeno (explosión respiratoria) favoreciendo la fusión fagosoma-lisosoma, en donde tiene lugar la destrucción de éste por la actividad de enzimas líticas liberadas de los gránulos citoplasmáticos del MA, con la consecuente formación de péptidos de naturaleza proteica que serán luego procesados [18]. No obstante, este parásito es experto en la supervivencia dentro del MA, de manera que tiene la capacidad de suprimir la producción de radicales tóxicos o de citocinas, desencadenando la apoptosis o muerte celular del MA.

Los péptidos de *L. infantum* procesados son acoplados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC I) que actúan como una plataforma sobre la cual se combina el péptido del parásito y de esta manera es presentado a los linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup>, generando una respuesta citotóxica que culmina en la destrucción del péptido. Ahora bien, cuando el péptido es acoplado a las moléculas MHC II, éste será presentado a los linfocitos T del tipo CD4<sup>+</sup>, que secretan sustancias que favorecen la estimulación de un clon complementario de linfocitos B para que inicien la síntesis de anticuerpos específicos en respuesta al péptido [2].

En el modelo canino, se ha observado un fenómeno de polarización en la respuesta de las células T CD4<sup>+</sup> basado en el perfil de citocinas. Se ha evidenciado que las células Th1 producen IFN- $\gamma$ , IL-2 y TNF- $\alpha$  cuyo papel preponderante en términos de respuesta inmune protectora en perros infectados con *L. infantum* ha sido la activación de MA [22], lo que se traduce en muerte intracelular del parásito y explicaría el fenómeno de resistencia canina a la infección. En cuanto al papel de la IL-12 se ha sugerido que la expresión simultánea de ésta junto con IL-2 e INF- $\gamma$  conducen a un proceso de retraso en el establecimiento de la enfermedad en perros infectados experimentalmente [19].

El papel de la cascada de citocinas producidas por las células Th2 en el

perro no es muy claro, mientras que en el modelo humano la IL-10 se ha asociado al proceso patológico [7], en caninos los datos experimentales de las implicaciones de ésta Interleucina en enfermedad activa es controversial. Algunos autores han evidenciado una elevada expresión de esta citocina en animales infectados [19] que explicaría la elevada carga parasitaria, favoreciéndose la progresión de la infección. No obstante, otros autores han sugerido que el establecimiento de una infección sintomática en este modelo no puede ser relacionada a la expresión de la IL-10 [3]. La actividad de la IL-4 tampoco es clara en LVC, algunos reportes experimentales sugieren una elevada expresión de esta citocina en animales sintomáticos pero no en animales asintomáticos [14] que podría explicar el incremento en la producción de anticuerpos por los linfocitos B, estableciéndose una respuesta humoral que no protege frente al parásito.

### **Conclusiones**

En contraste con virus y bacterias, los procesos infecciosos generados por protozoarios son prolongados y crónicos. Un parásito intracelular exitoso en un proceso de éstos, modulará la respuesta celular, suprimiendo aquellos eventos que no favorezcan su proliferación y potenciando otros que le garanticen supervivencia. A pesar del conocimiento de los diversos mecanismos que intervienen en la respuesta inmune a *L. infantum*, aún existen dos preguntas sin resolver: 1). Por qué la mayoría de los caninos infectados no desarrollan una respuesta protectora frente a la infección, por lo que se consideran animales 'susceptibles', en los que finalmente se establece el proceso patológico propio de la leishmaniosis y, 2) Cómo es la evolución o proporción de los portadores asintomáticos de *L. infantum* en la población canina, categorizados como animales resistentes o clínicamente enfermos.

Lo anterior sugiere, la necesidad de profundizar en los aspectos patológicos de esta enfermedad, es decir, los diversos matices de la interacción hospedero- parásito, de manera que se posibilite el desarrollo de nuevas estrategias orientadas hacia el control de la infección en caninos, que tendría una incidencia directa en la disminución de la transmisión a humanos; así como la caracterización de aspectos asociados a virulencia de *L. infantum* que permitan desarrollar

nuevas técnicas de diagnóstico rápidas que contribuyan de manera efectiva y temprana al diagnóstico del médico veterinario que hace trabajo de campo y de esa manera detener el proceso de infección y de paso la transmisión al humano.

### Referencias Bibliográficas

1. Almeida, M; Jesus, E; SOUSA-ATTA, M; Alves, L *et al.* 2005. Antileishmanial antibody profile in dogs naturally infected with *Leishmania chagasi*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**.106: 151-158.
2. Brock, T; Madigan, M.T. 1993. Microbiología. Sexta edición. Prentice Hall Hispanoamericana S.A. 956p.
3. Chamizo, C; Moreno, J; Alvar, J. 2005. Semi-quantitative analysis of cytokine expression in asymptomatic canine leishmaniasis. **Vet Immunol Immunopathol** .103: 67-75.
4. Deplazes, P; Smith, N.C; Arnold, P *et al.* 1995. Specific IgG and IgG2 antibody responses of dogs to *Leishmania infantum* and other parasites. **Parasite Immunol**. 17:451-458.
5. Fernández, J.M; Charry, T.A; Bello F.J *et al.* 2002. Prevalencia de Leishmaniosis Visceral Canina en Municipios de Huila - Colombia. **Rev. Salud Pública**. 4(3): 278-285.
6. Ginel-pérez, P.J; Camacho-Quesada, S; Blanco-Navas, B; Lucena-Solís, R. Valoración de técnicas de inmunofluorescencia indirecta e inmunodifusión para la determinación de anticuerpos antinucleares en perros con leishmaniosis (Valuation techniques and direct immunofluorescence immune to the determination of antinuclear antibodies in dogs with leishmaniasis). **Revista Electrónica de Veterinaria REDVET** <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet> ISSN 1695-7504 Vol 3.n.5, 2008. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n050508.html> concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n050508/050801.pdf>
7. Ghalib, H.W; Piuvezam, M.R; Sheiky Y.A *et al.* 1993. Interleukin 10 production correlates with pathology in human *Leishmania donovani* infections. **J Clin Invest** .92: 324-329.
8. [8] Handman, E. 1999. Cell biology of *Leishmania*. *Adv. Parasitol.* 44: 1-39.
9. [9] Lucientes, J; Castillo J.A; Gracia, M.J; Peribáñez, M. A. Flebotomos, de la biología al control. **Revista Electrónica de Veterinaria REDVET** <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> ISSN 1695-7504 Vol. 6. n. 8, 2005. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080805.html> concretamente en

- <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080805B/080502B.pdf>
10. [10] Maidana, H.R; Fernandez, G.J; Maccio, O.A; Perez Valega, E; Gorodner, J; Ramos, K. Leishmaniasis en la localidad de bella vista, provincia de Corrientes, Argentina. **Revista Electrónica de Veterinaria REDVET** <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> ISSN 1695-7504 Vol 6. n.8, 2005. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080505.html>  
<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080805B/080504B.pdf>
  11. Muskus, C.E; Marín M.V. 2002. Metaciclo génesis: un proceso fundamental en la biología de *Leishmania*. **Biomédica**. 22(002):167-177.
  12. Pacheco da Silva, J. P; Arredondo, C; Tricca, G; Pedrana, G. Leishmaniasis en Uruguay: Descripción de un caso clínico en canino y su diagnóstico Histopatológico (Leishmaniasis in Uruguay: clinic case description in can and Histopatologic Diagnosis). **Revista Electrónica de Veterinaria REDVET** <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> ISSN 1695-7504 Vol 10.n.4, 2009. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040409.html>  
concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040409/040912.pdf>
  13. PAHO.Vigilancia sanitaria y atención de enfermedades transmisibles/leishmaniosis.2007.Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/leish-2007.htm>
  14. Pinheiro, P.H.C; Dias, S.S; Eulálio, K.D *et al.* 2005.Recombinant cysteine proteinase from *Leishmania (Leishmania) chagasi* implicated in human and dog T-cell responses. **Infect Immun**. 73: 3787-3789.
  15. Raurell Xavier. Polimiositis linfo-plasmocitaria asociada a una Leishmaniosis. **Revista Electrónica de Veterinaria REDVET**. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> ISSN 1695-7504 Vol. 6. n. 8, 2005. Disponible en: Este artículo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080805.html>  
concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080805B/080501B.pdf>
  16. Reis, A.B; Teixeira-Carvalho, A; Vale, A.M *et al.*2006. Isotype patterns of immunoglobulins: hallmarks for clinical status and tissue parasite in Brazilian dogs naturally infected by *Leishmania chagasi*.**Vet Immunol Inmunopathol**. 112(3-4):103-116.
  17. Ricardez E.R; Gómez Hernández C.H; Guevara A. Encuesta rápida de Leishmaniasis Visceral en caninos en un área endémica en Chiapas. **Revista Electrónica de Veterinaria REDVET** <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> ISSN 1695-7504 Vol

- 6.n.7, 2005. Disponible en: Este artículo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080805.html> concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080805B/080503B.pdf>
18. Rosen, G.M; Pou S; Ramos C.I *et al.* 1995. Free radicals and phagocytic cells- **Faseb J.** 9:200-209.
  19. Santos-Gomes, G.M; Rosa, R; Leandro, C *et al.* 2002. Cytokine expression during the outcome of canine experimental infection by *Leishmania infantum*. **Vet Immunol Immunopathol** .88: 21–30.
  20. Solano-Gallego, L; Riera, C; Roura, X *et al.* 2001. *Leishmania infantum*-specific IgG, IgG1 and IgG2 antibody responses in healthy and ill dogs from endemic areas. Evolution in the course of infection and after treatment. **Vet Parasitol.** 96(4):265-276.
  21. Vargas, J. H. 2005. Inmunodiagnóstico de la leishmaniosis zoonótica en caninos infectados con *Leishmania (Leishmania) chagasi*. Tesis para optar al título de Magister en Microbiología. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. 100p.
  22. Vouldoukis, I; Drapier, J.C; Nüssler, A.K *et al.* 1996. Canine visceral leishmaniasis: successful chemotherapy induces macrophage antileishmanial activity via the L-arginine nitric oxide pathway. **Antimicrob Agents Chemother.** 40: 253–256.

**REDVET: 2009 Vol. 10, Nº 11**

Recibido 18.04.09 - Ref. prov. MAY050901B – Revisado 30.07.09 - Aceptado 08.08.09  
Ref. def. 110904\_RED VET - Publicado 15.11.09

Este artículo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n111109.html> concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n111109/110904.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con REDVET® - <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> - <http://revista.veterinaria.org>