



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# Coinfección *Leishmania*/VIH en España

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2022

**Autor: Diana Boix Ruíz**

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto.

# ÍNDICE

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
ABREVIATURAS.....	6
1. INTRODUCCIÓN .....	7
1.1. Epidemiología.....	7
1.1.1. Epidemiología de la leishmaniasis/VIH.....	8
1.2. El parásito.....	9
1.3. Vectores. ....	10
1.4. Ciclo biológico .....	11
1.5. Reservorios .....	12
1.6. Clínica.....	13
1.6.1. Leishmaniosis cutánea.....	14
1.6.2. Leishmaniosis mucocutánea .....	15
1.6.3. Leishmaniosis visceral.....	15
1.6.4. Clínica coinfección Leishmaniosis y VIH .....	16
1.7. Patogenia .....	16
1.7.1. Patogenia en inmunocomprometidos .....	17
1.8. Diagnóstico.....	18
1.8.1. Diagnóstico de coinfección VIH- <i>Leishmania</i> .....	19
1.9. Tratamiento .....	19
1.9.1. Tratamiento de coinfección VIH- <i>Leishmania</i> .....	19
1.10. Prevención y control .....	20
1.11. Leishmaniosis en España.....	21
2. OBJETIVOS.....	22
2.1. Objetivo general.....	22
2.2. Objetivos específicos.....	22

3. MÉTODOS.....	23
3.1. Diseño .....	23
3.2. Estrategia de búsqueda.....	23
3.3. Criterios de inclusión. ....	23
3.4. Consideraciones éticas.....	24
4. RESULTADOS.....	25
4.1. Resultados de la búsqueda .....	25
4.2. Leishmania/VIH en España. ....	26
4.2.1. Primera década de coinfección (1900-1997) .....	27
4.2.2. Segundo período de coinfección (2000-2022) .....	30
5. DISCUSIÓN .....	33
6. CONCLUSIONES .....	35
7. REFERENCIAS.....	36



## RESUMEN

**Introducción:** El término leishmaniosis hace referencia a un conjunto de enfermedades de transmisión vectorial producidas por un protozoo intracelular obligado que son transmitidas al ser humano por la picadura de las hembras de la familia *Phlebotominae*. La coinfección de *Leishmania* y VIH fue un gran problema en la década de los noventa en España.

**Objetivo:** El objetivo principal de este trabajo de fin de grado fue realizar una revisión sistemática sobre la coinfección de la leishmaniosis y el VIH en España desde el 1980 hasta la actualidad.

**Métodos:** Se trata de una revisión sistemática y se realizó a través de las bases de datos MEDLINE, Embase y Scopus.

**Resultados y discusión:** Tras el análisis de la biografía, se ha visto que la coinfección leishmania/VIH ha sido importante en España ya que es el país entre Portugal, Francia e Italia con más casos notificados de coinfección.

Existen dos períodos claramente diferenciados en la coinfección *Leishmania*/VIH en España; la primera década sobre el 1980, fue el periodo de mayor incidencia de casos debido a la pandemia del VIH y la segunda década a partir del 1990, donde apareció la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) que disminuyó el número de casos y la mortalidad de los coinfectados.

**Conclusiones:** La coinfección *Leishmania*/VIH es un grave problema para la salud humana ya que provoca un aumento del progreso de ambas enfermedades. Aunque a partir del descubrimiento de la terapia antirretroviral (TARGA) el número de casos ha disminuido junto con la mortalidad, se necesitan nuevos métodos de diagnóstico y tratamientos eficaces para tratar dicha coinfección, ya que los disponibles son insuficientes.

**Palabras clave:** Leishmaniosis; VIH; coinfección; España.

## ABSTRACT

**Introduction:** The term leishmaniasis refers to a set of vector-borne diseases produced by an obligate intracellular protozoan that are transmitted to humans by the bite of females of the Phlebotominae family. The co-infection of Leishmania and HIV was a big problem in the nineties in Spain.

**Objective:** The main objective of this final degree project was to carry out a systematic review on the coinfection of leishmaniasis and HIV in Spain from 1980 to the present.

**Methods:** This is a systematic review and was conducted through the databases MEDLINE, Embase and Scopus.

**Results and discussion:** After the analysis of the bibliography, it has been seen that leishmania/HIV coinfection has been important in Spain since it is the country between Portugal, France and Italy with the most reported cases of coinfection.

There are two clearly differentiated periods in Leishmania/HIV coinfection in Spain; the first decade around 1980 was the period of highest incidence of cases due to the HIV pandemic and the second decade from 1990, where highly active antiretroviral therapy (HAART) appeared, which decreased the number of cases and mortality of those coinfecting.

**Conclusions:** Leishmania/HIV coinfection is a serious problem for human health as it causes an increase in the progress of both diseases. Although since the discovery of antiretroviral therapy (HAART) the number of cases has decreased along with mortality, new diagnostic methods and effective treatments are needed to treat such co-infection, as those available are insufficient.

**Keywords:** Leishmaniasis; HIV; co-infection; Spain.

## ABREVIATURAS

**CDC:** Centro de control y prevención de enfermedades.

**CMBD:** Conjunto mínimo básico de datos.

**HAART:** Combinación de terapias antirretrovirales activas.

**IVDA:** Adicto a drogas por vía intravenosa.

**LC:** Leishmaniosis cutánea.

**LV:** Leishmaniosis visceral.

**LMC:** Leishmaniosis mucocutánea.

**NTDs:** Enfermedades tropicales desatendidas.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud.

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.

**TARGA:** Terapia antirretroviral de gran actividad.

**SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.

**WB:** Electrotransferencia.

# 1. INTRODUCCIÓN.

La leishmaniosis engloba a un grupo de enfermedades parasitarias de transmisión vectorial, caracterizadas por su diversidad y complejidad, que afectan tanto al ser humano como a otros vertebrados. Están causadas por diferentes especies de protozoos flagelados del género *Leishmania*, que son transmitidos por picaduras de las hembras hematófagas de alrededor de 93 especies de flebotomos; género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo (Asia, África y Europa), y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo (América)<sup>1</sup>.

Los principales de presentaciones clínicas que podemos encontrar en el ser humano se pueden agrupar en: Leishmaniosis visceral, Leishmaniosis cutánea y Leishmaniosis mucocutánea<sup>1</sup>.

## 1.1. Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a las leishmaniosis humanas en la categoría de enfermedades emergentes y sin control<sup>2</sup>, marcada dentro del grupo de enfermedades tropicales olvidadas (NTDs: neglected tropical diseases)<sup>3</sup>.

A nivel mundial, la leishmaniosis se encuentra entre las diez enfermedades tropicales desatendidas con más de 12 millones de personas infectadas, con 0,9 a 1,6 millones de nuevos casos al año, causa entre 20.000 y 30.000 muertes y 350 millones de personas a riesgo de infectarse<sup>4</sup>.

Según la OMS, a fecha de 2020, el número de países endémicos para leishmaniosis es de 98. Esto incluye 71 países que son endémicos tanto para la LV como para la CL, 8 países que son endémicos solo para la LV y 19 países que son endémicos para la CL solamente (ver figura 1)<sup>5</sup>.

Alrededor del 87 % de los casos de LV globales se informaron en ocho países: Brasil, Eritrea, Etiopía, India, Kenia, Somalia, Sudán del Sur y Sudán. En 2020, 7 países informaron más de 5000 casos de LC: Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, Irak, Pakistán y la República Árabe Siria, que en conjunto representan el 80 % de la incidencia global de LC notificada<sup>5</sup>.

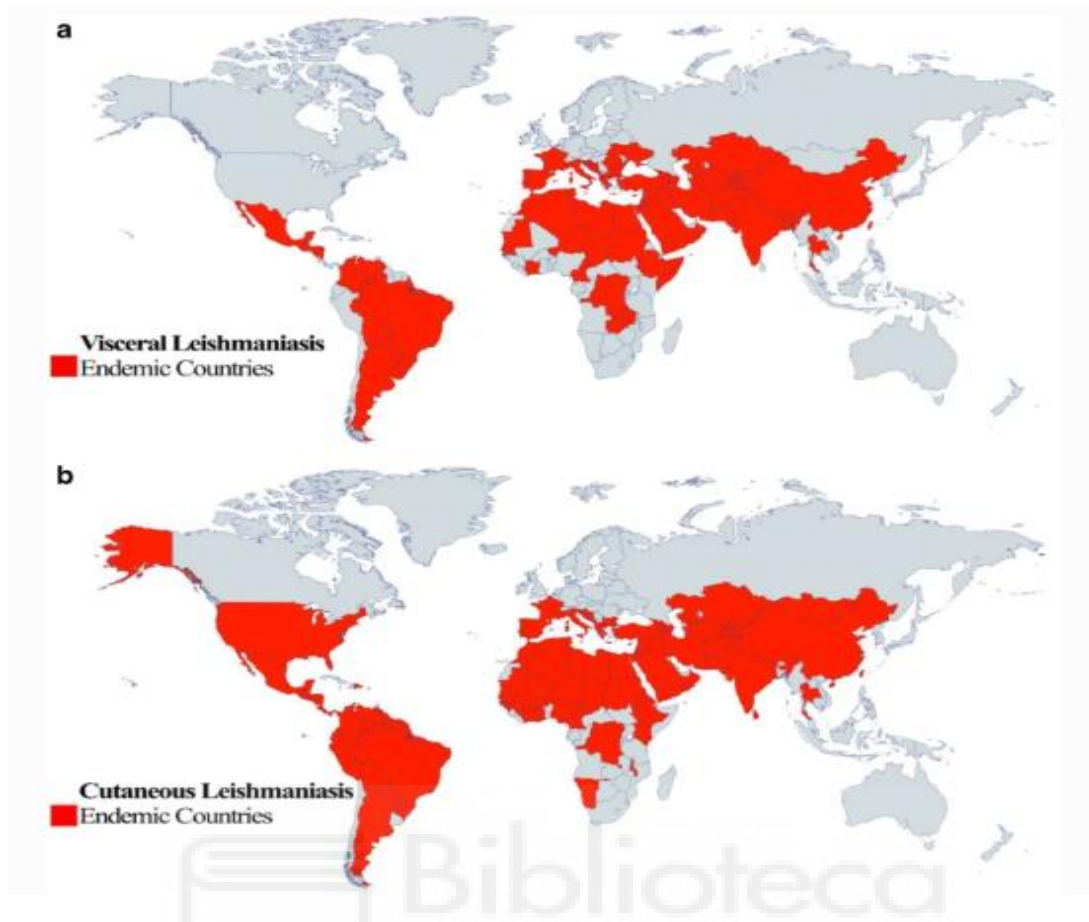


Figura 1. Distribución de *Leishmania* en el mundo<sup>6</sup>.

### 1.1.1. Epidemiología de la Leishmaniasis/VIH

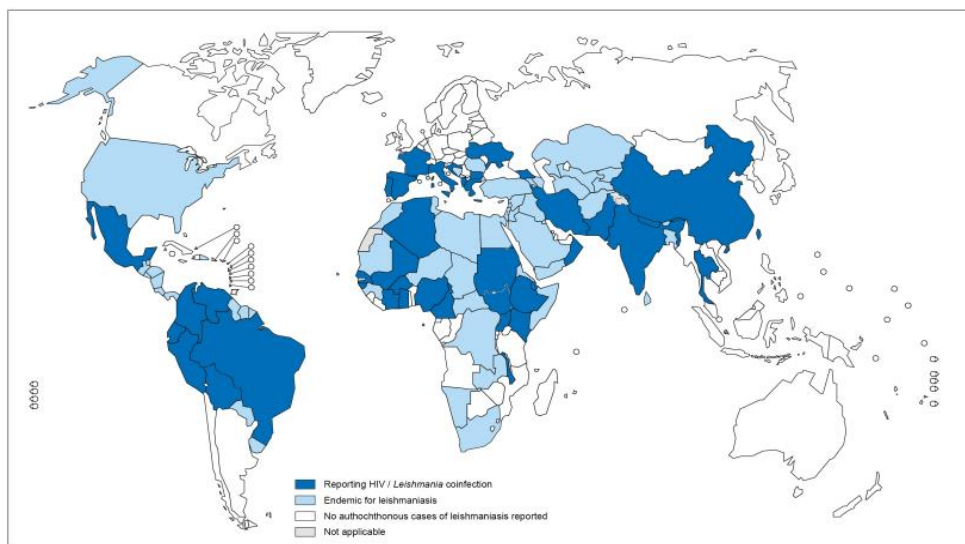
La coinfección de *Leishmania* y VIH ha supuesto un gran riesgo para la humanidad ya que provocan un aumento en la progresión del VIH, así como una menor esperanza de vida y el aumento de la prevalencia de la *Leishmania* en las zonas donde tiene lugar. Esto se debe a que las dos enfermedades producen una disminución de la respuesta del sistema inmunitario provocando múltiples consecuencias y daños. En concreto la *Leishmania* visceral es la forma más común y perjudicial que se presenta en la coinfección Leishmania/VIH<sup>7</sup>.

Desde el 1980 se han detectado casos de coinfección *Leishmania*/VIH en al menos 35 países de todo el mundo, sobre todo en el suroeste de Europa (Portugal, España, Francia e Italia) (ver figura 2). El número de casos ha ido aumentando ya que la transmisión suele ser predominante en ambientes rurales y se ha observado un gran aumento de población en estas áreas suburbanas y en los países endémicos de *Leishmania*<sup>8</sup>. Además, en España se ha expuesto que la leishmaniosis es la tercera infección oportunista en pacientes con VIH.



Por lo que tener sida aumenta la probabilidad de 100 a 100 veces de padecer leishmaniosis visceral<sup>9</sup>.

Según la OMS<sup>1</sup> en 2021 se notificó dicha coinfección en 45 países.



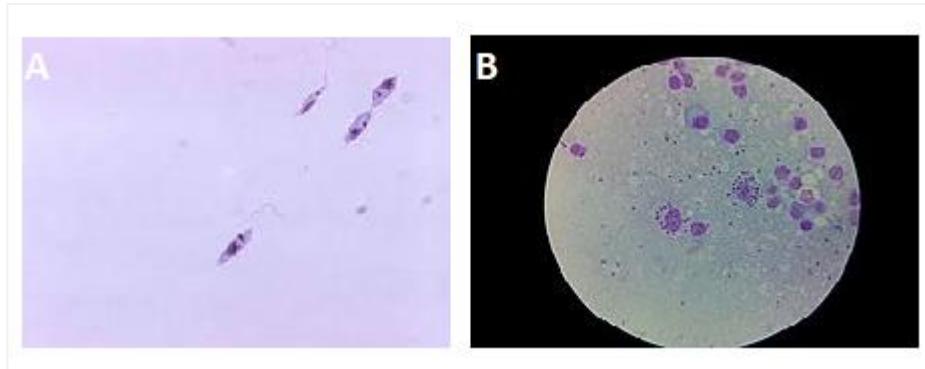
**Figura 2.** Mapa de distribución de coinfección Leishmania/VIH<sup>10</sup>.

En cuanto a América Latina la mayor incidencia es en Brasil que ha aumentado de 0,8 casos de 10.000 en 1986 a 12,3 en 2019. En África se espera que siga aumentando los casos debido a las guerras, las migraciones y los desplazamientos, en Etiopía el 35% de todos los casos de leishmaniosis se asociaron con la infección del VIH, mientras que en Sudán el porcentaje es de un 8%. En cuanto a Asia los casos se concentran en India, Bangladesh y Nepal debido a la resistencia que presentan al antimonial para el VIH<sup>11</sup>.

## 1.2. El parásito

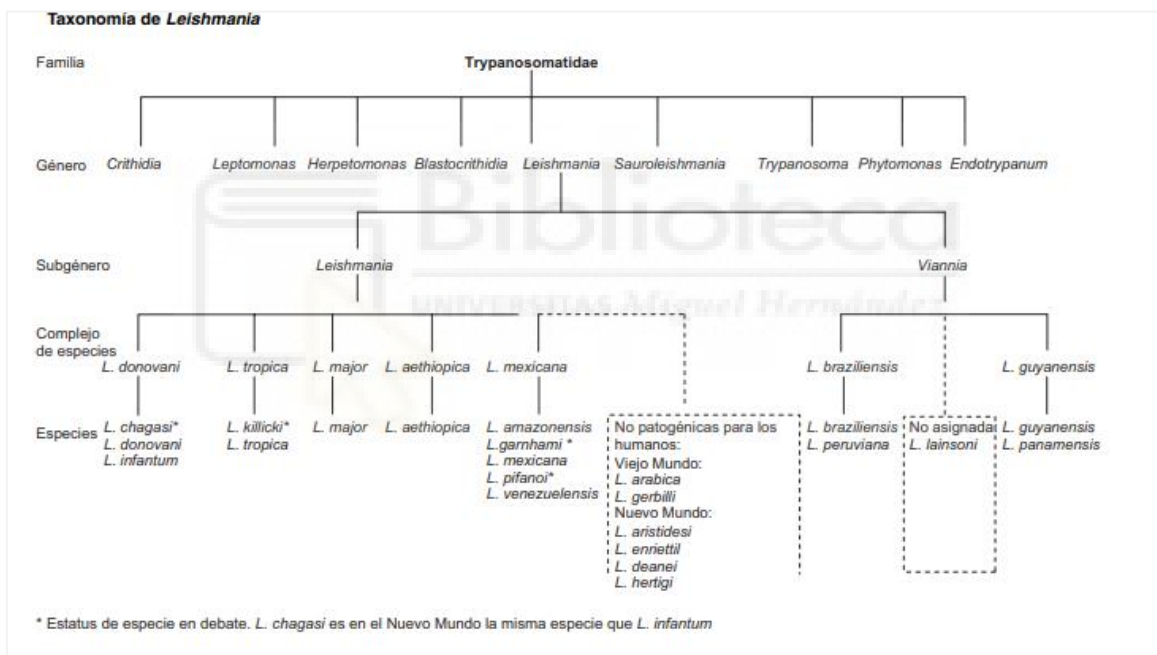
El género *Leishmania* está compuesto por protozoos flagelados pertenecientes a la familia Trypanosomatidae, orden Trypanosomatida, clase de filo Kinetoplastida (Figura 3).

*Leishmania* tiene dos morfologías diferentes en su ciclo vital, forma promastigote, extracelular en el tracto intestinal de los flebótomos y forma amastigotes, intracelular en el hospedador vertebrado<sup>12</sup>.



**Figura 3. A)** Imagen de la morfología promastigote de *Leishmania spp.*<sup>13</sup>; y **B)** Imagen de la morfología amastigote de *Leishmania spp.*<sup>14</sup>.

Hay al menos unas 20 especies de *Leishmania* que pueden afectar al ser humano tanto en el viejo mundo como en el nuevo mundo (Figura 4). La morfología de las diferentes especies es similar<sup>2</sup>.

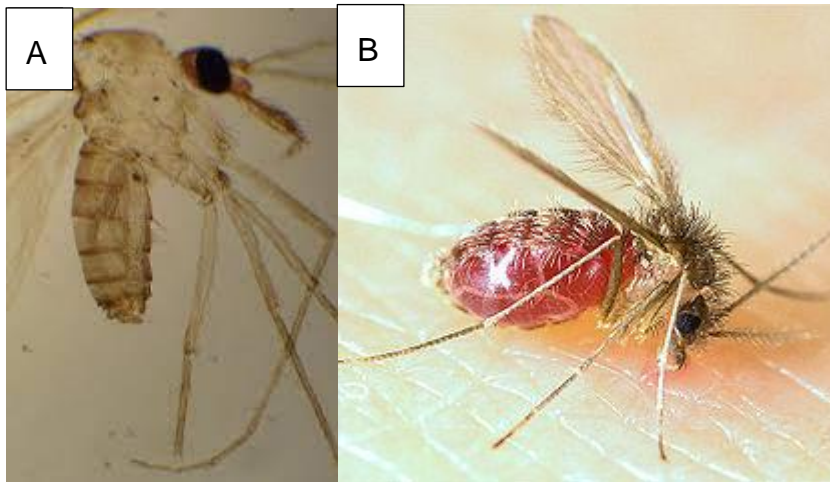


**Figura 4.** Taxonomía del género *Leishmania spp.*<sup>2</sup>.

### 1.3. Vectores

Esta enfermedad es transmitida por insectos dípteros pertenecientes a la familia Psychodidae; subfamilia Phlebotominae. En concreto, la transmisión es llevada a cabo por la hembra de flebotomos de los géneros *Phlebotomus* en el Viejo Mundo (Figura 5. A) y *Lutzomyia* en el Nuevo mundo (Figura 5.B)<sup>15</sup>. La transmisión va a estar condicionada por la estacionalidad de la especie vectora,

mientras que la duración del periodo de actividad y la densidad de los flebotómos están condicionados por el clima que afecta a su ciclo<sup>16</sup>.



**Figura 5. A)** Hembra de *Phlebotomus*<sup>17</sup>; y **B)** Hembra de *Lutzomyia*<sup>18</sup>.

#### 1.4. Ciclo biológico

El ciclo biológico de *Leishmania* comienza cuando se produce la picadura del flebótomo infectado al hospedador vertebrado. El flebótomo inocula los promastigotes metacíclicos y estos son captados por los macrófagos en la dermis del hospedador vertebrado. Dentro del fagolisosoma, el parásito se transforma en amastigote y comienza a multiplicarse hasta que el macrófago estalla y los amastigotes libres se diseminan a través de la piel o de la circulación cutánea para alcanzar las mucosas o son arrastrados por el torrente sanguíneo y linfático<sup>12</sup>.

El paso del parásito al vector (el flebótomo) se lleva a cabo cuando las hembras de los flebotómos necesitan ingerir sangre para madurar la puesta de huevos. Dentro del vector los amastigotes se transformarán en promastigotes que se multiplicarán en el interior de la matriz peritrófica del intestino, después se diferenciarán a promastigotes metacíclicos y migrarán a la probóscide del vector, quedando a la espera a transmitirse con una nueva picadura al hospedador vertebrado<sup>12</sup>.

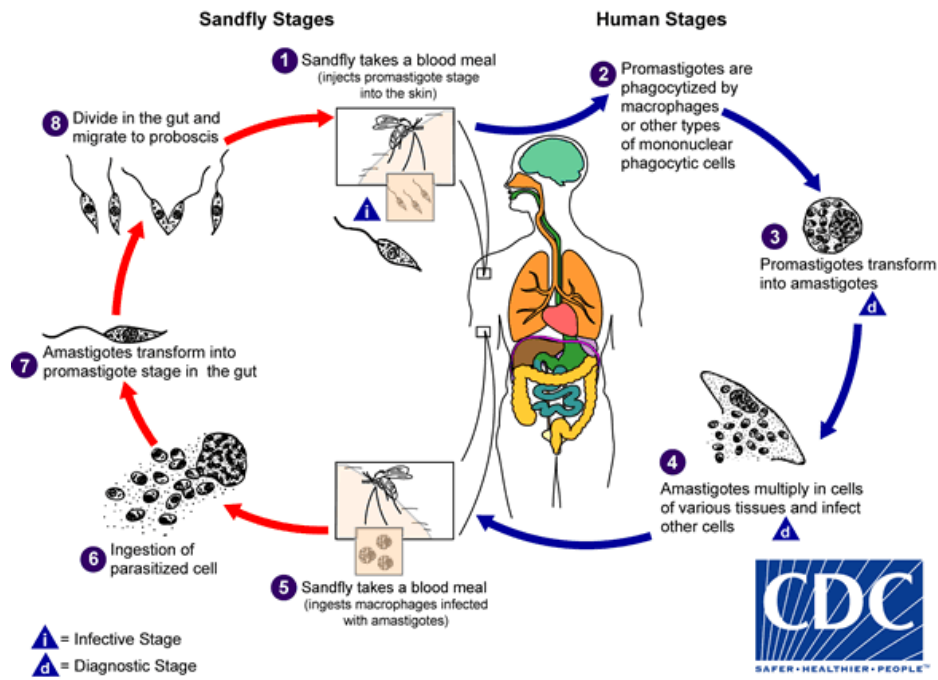


Figura 6. Ciclo de vida de la leishmaniasis<sup>13</sup>.

### 1.5. Reservorios

La especie *Leishmania spp.* dependiendo de la especie de reservorios implicados pueden ser denominadas como: zoonóticas o antroponóticas.

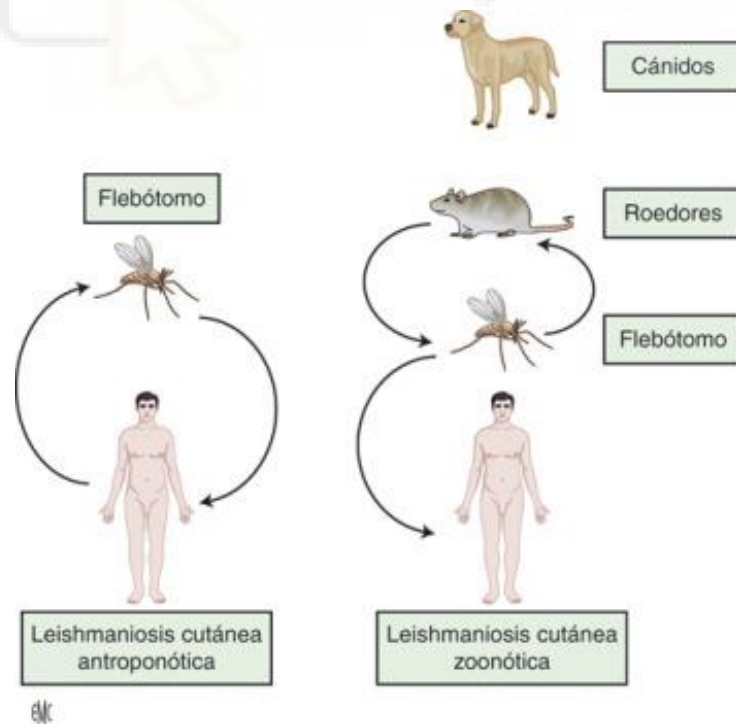
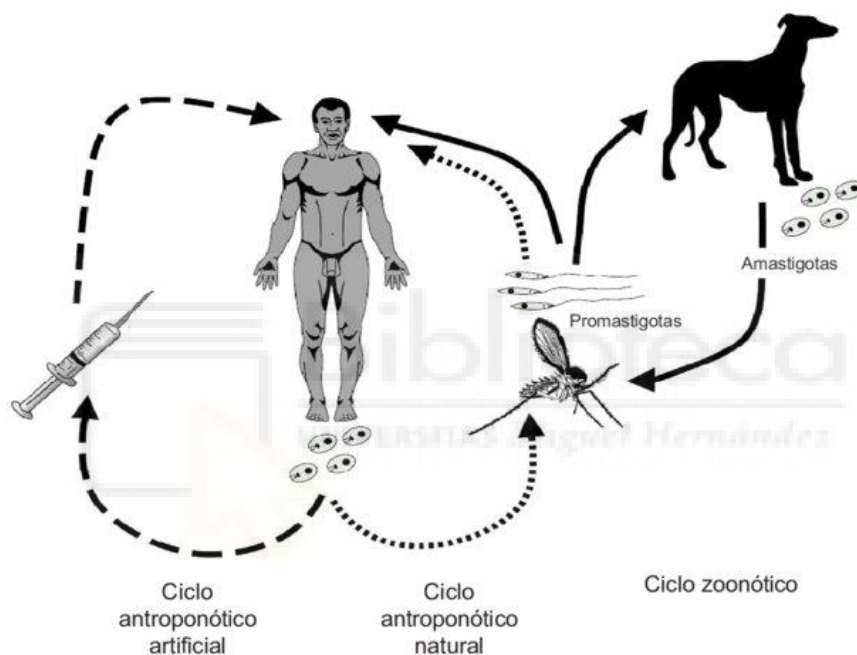


Figura 7. Reservorios leishmaniasis antroponótica (izda) y zoonótica (dcha)<sup>19</sup>.

La transmisión antroponótica se lleva a cabo mediante flebótomos que transmiten parásitos entre huéspedes humanos sin la presencia de un reservorio animal<sup>7</sup>. Aunque la mayoría de leishmaniosis son zoonosis, donde distintas especies de mamíferos actúan como reservorio del parásito<sup>19</sup>. Los reservorios de la enfermedad suelen ser animales salvajes o peridomésticos, como roedores o de raza canina (Figura 7)<sup>19</sup>.

Además, existe un ciclo antroponótico artificial (ver Figura 8), que se da directamente humano-humano, sin vector. La transmisión también puede darse, por ejemplo, compartiendo jeringas entre usuarios de personas infectadas <sup>20</sup>.



**Figura 8.** Ciclo biológico antroponótico artificial<sup>20</sup>.

En cuanto a la coinfección de VIH y leishmaniosis (sobre todo LV) tiene distintas formas de transmisión, las personas infectadas por VIH suelen aumentar el número de reservorios humanos en áreas donde la transmisión de la leishmaniosis ya es antroponótica o ayudan a crear nuevos focos de leishmaniosis antroponótica donde antes era zoonótica<sup>7</sup>.

### 1.6. Clínica

Al menos 20 especies de *Leishmania* son responsables de las distintas formas clínicas con las que se presenta la enfermedad: cutánea, mucocutánea y

visceral<sup>12</sup>. Estas dependen tanto de la especie causante de la infección como del estado inmunológico del individuo infectado<sup>21</sup>.

<b>Leishmania found in humans</b>				
Subgenus	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Viannia)</i>	<i>L. (Viannia)</i>
Old World	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. killicki</i> <sup>a</sup> <i>L. aethiopica</i> <i>L. infantum</i>		
New World	<i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. pifanoi</i> <sup>b</sup> <i>L. venezuelensis</i> <i>L. garnhami</i> <sup>b</sup> <i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. lindenbergi</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. colombiensis</i> <sup>b</sup>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>
Principal tropism	Viscerotropic	Dermotropic	Dermotropic	Mucotropic

<sup>a</sup> Species status is under discussion  
<sup>b</sup> Taxonomic position is under discussion

**Tabla 1.** Especies que transmiten Leishmaniasis en el nuevo y viejo mundo por el comité de control de leishmaniasis de la OMS<sup>2</sup>.

### 1.6.1. Leishmaniosis cutánea

La leishmaniosis cutánea es la forma clínica más común y está causada por varias especies como *L. major*, *L. tropica* o *L. infantum* en el Viejo Mundo o *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis*, *L. braziliensis* en el Nuevo Mundo<sup>19</sup>. Las manifestaciones clínicas que se producen son lesiones en la piel por la zona de la picadura, las células infectadas quedan aisladas por un cúmulo de linfocitos y células plasmáticas formando granulomas en la piel<sup>12</sup>.



**Figura 9:** Lesiones leishmaniosis cutánea<sup>22</sup>.

En el 5% de los casos la LC puede evolucionar originándose lesiones recidivantes dando lugar a leishmaniosis cutánea recidivante causada por *L.*

*tropica*, aparecen microlesiones confluentes en la periferia de una cicatriz que tienden a ulcerarse dejando una nueva cicatriz adyacentes a la primitiva. También puede aparecer la leishmaniosis cutánea difusa producida por *L. amazonensis* que se lleva a cabo cuando el parásito se extiende por la inexistencia de una barrera linfocítica<sup>12,21</sup>.

### 1.6.2. Leishmaniosis mucocutánea

En cuanto a la leishmaniosis mucocutánea, puede aparecer meses o años después de haber sufrido un episodio de leishmaniosis cutánea por *L. braziliensis* u otras especies del subgénero *Viannia*, ya que se produce por la metástasis de los parásitos que puede derivar de las lesiones cutáneas. En las personas afectadas se produce erosión y ulceración del tejido blando y el cartílago en la zona nasal, en la laringe, faringe y labio superior<sup>12,21</sup>.



**Figura 10.** Lesiones de leishmaniosis mucocutánea<sup>23</sup>

En casos extremos se produce la muerte por el desarrollo de las sobreinfecciones<sup>21</sup>.

### 1.6.3. Leishmaniosis visceral

Por otro lado, la leishmaniosis visceral o leishmaniosis Kala-Azar es la forma más grave y mortal en ausencia de tratamiento<sup>21</sup>. Es causada por *L. infantum* y *L. donovani* y es aquella que daña el sistema inmune de tipo celular como consecuencia de la visceralización del parásito. Los órganos afectados suelen ser bazo, hígado, médula ósea y tejido linfático, en ellos se produce hipertrofia e hiperplasia como también necrosis de los tejidos, congestión de los vasos sanguíneos y alteraciones en el funcionamiento normal<sup>12</sup>.

Debido a la leucocitopenia que presentan los pacientes con LV, se genera una grave inmunodepresión que hace más susceptible a estos de padecer otras enfermedades infecciosas. Y En algunos casos tras la cura de LV, hay pacientes que desarrollan leishmaniosis dérmica post Kala-Azar, en esta se forman lesiones nodulares, pápulas o máculas hipopigmentadas por toda la superficie de la piel<sup>21</sup>.



**Figura 11.** Niña con leishmaniosis visceral con aumento de tamaño en el hígado y bazo<sup>24</sup>.

#### **1.6.4. Clínica coinfección Leishmaniosis y VIH**

En la mayoría de casos de coinfección la clínica de leishmaniosis es de tipo visceral. Ambas infecciones afectan al sistema inmune y se potencia todo tipo de daño a este, entre otros la susceptibilidad de padecer infecciones oportunistas y las alteraciones en la progresión de ambas enfermedades<sup>25</sup>.

Las características clínicas en estos casos suelen ser similares a las de la enfermedad de la LV. Los síntomas gastrointestinales suelen estar presentes en la coinfección, como también puede aparecer síntomas como: fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso<sup>7</sup>.

Puede presentarse con la diseminación parasitaria en localizaciones atípicas, con defecto en la inmunidad mediada por células, la mala respuesta a la terapia estándar y, además, recaídas a lo largo del tratamiento. También se observa en muchas áreas endémicas falta de anticuerpos anti-*Leishmania*<sup>7</sup>.

#### **1.7. Patogenia**

La inmunología de *Leishmania* se basa en un equilibrio entre las respuestas inflamatorias y reguladoras. Las células responsables de controlar la replicación del parásito son las células T proinflamatorias y células T helper 1 (Th1) CD4+, mientras que las células T reguladoras 1 median una respuesta



inmunosupresora y reguladora necesaria para amortiguar la inflamación excesiva<sup>26</sup>.

Después de la exposición al parásito del huésped, los macrófagos de este deberían eliminar al parásito mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno. Pero esto no suele ocurrir siempre y la consecuencia es que los parásitos persisten en el hospedador<sup>26</sup>.

Los linfocitos T producen IFN- $\gamma$  que ayuda a la activación de los macrófagos frente al agotamiento de los linfocitos T, por lo que se reduce la proliferación de linfocitos T, la producción de IFN- $\gamma$  y permite la expansión del parásito dentro de los macrófagos. Por otro lado, una población de células B reguladoras aumenta la producción de IL-10 y regula la respuesta de los linfocitos T produciendo menos  $\gamma$ , en consecuencia, permitiendo el crecimiento del parásito y estableciéndose la enfermedad<sup>26</sup>.

#### **1.7.1. Patogenia en inmunocomprometidos**

Los pacientes inmunocomprometidos (en concreto VIH positivos) se consideran en riesgo de LV. Estos cursan con signos atípicos y mala respuesta al tratamiento debido al deterioro de la actividad de las células T auxiliares y reguladoras<sup>27</sup>.

Mediante numerosos estudios se ha llegado a la conclusión que la presencia de forma concomitante de la *Leishmania* y el VIH en la misma célula huésped (el macrófago) puede potenciarlos efectos recíprocos que influyen en la expresión y multiplicación de uno o los dos patógenos. La infección parasitaria (leishmaniosis) induce una activación inmune crónica que hace aumentar la carga del VIH y por lo tanto acelera el SIDA. Además, el aumento de citoquinas que se produce por el parásito también afecta en las células T CD4<sup>28</sup>.

Esta coinfección no solo afecta al aumento de replicación del virus, sino también a la alta parasitemia periférica que da un crecimiento descontrolado del parásito. Esto puede llevarse a cabo debido al deterioro mediado por el VIH-1 de la función efectora de los macrófagos como la fagocitosis, quimiotaxis, producción de citoquinas y la muerte intracelular. Por lo que esto acaba en un aumento de la infección debida al virus<sup>28</sup>.

## 1.8. Diagnóstico

Existen varios métodos para el diagnóstico de las leishmaniosis en primer lugar hablaremos de los de detección directa:

Aquí se engloban en primer lugar, la visualización del parásito mediante microscopía donde los amastigotes de LV se ven por frotis o biopsia en la piel mientras que en LV, se realiza por biopsia de bazo, frotis de ganglio o médula ósea<sup>29</sup>. Por otra parte, están las técnicas de biología molecular, estas detectan la presencia de ADN del parásito mediante PCR. Esta técnica es de las más utilizadas por su especificidad y su elevada<sup>12</sup>.

En cuanto al diagnóstico indirecto de la leishmaniosis mediante técnicas inmunológicas también es útil. Este se basa en mostrar la respuesta inmune del hospedador de tipo celular en leishmaniosis cutánea y de tipo humoral en leishmaniosis mucocutánea y visceral<sup>12</sup>.

También se puede realizar la detección de antígenos circulantes mediante *Western blotting (WB)* de las fracciones proteicas de 72-75 y kDa en la orina de los enfermos coinfectados con el VIH y pacientes inmunodeprimidos<sup>12</sup>.

Para la leishmaniosis cutánea se utiliza la prueba de intradermorreacción de Montenegro o prueba de la *Leishmania* que se basa en poner en evidencia una hipersensibilidad de tipo retardada mediante la inoculación intradérmica de la solución de *Leishmania*<sup>12</sup>.

En la leishmaniosis visceral se utiliza el método de detección de antígenos, este sería útil para el diagnóstico inicial de leishmaniasis ya que detecta los amastigotes de la *Leishmania* y antígenos en la sangre periférica, además si la capa leucocitaria se cultiva con medio Novy-McNeal-Nicolle la sensibilidad puede aumentar hasta el 70%<sup>26</sup>. Entre los tipos más utilizados de antígenos estarían el xenodiagnóstico indirecto y la prueba de tira reactiva rK39 que es un método simple, rápido y no invasivo con una alta especificidad y sensibilidad<sup>29</sup>.

### 1.8.1. Diagnóstico de coinfección VIH/*Leishmania*

En cuanto al diagnóstico de leishmaniasis en coinfección con VIH, son más limitados los métodos ya que los anticuerpos anti-*Leishmania* son 50 veces más bajos en pacientes con VIH que en pacientes con el sistema inmune ileso, por lo que darán muchos resultados falsos negativos en métodos serológicos. Por lo que los métodos directos son mejor opción, ya que la carga de parásitos es mayor y se pueden detectar mediante el examen microscópico, resultado de cultivo o PCR<sup>30</sup>.

### 1.9. Tratamiento

Los fármacos más utilizados para el tratamiento de la leishmaniosis y los más utilizados serían<sup>2</sup>. :

**-Antimoniales pentavalentes:** Antimoniato de meglumina y estibogluconato de sodio. Por vía intramuscular o intravenosa (en 5 0 10 min) y en lesiones cutáneas administrar directamente sobre las lesiones.

**-Desoxicolato de amfotericina B:** Tratamiento siempre en hospital para que el paciente pueda ser sometido a una monitorización continua.

**-Formulaciones lipídicas de amfotericina:** Se administra mediante infusión intravenosa durante dos horas.

**-Paromomicina:** Administración mediante vía intramuscular, aunque también existe formulación tópica para leishmaniosis cutánea.

**-Isetionato de pentamidina:** Administración intramuscular o intravenosa (preferiblemente) aunque posee efectos adversos graves por lo que su utilidad es limitada.

**-Miltefosina:** Se administra de forma oral y se debe tomar después de las comidas siendo potencialmente teratógico.

**-Derivados azólicos:** Ketoconazol, fluconazol, itraconazol. Con eficacia variable en Leishmaniosis.

#### 1. 9.1. Tratamiento de coinfectados VIH-*Leishmania*.

Para el manejo de la coinfección de leishmaniosis y VIH no existe un tratamiento farmacológico eficaz, por lo que hay una creciente necesidad de

seguir estudiando tratamientos<sup>20</sup>. Debido a esto, se suele usar el mismo tratamiento que se utiliza para tratar solo la leishmaniosis con algunas pequeñas diferencias<sup>28</sup>.

Para abordar dicha coinfección, una de las posibilidades es utilizar un tratamiento antimonial durante 4 semanas. Los antimoniales utilizados suelen ser los pentavalentes como el Antimoniato de meglumina (Glucantime®) o el Estibogluconato de sodio (Pentostam®) 20 mg/kg/día<sup>7</sup>. Dichos antimoniales no suelen ser primera línea de tratamiento debido a que producen alta toxicidad y mortalidad durante su uso. También aparecen las fórmulas lipídicas de AMB y la Miltefosina, aunque esta última no hay casos de coinfectados que demuestren su utilidad<sup>31</sup>.

Por otra parte, existen los antirretrovirales como los TARGA (Indinavir y Saquinavir) que tienen actividad invitro contra *L. infantum* y *L. major*, aunque el tratamiento más eficaz que hay hasta el momento es el HAART. Desde el 1996 que fue introducido se han reducido numerosos casos de infección y las recaídas por lo que es el tratamiento de elección<sup>7,28</sup>.

### **1.10. Prevención y control**

Según la OMS<sup>1</sup>, el diagnóstico temprano y la atención eficaz de los casos, la lucha antivectorial, la vigilancia eficaz de la enfermedad y el control de los reservorios animales son características que podrían prevenir y controlar la leishmaniasis, reduciendo la capacidad de transmisión y controlando la propagación junto con la carga de la enfermedad.

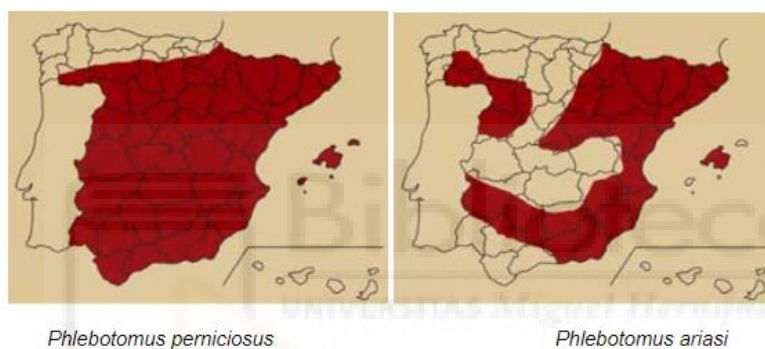
Es difícil determinar opciones de prevención y control útiles para la coinfección de ambas enfermedades ya que son necesarias varias combinaciones estratégicas y puede acabar en recaídas y resistencias.

En cuanto al control del tratamiento, no existe ningún tipo de profilaxis primaria para los pacientes con leishmaniosis y VIH, se utiliza como profilaxis secundaria la administración mensual de 20 mg/kg de antimoniato de meglumina o estibogluconato de sodio por vía intravenosa o intramuscular<sup>32</sup>. Después hay otras opciones como pentamidina cada tres o cuatro semanas, AMB liposomal cada dos semanas o alopurinol/itraconazol. La profilaxis secundaria se suele retirar cuando el recuento de CD4+ es de 200 células/mm<sup>3</sup> para evitar recaídas<sup>7</sup>.

### 1.11. Leishmaniosis en España

En España la leishmaniosis es una enfermedad parasitaria endémica en la mayor parte de la Península Ibérica y Baleares. El parásito más habitual causante de la enfermedad es *L. infantum*, tanto en las formas viscerales como cutáneas y el principal reservorio es el perro *Canis familiaris* como reservorio doméstico<sup>33</sup>.

Los principales vectores de este parásito son *P. perniciosus* y *P. ariasi* aunque *Phlebotomus sergenti* (principal vector de *Leishmania tropica*) también está representado en España<sup>12</sup>. *P. perniciosus* se encuentra en las zonas áridas de la península y el archipiélago balear y canario mientras que *P. ariasi* se encuentra en ambientes más frescos y húmedos como Cataluña<sup>33</sup>.



**Figura 12.** Distribución geográfica de *Phlebotomus perniciosus* y *Phlebotomus ariasi*<sup>34</sup>.

Las infecciones cutáneas primarias (leishmaniosis cutánea) se resuelven muchas veces sin necesidad de tratamiento, aunque la enfermedad puede diseminarse causando lesiones secundarias en la piel (leishmaniosis difusa cutánea), mucosa (leishmaniosis mucocutánea) y en bazo, hígado y médula ósea (leishmaniosis visceral)<sup>33</sup>.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo general.

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión sistemática acerca de la información científica existente sobre la leishmaniosis y su coinfección con el VIH en España.

### 2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Identificar la situación de coinfección *Leishmania*/VIH en España y su evolución con los años.

2.2.2. Describir la sintomatología asociada a la coinfección *Leishmania*/VIH en España.

2.2.3. Describir la situación actual de la coinfección *Leishmania*/VIH en España.



## **3. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **3.1. Diseño**

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica existente acerca de la coinfección de Leishmaniosis y VIH en España.

### **3.2. Estrategia de búsqueda**

Una vez identificado el tema de estudio a tratar para poder realizar la búsqueda de información se han seleccionado las palabras clave y se han convertido en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS). Estos permiten la indexación de los documentos y facilitan su posterior búsqueda, enfocándose en los estudios que tratan del tema específicamente a buscar. Más tarde, se han determinado los Medical Subject Heading (MeSH) correspondientes “Leishmaniasis”, “HIV” y “Spain”.

Para realizar la búsqueda, se usó como principal fuente de información científica se ha utilizado la base de datos llamada MEDLINE, a través de Pubmed. Además, también se han utilizado otras bases de datos como Scopus, Embase y páginas Web oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Ministerio de Sanidad.

Para continuar, se ha realizado una búsqueda secundaria con las referencias obtenidas de la literatura de los artículos primarios y otras revisiones sistemáticas.

### **3.3. Criterios de inclusión**

Con el objetivo de realizar una búsqueda de información adecuada para nuestro trabajo, se establecieron una serie de criterios de inclusión como:

1. Artículos científicos publicados de forma electrónica en el idioma inglés y castellano.
2. Como población de estudio se seleccionaron los estudios realizados en humanos.

Una vez aplicados los criterios de inclusión se procedió a la inclusión de artículos tras la lectura del título, resumen, para posteriormente pasar a texto

completo. Quedaron excluidos en esta fase los artículos que no trataran el tema de estudio de acuerdo con los objetivos fijados.

### **3.4. Consideraciones éticas**

Este TFG ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable de la UMH con el código de aprobación TFG.GFA.LAS.DBR.220928.

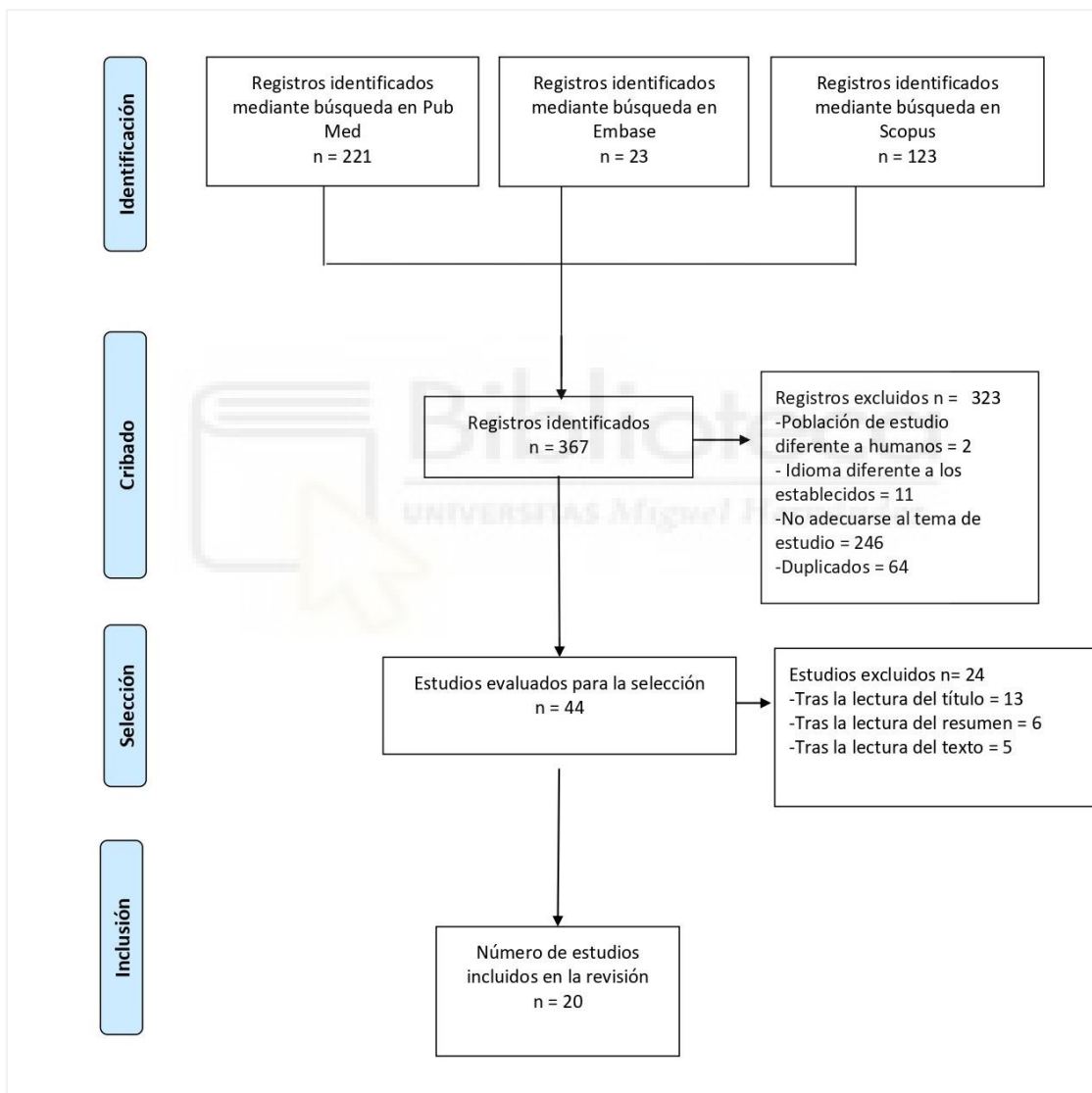




## 4. RESULTADOS

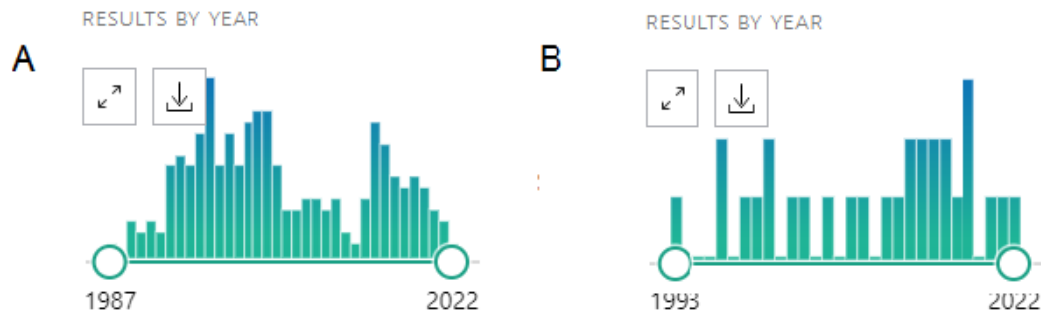
### 4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Después de realizar la búsqueda con nuestros descriptores, se encontraron 221 resultados en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, 23 en Embase y 123 en Scopus. Luego, una vez introducido los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 28 en PubMed, 22 en Embase y 98 en Scopus, de los cuales se obtuvo un total de 20 artículos.



**Figura 13.** Resultados de la búsqueda.

Se puede observar la diferencia en los artículos publicados antes y después de los filtros (Figura 14).



**Figura 14.** Antes de los filtros (A), después de los filtros (B).

## 4.2. Leishmania/VIH en España

El desarrollo de la pandemia del VIH/SIDA durante los últimos 20 años ha modificado la visión de la leishmaniosis tanto en el campo clínico como en el campo epidemiológico<sup>35</sup>.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud estableció un programa de vigilancia activa para evaluar el impacto global de la coinfección VIH-*Leishmania* y los datos epidemiológicos revelaron que la incidencia de LV había aumentado progresivamente en el sur de Europa. Esto se relacionó con los casos asociados a la infección por VIH, que se convirtieron en el principal factor de riesgo de LV<sup>36</sup>.

En España se pueden diferenciar claramente dos etapas:

1. Primera etapa que abarca desde los años 1990, hasta la instauración de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el año 1997.
2. Segunda etapa: desde los años 2000 hasta la actualidad.

Así, Los pacientes que reciben este tratamiento tienen mejor tasa de supervivencia que los que no lo reciben, ya que una vez restaurada la respuesta inmune el paciente muestra mejores posibilidades de controlar la infección inicial por *Leishmania*<sup>35</sup>.

### 4.2.1. Primera década de coinfección (1900-1997)

En este periodo se han utilizado un total de 13 artículos para la revisión, de los cuales se ha obtenido las características del primero periodo de coinfección en España. Clasificados a continuación:

Artículos (Autor)	Año de publicación	Tipo	Población
Medrano et al. <sup>37</sup>	1992	Características clínicas de la leishmaniasis visceral en pacientes infectados por el VIH	España (Valencia y Murcia)
López-Vélez et al. <sup>38</sup>	1990	Estudio de caso retrospectivo en un hospital público para determinar las características clínicas en la coinfección	España (Madrid)
Ribera <sup>39</sup>	1995	Características clínicas de LV en pacientes con infección por VIH	España
Laguna et al. <sup>40</sup>	1997	Episodios de leishmaniasis visceral en pacientes infectados por el virus del VIH	España
Delgado et al. <sup>41</sup>	1997	Estudio de las características clínicas de la leishmaniasis visceral asociada al VIH	España
Reus et al. <sup>42</sup>	1999	Estudio retrospectivo de las características de la LV en pacientes con y sin VIH	España
Pasquau et al. <sup>43</sup>	2000	Revisión de historias clínicas en 16 hospitales para el estudio de las características clínicas, las recaídas y letalidad de la LV en pacientes infectados por VIH.	España (Valencia y Murcia)
Pintado et al. <sup>25</sup>	2001	Revisión de las características de leishmaniasis en pacientes infectados por VIH	España
Pintado V, López R <sup>36</sup> .	2001	Epidemiología y presentación clínica de la LV relacionada con el SIDA	España
Alvar et al. <sup>44</sup>	1997	Impacto y prevalencia de casos de coinfección Leishmania/VIH	España
Cruz I et al. <sup>35</sup>	2006	Desarrollo de la pandemia VIH/SIDA	España
Soriano V et al. <sup>45</sup>	2018	Datos de la epidemia del VIH y el impacto con el VIH.	España
Alvar J et al. <sup>28</sup>	2008	Número de casos y cifras de la coinfección	España

**Tabla 2:** Artículos primer período de coinfección *Leishmania*/VIH.

A mediados de la década de 1980 se publicó el primer caso de leishmaniosis asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

(VIH) en España y a partir de aquí, se registró un aumento de los casos detectados de coinfección<sup>35</sup>

La OMS, ha estado monitoreando la situación de la coinfección Leishmania/VIH en el sur de Europa desde 1994. El mayor número de casos se detectó en España (Tabla 3)<sup>28</sup>.

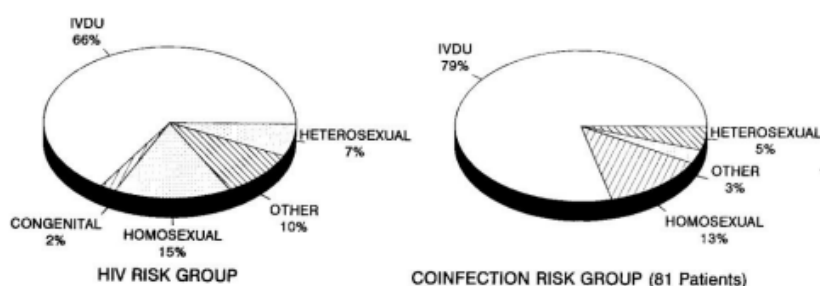
Período	Nº de coinfecciones					Referencia
	Francia	Italia	Portugal	España	Total	
Enero 1990-junio 1998	259	229	117	835	1,440	<a href="#">266</a>
Enero 1996-junio 1998	132	85	88	412	717	<a href="#">266</a>
Enero 1990-enero 2001	318	335	159	1,099	1,911	<a href="#">83</a>
Enero 2001-Diciembre 2006	29 <sup>34a</sup>	42	98	130	299	OMS, datos no publicados

<sup>a</sup> De enero de 2001 a diciembre de 2005.

**Tabla 3.** Número de casos de coinfección desde 1990<sup>28</sup>.

A partir del 1990, el número de casos comenzó a aumentar debido a que el número de drogodependientes por millón de habitantes en España era de 5 a 7 veces superior a la media de los países europeos y 1,6 veces superior a Italia.

En 1993, esto provocó una alta incidencia de casos de coinfección quedándose la distribución de casos en los drogodependientes por vía intravenosa en un 66%, mientras que los homosexuales (15%), los heterosexuales (7%), los infectados por transmisión vertical (2%) y los otros grupos (10%; hemoderivados y desconocidos) (Tabla 4). Por lo que el hábito de adicción tuvo un papel específico en la transmisión de *Leishmania*<sup>44</sup>. El prototipo de paciente con VIH y LV en España era la de un adulto varón adicto a las drogas por vía parenteral<sup>25</sup>.



HIGO. 1. Porcentaje de pacientes en grupos de riesgo para VIH y coinfección por VIH y *Leishmania* spp.

**Tabla 4.** Distribución de casos de coinfección Leshmania/VIH<sup>44</sup>.

Los síntomas clásicos de la coinfección eran fiebre, pancitopenia y hepatoesplenomegalia, se encontraban en el 75% de todos los pacientes. El tiempo medio de supervivencia estaba comprendido entre 4 y 12 meses y la probabilidad de supervivencia a los 12 meses después primer episodio era del 60% aproximadamente<sup>44</sup>.

A continuación, en la tabla 5 se pueden ver las características de la prevalencia de la coinfección durante este periodo en España.

Autor	Año de publicación	Nº de pacientes	Prev. (%)	Sexo Masculino	Edad	IVDA (%)	AIDS (%)	CD4 linfocitos Media<200
Pasquau et al. <sup>43</sup>	2000	160	3,4	82	34	73	61	ND 88
Pintado et al. <sup>25</sup>	2001	80	2,3	80	33	79	54	90 89
López-Vélez et al. <sup>36</sup>	1990	54	2,7	85	31	78	46	96 89
Medrano et al. <sup>37</sup>	1992	47	8,5	81	33	66	66	ND 87
Laguna et al. <sup>40</sup>	1997	20	2,1	98	ND	81	67	ND 79
Delgado et al. <sup>41</sup>	1997	31	4,2	97	34	68	58	38 100
Ribera. <sup>39</sup>	1995	20	MD	75	28	50	60	69 ND
Reus et al. <sup>42</sup>	1999	19	4,3	72	32	58	58	50 95

**Tabla 5.** Características epidemiológicas y demográficas de la leishmaniasis visceral asociada al VIH en España durante el primer periodo (1990-2000)<sup>38</sup>.

*Pie de tabla:* Prev: Prevalencia; IVDA: drogadicto intravenoso; AIDS: Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, ND: sin datos.

En 1994 se estableció una red de vigilancia para monitorizar la coinfección debido al gran aumento de casos en este periodo, España estaba entre los países elegidos. En Madrid y Palma de Mallorca, el 17% de 111 pacientes febriles VIH positivos tenían amastigotes en la médula. En otro estudio, se encontró una frecuencia del 7 y el 14% en 57 y 50 pacientes febriles seropositivos respectivamente. En Sevilla, de 107 sujetos seropositivos se encontró una prevalencia del 13% y un 5,6% de ellos presentaba una leishmaniasis visceral. En Granada, un grupo de 121 pacientes VIH positivos con síntomas relacionados con la LV, la prevalencia fue del 16%<sup>25</sup>.

Antes de la introducción de los antirretrovirales en la década de 1990, el diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas como en este caso la

leishmaniosis era la principal tarea. Las recaídas fueron frecuentes después del tratamiento de los episodios agudos sintomáticos de kala-azar y se necesitó una profilaxis secundaria. Los equipos españoles fueron pioneros en evaluar los esquemas y dosificación de antimoniales pentavalentes y más tarde, de anfotericina V liposomal para el tratamiento de la confección<sup>45</sup>.

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes coinfectaos morían durante el primer mes de tratamiento debido al grave estado de depresión del sistema inmunitario<sup>44</sup>.

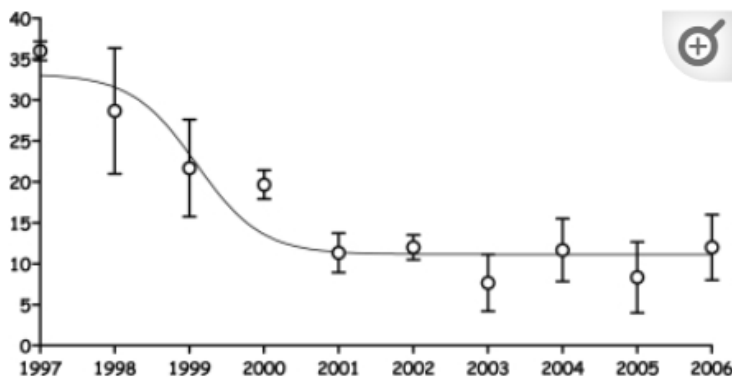
#### 4.2.2. Segundo periodo de coinfección (2000-2022)

Este periodo comienza a finales de la década de 1990 e inicios del 2000. En total se han utilizado 6 artículos para la revisión en el segundo periodo con las siguientes características:

Artículos (Autor)	Año de publicación	Tipo	Población
Alvar J et al <sup>28</sup> .	2008	Características de la coinfección en los segundos 10 años	España
Amela C et al <sup>33</sup> .	2012	Evaluación del riesgo de transmisión de <i>Leishmania</i> infantum asociado a la coinfección con VIH	España
Paredes R et al <sup>7</sup> .	2003	Aspectos de la leishmaniasis asociada al VIH	España
Pintado V, López R <sup>36</sup> .	2001	Epidemiología y presentación clínica de la LV relacionada con el SIDA	España
Arce A et al <sup>46</sup> .	2013	Descripción de un brote comunitario de leishmaniasis en la Comunidad de Madrid	España (Madrid)
Horrillo L et al <sup>47</sup> .	2017	Datos sobre la investigación del brote de <i>Leishmania sp</i> en Madrid después de 10 años	España (Madrid)

**Tabla 6.** Artículos del segundo período de coinfección *Leishmania*/VIH.

Se observó una fuerte disminución de la incidencia de la coinfección *Leishmania*/VIH debido a la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). En los Centros de Referencia de Leishmaniasis de Madrid, Montpellier y Roma (miembros de la red de la OMS para el seguimiento de la confección) identificaron que los casos comenzaron a disminuir constantemente durante el período 1998-2001 (Figura 15)<sup>28</sup>.

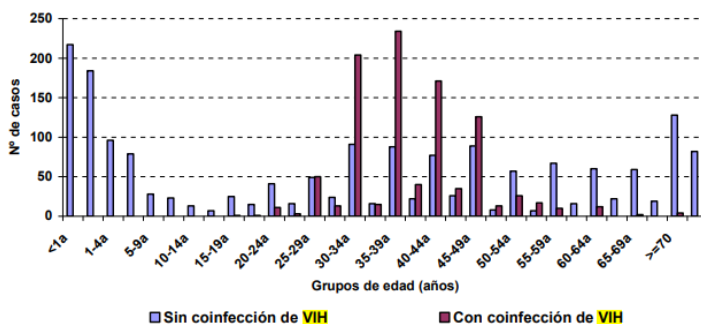


**Figura 15.** Tendencia de las incidencias de las coinfecciones Leishmania/VIH registradas por tres centros diagnósticos de referencia en Francia (1997-2005), Italia y España (1997-2006).

A principio del 2001 el número acumulado de casos registrados por la OMS era de 1911 de los cuales el 57% correspondía con España y desde el 2001 hasta el 2006 se notificaron 241 nuevos casos de infecciones primarias<sup>28</sup>.

Según el ministerio de sanidad<sup>33</sup>, el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) han sido registrados del 2000-2010, 2739 casos, de los cuales 988 casos (36,1%) presentan coinfección por VIH. En este periodo todas las Comunidades Autónomas han tenido algún ingreso hospitalario, pero las que más destacan serían Andalucía, Baleares, C.Valenciana y Madrid.

Los casos por leishmaniosis suelen darse en edades más tempranas, mientras que el pico de la enfermedad se observa entre los adultos de 30 a 49 años (Figura 16), esto se debe a la mayor frecuencia de la enfermedad asociada a la infección con el VIH.



**Figura 16.** Distribución de los casos de leishmaniosis por grupos de edad según CMBD y antecedentes de coinfección con VIH en España (2000-2010)<sup>33</sup>.

La introducción del TARGA permitió una recuperación progresiva de muchas funciones inmunitarias en pacientes infectado por el VIH, permitiendo la retirada de la profilaxis secundaria<sup>7</sup>. Además de mostrar frecuencias más bajas de trombocitopenia y leucopenia, y una frecuencia más baja en los niveles elevados de enzimas hepáticas<sup>28</sup>. Esto cambió la historia natural de la coinfección mejorando la calidad de vida de los pacientes coinfectados, reduciendo el número de recaídas y la mortalidad<sup>36</sup>.

Sin embargo, durante el 2010 se observó un aumento de cinco veces mayor el número de casos establecido en los últimos años debido a un brote de leishmaniasis en la Comunidad de Madrid. De 2009 hasta 2012 se notificaron un total de 446 casos: 6 en 2009, 97 en 2010, 196 en 2011 y 147 en 2012, originando el mayor brote comunitario de España y Europa. Todos los implicados tenían en común la residencia en zonas verdes<sup>46</sup>. De los cuales un 11% del total son debido a condiciones inmunosupresoras (VIH) (Tabla 7)<sup>47</sup>.

	FORMAS VISCERALES		FORMAS CUTÁNEAS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
<b>Enfermedad inmunosupresora</b>	49	24,0	11	3,3	60	11,1
<i>VIH**</i>	17	8,3	2	0,6	19	3,5
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	39	19,1	20	6,0	59	10,9
<b>Alcoholismo</b>	21	10,3	2	0,6	23	4,3
<b>Usuario o ex usuario drogas vía parenteral</b>	15	7,4	2	0,6	17	3,2
<b>Trasplante</b>	8	3,9	1	0,3	9	1,7
<b>Diabetes</b>	29	14,2	29	8,7	58	10,8

**Tabla 7.** Clasificación de los casos según la presentación y los factores de riesgo intrínsecos. Brote comunitario de leishmaniasis en la Comunidad de Madrid (2009-2014)<sup>47</sup>.

Hasta la fecha no se ha vuelto a producir ningún repunte de casos, aunque la investigación epidemiológica y las medidas de intervención ambiental continúan.



## 5. DISCUSIÓN.

La coinfección leishmaniosis/VIH ha sufrido dos épocas claramente destacables a lo largo de su historia. Fue un problema emergente en la región mediterránea durante la década de 1990, con casos principalmente en cuatro países: Francia, Italia, Portugal y España. En concreto en España, se ha podido ver cómo ha sido líder a lo largo de los años en la incidencia de casos comparando con los países de la Región Mediterránea<sup>8</sup>. Esta alta incidencia de los casos durante los 10 primeros años fue debido a la pandemia del VIH de la década del 1990 en España, donde se originó una gran cantidad de drogodependientes vulnerables de adquirir múltiples enfermedades oportunistas, como la leishmaniosis<sup>7</sup>.

Hasta octubre de 1995, se notificaron en Europa 146.453 casos acumulados de SIDA (104.259 de estos eran del suroeste de Europa). La División de Control de Enfermedades Tropicales de la OMS registró para el período hasta noviembre de 1995, 858 casos de coinfección en todo el mundo<sup>40</sup>.

Esto condujo un gran problema ya que la leishmaniosis es susceptible de desarrollar coinfección con el VIH y ambas afectan al sistema inmunitario provocando múltiples lesiones en los pacientes<sup>35</sup>.

Particularmente en España la LV clásica en individuos con VIH se encontraba principalmente en niños, el 70% en menores de 15 años, pero con el advenimiento de la epidemia del sida desde el 1985 esta proporción se ha invertido y hasta el 80% de los casos de LV están relacionados con inmunodeficientes adultos VIH+<sup>35</sup>. Además, no había un tratamiento eficaz para la coinfección de ambas enfermedades y los recursos eran limitados para parar la drogadicción, es por esto que el número de mortalidad de los coinfectados era alto y el número de recaídas abundante.

Pero a partir del final de 1998, lo que se entiende como el segundo periodo de coinfección leishmaniosis/VIH, se descubrió la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Esto marco un antes y después en la historia natural de la coinfección, ya que se han visto reflejados en las gráficas la disminución de casos de forma llamativa, de 1440 casos durante 1990-1998 a 299 casos durante

2001-2006<sup>18</sup>. Este tratamiento supuso la mejora de calidad de vida, mortalidad y morbilidad de los pacientes, por lo que fue todo un éxito<sup>7</sup>.

Sin embargo, más tarde se ha comprobado que esta terapia no previene las recaídas de la enfermedad, sino que solo las retrasa, por lo que no es tan eficaz como debería serlo para erradicar la coinfección. Ya que, entre el 38 y 70% de los pacientes acaban recayendo en los 24 meses posteriores al tratamiento anti-*Leishmania* independientemente de un aumento en el número de células CD4+ y también con una carga viral indetectable. Pero cabe destacar que la aparición de recaídas ocurre una media de 7 meses más tarde que en los pacientes que reciben TARGA que en los que no<sup>35</sup>

Así que, hoy, la coinfección *Leishmania*/VIH sigue siendo un gran problema para la humanidad, ya que las consecuencias de estas enfermedades son graves y sigue aumentando la prevalencia de ambas. Además, los aspectos ambientales como el cambio climático, la creciente urbanización entre otros están causando cambios en la epidemiología de las enfermedades infecciosas que pueden provocar brotes de la enfermedad como el caso mencionado de la Comunidad de Madrid<sup>46</sup>.

Aunque desde la aparición del tratamiento TARGA se han reducido la incidencia de los casos, se necesitan nuevos métodos diagnósticos para identificar con precisión el nivel de parasitemia y tratamientos mejores para evitar las recaídas en los pacientes coinfectados<sup>48</sup>.

## 6. CONCLUSIONES.

Tras la realización de esta revisión sistemática se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

1. La coinfección *Leishmania*/VIH en España ha sufrido dos periodos bien diferenciados; del 1980 al 1997 el período de mayor incidencia y del 1997 hasta hoy de menor incidencia.
2. El primer periodo estuvo marcado por la pandemia del VIH debido a la gran cantidad de drogodependientes que había en esa época.
3. La aparición de los antirretrovirales en el 1990 redujo el número de casos consideradamente, así como la mortalidad y las recaídas.
4. El modelo de paciente con coinfección cambió de ser niños a ser adultos debido a la infección por VIH.
5. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) mejoró la calidad de vida, la mortalidad y la morbilidad de los pacientes coinfectados. La terapia TARGA no mejoró las recaídas en la enfermedad solo aumentó el tiempo de recaer.
7. Se necesita estudiar nuevos tratamientos eficaces para la coinfección. Se necesita desarrollar nuevos métodos de diagnóstico y tratamientos eficaces para la coinfección *Leishmania*/VIH ya que los existentes son insuficientes.

## 7. REFERENCIAS.

1. WHO (World Health Organization). Leishmaniasis [Internet]. 2022 [citado 23 feb 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/leishmaniasis>.
2. WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis. Meeting (2010: Geneva), World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. World Health Organization; 2010. 186 p
3. Brooker S, Utzinger J. Integrated disease mapping in a polyparasitic world. *Geospatial Health* 2, 2007. Vol (2): 141-146. Doi:10.4801/gh.2007.262.
4. OPS. Organización Panamericana de la Salud: Leishmaniasis [Internet]. [citado 22 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/leishmaniasis>
5. WHO. World Health Organization Leishmaniasis [Internet]; [citado 02 May 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/gho-ntd-leishmaniasis>
6. Sasidharan S & Prakash Saudagar. Leishmaniasis: where are we and where are we heading? *Parasitology Research*. 2021; 120:1541-1554. DOI: 10.1007/s00436-021-07139-2.
7. Paredes R, Munoz J, Diaz I, Domingo P, Gurgui M, Clotet B. Leishmaniasis in HIV infection. *J Postgrad Med*. 2003, 49(1):39-49. DOI: 10.4103/0022-3859.929.
8. Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: Epidemiology in Europe. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 2003;97(1):3-15. DOI: 10.1179/000349803225002499.
9. Rossiere NL, Rodríguez EA, Morale M, Domínguez R, Cruz M, Rodríguez LM. Visceral leishmaniasis in an HIV positive patient. Vol. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*.2013;51(2):222-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23693114/>
10. Control of Neglected Tropical Diseases (NTD). Global distribution of leishmaniasis and countries reporting HIV/*Leishmania* coinfection. [Map]. World Health Organization: 2022.
11. Cruz I, Nieto J, Moreno J, Cañavate C, Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections in the second decade. *Indian J Med Res*. 2006 Mar; 123(3):357-88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16778317/>
12. Gállego M, Riera C. Las Leishmaniasis humanas: Leishmaniasis autóctona por *Leishmania infantum*. [Internet]. SEIMC. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/parasitologia/leish.pdf>

13. CDC. CDC – DPDx – Leishmaniasis [Internet]. Cdc. 2018 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>.
14. Leish amastig macrofago [Internet]. 2014 [cited 26 Abr 2022]. Available from: [https://es.wikipedia.org/wiki/Leishmania#/media/Archivo:Leish\\_amastig\\_macrofago.jpg](https://es.wikipedia.org/wiki/Leishmania#/media/Archivo:Leish_amastig_macrofago.jpg)
15. Ready PD. Leishmaniasis emergence in Europe. *Euro Surveill.* 2010;15(10):19505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20403308/>
16. Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, Granados M, San Martín JV, Aparicio P. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997–2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2015 Mar 10;9(3). Doi:10.1371/journal.pntd.0004379.
17. Fierro AT, Ángeles Vázquez M, Mora DG. Guía fotográfica de los flebotomos (Diptera, Psychodidae) de la Comunidad de Madrid. *Reduca (Biología) Serie Zoología.* 2014[cited 2022 26 Abr];7(4):1–18.
18. Wilson R. Liverpool School of Tropical Medicine. Blood-fed *Lutzomya longipalpis* sandfly. 2009 agosto. *PLoS Pathogens Issue Image.* [cited 2022 26 Abr]. Vol.5(8). Available from: [https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Lutzomyia\\_longipalpis-sandfly.jpg.10.1371/image.ppat.v05.i08](https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Lutzomyia_longipalpis-sandfly.jpg.10.1371/image.ppat.v05.i08)
19. Mokni M. Leishamiosis cutáneas [Internet]. Vol 50, Issue 3. 2016. Doi: 10.1016/S1761-2896(16)7969-0.
20. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. *LoS Neglected Tropical Diseases.* 2014 Aug 21;8(8). Doi: 10.1371/journal.pntd.0003021.
21. Álvarez-Martínez M J, Belhassen-García M, Flores-Chavez MD, Pérez de Ayala A, Sulleiro E. 2020. Diagnóstico de parasitosis importadas en España. Álvarez-Martínez M J (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2020.
22. García-Almagro D. Cutaneous leishmaniasis. *Actas Dermo-Sifiliograficas.* Ediciones Doyma. 2005;96(1):1-24. Doi:10.1016/S0001-7310(05)73027-1.
23. Lima SM, Montenegro-Idrogo JJ, Montañez-Valverde RA, Chian C, Benites-Villafane C. Universidad Nacional Mayor de Leishmaniasis mucocutánea en un paciente con infección por VIH [Internet]. Vol. 31, *Rev Chilena Infectol.* 2014.
24. Organización Mundial de la Salud. Imágenes para descargar sobre la Leishmaniasis. Disponible en: <https://www.who.int/campaigns/worldhealth-day/2014/photos/leishmaniasis3.jpg?ua=1> [Consulta 10/06/2019].
25. Pintado V, Martín-Rabadán P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Leishmaniasis visceral en pacientes infectados y no infectados por el virus de la

- inmunodeficiencia humana (VIH). Un estudio comparativo. *Medicina*. 2001;80:54-73. Doi: 10.1097/00005792-200101000-00006.
26. Toepp AJ, Petersen CA. The balancing act: Immunology of leishmaniosis. Vol. 130, *Research in Veterinary Science*. Elsevier B.V.; 2020. p. 19–25. Doi: 10.1016/j.rvsc.2020.02.004.
27. Pagliano P, Esposito S. Visceral leishmaniosis in immunocompromised host: an update and literature review. *J Chemother*. 2017 Oct;29(5):261-266. Doi: 10.1080/1120009X.2017.1323150.
28. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: The second 10 years. Vol. 21, *Clinical Microbiology Reviews*. 2008. p. 334–59. Doi: 10.1128/CMR.00061-07.
29. van Griensven J, Diro E. Visceral Leishmaniasis: Recent Advances in Diagnostics and Treatment Regimens. Vol. 33, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 79–99. Doi: 10.1016/j.idc.2018.10.005.
30. Wolday D, Akuffo H, Britton S, Hathaway A, Sander B. El VIH-1 inhibe la proliferación celular inducida por *Leishmania*, pero no la producción de TNF-alfa e IL-6. *Scand J Immunol* 1994;39:380-6. Doi: 10.1111/j.1365-3083.1994.tb03389.x.
31. Bern C, J. Adler-Moore, J. Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN et al. Anfotericina B liposomal para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. *clin. Infectar. Dis*. 2006. 43: 917-924. Doi: 10.1086/507530.
32. Ribera E, Ocana I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Profilaxis de la leishmaniasis visceral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Am J Med*. 1996;100:496-501. Doi: 10.1016/s0002-9343(97)89503-4.
33. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Madrid, CCAES. 2012[citado 5 de Abr 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/leishmania.pdf>
34. Gálvez R, Montoya A, Cruz I, Fernández C, Martín O, Checa R, et al. Latest trends in *Leishmania infantum* infection in dogs in Spain, Part I: mapped seroprevalence and sand fly distributions. *Parasit Vectors*. 2020 Dec;13(1). Doi: 10.1186/s13071-020-04081-7
35. Cruz I, Nieto J, Moreno J, Cañavate C, Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections in the second decade. 2006 Mar;123(3):357-388. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16778317/>.
36. Pintado V, López R. HIV-associated visceral leishmaniasis. *ESCMID*. 2001 Jun;7(6):291-300. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00262.x>.

37. Medrano FJ, Hernández-Quero J, Jiménez E et al. Visceral leishmaniasis in HIV-1-infected individuals: a common opportunistic infection in Spain?. *AIDS*. 1992 diciembre; 6(12): 1499-503. Doi: 10.1097/00002030-199212999-00013.
38. López-Vélez R, Pérez-Molina JA, Guerrero A et al. Clinico epidemiological characteristics, prognostic factors and survival analysis of patients co-infected with HIV and Leishmania in an area of Madrid, Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Apr; 58(4):436-43. Doi: 10.4269/ajtmh.1998.58.436.
39. Ribera E, Cucurull E, Ocana I, Vallespi T, Gasser I, Juste C. Visceral leishmaniasis in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.Medicine(Baltimore)*.1995.13(2):73–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7711130/>.
40. Laguna F, Adrados M, Alvar J et al. Visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997. 16(12):898–903. Doi: 10.1007/BF01700556.
41. Delgado FM, Garcia OM, Martos PF, Reguera IJ, Jimenez OF, Colmenero CJ. The clinical and evolutionary characteristics of visceral leishmaniasis in patients with HIV infection. *An Med Interna*. 1997; 14(10): 506–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9424140/>.
42. Reus S, Sánchez R, Portilla J et al. Visceral leishmaniasis: comparative study in patients with and without HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999 Dec; 17(10): 515–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10650648/>.
43. Pasquau F, Ena J, Sanchez R, the Mediterranean Group for Leishmania – HIV Study. Leishmania and HIV infection: a collaborative study of 228 episodes in a Spanish Mediterranean area. *Eur J Clin Microbiol Infect Di*. 2005;24(6):411-8. Doi: 10.1007/s10096-005-1342-6.
44. Alvar J, Cañavate C, Gutierrez-Solar, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R, Molina R, Moreno J. Leishmania and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: the First 10 Years. *Clinical Microbiology Reviews*. 1997 Apr;p. 298-319. Doi: 10.1128/CME.10.2.298.
45. Soriano V, Ramos JM, Barreiro P, Fernández J. Investigación clínica del sida en España: gran población con VIH, genialidad de los médicos y oportunidades perdidas. 2018 junio; 10(6):293. Doi: 10.3390/v10060293.
46. Arce A, Estirado A, Ordoñas M et al. Reemergencia de leishmaniasis en España: brote comunitario en Madrid, España, 2009 a 2012. *Eurovigilancia*. 2013;18(30).Doi:10.2807-/1560-7917.es2013.18.30.20546.
47. Horrillo L, Castro A, Matía B et al. Aspectos clínicos de la leishmaniasis visceral causada por *L.infantum* en adultos. Diez años de experiencia del mayor brote de Europa: ¿Qué hemos aprendido?. *Vectores de parásitos*.2019;12:359. Doi: 10.1186/s13071-019-3628-z.

48. Ponte-Sucre A, Gamarro F, Dujardin JC, P.Barrett M, López-Vélez R, García-Hernández R et al. Farmacorresistencia y fracaso del tratamiento en leishmaniasis: Un desafío del siglo XXI. PLoS Negl Trop Dis.2017 diciembre;11(12):e0006052. Doi: 10.1371/journal.pntd.0006052.

