



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Leishmaniasis en el Departamento de Salud de Orihuela.**

**¿Ante qué perfil de paciente nos encontramos?**

MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
Y SALUD INTERNACIONAL  
CURSO 2023 – 2024

**Alumna: M<sup>a</sup> Dolores Hernández Rabadán**

**Tutora: Jara Llenas García**

## RESUMEN

**Introducción:** la leishmaniasis es una enfermedad tropical desatendida, endémica en España. Desde 2009 se ha registrado un aumento del número de casos y, sin embargo, no existen registros unificados que determinen con exactitud los factores de riesgo asociados en zonas como la Vega Baja del Segura.

**Objetivo:** determinar la incidencia de leishmaniasis en el Departamento de Salud de Orihuela y analizar sus características sociodemográficas, clínico-analíticas, diagnósticas y terapéuticas.

**Material y métodos:** estudio observacional retrospectivo unicéntrico en el que se realiza la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis entre enero de 2000 y diciembre de 2023.

**Resultados:** la incidencia anual promedio de leishmaniasis visceral (LV) fue de 1.52 casos por cada 100'000 personas-año y la de leishmaniasis cutánea de 0.71 casos por cada 100'000 personas-año. Se identificaron 60 episodios de LV en 53 pacientes (71.77% hombres; 14 niños), 15 LC en 14 pacientes (47.66% mujeres; 6 niños) y 2 episodios de leishmaniasis mucosa. Entre los casos de LV en adultos, el 37% fueron inmunocompetentes, mientras que el 63% inmunodeprimidos (32.6% VIH). No se vieron diferencias significativas al comparar las variables clínico-analíticas o de respuesta terapéutica entre estos subgrupos, aunque sí se objetivó una tendencia al fracaso terapéutico (exitus o recidiva) en los inmunodeprimidos.

**Conclusión:** la epidemiología de la leishmaniasis en la Vega Baja está cambiando con respecto a años anteriores. El perfil de paciente inmunosuprimido farmacológico o por enfermedad reumatológica u oncohematológica cobra importancia, por lo que se debe tener en cuenta en la sospecha y manejo de la enfermedad.

**Palabras clave:** leishmaniasis cutánea, leishmaniasis visceral, inmunosupresión, epidemiología, incidencia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Leishmaniasis is a neglected tropical disease, endemic in Spain. Since 2009 there has been an increase in the number of cases and yet there are no unified records that accurately determine the associated risk factors in areas such as the Vega Baja del Segura.

**Objective:** to determine the incidence of leishmaniasis in the Orihuela Health Department and to analyze its socio-demographic, clinical-analytical, diagnostic and therapeutic characteristics.

**Material and methods:** single-centre retrospective observational study in which the medical records of patients diagnosed with leishmaniasis between January 2000 and December 2023 were reviewed.

**Results:** the average annual incidence of visceral leishmaniasis (VL) was 1.52 cases per 100'000 persons-year and of cutaneous leishmaniasis 0.71 cases per 100'000 persons-year. Sixty episodes of VL were identified in 53 patients (71.77% males; 14 children), 15 episodes of CL in 14 patients (47.66% females; 6 children) and 2 episodes of mucosal leishmaniasis. Among adult cases of VL, 37% were immunocompetent, while 63% were immunocompromised (32.6% HIV). No significant differences were seen when comparing clinical-analytical variables or therapeutic response between these subgroups, although there was a trend towards therapeutic failure (exitus or relapse) in the immunocompromised.

**Conclusion:** the epidemiology of leishmaniasis in the Vega Baja is changing with respect to previous years. The profile of immunosuppressed patients due to pharmacological, rheumatological or onco-hematological disease is becoming more important and should be considered in the suspicion and management of the disease.

**Key words:** cutaneous leishmaniasis, visceral leishmaniasis, immunosuppression, epidemiology, incidence.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	5
Antecedentes y estado actual del tema.....	5
Justificación del proyecto. ....	7
HIPÓTESIS .....	9
OBJETIVOS .....	9
METODOLOGÍA.....	10
Diseño .....	10
Ámbito .....	10
Población.....	10
Criterios de inclusión .....	10
Criterios de exclusión .....	11
Tamaño muestral.....	11
Variables a estudio .....	11
Recogida de variables y procedimiento del estudio.....	11
Análisis estadístico de los datos .....	12
Limitaciones del estudio .....	12
Dificultades del estudio.....	13
PLAN DE TRABAJO.....	14
ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA.....	15
MARCO ESTRATÉGICO.....	16
Utilidad y aplicabilidad práctica .....	16
Capacidad del proyecto.....	16
Medios disponibles .....	16
Presupuesto y financiación.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN .....	23
BIBLIOGRAFÍA .....	28
ANEXOS .....	33

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes y estado actual del tema.

La leishmaniasis es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una enfermedad tropical parasitaria desatendida. Se comunican anualmente más de un millón de casos a nivel mundial y más de 65.000 muertes<sup>1</sup>.

Es producida por más de 20 especies de un protozoo del género *Leishmania*, característico de climas tropicales y subtropicales (figura 1). Aunque la mayor carga de enfermedad se encuentra en Brasil, este de África, subcontinente indio y Oriente próximo, la cuenca Mediterránea se incluye dentro de las regiones afectadas<sup>2,3</sup>.

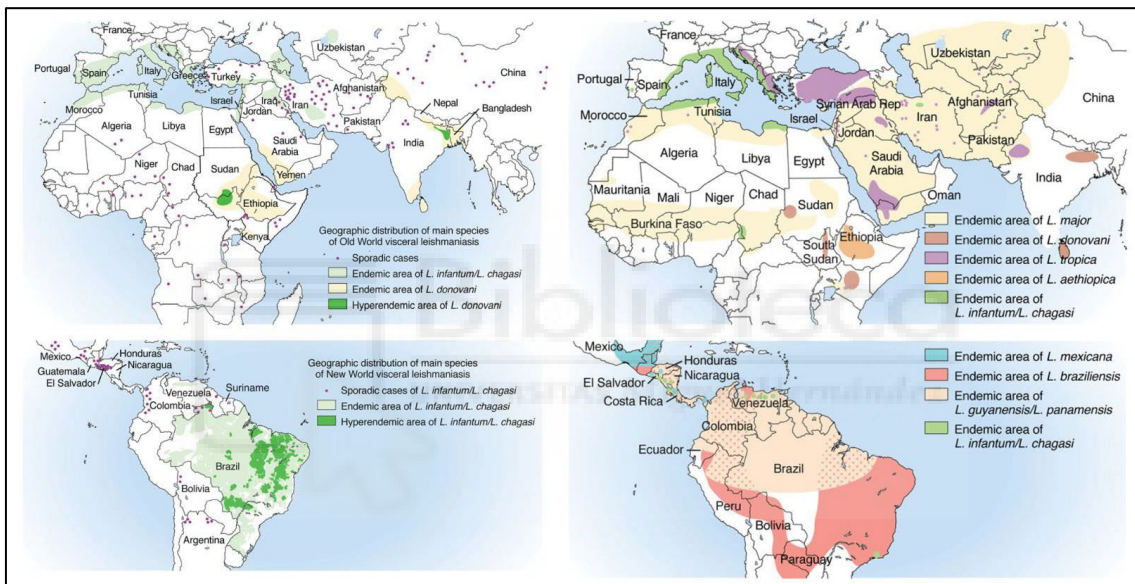


Figura 1. Mapa de la distribución geográfica de la leishmaniasis cutánea (derecha) y de la leishmaniasis visceral (izquierda)<sup>4</sup>.

Se trata de una zoonosis cuya vía de transmisión más frecuente a humanos es por la picadura de un flebótomo hembra infectado (género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo y género *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo)<sup>2,3</sup>.

Los vectores, reservorios y especies de parásito varían según la localización geográfica. *L. infantum* (también denominado *L. chagasi*) se distribuye por regiones del Mediterráneo, incluyendo España. El vector en nuestro medio son las especies *P. perniciosus* y *P. ariasi* y los principales reservorios son perros o pequeños mamíferos lagomorfos como las liebres<sup>5</sup>.

Existen tres formas principales de presentación de la enfermedad en humanos: leishmaniasis visceral (LV) o Kala-azar, sistémica y mortal sin tratamiento en más del 95% de los casos, caracterizada por síndrome constitucional, pancitopenia y hepatoesplenomegalia; leishmaniasis cutánea (LC), más común y causante de úlceras en zonas expuestas; y leishmaniasis mucocutánea (LMC), autora de la destrucción de membranas mucosas oronasofaríngeas. La gravedad de las manifestaciones clínicas está determinada principalmente por la respuesta inmunitaria del huésped, además de las características del parásito y el vector<sup>2,3</sup>.

Según datos reportados a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2018, 97 países fueron considerados endémicos de leishmaniasis: 88 de LC y 78 de LV<sup>1</sup>.

En España, la leishmaniasis es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) desde 2015 a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) al Centro Nacional de Epidemiología<sup>6</sup>. Cada Comunidad Autónoma notifica de forma unilateral los casos de leishmaniasis según criterios individuales, por lo que la recogida de datos es heterogénea en las variables y desigual entre comunidades.

En el último informe de RENAVE en 2022 se notificaron 304 casos, 291 autóctonos, siendo las tasas de incidencia más elevadas en Comunidad Valenciana, Islas Baleares y Murcia. Esta tendencia se ha mantenido en registros de años previos<sup>6</sup>.

Sin embargo, aunque esta información nos permite evaluar la magnitud de la situación en España, no proporciona una imagen completa de esta enfermedad endémica y transmisible en nuestro medio puesto que se carece de información acerca de algunas variables clínicas y de otras relativas al tratamiento, la mortalidad o las relacionadas con la inmunosupresión. Por ejemplo, el porcentaje de valores perdidos en variables como “factores de riesgo” fue superior al 90%<sup>6</sup>.

Esto dificulta enormemente el conocimiento de la forma de presentación de la leishmaniasis en España y, con ello, aumenta la dificultad en la sospecha tanto de casos autóctonos como importados.

Además, dada la evolución de los tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores y el cambio de tendencia en España, con un predominio de la enfermedad en inmunosuprimidos no-VIH en los últimos años<sup>7</sup>, se hace necesario también implementar

la caracterización de este perfil de paciente, ya que se les ha descrito como individuos de mayor riesgo para el desarrollo de leishmaniasis grave<sup>8,9</sup>.

Mejorar la red de información clínica posibilitaría investigaciones posteriores sobre tratamientos y medidas de prevención, así como aumentar el conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad en nuestro medio.

Disponer de datos clínicos y epidemiológicos representativos a nivel regional de las leishmaniasis tanto autóctonas como importadas por inmigrantes y viajeros, de una manera retrospectiva, permitirá conocer a los planificadores sanitarios la realidad sobre la que actuar y a los clínicos estar alerta sobre la aparición, el patrón temporal y geográfico de las infecciones reportadas.

Desde 2023, el Hospital Vega Baja (Orihuela, Alicante) participa en el registro prospectivo ReNLeish, una “puesta en común” unificada de los casos de leishmaniasis de las distintas comunidades de España promovido por el Hospital Ramón y Cajal (Madrid) y la OMS. La participación de un número amplio de centros en cuanto a ámbito geográfico, población hospitalaria y de atención primaria, y provenientes tanto de centros especializados como no especializados en este tipo de patología, permitirá disponer de datos representativos a nivel nacional. Esta información será útil desde el punto de vista epidemiológico, para la asistencia clínica y la asignación de recursos sanitarios.

Los datos recogidos a través de este proyecto ayudarán a complementar la información extraída de ReNLeish.

### **Justificación del proyecto.**

Como se ha expuesto, la leishmaniasis es una enfermedad tropical parasitaria desatendida, endémica de 97 países. Dentro de España, la cuenca mediterránea se considera también región endémica.

Aunque se trata de una EDO en España desde 2015, los datos recogidos desde las distintas comunidades autónomas no son homogéneos y se carece de información relevante actualmente, como el estado de inmunosupresión de los pacientes que padecen la enfermedad.

En el contexto del Departamento de Salud de Orihuela, esta falta de información exhaustiva dificulta la comprensión precisa de la epidemiología local de la leishmaniasis y la identificación eficaz de los casos, tanto autóctonos como importados. Esta situación plantea un problema significativo en términos de diagnóstico temprano, tratamiento adecuado y prevención de la enfermedad.

Se busca con este proyecto caracterizar el perfil de paciente afectado por la enfermedad, identificar factores de riesgo relevantes y entender la dinámica de transmisión local. Al hacerlo, se espera contribuir a una mejor comprensión de la enfermedad tanto en la región como en España, facilitando así la implementación de estrategias efectivas de prevención y control, así como una atención clínica más precisa y personalizada.





## **HIPÓTESIS**

La incidencia de leishmaniasis en la Vega Baja ha aumentado y las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de leishmaniasis en el Departamento de Salud de Orihuela se han modificado debido a cambios en la prevalencia de inmunosupresión, el desarrollo de nuevos inmunosupresores y los cambios en los flujos migratorios.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario:**

- Determinar la incidencia de leishmaniasis, tanto visceral como cutánea y mucocutánea, en el Departamento de Salud de Orihuela.
- Describir las características clínicas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas de los individuos con diagnóstico de leishmaniasis, tanto visceral como cutánea y mucocutánea, en el Departamento de Salud de Orihuela.

### **Objetivos secundarios:**

- Determinar los casos de leishmaniasis autóctonas e importadas y describir el perfil de paciente que las padecen.
- Analizar específicamente las formas de enfermedad y factores de riesgo asociados a la inmunosupresión por VIH y la asociada a nuevos fármacos inmunomoduladores y quimioterápicos.
- Comparar las características entre los casos de leishmaniasis visceral en inmunocompetentes, inmunodeprimidos VIH e inmunodeprimidos no VIH.
- Analizar la eficacia y seguridad de los tratamientos administrados en las distintas formas de la enfermedad.

## METODOLOGÍA

**Diseño.** Estudio observacional retrospectivo unicéntrico descriptivo con componente analítico que recoge los casos de leishmaniasis diagnosticados en el Hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante) entre enero de 1995 y diciembre de 2023.

**Ámbito.** Departamento de Salud de Orihuela (Alicante), que cubre un área de unos 165000 habitantes de la Vega Baja del Segura. Se trata de un hospital comarcal de 350 camas que no dispone de oncohematología avanzada ni unidades de trasplante de órgano sólido. Según datos del padrón municipal de 2022, un 29.22% la población del departamento son extranjeros (70.8% europeos, 18.4% africanos, 7.1% americanos, 3.7% asiáticos).

**Población.** Individuos de cualquier edad diagnosticados de leishmaniasis en Dpto. Salud de Orihuela (Alicante) entre enero de 2000 y diciembre de 2023.

**Criterios de inclusión.** Individuos de cualquier edad y origen con infección por *Leishmania spp.* diagnosticada en base a clínica compatible y, al menos, uno de los siguientes:

- PCR de *Leishmania spp* positiva en sangre, aspirado de médula ósea u otro tejido o fluido.
- Serología positiva de *Leishmania spp* realizada mediante enzimoimmunoensayo (ELISA), inmunoensayo quimioluminiscente con micropartículas (CLIA), inmunofluorescencia indirecta (IFI) o inmunocromatografía (ICT) rápida basada en la detección de anticuerpos frente a un antígeno recombinante de *L. infantum* (rK39).
- Parasitología positiva:
  - Por microscopía. Visualización de amastigotes de *Leishmania spp.* dentro de los macrófagos en tinciones de aspirado de médula ósea, biopsias improntas y extendidos de las lesiones y ganglios linfáticos, bazo o hígado.
  - Cultivo de *Leishmania spp.* de muestras obtenidas por punción aspirativa o biopsia de la médula ósea, punción esplénica, hepática, de una adenopatía o del borde de una lesión cutánea o mucosa o raspado de la base de la úlcera.

- Examen histopatológico con técnicas de inmunohistoquímica directa de muestras tisulares.

**Criterios de exclusión.** Se excluirán aquellos pacientes con diagnóstico únicamente clínico o que hayan sido diagnosticados fuera de las fechas señaladas.

**Tamaño muestral.** No ha sido precisa la determinación para este estudio puesto que el objetivo es incluir a todos los casos diagnosticados en un determinado período de tiempo.

**Variables a estudio.** Se recogieron variables socio-demográficas, clínicas, analíticas, microbiológicas, terapéuticas y de resultado (tabla de variables y definiciones en Anexo 1).

### **Recogida de variables y procedimiento del estudio.**

En primer lugar, se ha realizado la búsqueda de pacientes mediante las siguientes estrategias para obtener todos los diagnósticos de infección por *Leishmania spp.* entre enero de 2000 y diciembre de 2023:

- Consulta a Documentación Clínica para obtener todos los diagnósticos de infección por leishmaniasis codificados (códigos CIE 9 V05.2, 085.5, V75.2, 085.5 [372.15], 085.0, 085.9, 085.4, 085.9 y códigos CIE 10 B55.2, Z11.6, B55.1, B55.9, B55.0) en los informes clínicos o historial de los pacientes.
- Consulta a los servicios de Anatomía patológica y Hematología para la búsqueda en sus registros de casos de leishmaniasis de cualquier tipo.
- Consulta a Microbiología para búsqueda en sus registros de casos de leishmaniasis (PCR *Leishmania spp.* positiva, ICT antígeno rK39 de *Leishmania spp.* positiva, serología *Leishmania spp.* positiva por cualquier método).
- Consulta al servicio de Medicina Preventiva de los casos notificados de leishmaniasis de cualquier tipo.

En segundo lugar, se ha elaborado un formulario *online* diseñado mediante RedCap® y descargado en formato Excel® con las variables expresadas en el apartado previo. La recogida de los datos se ha realizado consultando de forma retrospectiva las historias clínicas informatizadas de los pacientes seleccionados introduciendo los datos en la base de datos online (cumpliendo con la anonimización de datos).

## **Análisis estadístico de los datos.**

En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo de las variables.

Para la verificación del tipo de distribución de las variables cuantitativas se empleará el *test* de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si éstas siguen una distribución normal.

Para la representación de resultados de las variables cuantitativas se utilizará la media y la desviación estándar (DS) en aquellas variables que seguían una distribución normal, y se utilizará la mediana y el rango intercuartílico entre los cuartiles 25 y 75 (RIC 25-75) para describir los resultados si estas no siguen una distribución normal.

En segundo lugar, se realiza un análisis comparativo univariante y multivariante entre individuos inmunocompetentes e inmunodeprimidos (diferenciando VIH y no-VIH).

Para la comparación de variables cualitativas dicotómicas con otras variables cualitativas se empleará el *test* de la Chi-cuadrado, usando la corrección de Fisher cuando sea necesario, y para la comparación de variables cuantitativa-cualitativa se usará el *test* de Student o ANOVA para muestras independientes para aquellas variables cuantitativas que sigan una distribución normal. Para la comparación de variables cuantitativas que no presentaran distribución normal con una variable cualitativa se empleará el *test* U de Mann Whitney o de Kruskal Wallis.

En todos los contrastes de hipótesis referidos anteriormente se usará un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .

El programa estadístico utilizado será el SPSS V.20.0.

## **Limitaciones del estudio.**

El estudio presenta varias limitaciones inherentes a su diseño observacional retrospectivo, como la dependencia de la calidad y completitud de las historias clínicas, potenciales sesgos de selección y de información, y la variabilidad en los métodos diagnósticos y prácticas clínicas a lo largo del tiempo.

Además, la disponibilidad de datos históricos (algunas historias clínicas o analíticas no están informatizadas) y el seguimiento inconsistente de los pacientes pueden afectar la precisión y fiabilidad de los resultados.

Aunque el estudio proporciona una perspectiva sobre la epidemiología y características clínicas de la leishmaniasis en la región estudiada durante un período extenso, estas limitaciones deben ser tenidas en cuenta al interpretar los resultados y al extrapolar las conclusiones a otras poblaciones o contextos.

### **Dificultades del estudio.**

El estudio enfrentó varias dificultades. Una de las principales fue el acceso y recopilación de datos históricos de registros médicos que abarcan un largo período (1995-2023), debiendo acceder a la historia clínica digitalizada (que no siempre se encontraba disponible), a diversos informes (de ingreso, de alta, notas clínicas de evolución), múltiples pruebas complementarias (algunas realizadas en otros hospitales) para poder integrar la información sobre los pacientes. La heterogeneidad en los métodos diagnósticos complicó la comparación y estandarización de los datos, mientras que la consistencia en la clasificación de variables y la pérdida de seguimiento de pacientes dificultaron la evaluación precisa de los desenlaces a largo plazo.

Además, el análisis estadístico resultó complejo por la heterogeneidad de algunos datos, así como la presencia de datos faltantes. Variables autoinformadas, como antecedentes de viajes y contactos con animales, presentaron dificultades adicionales debido a posibles sesgos de recuerdo o reporte. Estas dificultades subrayan la necesidad de un enfoque meticuloso para interpretar adecuadamente los resultados y de realizar estudios prospectivos como el Registro Nacional de Leishmaniasis puesto en marcha en 2023.

## PLAN DE TRABAJO

### Equipo investigador:

- Investigador principal: M<sup>a</sup> Dolores Hernández Rabadán (MDHR). Residente Medicina Interna Hospital Vega Baja (HVB).
- Resto del equipo investigador:
  - o Cristina Bernal Alcaraz (CBA). FEA Medicina Interna.
  - o Fernanda Ibáñez Camacho (FIC). FEA Hematología y Hemoterapia.
  - o David López Parra (DLP). FEA Microbiología.
  - o María Belén Sánchez López (MBSL). FEA Medicina Preventiva y Salud Pública.
  - o Jara Llenas García (JLG). FEA Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas HVB. Profesora asociada Máster en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional (Universidad Miguel Hernández de Elche).

Tareas a llevar a cabo para la realización del proyecto: 1) diseño del estudio, 2) creación de la base de datos, 3) recopilación de pacientes, 4) recogida de datos, 5) análisis estadístico de los datos, 6) comunicación de resultados.

A continuación, se dispone el cronograma del proyecto con la distribución de tareas entre los miembros del equipo investigador y las etapas de desarrollo en las que se llevarán a cabo:

TAREA	RESPONSABLE	2023		2024						
		Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
<b>Inicio del proyecto</b>										
1. Diseño del estudio.	MDHR, JLG									
2. Creación base de datos.	MDHR									
3. Recopilación de pacientes.	MDHR, CBA, JLG.									
4. Recogida de datos.	MDHR, CBA, JLG.									
5. Análisis estadístico de datos.	MDHR									
6. Comunicación de resultados.	MDHR, CBA, FIC, DLP, MBSL, JLG.									
<b>Fin del proyecto</b>										

## **ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA**

Se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (2013), las directrices de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios.

La información clínica personal ha sido codificada en el momento de la recogida de datos, es decir, se le ha asignado un código numérico independiente a cada sujeto.

La recogida de dichos datos se ha realizado de acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Vega Baja (código de registro MC-2023-043V2Act y TFM 2020-006). Se ha obtenido, además, el Certificado de la Oficina de Investigación Responsable de la UMH (COIR).



## **MARCO ESTRATÉGICO**

### **Utilidad y aplicabilidad práctica.**

Este estudio proporciona información epidemiológica y clínica valiosa que puede ser utilizada para mejorar las estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención. Los resultados pueden informar a los profesionales de la salud y a las autoridades regionales sobre las tendencias y factores de riesgo asociados a la leishmaniasis en la actualidad, permitiendo mayor sospecha de la enfermedad y menor retraso diagnóstico y mejor planificación y asignación de recursos. Además, los hallazgos pueden contribuir a la elaboración de guías clínicas y protocolos de manejo para pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes, mejorando así la calidad de la atención.

### **Capacidad del proyecto.**

El proyecto cuenta con un equipo multidisciplinar compuesto por médicos internistas, microbiólogos, patólogos, hematólogos, pediatras, dermatólogos y especialistas en Salud Pública, todos con experiencia en la investigación y manejo de enfermedades infecciosas. La colaboración entre diferentes departamentos del hospital asegura la robustez del mismo. Además, la utilización de una plataforma de datos como RedCap® para la recolección y manejo de información garantiza la eficiencia y seguridad en el manejo de los datos.

### **Medios disponibles.**

Para la realización del estudio, se ha contado con acceso a los registros médicos informatizados del Hospital Vega Baja, así como a las bases de datos de los servicios de Documentación Clínica, Anatomía Patológica, Hematología, Microbiología y Medicina Preventiva (Salud Pública). Se dispone de herramientas informáticas avanzadas, como el software RedCap® para la recopilación de datos y SPSS V.20.0 para el análisis estadístico. Además, el equipo de investigación tiene acceso a instalaciones adecuadas y equipos necesarios para la revisión y análisis de los registros médicos.

### **Presupuesto y financiación.**

El estudio no ha contado con financiación.



## RESULTADOS

Durante el período de tiempo del 2000 al 2023 se identificaron 60 episodios de leishmaniasis visceral (LV) en 53 pacientes (5 con dos episodios y 1 con tres episodios), 15 leishmaniasis cutánea (LC) en 14 pacientes y 2 episodios de leishmaniasis mucosa (un primario y una recidiva). La tabla 1 muestra visualmente, a modo introductorio, la distribución de la patología por sexo, edad y tipo de episodio.

Tabla 1. Distribución de episodios según tipo por sexo y edad.

Episodio		Adultos (>18 años)	Niños (≤18 años)	Total
Visceral	Primario	39 (32♂ 7♀)	14 (4♂ 10♀)	60
	Recidiva	7 (♂)	0	
Cutánea	Primario	8 (2♂ 6♀)	6 (5♂ 1♀)	15
	Recidiva	1 (♂)	0	
Mucosa	Primario	1 (♂)	0	2
	Recidiva	1 (♂)	0	
Total		57	20	77

En la figura 2 se muestra la distribución de los casos por municipios.

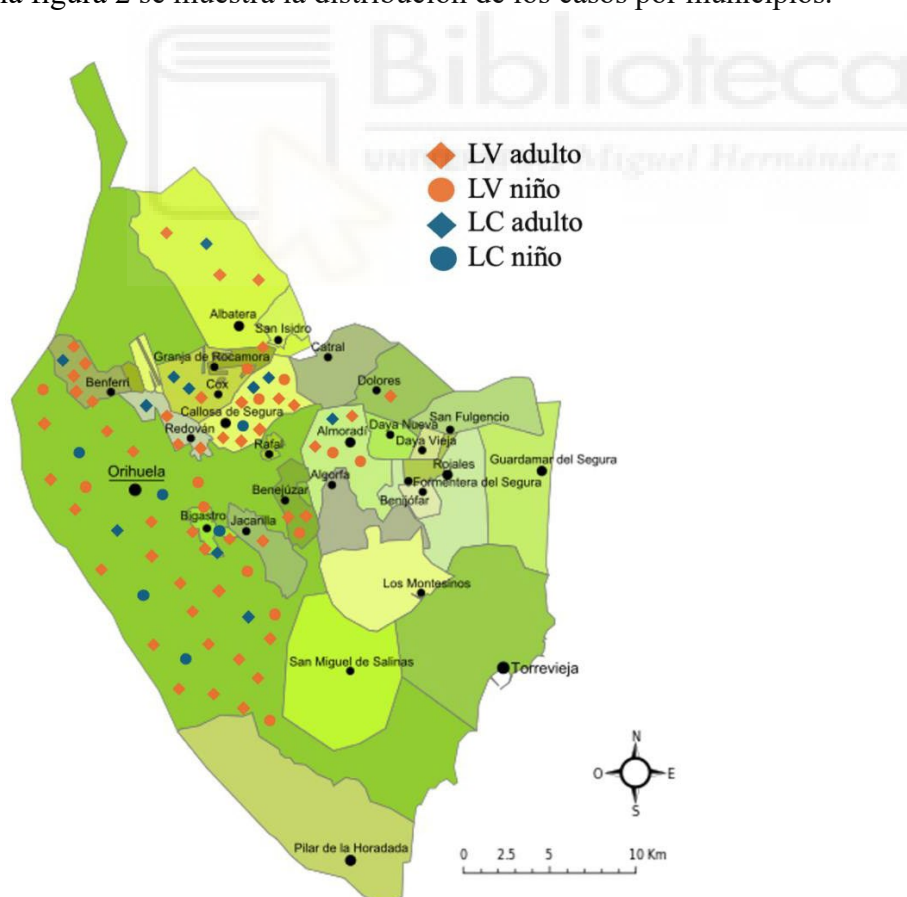


Figura 2. Distribución de casos de leishmaniasis visceral y cutánea por municipios en el Dpto. Salud de Orihuela entre 2000 y 2023. LV: leishmaniasis visceral; LC: leishmaniasis cutánea.

Para este período de 24 años, con una población en riesgo de 165'000 personas que incluye el Departamento de Salud de Orihuela, la incidencia acumulada de LV es de 36.36 casos por cada 100'000 personas. Al calcular la incidencia anual promedio, obtenemos 1.52 casos por cada 100'000 personas-año.

En el caso de la LC, la incidencia acumulada es de 10.30 casos por cada 100'000 persona y la incidencia anual promedio de 0.71 casos por cada 100'000 personas-año (figura 3).

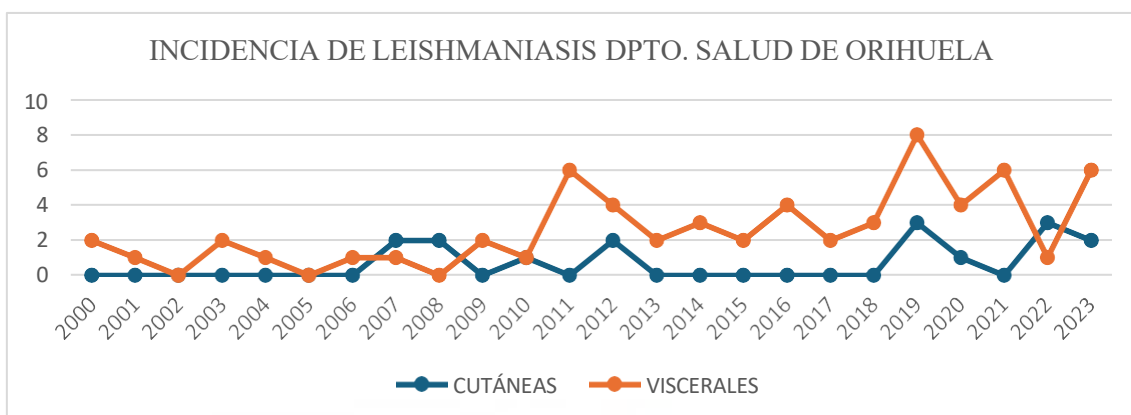


Figura 3. Incidencia de leishmaniasis visceral y cutánea en el Departamento de Salud de Orihuela entre los años 2000 y 2023

Puesto que se trata de dos entidades clínica, diagnóstica y terapéuticamente distintas, las trataremos por separado para desarrollar los resultados:

### Leishmaniasis visceral

La edad media de los casos de LV fue de  $57.78 \pm 14.16$  años en adultos y la mediana de edad los niños 0.79 años (RIC 0.50-1.58). Predominaron los casos en hombres (71.77%). Ninguna de las 7 mujeres estaba embarazada. Hubo 9 nacionalidades distintas a la española (3 Reino Unido, 1 Nicaragua, 1 Camerún, 1 Argelia, 1 Perú y 2 Marruecos). Sin embargo, tan sólo 4 de los casos se consideraron importados, 3 niños sanos (procedentes de Marruecos y Argelia) y 1 adulto natural de Perú con diagnóstico reciente de VIH en su país (en el momento del diagnóstico de leishmaniasis contaba con  $100 \text{ CD4/mm}^3$ ), que residía en España desde hacía dos meses. Todos requirieron ingreso hospitalario, aunque ninguno precisó de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos.

En la tabla 2 se muestran las características clínico-analíticas más representativas de ambos grupos de edad.

Tabla 2. Características clínico-analíticas al ingreso de los pacientes con leishmaniasis visceral en el Dpto. Salud de Orihuela en 2000-2023.

Hallazgos clínico-analíticos	Adultos (n=46)	Niños (n=14)
Fiebre	29 (63%)	14 (100%)
Síndrome constitucional	17 (37%)	1 (7.1%)
Clínica gastrointestinal	11 (23.9%)	4 (28.6%)
Clínica respiratoria	7 (15.2%)	0 (0%)
Esplenomegalia palpable	1 (2.2%)	8 (57.1%)
Esplenomegalia radiológica	29 (63%)	5 (35.7%)
Hepatomegalia palpable	1 (2.2%)	6 (42.9%)
Hepatomegalia radiológica	10 (21.7%)	2 (14.3%)
Adenomegalias palpables	2 (4.3%)	1 (7.1%)
Adenomegalias radiológicas	5 (10.9%)	0 (0%)
Diátesis hemorrágica	6 (13%)	0 (0%)
Síndrome hemofagocítico	13 (28.3%)	10 (71.4%)
Recidiva	7 (15.22%)	0 (0%)
Éxitus	9 (19.57%)	0 (0%)
LDH (UI/L)	384 (RIC 243-775)	684 (RIC 446-1112)
Ferritina (ng/mL)	3200 (RIC 962-10514.03)	1070.64 (RIC 604.4-4172.8)
Hemoglobina (g/dL)	9.20 (RIC 8.30-11)	8.95 (RIC 6.90-9.50)
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /uL)	49 (RIC 26.70-85.70)	109.50 (RIC 61-149)
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /uL)	2.13 (RIC 1.52-2.86)	3.99 (RIC 3.45-5.39)
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /uL)	0.52 (RIC 0.31-0.84)	2.72 (RIC 2.07-3.93)
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /uL)	1.38 (RIC 0.84-1.77)	1.10 (RIC 0.89-1.93)
PCR (mg/L)	9 (RIC 6.50-14.60)	7.23 (RIC 1.50-11.58)

LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva.; RIC: rango intercuartílico

En niños, la mediana de días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de LV fue de 15 (RIC 8-53), mientras que en los adultos fue de 29 (RIC 16-40).

El diagnóstico de LV en adultos se realizó exclusivamente mediante visualización directa de amastigotes en el aspirado de médula ósea (AMO) en el 17.4% (n=8), mediante técnicas moleculares exclusivas (en médula ósea y/o sangre) en el 24% (n=11), mediante serología en el 13% (n=6) y mediante anatomía patológica en el 13% (2 casos mediante biopsia de médula ósea y 6 casos mediante biopsia intestinal). En el resto, se usó la combinación de dos o más técnicas.

El diagnóstico de LV en niños se hizo mediante técnicas moleculares exclusivamente (sangre y/o médula ósea) en el 42.85% (n=6), mediante serología en el 42.85% (n=6) y en 2 casos mediante visualización directa de amastigotes en el AMO.

En cuanto a las comorbilidades en adultos, el 10.9% (n=5) padecía DM, el 6.5% (n=3) EPOC, el 6.5% (n=3) ERC, el 23.9% (n=11) una enfermedad oncohematológica activa,

el 26.1% (n=12) una hepatopatía crónica (en su mayoría debido a la ingesta de alcohol), el 4,3% (n=2) era UDVP (y el 17.4% exUDVP) y el 34.8% (n=16) sufría alcoholismo (consumo medio 42,5g/día). En 9/34 (26.5%) se recogía un contacto con animales (todos perros excepto uno, con conejos).

La serología para el diagnóstico de VIH concomitante fue solicitada en todos los sujetos adultos excepto uno. En cambio, en niños, al 35.7% no se le solicitó esta prueba (n=5).

El 25% de leishmaniasis viscerales se encontraban en tratamiento inmunosupresor, todos ellos adultos. La tabla 3 recoge las características relacionadas con la inmunosupresión de estos pacientes.

Tabla 3. Características relacionadas con la inmunosupresión farmacológica de los pacientes afectados de leishmaniasis visceral.

Caso	Afección	Tipo de inmunosupresor	Corticoterapia	Dosis de prednisona
1	Leucemia mielomonocítica crónica	Clásicos*	No	
2	Mieloma Múltiple	Quimioterapia	Sí	10mg/día
3	Artritis reumatoide	Clásicos*	Sí	5mg/día
4	Polimialgia reumática	No	Sí	30mg/día
5	Lupus Eritematoso Sistémico	Inhibidores calcineurina	Sí	60mg/día
6	Lupus Eritematoso Sistémico	AntiCD20	Sí	60mg/día
7	Psoriasis y Leucemia Aguda Mieloide	Anti interleucina 17 Quimioterapia	No	
8	Artritis reumatoide	Clásicos*	Sí	10mg/día
9	Sd. inflamatorio (Still del adulto)	No	Sí	60mg/día
10	Artritis reumatoide	Clásicos*	Sí	5mg/día
11	Artritis reumatoide	Clásicos*	Sí	5mg/día
12	Trasplante bipulmonar	Clásicos* Inhibidores calcineurina	Sí	5mg/día
13	Cáncer de recto	Quimioterapia	No	
14	Cáncer de colon	Quimioterapia	No	
*Clásicos: azacitidina, micofenolato, metotrexato.				

El 25% de leishmaniasis viscerales contaban con el diagnóstico de VIH (11 antes del diagnóstico de leishmaniasis y 4 concomitante al diagnóstico). La cifra de CD4/mm<sup>3</sup> media en estos pacientes fue de 76±67. En los no-VIH la media fue de 137±94 CD4/mm<sup>3</sup> (medido en el 50% de los pacientes no-VIH).

En la figura 4 se muestra la distribución de casos en inmunodeprimidos e inmunocompetentes a lo largo del periodo de estudio

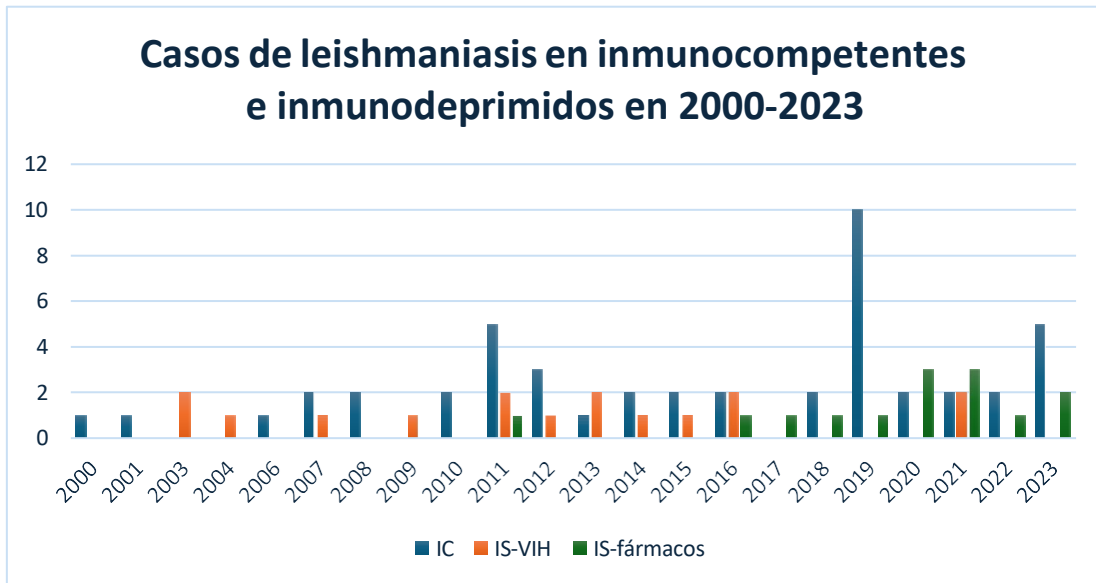


Figura 4. Casos de leishmaniasis en adultos y niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos VIH y farmacológicos en el Departamento de Salud de Orihuela entre 2000 y 2023

La tabla 4 muestra una comparativa entre características de los pacientes adultos con LV según su situación inmunológica (no inmunodeprimidos, inmunodeprimidos VIH e inmunodeprimidos no-VIH por la toma de medicación inmunosupresora). No hubo ningún caso de inmunosupresión doble (VIH y toma de fármacos).

Tabla 4. Comparativa entre las características de los adultos con leishmaniasis visceral según situación inmunológica.

Variables		Inmunocompetentes (n=17)	Inmunodeprimidos		p valor
			VIH (n=15)	No VIH (n=14)	
Edad al diagnóstico (media±DS)		56.41±15.81	48.07±13.38	69.85±11.97	0.001
Sexo	Hombre	14 (82.4%)	15 (100%)	10 (71.4%)	0.095
	Mujer*	3 (17.6%)	0(0%)	4 (28.6%)	
Tipo de episodio	Primario	15 (88.2%)	11 (73.3%)	14 (100%)	0.101
	Recidiva	2 (11.8%)	4 (26.7%)	0 (0%)	
Días desde inicio síntomas hasta diagnóstico (mediana, RIC)		26 (12-30)	32 (23-79)	28 (12-31)	0.075
Síndrome hemofagocítico		6 (35.3%)	2 (13.3%)	5 (35.7%)	0.294
Neutrófilos (media±DS)		1.29±0.58	1.55±1.04	1.42±0.82	0.746
Linfocitos (media±DS)		0.92±0.89	0.57±0.55	0.83±1.15	0.654
Días de ingreso (media±DS)		18.44±8.68	15.82±15.23	17.77±12.02	0.849
Conclusión	Curación	13 (76.5%)	7 (46.7%)	11 (78.6%)	0.113
	Recidiva	3 (17.6%)	5 (33.3%)	0 (0%)	0.061
	Exitus relacionado	1 (5.9%)	3 (20%)	3 (21.4%)	0.400

DS: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico

El tratamiento predominante para los casos de LV primarios no inmunosuprimidos fue anfotericina B liposomal intravenosa dosis 3mg/kg/día los días 1-5, 14 y 21 (n=7) seguido de antimonio de meglumina 3000mg intramuscular diario durante 28 días (n=3). Las recidivas (n=2) se trataron con la misma pauta de anfotericina B.

El tratamiento que se usó para los casos de LV primarios en inmunosuprimidos VIH (n=8) fue anfotericina B liposomal intravenosa dosis 4mg/kg/día los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38. Para las primeras recidivas se usó antimonio de meglumina (n=2) y para las segundas recidivas miltefosina (n=2). Sin embargo, en el caso de inmunosuprimidos farmacológicos, el tratamiento con anfotericina B variaba en su dosis: 3mg/kg en algunos (n=3) y 4mg/kg en el resto.

El 21.7% (n=10) de los pacientes tratados con anfotericina B padecieron efectos adversos: 4 *rash* pruriginoso, 3 fracaso renal agudo, 1 toxicodermia, 1 dolor torácico, 1 neurotoxicidad (crisis comiciales). Excepto éste último, ninguno requirió cambio de tratamiento. Sólo 1 paciente que recibió antimonio de meglumina tuvo efectos adversos: cardiotoxicidad (inversión de ondas T) y nefrotoxicidad (proteinuria en rango no nefrótico), requiriendo cambio de tratamiento. Ningún niño tuvo efectos adversos al tratamiento.

Se identificaron 17 pacientes en los que se administró profilaxis secundaria: 8 VIH, 3 inmunosuprimidos farmacológicos y 2 por enfermedad oncohematológica activa. La profilaxis se hizo predominantemente con anfotericina B (n=7) a dosis (3mg/kg o 4mg/kg) y frecuencia variable (mensual, trisemanal o quincenal), aunque también se utilizó antimonio de meglumina 3000mg quincenal (n=2) y miltefosina oral 50mg/día (n=2).

Ocho pacientes fallecieron (15.1%), en siete de ellos la muerte se consideró asociada a la leishmaniasis (13.2%).

#### Leishmaniasis cutánea y mucosa.

Se hallaron 15 casos de leishmaniasis cutánea, siendo 6 en niños (mediana 3.09 años, RIC 0.83-5) y 9 en adultos ( $55.91 \pm 14.16$  años) y 2 de leishmaniasis mucosa (oral y labial). Todos los casos fueron autóctonos y sin factores de inmunosupresión conocidos salvo un

paciente con diagnóstico de VIH del que no conocemos su estado inmunoviroológico. No se solicitó serología VIH al 63.6% de los adultos y a ningún niño.

En niños, la mediana de días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de leishmaniasis cutánea fue de 158 (RIC 94-267). En adultos, fue de 152 (RIC 91-259).

En el grupo adulto, el 72.7% tenía 1 única lesión cutánea y el 18.2%, 2 lesiones. Predominó la cara (n=9), los miembros superiores (n=3) y el pabellón auricular (n=3). El diagnóstico se realizó mediante anatomía patológica en todos los casos excepto uno (serología). El tratamiento fue en su mayoría (n=4) el antimonio de meglumina intralesional (con variedad en el número de infiltraciones, de 3 a 10), el resto se resolvieron de forma espontánea o mediante exéresis.

En niños, el 66.6% tenía una única lesión, en la cara excepto dos que, además, tenían lesiones en glúteo y en cuero cabelludo. La mitad de los casos se resolvieron de forma espontánea y la otra mitad recibieron antimonio de meglumina intralesional (media de 3 infiltraciones). El diagnóstico en este grupo se realizó en el 50% mediante anatomía patológica, pero en el 33.3% mediante serología únicamente.

Hubo dos casos de afectación mucosa, uno fue primario (con lesión laríngea), recibiendo tratamiento sistémico con antimonio de meglumina 28 días, y otro una recidiva tras LV, con lesión en paladar y labio, que se resolvió tras la administración de anfotericina B.

## **DISCUSIÓN**

Durante el período 2000-2023, se registraron 77 episodios de leishmaniasis en el Departamento de Salud de Orihuela, incluyendo 60 casos de LV, 15 de LC y 2 de LMC. De los 46 adultos con LV, 29 eran inmunodeprimidos (15 VIH y 14 no VIH). Aunque de forma no significativa, la mortalidad fue mayor en los inmunodeprimidos mientras que las recidivas fueron más frecuentes en el grupo de inmunodeprimidos con infección VIH pero no los que presentaban inmunosupresión farmacológica.

Según el informe epidemiológico sobre la situación de la leishmaniasis en España (RENAVE), la tasa de incidencia (TI) del año 2022 fue de 0.61 casos/100.000 habitantes. Las TI más elevadas correspondieron a Baleares (TI=2.60), Comunidad Valenciana

(TI=2.02) y Región de Murcia (TI=1.96), siendo la proporción de LC/LMC superior al 50% en las tres regiones<sup>6</sup>. Según un estudio de captura-recaptura realizado en 2016-2017<sup>10</sup>, las tasas de incidencia estimadas para LV fueron de 0.86 por 100 000 habitantes y para LC de 1.04 en 2017.

Aunque esto va en sintonía con la tasa de incidencia anual promedio de este trabajo (TI=1.94), la incidencia de LV (TI=1.52) fue prácticamente el doble a la de LC/LMC (TI=0.71). Dado que las lesiones que se producen en la LC pueden resolverse sin tratamiento específico (dependiendo de la especie de *Leishmania* implicada y la inmunidad del huésped)<sup>11</sup>, es posible que exista un infradiagnóstico en el Dpto. de Salud de Orihuela debido, principalmente, al retraso en la derivación a consultas de Dermatología.

En nuestro estudio la tasa de leishmaniasis visceral es elevada, similar a países como Brasil<sup>12</sup>. En nuestro estudio, 4 casos de leishmaniasis visceral fueron considerados importados (7.5%). En RENAVE 2022 se contabilizaron 13 casos importados frente a 291 autóctonos (4.3%) y en los resultados del primer análisis de ReNLeish desde enero 2023 a abril 2023, 2 importados frente a 70 autóctonos (2.8%), siendo por tanto el porcentaje algo más elevado en nuestro departamento, consistentemente con el elevado porcentaje de población extranjera de nuestro departamento.

Además, es conocida la existencia de otros factores en el huésped que pueden aumentar la incidencia de leishmaniasis en la población: infección por VIH, inmunosupresión (por enfermedad crónica o farmacológica) y malnutrición<sup>13</sup>. En estudios observacionales, se ha visto aumento de la carga parasitaria en niños con malnutrición proteica. Además, las carencias de micronutrientes como el hierro, el yodo, el zinc y la vitamina A se conocen como "hambre oculta" y en los países en desarrollo suelen ir de la mano de la malnutrición aguda. De hecho, la OMS recomienda suplementos nutricionales antes del inicio de la terapia frente a LV<sup>13</sup>.

Teniendo en cuenta la elevada incidencia de leishmaniasis en la Vega Baja, podríamos considerar la posibilidad de que exista un déficit de macro o micronutrientes en la población. Aunque no se recogieron datos específicos para evaluar estos parámetros, el hecho de que un elevado porcentaje de pacientes padeciese alcoholismo podría significar



un componente de malnutrición a tener en cuenta como factor de riesgo y dato de alarma para la sospecha precoz de la enfermedad.

La epidemia de VIH modificó la epidemiología y las características clínicas de la LV. Ambos patógenos, VIH y *Leishmania*, infectan la misma célula huésped, el macrófago, y establecen un círculo vicioso. Aunque presentación clínica de la LV en pacientes infectados por el VIH es similar a la observada en individuos no infectados, la diferencia radica en la menor tasa de respuesta al tratamiento y el aumento de recaídas de la enfermedad, especialmente en aquellos que no reciben tratamiento antirretroviral (TAR). De hecho, se ha demostrado la persistencia continua de niveles bajos de ADN de *Leishmania* en sangre periférica en pacientes tratados, a pesar de una respuesta clínica adecuada al tratamiento<sup>13,14</sup>.

Sin embargo, los datos que arrojan estudios observacionales reflejan un nuevo cambio en la epidemiología de la enfermedad. La asociación de la leishmaniasis, especialmente visceral, con la inmunodeficiencia por VIH se relega a un segundo plano. En la actualidad en España hay un mayor porcentaje de pacientes afectados por leishmaniasis que son inmunocompetentes en comparación con años previos. No obstante, estos pacientes catalogados en los estudios como “inmunocompetentes” fueron más propensos a presentar otras condiciones como neoplasias oncohematológicas, trasplantes, diabetes mellitus, uso prolongado de esteroides y otras inmunodeficiencias no VIH<sup>7,15</sup>, tal y como refleja nuestro estudio.

Los fármacos inmunosupresores utilizados en diversas enfermedades dificultar la activación y proliferación de las células T, alterando así los mecanismos de defensa frente a los microorganismos intracelulares. Además, dado que el cuadro clínico puede simular una recaída o brote de la enfermedad de base, puede producirse un diagnóstico erróneo y el consiguiente retraso en la instauración de un tratamiento adecuado<sup>13,16</sup>.

Tal y como señala la literatura, en este trabajo no se hallan diferencias en la presentación clínico-analítica entre pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes. Es cierto que dentro del subgrupo de “inmunosuprimidos no-VIH” sólo se añadieron a aquellos que recibían terapia farmacológica (excluyendo a los inmunodeprimidos por enfermedad oncohematológica o reumatológica activa sin tratamiento inmunosupresor específico), lo cual podría haber significado un cambio en las diferencias descritas.

Sin embargo, de la misma manera que se describe en la literatura, el número de fracasos fue mayor en los individuos inmunodeprimidos. Son varios los factores que, en estudios observacionales, se han asociado a fracaso terapéutico: coinfección VIH, inmunosupresión por trasplante de órgano sólido (extrapolable a cualquier otra inmunosupresión, especialmente dosis altas de corticoides), coinfecciones (respiratorias o de otra índole) y malnutrición<sup>4,8,17,18</sup>. Por otra parte, existe mayor riesgo de recidiva en los casos de retraso diagnóstico de >90 días en el episodio primario, niveles de hemoglobina <6g/dL plaquetopenia y coinfección VIH<sup>18-20</sup>. Se planteará hacer un análisis bivalente y multivariante de factores de riesgo asociados a fracaso terapéutico en un segundo tiempo.

En cuanto al tratamiento, las guías clínicas de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *American Society of Tropical Medicine and Hygiene* (ASTMH) proporcionan recomendaciones específicas para la LV en pacientes inmunosuprimidos, incluyendo aquellos con enfermedades hematológicas, oncológicas, reumatológicas y VIH<sup>4</sup>. El tratamiento de primera línea es la anfotericina B liposomal. La dosis aprobada por la FDA es de 4 mg/kg/día intravenoso en los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38; total de 40 mg/kg<sup>4</sup>. Aunque la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos recogidos en el estudio recibieron 4mg/kg/día de anfotericina B, la dosis fue de 3mg/kg en todos los casos con enfermedades oncohematológicas activas (que no recibían tratamiento específico para la misma) y en dos de los que recibían quimioterapia, lo cual puede suponer su fracaso terapéutico o la recidiva posterior. De hecho, en pacientes inmunocompetentes, se ha visto que dosis de menos de 21mg/kg en el total de anfotericina se asocia significativamente con el fracaso del tratamiento<sup>15</sup>, por lo que, en función del número y la gravedad de las comorbilidades<sup>21</sup> en estos pacientes, se deberían replantear, ajustar y precisar las dosis que se administran.

No se recomienda la profilaxis secundaria para el manejo inicial en personas con LV que no han manifestado una recaída, excepto en VIH con <200CD4 hasta que hayan pasado seis meses con cifras de CD4>200, carga viral suprimida y ausencia de parasitemia<sup>4,22</sup>. Esto va en consonancia con los datos de nuestro estudio, pues no se objetivaron recidivas en aquellos inmunosuprimidos no-VIH.

En cuanto a los niños, llama la atención el alto porcentaje de síndrome hemofagocítico al diagnóstico en comparación con los adultos. Así lo señalan estudios anteriores, sugiriendo que la respuesta inmune en el niño, más hiperactivada, puede contribuir a este suceso<sup>23,24</sup>.

Independientemente de esto, prácticamente el total de los niños curan recibiendo la pauta de anfotericina B 3-4mg/kg días 1-5 y dosis de recuerdo el 10º día<sup>4,24</sup>.

Acorde a la LC, en este estudio no se han objetivado lesiones graves y en su totalidad han curado mediante: exéresis quirúrgica, tratamiento dirigido (sin una pauta estandarizada) o espontáneamente. En las guías, el tratamiento debe individualizarse dependiendo del estado inmunológico, la extensión y la respuesta al tratamiento<sup>4,25</sup>. Aunque es cierto que no se han dado casos de recidiva, serían necesarios algoritmos y protocolos para evitar el fracaso terapéutico de los casos de leishmaniasis cutánea. De hecho, aunque en nuestro centro no se determina la especie de *Leishmania*, su identificación es crucial para guiar el tratamiento<sup>25</sup>.

### **Limitaciones y fortalezas.**

Fortalezas del estudio:

- Cobertura temporal extensa: el estudio abarca del 2000 al 2023, proporcionando una visión completa de la leishmaniasis en la región.
- Equipo multidisciplinar.
- Uso de tecnología avanzada: emplea la plataforma RedCap® y el software SPSS V.20.0, asegurando eficiencia y precisión en el manejo de datos.
- Aplicabilidad práctica: ofrece información valiosa para mejorar estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención de la leishmaniasis.

Limitaciones del estudio:

- Diseño retrospectivo: dependencia de la calidad de las historias clínicas, introduciendo posibles sesgos.
- Datos históricos incompletos: algunas historias y analíticas no estaban informatizadas, afectando la fiabilidad de los resultados.
- Variabilidad en métodos diagnósticos: dificultó la comparación y estandarización.
- Datos faltantes: complicó el análisis estadístico y la interpretación de resultados.
- Acceso a registros médicos: dificultades en la recopilación de datos históricos, no siempre disponibles de manera digitalizada.

## **Conclusiones.**

La leishmaniasis es una enfermedad endémica en la Vega Baja del Segura, probablemente infradiagnosticada en el caso de la cutánea. La epidemiología de la misma está cambiando, afectando actualmente mayormente a inmunodeprimidos no-VIH en comparación con series anteriores. Se debe tener en cuenta este cambio a la hora de sospechar la enfermedad de cara a mejorar el manejo y evitar el fracaso terapéutico.

## **Recomendaciones para futuras investigaciones.**

Una línea de investigación futura podría ir acorde a la realización del cribado de leishmaniasis a pacientes que se vayan a encontrar en riesgo de inmunosupresión o aquellos que padezcan algunas patologías concretas o comorbilidades asociadas a mayor riesgo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Leishmaniasis [Internet]. [citado 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
2. Mann S, Frasca K, Scherrer S, Henao-Martínez AF, Newman S, Ramanan P, et al. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40475-021-00232-7>
3. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Vol. 392, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018. p. 951-70.
4. 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). *Clinical Infectious Diseases*. 15 de diciembre de 2016;63(12):E202-64.
5. Maia C, Conceição C, Pereira A, Rocha R, Ortuño M, Muñozid C, et al. The estimated distribution of autochthonous leishmaniasis by *Leishmania infantum* in Europe in 2005–2020. *PLoS Negl Trop Dis*. 1 de julio de 2023;17(7 July).
6. Fernández Martínez B. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica CC BY-NC-SA 4.0.
7. Herrador Z, Gherasim A, Carolina Jimenez B, Granados M, Victor J, Martín S, et al. Epidemiological Changes in Leishmaniasis in Spain According to Hospitalization-Based Records, 1997-2011: Raising Awareness towards Leishmaniasis in Non-HIV Patients. 2015 [citado 20 de junio de 2024]; Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/en/estadEstudios/>
8. Akuffo H, Costa C, van Griensven J, Burza S, Moreno J, Herrero M. New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. Vol. 12, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science; 2018.
9. Van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 de abril de 2014;20(4):286-99.
10. Humanes-Navarro AM, Herrador Z, Redondo L, Cruz I, Fernández-Martínez B. Estimating human leishmaniasis burden in Spain using the capture-recapture method, 2016–2017. *PLoS One* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 19 de junio de 2024];16(10). Disponible en: [/pmc/articles/PMC8555825/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348555825/)

11. Morizot G, Kendjo E, Mouri O, Thellier M, Pérignon A, Foulet F, et al. Travelers With Cutaneous Leishmaniasis Cured Without Systemic Therapy. 2013 [citado 19 de junio de 2024]; Disponible en: <http://www.parasitologie>.
12. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. PLoS One [Internet]. 2012 [citado 19 de junio de 2024];7(5):35671. Disponible en: [www.plosone.org](http://www.plosone.org)
13. Akuffo H, Costa C, van Griensven J, Burza S, Moreno J, Herrero M. New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 10 de mayo de 2018 [citado 19 de junio de 2024];12(5). Disponible en: [/pmc/articles/PMC5944929/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944929/)
14. Saporito L, Giammanco GM, De Grazia S, Colomba C. Visceral leishmaniasis: Host-parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and in the immunocompromised host. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 1 de agosto de 2013 [citado 19 de junio de 2024];17(8):e572-6. Disponible en: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971213000350/fulltext>
15. Horrillo L, Castro A, Matía B, Molina L, García-Martínez J, Jaqueti J, et al. Clinical aspects of visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* in adults. Ten years of experience of the largest outbreak in Europe: what have we learned? [citado 20 de junio de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3628-z>
16. Bogdan C. Leishmaniasis in rheumatology, haematology and oncology: epidemiological, immunological and clinical aspects and caveats. Ann Rheum Dis [Internet]. 1 de abril de 2012 [citado 19 de junio de 2024];71(Suppl 2):i60-6. Disponible en: [https://ard.bmj.com/content/71/Suppl\\_2/i60](https://ard.bmj.com/content/71/Suppl_2/i60)
17. Clemente W, Vidal E, Girão E, Ramos ASD, Govedic F, Merino E, et al. Risk factors, clinical features and outcomes of visceral leishmaniasis in solid-organ transplant recipients: a retrospective multicenter case-control study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2015 [citado 21 de junio de 2024];21(1):89-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636932/>
18. Costa LDLN, Lima US, Rodrigues V, Lima MIS, Silva LA, Ithamar J, et al. Factors associated with relapse and hospital death in patients coinfecting with visceral leishmaniasis and HIV: a longitudinal study. [citado 21 de junio de 2024]; Disponible en:

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.TheCreativeCommonsPublicDomain  
Dedicationwaiver

19. Cenderello G, Pasa A, Dusi A, Dentone C, Toscanini F, Bobbio N, et al. Varied spectrum of clinical presentation and mortality in a prospective registry of visceral leishmaniasis in a low endemicity area of Northern Italy. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 [citado 21 de junio de 2024];13:1. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/248>
20. Kajaia M, Morse DL, Kamkamidze G, Butsashvili M, Chubabria G, Zenaishvili O, et al. Risk factors for relapse of visceral leishmaniasis in GeorgiaFacteurs de risque de rechute de la leishmaniose viscérale en GéorgieFactores de riesgo para recaídas de leishmaniasis visceral en Georgia. *Tropical Medicine & International Health* [Internet]. 1 de febrero de 2011 [citado 21 de junio de 2024];16(2):186-92. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3156.2010.02694.x>
21. Abongomera C, van Henten S, Vogt F, Buyze J, Verdonck K, van Griensven J. Prognostic factors for mortality among patients with visceral leishmaniasis in East Africa: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 21 de junio de 2024];14(5):1-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413028/>
22. DOCUMENTO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS Y OTRAS COINFECCIONES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH.
23. Blázquez-Gamero D, Domínguez-Pinilla N, Chicharro C, Negreira S, Galán P, Pérez-Gorricho B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 22 de junio de 2015 [citado 21 de junio de 2024];34(6):667-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970110/>
24. López Marcos M, Ruiz Sáez B, Vílchez Pérez JS, Moreno Pérez D, Carazo Gallego B, Falcón Neyra L, et al. Distinct Laboratory and Clinical Features of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Visceral Leishmaniasis: A Retrospective Analysis of 127 Children in Andalusia, Spain (2004-2019). *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 21 de junio de 2024];40(6):525-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538542/>

25. Aronson NE, Joya CA. Cutaneous Leishmaniasis: Updates in Diagnosis and Management. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 21 de junio de 2024];33(1):101-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712756/>





## ANEXOS

### Anexo 1. Tabla de variables.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLOGICAS	Nombre de la variable	Tipo de variable	Valores
	Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer (Si mujer: embarazada Sí/No)
	Edad en el momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años
	País de nacimiento	Cualitativa politómica	País
	País de residencia en el último año	Cualitativa politómica	País
	Viajes fuera de España en los últimos cinco años	Cualitativa politómica	Sí/No (Si respuesta afirmativa: país y fecha)
	Contacto con animales	Cualitativa dicotómica	Sí/No (Si respuesta afirmativa: tipo de animal)
	Contacto con la agricultura	Cualitativa dicotómica	Sí/No

VARIABLES CLÍNICAS	Nombre de la variable	Tipo de variable	Valores
	Tipo de leishmaniasis	Cualitativa politómica	Cutánea / mucocutánea / visceral (Si cutáneo o mucocutánea: número de lesiones y localización)
	Tipo de episodio	Cualitativa dicotómica	Primario / Recidiva
	Fecha de diagnóstico	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
	Fecha de inicio de los síntomas	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
	Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
	VIH positivo	Cualitativa dicotómica	Sí/No (Si positivo: diagnóstico previo / diagnóstico concomitante. Carga viral)
	Tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador	Cualitativa dicotómica	Sí/No (Si afirmativo: causa de inmunosupresión. Tipo de inmunosupresor. Nombre del fármaco específico)
	Comorbilidades *	Cualitativa dicotómica	Sí/No
	Síntomas, signos o hallazgos clínico-	Cualitativa dicotómica	Sí/No

	radiológicos al diagnóstico **		
--	--------------------------------	--	--

\* diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía crónica, enfermedad oncohematológica activa, antecedente de trasplante de órgano sólido, antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos, drogas vía parenteral (UDVP / exUDVP / no), alcoholismo, inmunodeficiencia primaria.

\*\* asintomático, síndrome constitucional, fiebre, clínica gastrointestinal, clínica respiratoria, adenomegalias palpables, adenomegalias radiológicas, esplenomegalia palpable, esplenomegalia radiológica, hepatomegalia palpable, hepatomegalia radiológica, diátesis hemorrágica, síndrome hemofagocítico.

#### Definiciones:

- **Episodio primario de leishmaniasis:** primera infección y aparición de síntomas en un individuo no previamente infectado.
- **Recidiva de leishmaniasis:** reaparición de la enfermedad después de un tratamiento exitoso previo, ya sea por reinfección o reactivación de una infección latente.
- **Caso importado:** infección adquirida en una región o país diferente al de la residencia habitual del paciente. La enfermedad se diagnostica después del retorno del individuo a su lugar de residencia.
- **Caso autóctono:** infección adquirida y diagnosticada dentro de la misma región o país de residencia habitual del paciente, indicando transmisión local de la enfermedad.
- **Síndrome hemofagocítico:** fiebre, esplenomegalia, citopenias (al menos dos líneas: hemoglobina <9g/dL, trombopenia <100.000/mm<sup>3</sup>, neutropenia <1000/mm<sup>3</sup>), hipertrigliceridemia (>300mg/dL) y/o hipofibrinogenemia (<150mg/dL), hiperferritinemia (>500ng/mL), CD25 soluble >2400 U/mL, presencia de hemofagocitosis en tejido. Debe cumplir al menos 5 criterios clínico analíticos.

VARIABLES ANALÍTICAS	Nombre de la variable y valor	Tipo de variable
	glucosa (mg/dL), creatinina (mg/dL), proteínas totales (gr/dL), bilirrubina total (mg/dL), GOT (UI/L), GPT (UI/L), GGT (UI/L), FA (UI/L), LDH (UI/L), colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), ferritina (ng/mL), hemoglobina (g/dL), VCM (fL), plaquetas (10 <sup>3</sup> /uL), leucocitos (10 <sup>3</sup> /uL), neutrófilos absolutos (10 <sup>3</sup> /uL), linfocitos absolutos (10 <sup>3</sup> /uL), eosinófilos absolutos (10 <sup>3</sup> /uL), actividad de protrombina (%), tiempo de protrombina (segundos), INR, fibrinógeno (mg/dL), PCR (mg/L), procalcitonina (ng/mL), CD4 (/mm <sup>3</sup> ), CD8 (/mm <sup>3</sup> ).	Cuantitativa discreta

	Nombre de variable	Tipo de variable	Valores	Definición
VARIABLES MICRO	Muestra recogida para el diagnóstico	Cualitativa politómica	sangre / médula ósea / esplénica / ganglionar /	

			hepática / cutánea / mucosa / otras	
	Molecular (PCR)	Cualitativa dicotómica	Sí/No	Reacción en cadena de la polimerasa.
	Serología (ELISA, IFI, CLIA)	Cualitativa dicotómica	Sí/No Título o índice, según proceda	ELISA: Enzimoimmuno- análisis de adsorción IFI: Inmunofluo- rescencia CLIA: inmunoensayo quimioluminiscente
	Prueba serológica de inmuncromatografía rápida (rk39)	Cualitativa dicotómica	Sí/No	
	Cultivo	Cualitativa dicotómica	Sí/No	
	Microscopía	Cualitativa dicotómica	Sí/No	Visualización de amastigotes
	Examen histopatológico	Cualitativa dicotómica	Sí/No	
	Realizado aspirado de médula ósea (AMO)	Cualitativa dicotómica	Sí/No	
	Filiación de especie de Leishmania	Cualitativa dicotómica	Sí/No	

	Nombre de variable	Tipo de variable	Valores
<b>VARIABLES ASISTENCIALES</b>	<b>Ingreso hospitalario</b>	Cualitativa dicotómica	Sí/No
	Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)	Cualitativa dicotómica	Sí/No
	Seguimiento en consultas externas	Cualitativa dicotómica	Sí/No (Si afirmativo: pérdida de seguimiento: Sí / No)
	Muerte asociada a leishmaniasis	Cualitativa dicotómica	Sí/No
	Revisión a los 3 meses	Cualitativa politómica	Acude / no acude / fallecimiento
	Revisión a los 6 meses	Cualitativa politómica	Acude / no acude / fallecimiento
	Revisión a los 12 meses	Cualitativa politómica	Acude / no acude / fallecimiento
	Curación	Cualitativa politómica	Completa / fracaso / recidiva

	<b>Nombre de variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Valores</b>
<b>VARIABLES REALACIONADAS CON EL TRATAMIENTO</b>	Tratamiento administrado	Cuantitativa discreta	Dosis y pauta
	Efectos adversos	Cualitativa dicotómica	Sí / No (Si afirmativo: tipo de efecto adverso. Si afirmativo: cambio de tratamiento: Sí / No. Dosis y pauta)
	Completa pauta de tratamiento	Cualitativa dicotómica	Sí/No
	Precisa de profilaxis secundaria	Cualitativa dicotómica	Sí/No
	Si recidiva: tratamiento administrado	Cuantitativa discreta	Dosis y pauta

## **Anexo 2. Abreviaturas.**

EDO: enfermedad de declaración obligatoria.

HVB: Hospital Vega Baja.

LC: leishmaniasis cutánea.

LMC: leishmaniasis mucosa.

LV: leishmaniasis visceral.

TI: tasa de incidencia.