



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Epidemiología de la leishmaniosis humana en España.

Memoria de Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant
Junio 2020

Autor: **Marta Mingot Segrelles**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto

Fernando Jorge Bornay Llinares

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
ABREVIATURAS.....	6
1. Introducción.....	7
1.1. Leishmaniosis: Concepto.....	7
1.2. Ciclo biológico.....	7
1.2.1. Agente infeccioso.....	8
1.2.2. Vector.....	9
1.2.3. Reservorio.....	9
1.2.4. Transmisión.....	10
1.3. Formas clínicas de Leishmaniosis en humanos.....	10
1.3.1 Leishmaniosis Visceral.....	11
1.3.2 Cutánea.....	11
1.4. Diagnóstico.....	13
1.4.1. Métodos de diagnóstico de Leishmaniosis cutánea.....	13
1.4.2. Métodos de diagnóstico de Leishmaniosis visceral.....	14
1.4.3. Diagnóstico de co-infección LV-VIH.....	15
1.5. Tratamiento.....	15
1.6. Prevención.....	16
1.7. Epidemiología.....	16
1.8. Factores de riesgo.....	18
2. Objetivos.....	18
2.1. Objetivo general.....	18
2.2. Objetivos específicos.....	18
3. Materiales y métodos.....	19
3.1. Diseño.....	19

3.2.	Estrategia de búsqueda	19
3.3.	Criterios de selección.....	19
4.	Resultados.....	20
4.1.	Epidemiología de la leishmaniosis en España.....	20
4.2.	Estadísticas de casos.	21
4.3.	Coinfección Leishmania/VIH.....	26
4.4.	Brote en la Comunidad de Madrid	27
4.4.1.	Estudio de los casos.....	27
4.4.1.	Estudio del vector	29
4.4.2.	Estudio del reservorio.....	29
4.5.	Leishmaniosis urbana en Barcelona	29
4.6.	Leishmaniosis en la Comunidad Valenciana.	30
5.	Discusión.	30
6.	Conclusiones.	32
7.	Referencias.....	33



RESUMEN

Introducción: La leishmaniosis es una enfermedad parasitaria de transmisión vectorial endémica en muchos lugares del mundo. Es debida a un protozoo intracelular del género *Leishmania*, y se transmite mediante la picadura de hembras del género *Phlebotomus*. Existen más de dos docenas de *Leishmania* que pueden afectar a humanos, causando sintomatología tanto cutánea como visceral.

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la Leishmaniosis en España y actualización epidemiológica.

Metodología: Se trata de una revisión bibliográfica. La búsqueda se llevó a cabo a través de las bases de datos bases de datos MEDLINE, The Cochrane Library, Embase y Web of Science.

Resultados y discusión: Tras el análisis de la bibliografía, se ha visto que la leishmaniosis en España es una enfermedad de carácter zoonótico que ha ido en aumento a lo largo de los años. La especie endémica en España es *Leishmania infantum*. El reservorio principal es el perro, aunque también se han visto otros mamíferos, dependiendo de la especie de *Leishmania*. En humanos produce tanto formas clínicas cutáneas como viscerales. A partir de 1996 se declaró Enfermedad de declaración Obligatoria. La incidencia de *Leishmania* en pacientes VIH era muy elevada, pero la llegada de TARGA provocó una disminución, mejorando la vida de estos pacientes. En 2010, hubo el mayor brote de leishmaniosis en la Comunidad de Madrid, lo que llevó a una mayor vigilancia de esta enfermedad en todo el territorio nacional. Hoy en día la leishmaniosis sigue en aumento en la zona del Mediterráneo, siendo la Comunidad Valenciana la comunidad con más casos hasta ahora.

Conclusión: La leishmaniosis está distribuida por toda España y durante todo el año. La notificación de su evolución ha ido en aumento con los años. Se han encontrado nuevos reservorios, como liebres o ratas. Se trata de una enfermedad multifactorial. Para poder controlar la enfermedad en España, se necesita la vigilancia de todos los elementos que participan en su ciclo.

Palabras clave: Leishmaniosis; humanos; *Leishmania infantum*; epidemiología; España.

ABSTRACT

Introduction: Leishmaniasis is an endemic vector-borne parasitic disease in many parts of the world. It is due to an intracellular protozoan of the genus *Leishmania*, and is transmitted through the bite of females of the genus *Phlebotomus*. There are more than two dozen *Leishmania* that can affect humans, causing both cutaneous and visceral symptoms.

Objectives: The main objective of this work is to carry out a bibliographic review on Leishmaniasis in Spain and an epidemiological update.

Methodology: This is a bibliographic review. The search was carried out using the MEDLINE, The Cochrane Library, Embase and Web of Science databases.

Results and discussion: After analyzing the bibliography, it has been seen that leishmaniasis in Spain is a zoonotic disease that has been increasing over the years. The endemic species in Spain is *Leishmania infantum*. The main reservoir is the dog, although other mammals have also been seen, depending on the *Leishmania* species. In humans it produces both cutaneous and visceral clinical forms. Starting in 1996, it was declared a Compulsory Disease. The incidence of *Leishmania* in HIV patients was very high, but the arrival of HAART caused a decrease, improving the life of these patients. In 2010, there was the largest outbreak of leishmaniasis in the Community of Madrid, which led to greater surveillance of this disease throughout the national territory. Today leishmaniasis continues to increase in the Mediterranean area, with the Valencian Community being the community with the most cases so far.

Conclusion: Leishmaniasis is distributed throughout Spain and throughout the year. The notification of its evolution has been increasing over the years. New reservoirs have been found, such as hares or rats. It is a multifactorial disease. In order to control the disease in Spain, surveillance of all the elements that participate in its cycle is necessary.

Key words: Leishmaniasis; *Leishmania infantum*; Humans; Spain; Epidemiology Leishmaniasis.

ABREVIATURAS

%: Porcentaje.

ASPB: Agencia de Salud Pública de Barcelona.

CCAA: Comunidades Autónomas.

CDC: Centro de Control y Prevención de Enfermedades

CV: Comunidad Valenciana.

CVCV: Consejo Valenciano de Colegios Veterinarios.

DAT: Test de aglutinación directa.

ELISA: Enzimoimmunoensayo.

ICT: Test inmunocromatográfico rápido.

IFI: Inmunofluorescencia indirecta.

IM: Intramuscular.

IV: intravenosa.

Kg: Kilogramos.

K39: Kinetoplasto 39.

LAT: Prueba de aglutinación de látex.

LC: Leishmaniosis cutánea.

LCR: Leishmaniosis cutánea recidivante.

LCD: Leishmaniosis cutánea difusa.

LDPK: Leishmaniosis dérmica *post-kala-azar*.

LMC: Leishmaniosis mucocutánea.

LST: Prueba cutánea de *Leishmania*.

LV: Leishmaniosis visceral.

MCM: Microcultivo.

mm: Milímetros.

OMS: Organización Mundial de Salud.

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

spp: Cualquier especie del género.

SDS: Dodecilsulfato sódico.

TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

WB: Inmunotransferencia o Western blot.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Leishmaniosis: Concepto.

La leishmaniosis es una enfermedad parasitaria de transmisión vectorial causada por un protozoo parásito intracelular que pertenece al género *Leishmania*, de la familia *Trypanosomatidae*. Puede afectar tanto al ser humano como a otros vertebrados y es transmitida a través de la picadura de las hembras hematófagas de alrededor de 93 especies de flebótomos: género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo (África, Asia y Europa), y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo (América) (1).

1.2. Ciclo biológico

El ciclo biológico de *Leishmania* spp. es un ciclo diheteroxeno que transcurre entre un insecto vector y un hospedador vertebrado (figura 1).

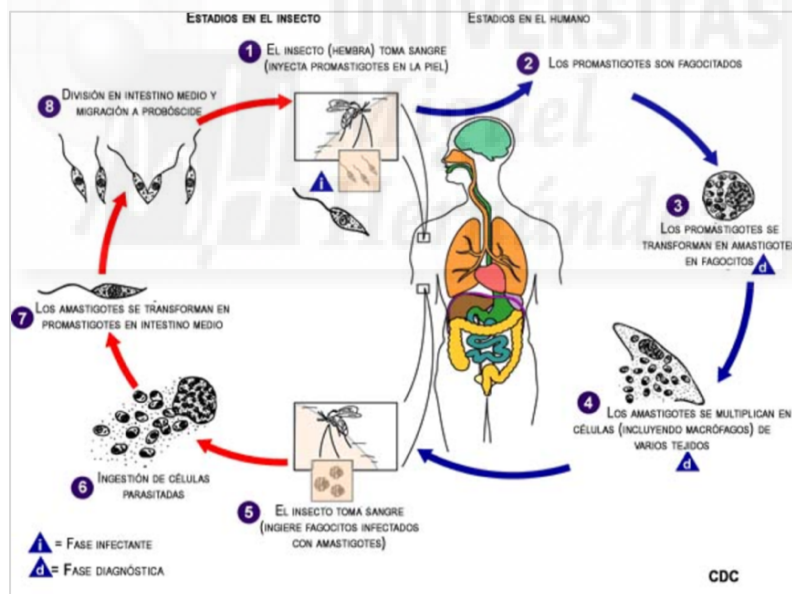


Figura 1. Ciclo biológico de *Leishmania* spp. (2).

El flebótomo pica y toma la sangre del hospedador vertebrado, ingiriendo los macrófagos infectados con los amastigotes en su interior. En el tracto digestivo del vector, los amastigotes se transforman en promastigotes, que más tarde se multiplicarán hasta alcanzar la forma infectiva también denominados promastigotes metacíclicos y migrarán a la probóscide del vector a la espera de

una nueva picadura (3). Éstos serán transmitidos mediante la saliva a otro hospedador vertebrado susceptible en la próxima picadura.

En el hospedador vertebrado, el parásito pasa la dermis donde los promastigotes son fagocitados por macrófagos. En el interior de los macrófagos se multiplican transformándose en amastigotes, los cuales infectarán a otras células fagocíticas (4).

1.2.1. Agente infeccioso

El parásito responsable de la Leishmaniosis es un protozoo intracelular que pertenece al género *Leishmania*, dentro de la familia de los *Trypanosomatidae*, Orden Trypanosomatida, del orden kinetoplastida (figura 2). Actualmente se acepta la clasificación propuesta por Cavalier-Smith (1998).

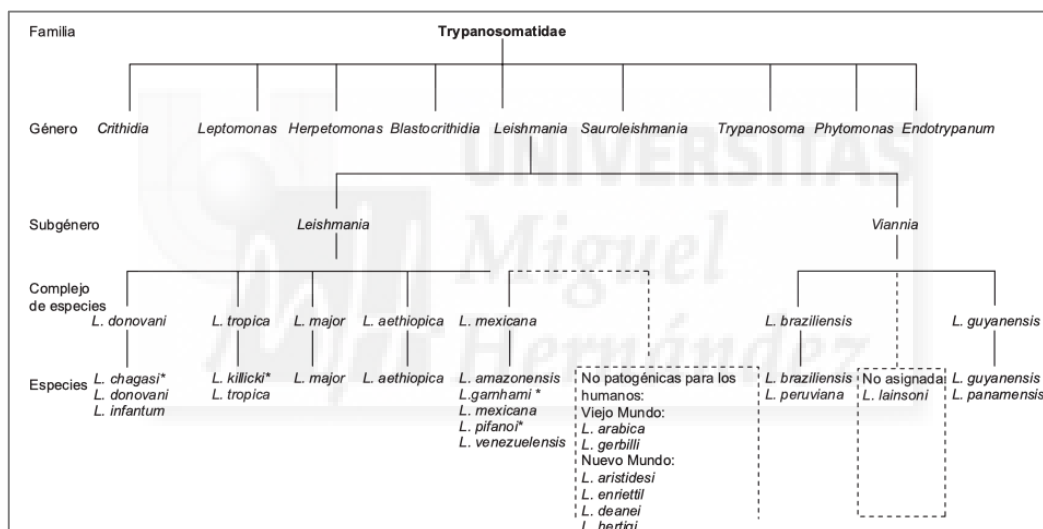


Figura 2. Especies de *Leishmania* (1).

Leishmania presenta dos morfologías a lo largo de su ciclo biológico: amastigote (figura 3A), intracelular, inmóvil y de forma ovalada, que se sitúa en las células del hospedador vertebrado y la forma promastigote (figura 3B), extracelular, fusiforme y móvil, en el hospedador invertebrado (5).

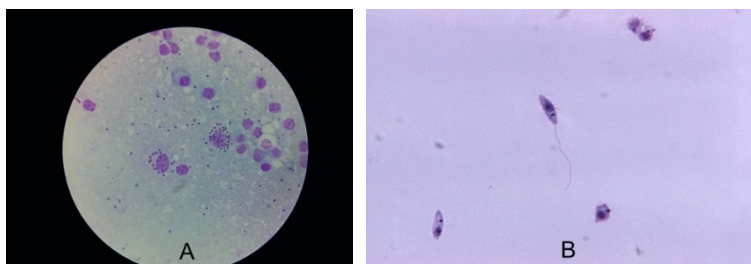


Figura 3. A) Amastigote de *Leishmania* spp. (6); B) Promastigote de *Leishmania* spp. (7).

1.2.2. Vector

El vector de las denominadas leishmaniosis es un díptero nematócero familia *Psychodidae*, subfamilia *Phlebotominae* (3). Las especies que actúan como vectores de *Leishmania* están restringidas a dos géneros: *Phlebotomus* en el viejo mundo (8) y *Lutzomya* en el nuevo mundo (9) (figura 4).

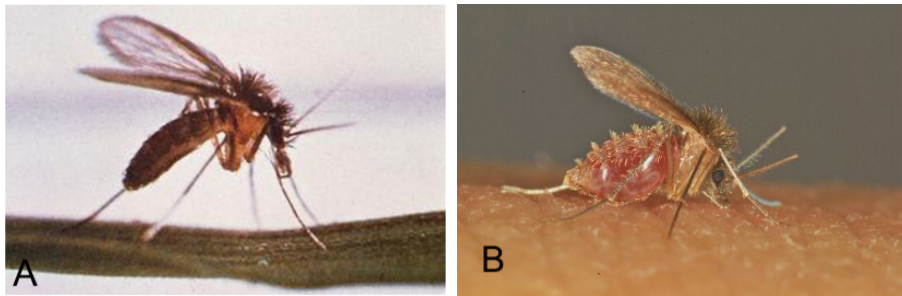


Figura 4. **A)** Hembra del mosquito *Phlebotomus* spp. (7). **B)** Hembra del mosquito *Lutzomya* spp. (10).

Se trata de las comúnmente denominadas como mosca o mosquito de arena. Tienen una longitud de 2-5mm, un radio de vuelo muy corto. Ponen sus huevos en lugares húmedos con arena, o restos orgánicos. Necesitan un rango de temperatura entre 15 - 28°C, con una elevada humedad y ausencia de viento o lluvia (11).

1.2.3. Reservorio.

La leishmaniosis puede agruparse en dos grandes categorías dependiendo de la fuente de la infección humana: zoonóticas, cuyos reservorios son los animales salvajes o domésticos, y antroponóticas, cuyo reservorio es el ser humano (5).

Los principales reservorios de las leishmaniosis zoonóticas son mamíferos selváticos, como los roedores del bosque y los cánidos salvajes de los órdenes: Edentata (Armadillos, perezosos, etc.), Carnivora (Perros, gatos, zorros, etc.), Hyracoidea (Hyraxes), Rodentia (Ratas y jerbos), Primates (Humanos y monos), Marsupialia (zarigüeyas) y Perissodactyla (caballos) (12) ; (13) (figura 5).

Los perros domésticos (*Canis familiaris*) son los principales reservorios, debido al elevado número de individuos presentes en el nicho ecológico y a su estrecha relación con el ser humano (5).



Figura 5. A) Perro: *Canis familiaris* (14) **B) Zorro:** *Vulpes vulpes* (15) **C) Chacal:** *Canis aureus* (16) **D) Jerbo:** *Ototylomis phyllotyis* (17) **E) Zarigüeya:** *Didelphis marsupialis* (18) **F) Hyrax:** *Heterohyrax brucei* (19) **G) Perezoso:** *Bradypus griseus* (20).

1.2.4. Transmisión.

La leishmaniosis se trasmite principalmente a través de la picadura del vector, es decir, el flebótomo hembra, el cual previamente ingiere sangre de un reservorio infectado con los parásitos. Los flebótomos hembra requieren sangre para poder reproducirse (11). Se cree que los medios de transmisión no vectoriales juegan un papel marginal en el rol de la historia natural de la leishmaniosis (21). Así mismo, se han visto casos de transmisión entre humanos, mediante transfusiones sanguíneas, contacto sexual o uso de jeringas contaminadas (22). La transmisión vertical es rara pero también posible en humanos (23).

1.3. Formas clínicas de Leishmaniosis en humanos.

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Leishmania* en humanos son muy diversas en cuanto a forma y severidad, y van a depender de la interacción entre la especie de parásito que la causa y el sistema inmune del hospedador (24).

Clínicamente la enfermedad se puede agrupar en: **Leishmaniosis cutánea (LC)** y **Leishmaniosis visceral (LV)** o **Kala-azar**, si bien hay una serie de evoluciones que conducen a otros cuadros clínicos: **Leishmaniosis cutánea recidivante (LCR)**; **Leishmaniosis cutánea difusa (LCD)**, **Leishmaniosis mucocutánea (LMC)** y **Leishmaniosis dérmica post-kala-azar (LDPK)** (24).

1.3.1 Leishmaniosis Visceral

La **Leishmaniosis visceral** (LV) es una enfermedad crónica que puede ser causada por *L. donovani*, provocando la leishmaniosis visceral antroponótica, donde el humano se comporta como reservorio principal de la enfermedad o por *L. infantum*, que causa la llamada LV zoonótica, donde el reservorio principal son los mamíferos, tanto domésticos como silvestres.

El periodo de incubación es muy variable, aunque suele ser entre 3-6 meses. El proceso es de inicio gradual en forma de fiebre, diarreas, tos, mialgias y anorexia. Las fases más avanzadas se caracterizan por la combinación de fiebre, hepato-esplenomegalia, leucopenia, etc. Cuando se llega a la fase caquética, en los pacientes no tratados, se produce una mortalidad del 85-90% de los casos. La muerte viene causada, generalmente, por infección bacteriana secundaria, anemia o hemorragia gastrointestinal (figura 6).



Figura 6. Leishmaniosis Visceral humana (25).

En los pacientes con VIH el cuadro clínico no varía, sin embargo al tener un sistema inmunitario mucho más débil, el curso de la enfermedad suele ser crónico o recurrente, provocando un alto porcentaje de muertes (11).

La **Leishmaniosis dérmica post-kala-azar** (LDPK) se presenta principalmente en el subcontinente indio y el este de África. Se trata de una complicación de la infección causada por *L. donovani* (26).

1.3.2 Cutánea

La **Leishmaniosis cutánea** (LC), o también denominada “Botón de Oriente”, es la forma más frecuente que involucra solo la piel. Comienza con

una pápula localizada en la zona de inoculación de los promastigotes que se puede ulcerar en 1 a 3 meses (27). Es generalmente indolora a menos que aparezcan lesiones secundarias, siendo la mayoría asintomáticas. Las lesiones aparecen principalmente en cara, brazos y piernas (figura 7). La mayoría de lesiones se curan de forma espontánea entre 2 a 12 meses (28).

En pacientes coinfectados con VIH pueden presentar casos mucho más graves, siendo más difícil su curación (29).



Figura 7. Leishmaniosis Cutánea humana (25).

La **Leishmaniosis mucocutánea** (LMC) es denominada comúnmente como “espundia”. A partir de una lesión cutánea primaria, puede haber diseminación metastásica del parásito a las mucosas que conlleva a la destrucción del cartílago y tejidos blandos (30). Aunque está relacionada con las especies de *Leishmania* que causan LC en el Nuevo Mundo (*L. braziliensis*, *L. panamensis*, y *L. guyanensis* principalmente) y *L. tropica* en el Viejo Mundo, también hay descripciones esporádicas por *L. donovani*, *L. major* (9) y en pacientes inmunocomprometidos por *L. infantum*.

Leishmaniosis cutánea Recidivante (LCR), es una forma cutánea crónica debida generalmente a *L. tropica*, aunque raramente, también ha sido descrita en el Nuevo Mundo causada por las especies del subgénero *Viannia* (31), y por *L. amazonensis* (32).

La **Leishmaniosis cutánea difusa** (LCD) está caracterizada por lesiones diseminadas lepromatosas o acneiformes que no se ulceran, y que se asocian a estados inmunes anérgicos frente a *Leishmania* (33). Es causada por las especies *L. aethiopica* en el Viejo Mundo y por *L. amazonensis* en el Nuevo Mundo.

1.4. Diagnóstico.

El diagnóstico del laboratorio puede llevarse a cabo usando diferentes métodos. Los métodos de diagnóstico de la Leishmaniosis son varios y su utilidad depende, por lo general, de la forma clínica.

1.4.1. Métodos de diagnóstico de Leishmaniosis cutánea

Para el diagnóstico de LC, en el laboratorio se realiza **microscópicamente** mediante la identificación directa de amastigotes en frotis de biopsias, raspaduras o frotis de impresión teñidos con Giemsa. Los amastigotes se observan como cuerpos redondos u ovalados, con un diámetro de 2 - 4 μm con un núcleo característico (figura 8) (33).

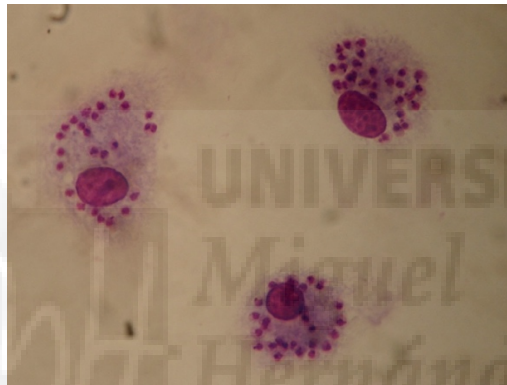


Figura 8. Amastigotes en frotis teñidos con Giemsa (34).

Los **anticuerpos anti-*Leishmania*** se pueden detectar mediante una prueba serológica, sin embargo, no son métodos habituales porque estos anticuerpos tienden a ser indetectables (36).

La **prueba cutánea de Montenegro o Prueba cutánea de *Leishmania*** (LST), nos mide la respuesta de hipersensibilidad tardía. Consiste en la inyección del antígeno de *Leishmania* y el control. La comparación del tamaño de la induración local que se produce tras 2 o 3 días, nos permitirá detectar la infección. Si la induración es mayor o igual a 5 mm la reacción se considera positiva. Se utiliza como método complementario, ya que no permite la identificación de especies y no discrimina entre infecciones pasadas o actuales (36).

1.4.2. Métodos de diagnóstico de Leishmaniosis visceral

El diagnóstico de LV incluye una serie de pruebas como son:

Cultivo y observación microscópica: Para este tipo de prueba las muestras más utilizadas son los aspirados del bazo o médula ósea. La sensibilidad de la médula ósea teñida con Giemsa es aproximadamente del 60% - 85%. En los aspirados del bazo es mayor (93%), pero el muestreo está asociado a un riesgo de hemorragia. El microcultivo (MCM) ha demostrado que mejora la sensibilidad (36).

Métodos moleculares: reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Los ensayos basados en PCR son las principales herramientas de diagnóstico molecular, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Para detectar el ADN de *Leishmania* en el diagnóstico de VL han utilizado una variedad de muestras, que incluyen aspirados de bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, sangre completa y capa leucocitaria. La sensibilidad es más alta en muestras de bazo o médula ósea. La muestra ideal es la sangre periférica debido a su carácter no invasivo, donde los rangos de sensibilidad varían del 70% al 100% (28).

Diagnóstico serológico: Estas pruebas se basan en la presencia de una respuesta humoral específica. No distinguen entre infección actual y pasada. Podemos destacar las siguientes pruebas: inmunofluorescencia indirecta (IFI): la necesidad de un laboratorio determinado restringe su uso. Enzimoimmunoensayo (ELISA): es la prueba de elección para el serodiagnóstico de LV. Inmunotransferencia o Western blot (WB): se ha observado que es más sensible que la prueba IFI y ELISA, especialmente en pacientes con VIH coinfectados con LV, pero los inconvenientes de la técnica limitan su uso a los laboratorios de investigación. Test de aglutinación directa (DAT): se basa en la aglutinación directa de promastigotes de *Leishmania*. El test inmunocromatográfico rápido (ICT): está basado en el antígeno recombinante del kinetoplasto 39 (rK39) presenta el 100% de sensibilidad y especificidad en el área mediterránea. Es fácil de usar, rápido (15-20 minutos), barato y ofrece resultados reproducibles. Prueba de aglutinación de látex (LAT): es una de las pruebas de diagnóstico rápido recientemente

desarrolladas para la detección rápida de anticuerpos anti-*Leishmania* contra el antígeno A2 derivado de la forma de amastigote (36).

Detección de Antígeno: Otro método utilizado es la detección de antígenos de *Leishmania* en orina en paciente con LV. Se utiliza la prueba LAT (sensibilidad del 100%; especificidad del 96%), una prueba fácil, barata, rápida y puede ser utilizada como prueba de detección (36).

1.4.3. Diagnóstico de co-infección LV-VIH

Los métodos de diagnóstico siguen siendo los mismos que para los pacientes no infectados por el VIH. La sensibilidad de las pruebas inmunológicas basadas en anticuerpos (IFI y ELISA) es baja (36). Para los pacientes con VIH, las pruebas serológicas tienen un diagnóstico limitado porque más del 40% de las personas coinfectadas no tienen niveles de anticuerpos específicos detectables contra *Leishmania*. El DAT o WB tienen sensibilidades mayores (81% vs. 84%). La especificidad estimada utilizando las siguientes pruebas fueron: IFI (93%), ELISA (90%); DAT (90%) WB (82%). Para poder concluir un diagnóstico certero es necesaria una prueba serológica adicional y / o métodos moleculares o parasitológicos (36).

1.5. Tratamiento.

Para el tratamiento de la leishmaniosis debemos tener en cuenta varios factores como son la clínica, la especie de *Leishmania*, la ubicación geográfica de la adquisición, la probabilidad del organismo de susceptibilidad al tratamiento y el estado inmunitario del huésped (36).

Algunos de los fármacos utilizados son:

- **Compuestos antimoniales pentavalentes:** el estibogluconato sódico y antimoniato de meglumina. La respuesta clínica depende de la inmunidad del paciente. Se utilizan tanto para LC como LV (36).
- **Miltefosfina:** es un tratamiento oral. En dosis de 2,5 mg/kg 1 vez al día durante 28 días puede ser eficaz para la LC (37).
- **Desoxicolato de anfotericina B:** es una terapia muy efectiva para la LV, pero con elevada toxicidad (29).

- **Anfotericina B liposomal:** permite el tratamiento de la LV a altas dosis con menos efectos adversos que la anterior. En pacientes con VIH no evita las recaídas (37).

Hay casos de pacientes con leishmaniosis visceral que pueden ser tratados con otro tipo de fármacos como son los “azoles”, administrados vía oral (Fluconazol, Ketoconazol y Fluconazol) (29).

1.6. Prevención.

La prevención y control de la leishmaniosis es un proceso complejo que requiere una serie de procesos, como son:

- 1- El diagnóstico temprano.
- 2- Tratamiento de los enfermos.
- 3- El control de vectores en condiciones domésticas con el uso de spray insecticida y protección personal.
- 4- El control de los reservorios de animales (roedores o perros), mediante las vacunas, collares o insecticidas aplicados a la piel del reservorio.
- 5- Mejora en la vigilancia de enfermedades.
- 6- Movilización social y educación comunitaria.

Para la prevención de los viajeros a áreas endémicas se recomienda que disminuyan las actividades al aire libre cuando las moscas de la arena sean más activas (desde el anochecer hasta el amanecer), minimizar la cantidad de piel expuesta y el uso de repelentes (37).

1.7. Epidemiología.

La leishmaniosis humana se encuentra en aproximadamente 90 países en los trópicos, subtropicales y el sur de Europa (figura 9 y figura 10) (29).

El clima y otros cambios ambientales son los encargados de expandir el rango geográfico de los vectores (38). En el viejo mundo (hemisferio oriental) la enfermedad se encuentra en partes de Asia, Oriente Medio, África y el Sur de Europa, mientras en el Nuevo Mundo (hemisferio occidental) se encuentra en partes de México, América Central y América del Sur. Australia y Antártida son

los únicos continentes donde no hay casos de leishmaniosis (39). La mayoría de personas infectadas no presentan ningún síntoma, por lo que es difícil de estimar el número exacto de casos en el mundo (40).

Basándonos en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) se estima que el número de casos nuevos por año en la LC oscila entre 700,000 y 1,2 millones o más (39).

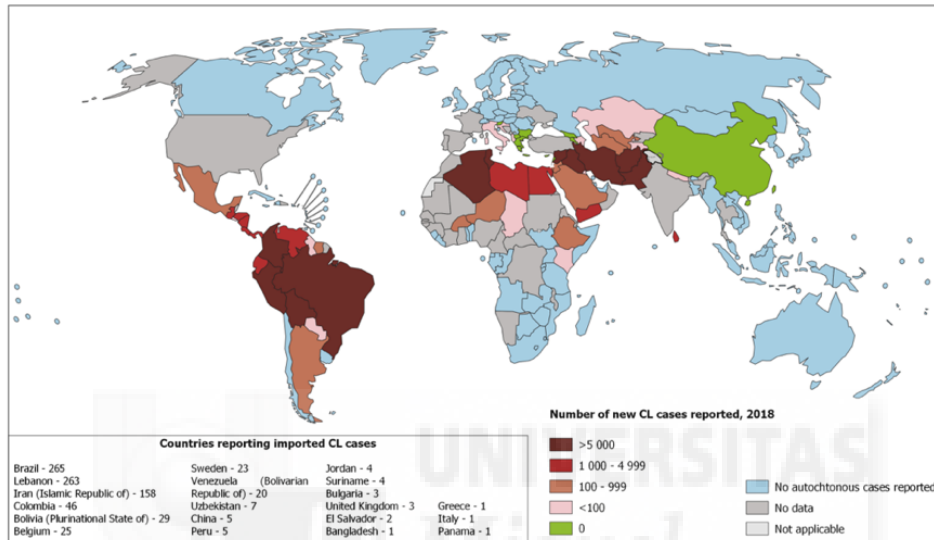


Figura 9. Distribución geográfica de Leishmaniosis Cutánea en el mundo (41).

En la LV el número de casos nuevos por año podría haber disminuido a <100,000, aunque anteriormente los casos oscilaron hasta 400,000 o más (39).

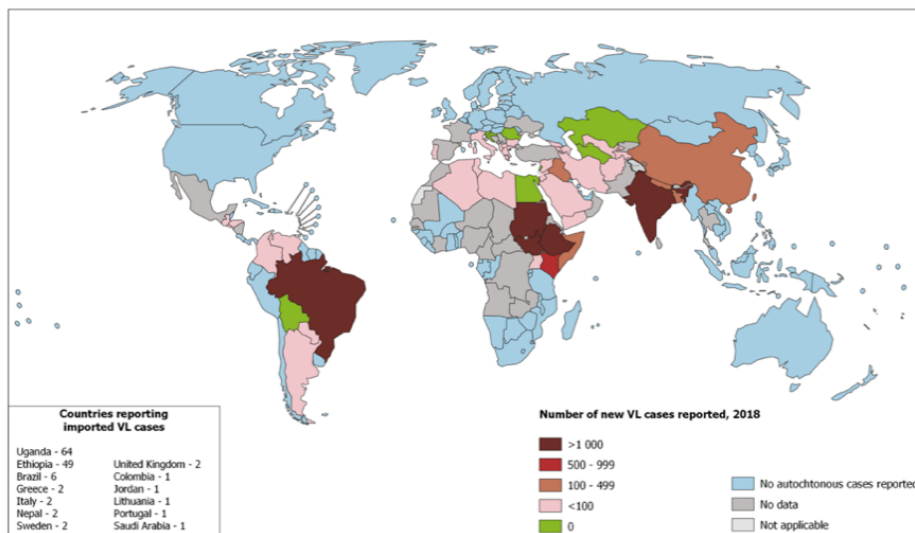


Figura 10. Distribución geográfica de Leishmaniosis Visceral (42).

1.8. Factores de riesgo.

Algunos de los factores que contribuyen a la propagación y persistencia de la enfermedad son (39):

- Condiciones socioeconómicas: la pobreza aumenta el riesgo de leishmaniosis. Las malas condiciones de vida y deficiencia de sanidad pueden generar un lugar favorable para el crecimiento de los flebótomos.
- Malnutrición: las dietas bajas en proteínas, hierro, vitamina A y Zinc aumenta el riesgo de infección.
- Movilidad de la población: las epidemias se asocian a la migración de las personas no inmunizadas a zonas endémicas.
- Cambios ambientales: como la deforestación, construcción de presas, carreteras, etc.
- Cambio climático: los cambios de temperatura, humedad y precipitaciones tienen un efecto importante sobre los vectores.

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo general.

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión bibliográfica sobre la Leishmaniosis en España y actualización epidemiológica.

2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Situación actual de la enfermedad en humanos y formas clínicas.

2.2.2. Identificar los principales reservorios en España.

2.2.3. Distribución en España.

2.2.4. Cambio de paradigma.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1. Diseño.

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de artículos científicos referentes a la Leishmaniosis en humanos en España.

3.2. Estrategia de búsqueda.

La búsqueda se ha llevado a cabo mediante una serie de artículos. Como fuente de información científica para llevar a cabo esta búsqueda, se utilizó principalmente la base de datos MEDLINE, a través de PUBMED, además de otras como google académico.

Primero, se realizó una búsqueda por descriptores, utilizando “Leishmania” y combinaciones para profundizar como: “Leishmania/epidemiology”, “Leishmania/prevention and control”, “Leishmania transmission/Spain”.

Para continuar, se efectuó una búsqueda secundaria de las referencias incluidas en los artículos primarios y en otras revisiones sistemáticas encontradas en la literatura. Además, se analizaron otros artículos para conocer los diferentes aspectos de esta enfermedad.

También se consultaron páginas oficiales, entre ellas la de la OMS, CDC, Ministerio de Sanidad, protocolos de actuación, libros, conferencias y tesis relacionados con el tema de este trabajo.

Por último, se realizaron consultas a profesores, investigadores y miembros de asociaciones ligadas a la enfermedad de Leishmaniosis.

3.3. Criterios de selección.

Con el propósito de obtener la información necesaria para nuestro trabajo, se consultaron artículos publicados de forma electrónica, sin restricción de lenguaje, sobre estudios realizados en España sobre “*Leishmaniosis*” hasta febrero de 2020.

4. RESULTADOS.

4.1. Epidemiología de la leishmaniosis en España.

En España la leishmaniosis endémica es debida a la especie *L. infantum*. Este parásito está presente en los macrófagos de una amplia variedad de vertebrados. En los humanos esta especie puede tener presentaciones tanto cutáneas, como viscerales y la transmisión entre huéspedes suele ser de forma vectorial (41).

Los principales vectores de este parásito son *Phlebotomus perniciosus* y *Phlebotomus ariasi*, que se encuentran distribuidos en un amplia variedad de regiones de la península Ibérica y en las Islas Baleares (figura 11) (38).

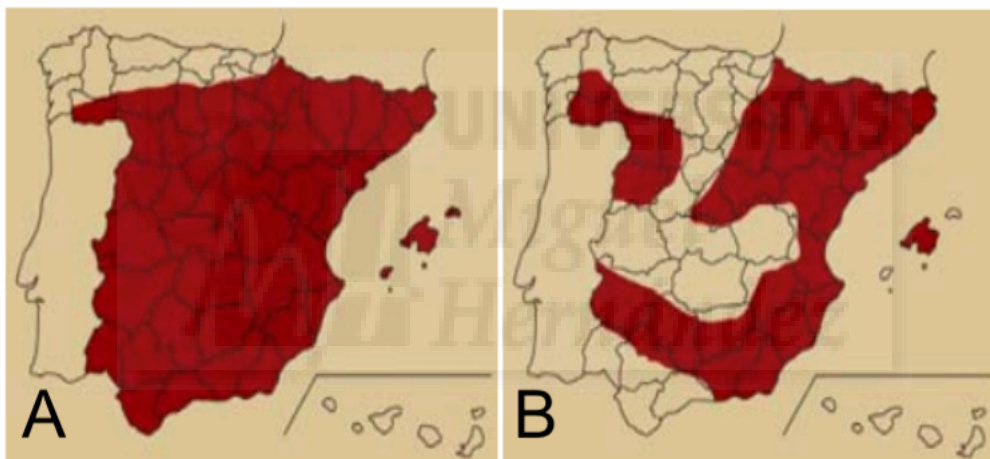


Figura 11: **A)** *Phlebotomus perniciosus*; **B)** *Phlebotomus ariasi* (43).

En la península Ibérica, el perro es el reservorio principal de *L. infantum*. La susceptibilidad a la infección es variable según las razas. El perro infectado puede permanecer asintomático, aunque altamente infeccioso, o bien desarrollar la enfermedad, lo que aumenta su capacidad de infectar a los flebótomos que se alimentan de él (figura 12) (44).

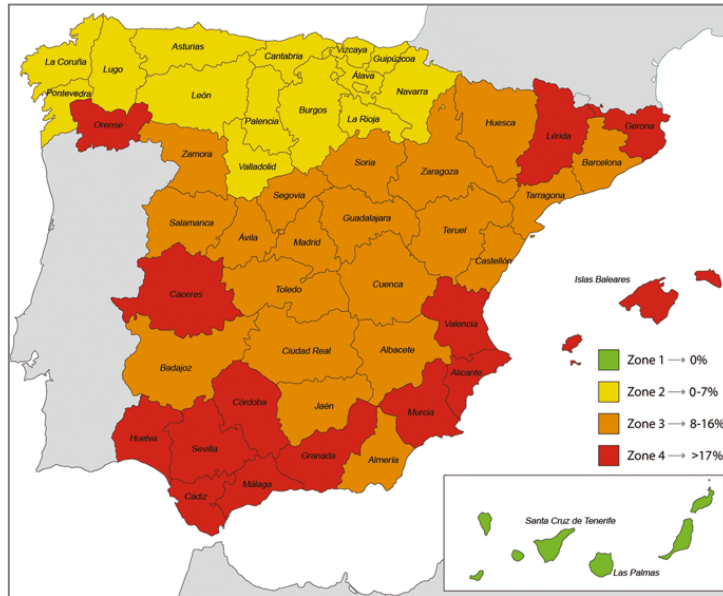


Figura 12: Seroprevalencia de leishmaniosis canina por *Leishmania infantum* en España. Zona 1 (no endémica, riesgo bajo), Zona 2 (hipoendémica, riesgo intermedio), Zona 3 (endémica, riesgo intermedio-alto) y Zona 4 (hiperendémica, riesgo alto) (44).

También se ha confirmado la parasitación de la rata negra, gallinas, équidos y gatos, pero sólo como huéspedes accidentales y, por lo tanto, sin valor epidemiológico. El zorro también está parasitado en una alta proporción por *L. infantum*. (45).

El Dr. Pittaluga en el año 1912, en la comarca de Tortosa (Tarragona), diagnosticó el primer caso de leishmaniosis visceral del que se tiene constancia a partir de una muestra obtenida por punción esplénica de un paciente sospechoso. Simultáneamente, Camacho & Fernández en 1914, describieron los primeros casos de botón de Oriente en Andalucía (46).

4.2. Estadísticas de casos.

En el año 1982 la leishmaniosis fue incluida como enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España, y en 1995 se incluyó como enfermedad endémica de ámbito regional, dejando que las Comunidades Autónomas adaptaran esta lista a las características endémicas de sus territorios (figura 13).

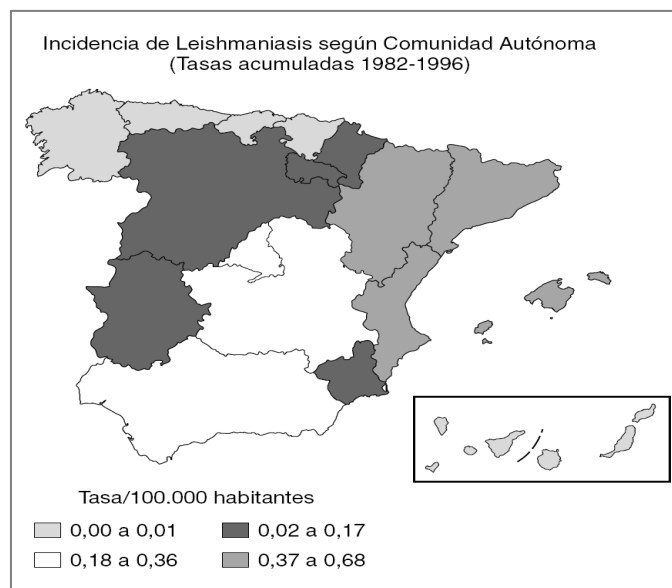


Figura 13: Incidencia de Leishmaniosis humana en España (28).

En la última década las CCAA que han notificado casos son: Andalucía, Aragón, Baleares, Cantabria, Castilla-León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Madrid, Murcia, Navarra y La Rioja (47). Sin embargo, se sospechaba una importante subdeclaración, ya que hasta 2014 sólo la vigilaban las CCAA que consideraban que era de interés en su territorio (48).

Desde 2005 a 2017 se notificaron un total de 2.733 casos a RENAVE, de los cuales un 88,4% fueron confirmados. Durante este periodo de años, las notificaciones de las ocho CCAA fueron estables con una media de casos por año de 141 y una tasa de periodo de 0,62 (figura 14) (48).

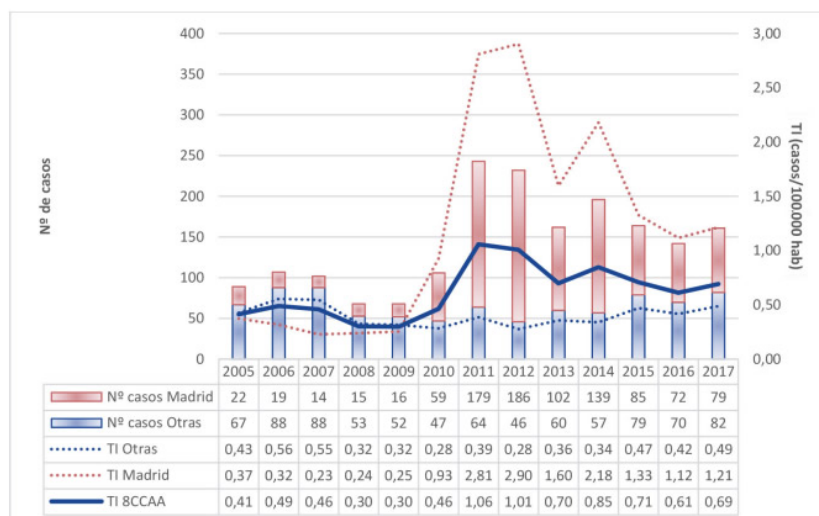


Figura 14. Distribución de los casos autóctonos entre los años 2005-2017 (48).

A partir de 2010 los casos notificados aumentaron su frecuencia, alcanzándose un máximo en 2011 y 2012. El aumento de los casos correspondían a la Comunidad de Madrid, llegando a representar el 73,7% y 80,2% de los casos (49). En este periodo, un tercio de casos de leishmaniosis en nuestro país se producían en niños menores de 9 años, otro tercio correspondía a individuos adultos coinfectados con VIH (50) (figura 15 y 16).

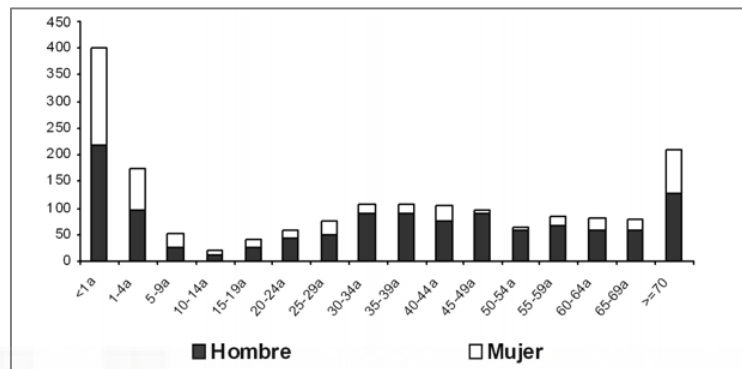


Figura 15: Casos de leishmaniosis por grupos de edad y sexo, sin coinfección con VIH (50).

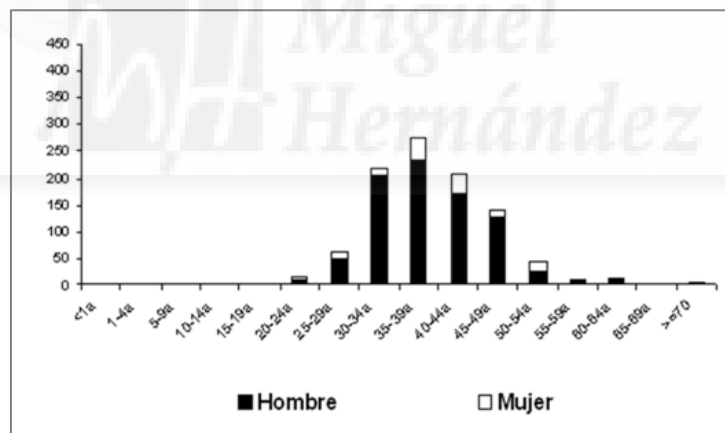


Figura 16: Casos de Leishmaniosis por grupos de edad y sexo, con coinfección VIH (50).

Desde el año 2014 hasta el año 2017 el número de casos fue aumentando significativamente en 15 de las CCAA. La media de casos por año en España llegó a los 340 y su tasa de período fue de 0,76 casos/100.000 hab. (figura 17) (50).

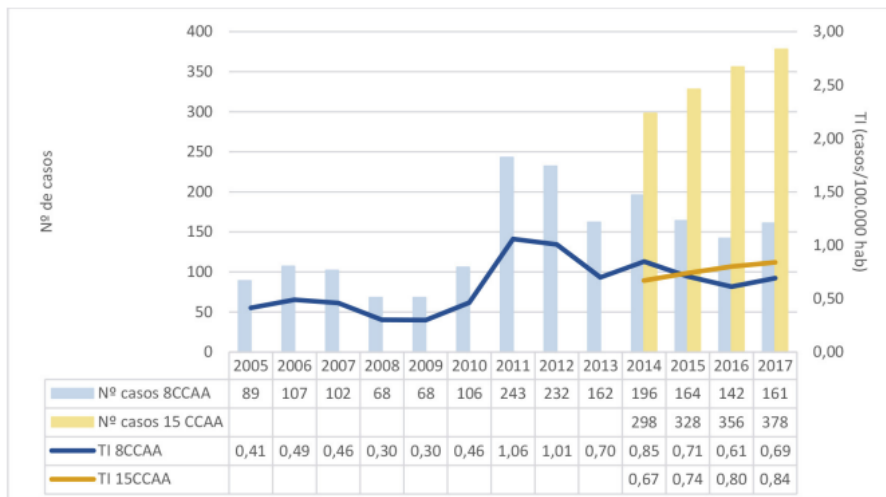


Figura 17: Distribución de casos autóctonos y tasas de incidencia por año (50).

Durante este período (2014-2017) fueron 5 las CCAA que acumularon más casos, el 89,9% de ellos. Entre estas CCAA teníamos a la Comunidad Valenciana (34,7%), Comunidad de Madrid (27,6%), Cataluña (10,6%), Baleares (9,2%) y Andalucía (7,9%) (figura 18 y 19) (49).

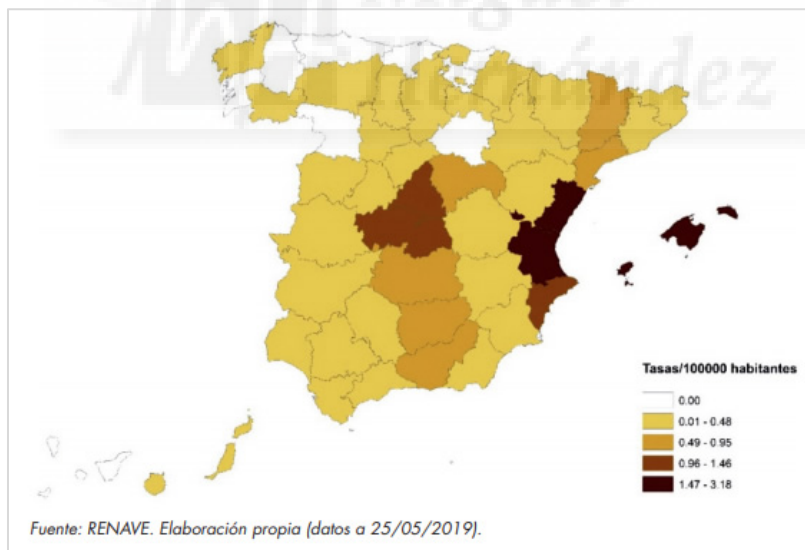


Figura 18: Distribución de tasas de leishmaniosis autóctona por provincia según RENAVE 2014-2017 (49).

Tabla 1. Número de casos autóctonos y tasas de incidencia de leishmaniasis. RENAVE 2014 a 2017.

CCAA del caso	Año del caso				TOTAL	Tasa periodo
	2014	2015	2016	2017		
Andalucía	20	28	27	32	107	0,32
Aragón	4	4	2	7	17	0,32
Asturias						
Baleares	24	37	36	28	125	2,74
Canarias	0	0	0	1	1	0,01
Cantabria						
Castilla y León	0	0	3	8	11	0,13
Castilla La-Mancha	10	20	22	13	67	0,79
Cataluña	20	31	44	49	143	0,49
Ceuta						
Galicia	0	1	1	0	1	0,02
Extremadura	4	2	0	10	16	0,37
La Rioja	0	0	1	0	1	0,08
Comunidad Madrid	139	85	72	79	375	1,46
Melilla						
Región de Murcia	3	6	3	5	17	0,29
Navarra	2	2	1	0	5	0,20
C. Valenciana	72	112	143	144	471	2,39
P. Vasco	0	0	1	1	2	0,02
TOTAL	298	328	356	377	1359	0,76

Fuente: RENAVE. Elaboración propia (datos a 25/05/2019).

En naranja: 6 CCAA con el mayor número de casos. En amarillo: CCAA con tasas superiores a la de periodo.

Figura 19: Casos autóctonos y tasas de incidencia de leishmaniasis por RENAVE 2014 a 2017 (49).

Se observó que el mayor número de casos correspondía a los meses de enero (n= 174), con dos picos en mayo (n=126) y junio (n=136) (49).

Desde el 1 de Enero de 2017 hasta el 31 de Diciembre de 2018 los casos notificados en España por las distintas CCAA llegaron a un total de 301 y una tasa de 0,64 (figura 20) (51).

ENFERMEDADES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA. CASOS NOTIFICADOS POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TASAS POR 100.000 Habitantes. ESPAÑA 2018. Datos definitivos (04/12/2019)

	Hepatitis A		Hepatitis B		Hepatitis C		Herpes Zoster		Hidatidosis		Infección Gonocócica		Infección por <i>C. trachomatis</i>		Infección por <i>E. coli</i> verotoxigénico		Legionelosis		Leishmaniasis	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Andalucía	341	4,06	120	1,43	210	2,50	25.194	299,74	0	0,00	886	10,54	726	8,64	7	0,08	143	1,70	28	0,33
Aragón	44	3,34	7	0,53	38	2,89	6.544	497,24	2	0,15	135*	10,26	230*	17,48	-	-	74	5,62	5	0,38
Asturias	61	5,95	3	0,29	9	0,88	-	-	0	0,00	-	-	-	-	-	-	42	4,10	0	0,00
Baleares	33	2,80	11	0,93	27	2,29	4.148	352,53	0	0,00	482	40,96	-	-	-	-	52	4,42	25	2,12
Canarias	52	2,38	13	0,59	27	1,23	6.179	282,32	0	0,00	258	11,79	125	5,71	-	-	20	0,91	0	0,00
Cantabria	84	14,46	17	2,93	41	7,06	2.502	430,64	0	0,00	44	7,57	76	13,08	-	-	30	5,16	1	0,17
Castilla y León	85	3,53	24	1,00	90	3,73	13.642 ^b	565,86	10	0,41	106	4,40	76	3,15	5	0,21	51	2,12	1	0,04
Castilla La Mancha	60	2,95	8	0,39	48	2,36	10.397	511,96	8	0,39	152	7,48	78	3,84	-	-	50	2,46	15	0,74
Cataluña	139	1,85	56	0,75	19	0,25	-	-	5	0,07	-	-	-	-	14	0,19	421	5,60	50	0,67
Comunidad Valenciana	153	3,09	39	0,79	564	11,40	14.990	302,93	17	0,34	918	18,55	1.189	24,03	30	0,61	216	4,37	118	2,38
Extremadura	29	2,72	12	1,12	15	1,41	388	36,35	12	1,12	60	5,62	55	5,15	-	-	10	0,94	4	0,37
Galicia	31	1,15	16	0,59	-	-	10.211	378,28	0	0,00	213	7,89	-	-	7	0,26	79	2,93	3	0,11
Madrid	358	5,43	21	0,32	126	1,91	543 ^b	426,16 ^b	12	0,18	2.616	39,71	2.296	34,85	8	0,12	116	1,76	39	0,59
Murcia	39	2,64	15	1,01	134	9,06	6.350	429,32	0	0,00	50	3,38	-	-	-	-	31	2,10	6	0,41
Navarra	28	4,33	7	1,08	34	5,26	2.776	429,59	1	0,15	145	22,44	358	55,40	9	1,39	31	4,80	0	0,00
País Vasco	107	4,93	14	0,64	9	0,41	10.429	480,03	2	0,09	316*	14,54	737*	33,92	31	1,43	118	5,43	3	0,14
Rioja (La)	24	7,67	5	1,60	5	1,60	1.764	564,08	0	0,00	37	11,83	44	14,07	-	-	22	7,04	1	0,32
Ceuta	8	9,42	1	1,18	-	-	92	108,35	0	0,00	3*	3,53	0*	-	-	-	0	0	0	0,00
Melilla	8	9,45	0	0,00	-	-	174	205,51	0	0,00	2	2,36	0	-	-	-	0	0	0	0,00
Extracomunitarios	20	-	1	-	14	-	-	-	0	-	15	-	3	-	-	-	27	-	2	-
SUBTOTAL	1.704	3,65	390	0,83	1.410	3,02			69	0,15	6.438	13,78	5.993	12,82	111	0,24	1.533	3,28	301	0,64
Importados	282	-	43	-	82	-	-	-	9	-	25	-	5	-	6	-	24	-	39	-
Residentes en Extranjero	3	-	3	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	74	-	0	-
TOTAL	1.989	-	436	-	1.492	-			78	-	6.463	-	5.998	-	117	-	1.631	-	340	-

Figura 20: Casos notificados de Leishmaniasis en España 2018 (50).

4.3. Coinfección Leishmania/VIH.

En los años 80 se observó por primera vez la coinfección de *L. infantum* con el VIH en pacientes que desarrollaban leishmaniosis visceral. Ésta forma de la enfermedad en estos pacientes se cronificaba manteniendo el estado de portador. Además se observaba un aumento en el número de recaídas entre estos pacientes (50). Durante estos años, se demostró a través de varios estudios, que la frecuencia de LV entre los usuarios de drogas inyectables era mayor que la de otras formas de transmisión (52).

Además, la detección de parasitemia por PCR en muestras de sangre periférica era mucho más frecuente entre pacientes coinfectados con VIH/LV que en pacientes con LV no infectados por VIH, lo que llevó a que los pacientes coinfectados VIH/LV podían ser más infecciosos que los no infectados por VIH.

Tras la llegada de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA), en 1997, la coinfección *Leishmania*/VIH provocó una disminución en su incidencia que mejoró la calidad de vida de los pacientes coinfectados, se redujo el número de recaídas y la mortalidad, así como, el número de casos nuevos de coinfección (figura 21) (50).

Period	No. of coinfections				
	France	Italy	Portugal	Spain	Total
January 1990-June 1998	259	229	117	835	1,440
January 1996-June 1998	132	85	88	412	717
January 1990-January 2001	318	335	159	1,099	1,911
January 2001-December 2006	29 ^a	42	98	130	299

Figura 21: Coinfectados VIH/Leishmania por la WOH (53).

En los pacientes coinfectados *Leishmania* / VIH la terapia debe iniciarse después de la finalización del tratamiento para la leishmaniosis y la estabilización clínico-hematológica del paciente. El Ministerio de Salud sugirió una serie de recomendaciones para el uso de la terapia antirretroviral, como son evitar el uso de zidomudina en pacientes con anemia y neutropenia , y evitar la asociación de tenofovir, anfotericina B y antimonial pentavalente debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad (54).

4.4. Brote en la Comunidad de Madrid.

4.4.1. Estudio de los casos.

Durante el último trimestre de 2010 se detectó un aumento de 5 veces en el número de casos en comparación con el número observado en los años anteriores. Varias investigaciones posteriores confirmaron que se había producido un brote de leishmaniosis desde mediados de 2009 en la zona suroeste de la comunidad de Madrid (figura 22) (55).

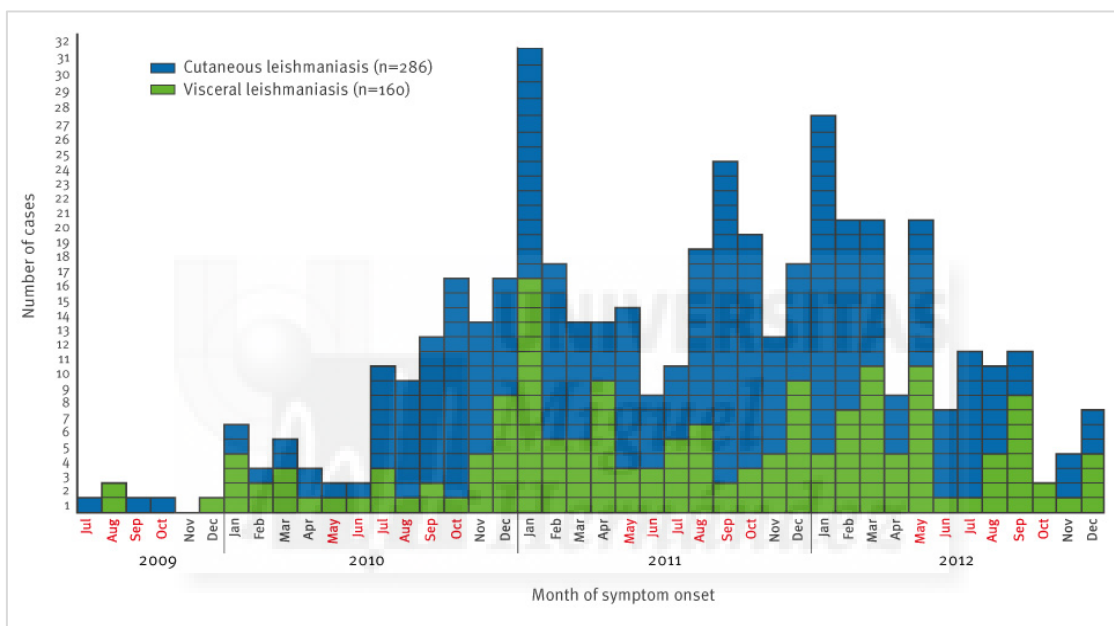


Figura 22: Casos de leishmaniosis por mes en la Región de Madrid (55).

En este brote, se vieron afectados los residentes de cuatro ciudades que están juntas geográficamente y que comparten extensas áreas de parques; Fuenlabrada, Getafe, Leganés y Humanes de Madrid, aunque la mayor prevalencia de casos tuvo lugar en Fuenlabrada (figura 23) (55).

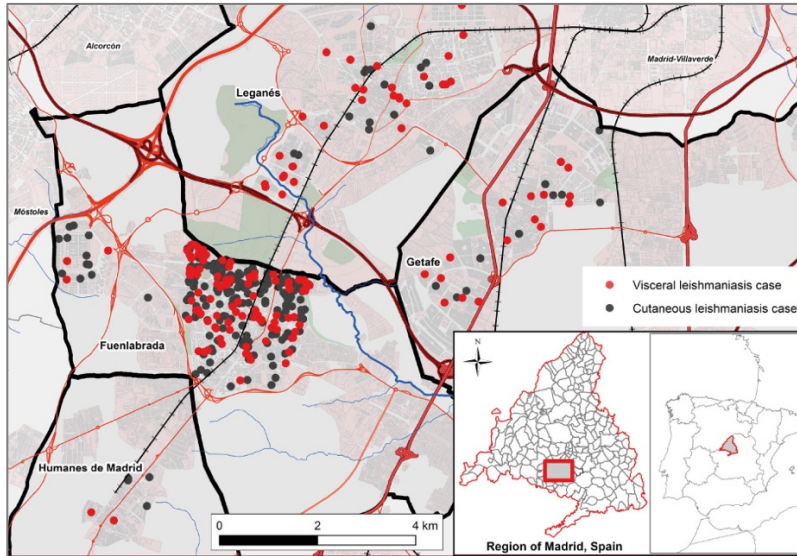


Figura 23: Distribución espacial de casos de leishmaniosis en la región de Madrid (55).

Respecto a las características del brote, del 1 de julio de 2009 al 31 de diciembre de 2012 se notificaron un total de 542 casos según la Red de Vigilancia Epidemiológica, de los cuales sólo 446 cumplieron con las características de caso del brote. Se vio que un 61% de los casos eran hombres. La edad media de todos los casos fue de 44 años, 40 años para la LV y 46 para la LC. Cinco casos fueron niños menores de 1 año y ocho casos tenían entre 12 y 23 meses (figura 24) (55).

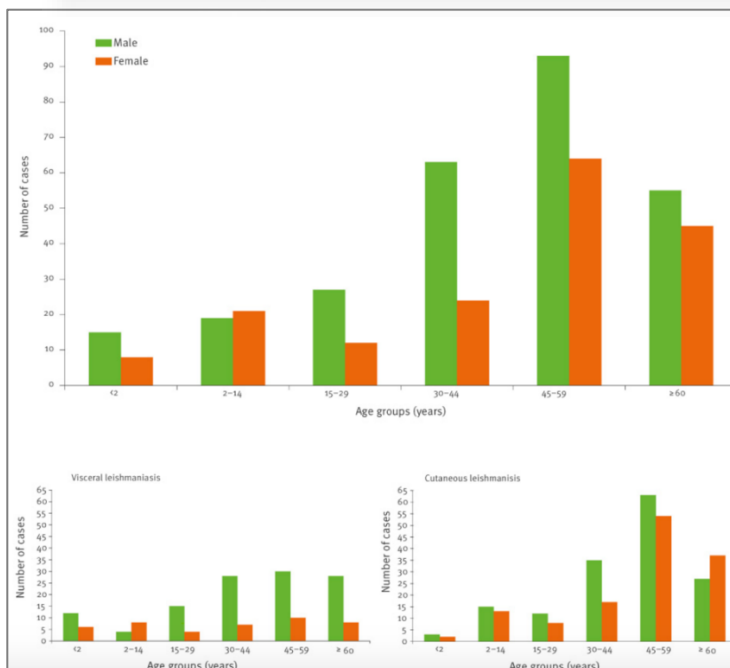


Figura 24: Distribución de casos por edad y sexo (55).

4.4.1. Estudio del vector.

Esto provocó que se pusiera en marcha un sistema de vigilancia del vector trasmisor. Tras la investigación se comprobó que la especie causante de este brote pertenecía a *P. perniciosus*. En paralelo a esto, se establecieron medidas de prevención y control medioambiental que incluían la limpieza de parcelas, eliminación de la vegetación y desbroce (56).

4.4.2. Estudio del reservorio.

Desde el momento del brote, se reforzaron la vigilancia de los perros. Los resultados obtenidos en esta investigación indicaron que los perros no eran los causantes de este brote. Por ello los investigadores plantearon la existencia de un nuevo reservorio, lo que provocó que tras varios estudios se comprobara que las liebres eran capaces de transmitir la enfermedad al hombre (figura 25) (56). A su vez, vieron que existía una gran concentración de liebres en el lugar del brote, lo que la puso en primer lugar como reservorio causante de esto (57).

Desde ese momento se puso en marcha un plan de control de poblaciones de liebres y conejos, y así disminuir la concentración de estas especies (47)



Figura 25: Liebre, reservorio de *leishmania* en el brote de Fuenlabrada (58).

4.5. Leishmaniosis urbana en Barcelona.

Tras uno de los mayores brotes de leishmaniosis en humanos, el brote de Fuenlabrada, la Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB), en los años 2016-2017, realizó varios estudios en Barcelona debido a que es una zona endémica. Estos estudios se realizaron bajo un programa de vigilancia y control de roedores en Barcelona y se basaron en la determinación de la

presencia de *L. infantum* en una población urbana de la rata noruega, *Rattus norvegicus* (59).

Para la realización de estos estudios, se utilizó un método de PCR cuantitativa que determinaba el ADN de *Leishmania* (47). En primer lugar, se atraparon 98 ratas noruegas (84 capturadas en alcantarillados y 14 en parques). Las ratas noruegas eran abundantes y tenían una vida media de 1-3 años. Las alcantarillas eran un sitio de reproducción para los flebótomos, por lo que podían alcanzar niveles abundantes de población. Finalmente, se observó 1 rata capturada en los parques salió positiva, mientras que las ratas de alcantarillado mostraron una prevalencia del 33% de la infección por *L. infantum* (59).

4.6. Leishmaniosis en la Comunidad Valenciana.

En la Comunidad Valencia (CV), una de las zonas endémicas de *leishmania*, los casos en humanos han pasado de 87 en 2013 a 174 en 2018. De ahí, a que el Consejo Valenciano de Colegios Veterinarios (CVCV) solicitara a la Generalitat la tramitación de la ley sobre protección, bienestar y tenencia de animales de compañía para extender la obligatoriedad en la identificación con microchip a los animales domésticos que actúan como reservorio de esta enfermedad, hurones y gatos (60). Esto se produjo después de que un veterinario valenciano, confirmara el primer caso de *L. infantum* en un hurón doméstico, diagnosticado por PCR (35).

5. DISCUSIÓN.

Conocer la magnitud de la enfermedad antes de los 90, es complicado, a pesar que desde febrero de 1982 hasta el 1 de julio de 1996, tanto las presentaciones viscerales como cutáneas fueron enfermedades de declaración obligatoria y sólo se registraban en las comunidades autónomas donde se consideraba oportuno (48). Pese a que es una enfermedad endémica en España la información disponible en la RENAVE de muchas regiones ha sido escasa o nula, por lo que resulta difícil establecer su evolución en todo el territorio. Las tasas más elevadas se observan en las zonas del Mediterráneo

(Baleares, Comunidad Valenciana y Cataluña) mientras el riesgo es menor en el noroeste y Cantábrico, y prácticamente nulo en Canarias (48). En estos focos se han observado grandes fluctuaciones en la incidencia de la enfermedad atribuibles a cambios ambientales, desplazamientos de la población o aspectos climáticos (28).

El hecho de que los picos se produjesen en determinados meses del año, según los autores, tenían que ver con el ciclo vital del vector y el periodo de incubación de la enfermedad (49).

Según la OMS, nos encontramos ante un problema de salud pública a nivel mundial. Estamos ante una enfermedad con una dinámica muy compleja, por lo que para garantizar el control de los brotes es necesario elaborar un plan de acción integral y multisectorial. En él, deberían participar todas las instituciones involucradas en la preparación de la respuesta, sectores de salud humana, animal y ambiental, desde el nivel local al nacional (48).

La coinfección VIH/*Leishmania* ha tenido un fuerte impacto en la epidemiología de la leishmaniosis en España. Esto cambió tras la introducción de la terapia antirretroviral observándose una caída importante en la incidencia (56). Pero a pesar de ello, la infección por VIH sigue siendo un factor de riesgo importante para el desarrollo de LV debido a que TARGA no alcanza a restaurar completamente la inmunidad de los pacientes (61).

El hecho de que una especie de mamíferos presente la enfermedad no quiere decir que sea reservorio de la misma, se debe demostrar que el parásito depende de ese mamífero para su mantenimiento a largo plazo. Para ello la OMS dictó una serie de criterios (5):

- El huésped reservorio debe ser suficientemente abundante y longevo para proporcionarle a los flebótomos una fuente importante de alimento; Es necesario un contacto intenso entre huésped y flebótomo.

- La proporción de individuos que se infectan a lo largo de su vida suele ser considerable y puede superar el 20%, aunque la prevalencia puede variar mucho según estación.

- El curso de la infección en el huésped reservorio debe ser suficientemente prolongado y la infección no patógena para permitir que los parásitos sobrevivan a una estación sin transmisión.

- Los parásitos deben estar presentes en la piel o la sangre en número suficiente para que puedan pasar al flebótomo.

En el caso de las ratas noruegas, aunque cumplan algunos de los criterios, todavía no se consideran reservorio de *Leishmania*. Hasta el momento no se ha detectado una influencia de esta alta prevalencia sobre la salud en los ciudadanos, y el número de casos declarados de leishmaniosis humana en Barcelona se mantiene bajo (59). En otros países, tales como Grecia e Italia se han determinado casos de infección por *leishmania*, en especies de roedores *R. rattus* (62) y *M. Musculus* (63).

En la CV la tasa de incidencia de esta enfermedad es siete veces superior a la media nacional (60).

6. CONCLUSIONES.

Tras la realización de la revisión bibliográfica se concluye que:

- En España, la leishmaniosis es causada por *L. Infantum*, como principales vectores : *P. perniciosus* y *P. ariasi*.
- La leishmaniosis se distribuye por toda España y durante todo el año, aunque existen zonas y épocas de mayor riesgo.
- La evolución de la notificación de leishmaniosis ha sido variable con una tendencia ascendente durante los años.
- Las presentaciones clínicas más comunes en España son visceral y cutánea.
- La enfermedad ha afectado principalmente a niños menores de 9 años y coinfectados con VIH.
- El perro ha sido tradicionalmente el principal reservorio en medio urbano, pero recientemente se han encontrado nuevos reservorios, tales como la liebres o ratas noruegas.
- La enfermedad es causada por distintos factores, tener origen multifactorial.
- El control efectivo de la leishmaniosis en nuestro país requiere la vigilancia de todos los elementos que participan en su ciclo.

7. REFERENCIAS.

1. Organization WH. Control de las leishmaniasis Informe de una reunión del. Control las leishmaniasis Inf una Reun del Com Expert la OMS sobre el Control las Leishmaniasis, Ginebra, 22-26 marzo 2010. 2010;186 p.
2. CDC. CDC - DPDx - Leishmaniasis [Internet]. Cdc. 2018 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>
3. Sharma U, Singh S. Insect vectors of Leishmania: Distribution, physiology and their control. *J Vector Borne Dis.* 2008;45(4):255–72.
4. Áurea Pereira MP. Leishmaniosis. 2002 [cited 2020 Apr 17];116–24.
5. Control of the leishmaniasis. World Heal Organ - Tech Rep Ser. 1990;(793):1–158.
6. Leish amastig macrofago [Internet]. 2014 [cited 2020 May 19]. Available from:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Leish_amastig_macrofago.jpg?uselang=es
7. Leishmania promastigotes [Internet]. 2012 [cited 2020 May 19]. Available from:[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Leishmania_promastigotes_\(03\).tif?uselang=es](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Leishmania_promastigotes_(03).tif?uselang=es)
8. Ready PD. Biology of Phlebotomine Sand Flies as Vectors of Disease Agents. *Annu Rev Entomol.* 2013 Jan 7;58(1):227–50.
9. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. Vol. 7, *Lancet Infectious Diseases.* *Lancet Infect Dis;* 2007. p. 581–96.
10. ZARAGOZANO JF, Rodríguez-Martínez G, Clavel-Parrilla A. Leishmaniasis visceral y cutaneomucosa : aspectos epidemiológicos y clínicos. *Med Integr [Internet].* 2001 [cited 2020 Apr 17];38:264–9.
11. Caballero N. Diagnóstico de la leishmaniasis [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/leishmaniasis/cadena-de-transmision-de-la-leishmaniasis-5286>
12. Ashford RW. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clin Dermatol.* 1996;14(5):523–32. DOI: [10.1016/0738-081x\(96\)00041-7](https://doi.org/10.1016/0738-081x(96)00041-7)

13. Saliba EK, Oumeish OY. Reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol.* 1999;17(3):275–7. DOI: [10.1016/s0738-081x\(99\)00045-0](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(99)00045-0)
14. *Canis lupus* [Internet]. 2015 [cited 2020 May 23]. Available from: http://enciclopedia.us.es/index.php/Canis_lupus_familiaris
15. *Vulpes vulpes* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Vulpes_vulpes
16. *Canis aureus* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 23]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Canis_aureus
17. *Ototylomys phyllotis* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 23]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Ototylomys_phyllotis
18. *Didelphis marsupialis* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Didelphis_marsupialis
19. *Heterohyrax brucei* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 23]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Heterohyrax_brucei
20. *Bradypus variegatus* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 23]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Bradypus_variegatus
21. Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniasis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. Vol. 24, *Trends in Parasitology*. *Trends Parasitol*; 2008. p. 324–30. DOI: [10.1016/j.pt.2008.04.001](https://doi.org/10.1016/j.pt.2008.04.001)
22. Cruz I, Nieto J, Moreno J, Cañavate C, Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections in the second decade. Vol. 123, *Indian Journal of Medical Research*. 2006. p. 357–88.
23. Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, Fleischer B. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics*. 1999;104(5). DOI: [10.1542/peds.104.5.e65](https://doi.org/10.1542/peds.104.5.e65)
24. Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniasis. *Vet Parasitol.* 2009;165(1–2):1–18. DOI: [10.1016/j.vetpar.2009.05.022](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.05.022)
25. OMS [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr 17]; Available from: <http://www9.who.int/campaigns/world-health-day/2014/photos/leishmaniasis/es/>

26. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EAG, El Hassan IM, El-Hassan AM. Postkala-azar dermal leishmaniasis. Vol. 3, Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group; 2003. p. 87–98. DOI: [10.1016/s1473-3099\(03\)00517-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00517-6)
27. Magill AJ. Cutaneous leishmaniasis in the returning traveler. Vol. 19, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2005. p. 241–66. DOI: [10.1016/j.idc.2004.11.005](https://doi.org/10.1016/j.idc.2004.11.005)
28. García-Almagro D. Leishmaniasis cutánea. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2020 Apr 30];96(1):1–24. DOI: [10.1016/S0001-7310\(05\)73027-1](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(05)73027-1)
29. A M. Martín Rubioa, M. Omar Mohameda, D. Romero Ferreiraa, A. Arroyo Nietoa, P. Mesa Valleb JJHB. Leishmaniasis Visceral. 2000;Vol. 36.(Núm. 8.):294–9.
30. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: An overview. Vol. 49, Journal of Postgraduate Medicine. D.K. Publishing House; 2003. p. 50–4.
31. Calvopina M, Uezato H, Gomez EA, Korenaga M, Nonaka S, Hashiguchi Y. Leishmaniasis recidiva cutis due to Leishmania (Viannia) panamensis in subtropical Ecuador: Isoenzymatic characterization. Int J Dermatol. 2006 Feb;45(2):116–20. DOI: [10.1111/j.1365-4632.2004.02518.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02518.x)
32. Faccini-Martínez AA, Falqueto A. Leishmaniasis Recidiva Cutis. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2016 [cited 2020 May 23];95(6):1221–2. doi: [10.4269/ajtmh.16-0459](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0459)
33. Negra F. Leishmaniasis (cutánea y visceral). 2010.
34. Leishmania amastigotes [Internet]. 2008 [cited 2020 May 19]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Leishmania_amastigotes.jpg
35. Detectan en España el primer caso de leishmaniosis en hurón doméstico [Internet]. 2020 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.diarioveterinario.com/t/1680920/detectan-espana-primer-caso-leishmaniosis-huron-domestico>
36. Elmahallawy EK, Sampedro Martínez A, Rodríguez-Granger J, Hoyos-Mallecot Y, Agil A, Navarro Mari JM, et al. Diagnosis of leishmaniasis. Vol. 8, Journal of Infection in Developing Countries. Journal of Infection in Developing Countries; 2014. p. 961–72. DOI: [10.3855/jidc.4310](https://doi.org/10.3855/jidc.4310)

37. Richard D. Pearson, MD, Emeritus Professor of Medicine U of VS of M. Leishmaniasis [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/protozoos-extraintestinales/leishmaniasis>
38. Leishmaniasis [Internet]. 2020 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
39. Prevention C-C for DC and. CDC - Leishmaniasis - Epidemiology & Risk Factors. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/epi.html>
40. Mahapatro M. Qualitative Research in Public Health: A Cross-Cultural Methodological Issue Pertaining to Domestic Violence in India. *Asian J Soc Sci*. 2017 Feb 3;45(1–2):73–92.
41. World Health Organization. [Internet]. 2018. Available from: https://www.who.int/leishmaniasis/burden/GHO_VL_2018.pdf?ua=1
42. World Health Organization. [Internet]. 2018. Available from: https://www.who.int/leishmaniasis/burden/GHO_CL_2018.pdf?ua=1
43. Alvar J, Cañavate C, Gutiérrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. Vol. 10, *Clinical Microbiology Reviews*. 1997. p. 298–319.
44. 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](https://doi.org/10.1186/s13071-020-04081-7)
45. García-Almagro D. Cutaneous leishmaniasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(1):1–24.
46. Botet Fregola J, Portús Vinyeta M. Leishmaniasis in peninsular Spain. A historical-bibliographic review (1912-1985) [Internet]. Vol. 67, *Revista de sanidad e higiene pública*. 1993 [cited 2020 Apr 14]. p. 255–66.
47. RED DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA COMUNIDAD DE MADRID. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN FRENTE A LA Leishmaniosis. 2018.
48. Fernández Martínez B, Gómez Barroso D, Cano Portero R. La leishmaniasis en España: evolución de los casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica desde 2005 a 2017 y resultados de la vigilancia

- de 2014 a 2017. [Leish... Bol epidemiológico Sem [Internet]. 2019 [cited 2020 May 15];27(2):15–27. Available from: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1086/1351>
49. Leishmaniasis en España 2005-2017 [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 21]. Available from: <https://higieneambiental.com/control-de-plagas/leishmaniasis-en-espana-2005-2017>
50. Rodríguez BS, Fernández BI, Sanz SS, Moros MJS, Moreno RM, Mochales JA, et al. Situación epidemiológica y de los factores de riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 14];86(6):555–64. DOI: [10.4321/S1135-57272012000600002](https://doi.org/10.4321/S1135-57272012000600002)
51. RENAVE. EDO en España 2018. Centro Nacional de Epidemiología. RENAVE; 2018.
52. Alvar J, Jimenez M. Could infected drug-users be potential *Leishmania infantum* reservoirs? [5] [Internet]. Vol. 8, AIDS. 1994 [cited 2020 Apr 14]. p. 854. Available from: <http://journals.lww.com/00002030-199406000-00024>
53. Amela C, López-Gay D, Alberdi JC, Castilla J. Injecting drug use as risk factor for visceral leishmaniasis in AIDS patients. Eur J Epidemiol [Internet]. 1996 Feb [cited 2020 Apr 20];12(1):91–2. DOI: [10.1007/BF00144435](https://doi.org/10.1007/BF00144435)
54. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(8). DOI: [10.1371/journal.pntd.0003021](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003021)
55. Arce A, Estirado A, Ordobas M, Sevilla S, García N, Moratilla L, de la Fuente S, Martínez A M, Pérez A M, Aránguez E, Iriso A, Sevillano O, Bernal J, Vilas F. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. Euro Surveill. 2013;18(30):pii=20546. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.30.20546>
56. Muntada BC. Comunidad de Madrid. Vol. 4, Carreteras. 2012. 20 p.
57. Salud Pública. Leishmaniasis en la Comunidad de Madrid. [Internet] 2014; Available from: http://www.informesdesalud.sanidadmadrid.org/docs/DocumentoTecnicoLeishmaniasis_11junio14.pdf

58. Jiménez M, González E, Martín-Martín I, Hernández S, Molina R. Could wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) be reservoirs for *Leishmania infantum* in the focus of Madrid, Spain? *Vet Parasitol.* 2014 May 28;202(3–4):296–300. DOI: [10.1016/j.vetpar.2014.03.027](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.03.027)
59. Galán-Puchades MT, Gómez-Samblás M, Suárez-Morán JM, Osuna A, Sanxis-Furió J, Pascual J, et al. Leishmaniasis in Norway rats in Sewers, Barcelona, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(6):1222–4. doi: [10.3201/eid2506.181027](https://doi.org/10.3201/eid2506.181027)
60. Veterinario D. Aumentan los casos de *Leishmania* en humanos en la Comunidad Valenciana [Internet]. 2020 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.diarioveterinario.com/t/1821121/aumentan-casos-leishmania-humanos-comunidad-valenciana>
61. López-Vélez R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV [Internet]. Vol. 97, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 2003 [cited 2020 Apr 17]. p. 143–7. DOI: [10.1179/000349803225002615](https://doi.org/10.1179/000349803225002615)
62. Tsakmakidis I, Angelopoulou K, Dovas CI, Dokianakis E, Tamvakis A, Symeonidou I, et al. *Leishmania* infection in rodents in Greece. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 May 15];22(12):1523–32. DOI: [10.1111/tmi.12982](https://doi.org/10.1111/tmi.12982)
63. Gradoni L, Pozio E, Gramiccia M, Maroli M, Bettini S. Leishmaniasis in tuscany (Italy): VII. Studies on the role of the black rat, *Rattus rattus*, in the epidemiology of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1983 Jan 1 [cited 2020 May 15];77(4):427–31. DOI: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(83\)90102-5](https://doi.org/10.1016/0035-9203(83)90102-5)