



**Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza**



Trabajo Fin de Máster en Salud Global

Leishmaniosis en España, situación actual de una enfermedad emergente.

Leishmaniasis in Spain, current situation of an emerging disease.

Autor/es

Marta Ivars Carbó

Director/es

Sarah Angele Delacour Estrella
Ignacio Ruiz Arrondo

Facultad de Veterinaria

2023

Índice

1. Resumen	1
2. Introducción.....	3
3. Justificación y objetivos.....	4
4. Metodología	5
4.1. Diseño de la revisión	5
4.2. Elegibilidad de los artículos científicos/información	5
4.3. Búsqueda de la información	6
4.4. Fase de elección.....	7
5. Resultados y discusión	7
5.1. Etiología	7
5.2. Leishmaniosis en humanos y animales.....	14
5.3. Prevención, diagnóstico y tratamiento	17
5.3.1. Prevención	17
5.3.2. Diagnóstico	19
5.3.3. Tratamiento	22
5.4. La leishmaniosis en España	23
5.4.1. Vectores de transmisión: <i>Flebotomos</i>	23
5.4.2. Factores de riesgo.....	25
5.4.3. Cambios epidemiológicos	27
5.4.4. Legislación respecto a la notificación	31
5.4.5. Perspectivas de futuro	34
6. Conclusiones	36
7. Abreviaturas	37
8. Referencias bibliográficas	38
8.1. Citas legales	43

1. Resumen

La leishmaniosis es una enfermedad parasitaria transmitida por la picadura de mosquitos flebotomínos infectados por el parásito *Leishmania*. La enfermedad puede afectar tanto a humanos como a animales, siendo los perros la especie más susceptible. En España, la leishmaniosis es endémica, considerándose un problema de salud animal importante.

La problemática de la leishmaniosis en España radica en su distribución geográfica (siendo más frecuente en zonas de clima mediterráneo, como el sur y el este del país), así como en los desafíos para el control y prevención de la enfermedad. Sin embargo, la problemática persiste debido a diversos factores, como la falta de conciencia sobre la enfermedad, la presencia continua de diversos reservorios animales y la resistencia de los vectores a las medidas preventivas. Además, la movilidad de personas y animales entre diferentes áreas geográficas, y el actual cambio climático contribuyen a la propagación de la enfermedad y de los vectores a otras zonas del país.

El objetivo de este Trabajo de Fin de Máster es la revisión de distintos aspectos de la enfermedad profundizando su situación en España, analizando los distintos desafíos de la enfermedad en el país. Para este fin, se realiza una búsqueda y revisión bibliográfica en distintas bases de datos y buscadores bibliográficos (PubMed, Web of Science, Alcorze, Google Scholar y Science Direct), así como páginas webs institucionales a nivel nacional e internacional (*World Health Organization* (WHO), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica etc...) y otras fuentes documentales.

Abstract

Leishmaniosis is a parasitic disease transmitted through the bite of mosquitoes infected with the parasite *Leishmania*. The disease can affect both humans and animals, with dogs being the most susceptible species. In Spain, leishmaniosis is a significant health problem and is considered endemic in some regions of the country.

The problem of leishmaniosis in Spain lies in its geographical distribution, being more common in Mediterranean areas such as the southern and eastern parts of the country, as well as the challenges in disease control and prevention. However, the issue persists due to various factors, including lack of awareness about the disease, continuous presence of animal reservoirs, and resistance of mosquito vectors to preventive measures. Additionally, the mobility of people and

animals between different geographic areas, along with ongoing climate change, contribute to the spread of the disease to other regions of the country.

The objective of this Master's Thesis is to comprehensively review the leishmaniasis disease, specifically focusing on Spain. For that purpose, the different challenges were analyzed. To achieve this goal, a literature search and review were conducted using various databases and search engines such as PubMed, Web of Science, Alcorze, Google Scholar and Science Direct. Additionally, institutional websites at the national and international levels, including the World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention and *Red de Nacional de Vigilancia Epidemiológica*, among others, along with other documentary sources were consulted.

2. Introducción

Según la WHO, la leishmaniosis, también conocida como leishmaniasis, es una enfermedad zoonótica causada por diferentes protozoos parásitos del género *Leishmania* que afectan a diversos hospedadores vertebrados (Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, 2017 y WHO, 2022).

Desde un punto de vista global, la enfermedad se asocia con la pobreza y se ve condicionada por la malnutrición, el mal estado de las viviendas, un sistema inmunitario de la población debilitado o la deforestación. En efecto, forma parte de las conocidas enfermedades tropicales desatendidas o *Neglected Tropical Diseases*, más conocidas por sus siglas en inglés NTD. Las NTD están definidas por el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) como aquellas patologías causadas por parásitos, virus, bacterias u hongos, que no se comunican en muchas ocasiones y que mundialmente provocan enfermedades en más de un billón de personas. Afectan a poblaciones con disparidades sanitarias y económicas, perjudicando el desarrollo físico y cognitivo de las personas y dificultando en consecuencia su forma de ganarse la vida. En el caso concreto de la leishmaniosis las poblaciones de la región tropical, el norte de África, Oriente próximo y algunos países de Centroamérica, así como de Sudamérica son los más afectados (CDC, 2020).

Sin embargo, la leishmaniosis no es exclusiva de aquellos países considerados como en vías de desarrollo, ya que, como apunta el CDC, la enfermedad está muy extendida a nivel mundial y está presente en aproximadamente 90 países (CDC, 2020).

3. Justificación y objetivos.

La Leishmaniosis es una enfermedad de la que se siguen registrando casos tanto en humanos como en animales, en países en vías de desarrollo, así como en países desarrollados, teniendo una gran repercusión a nivel económico, social y sanitario.

Prueba de ello fue el brote que se produjo en diferentes localidades de la Comunidad Autónoma de Madrid, en España, entre 2010 y 2016. El brote, que aún hoy en día se sigue controlando, constituyó el mayor brote de leishmaniosis humana en España y en Europa, permitiendo la descripción por primera vez de un nuevo ciclo de transmisión selvático en el que conejos y liebres actuaron como reservorios del parásito. Este hecho, que actualmente aún se sigue estudiando, tuvo una gran repercusión a nivel social y sanitario, y tanto la población como sobre todo las autoridades, han tomado conciencia de la importancia de vigilar, controlar y notificar esta enfermedad.

Dada la trascendencia de esta enfermedad, y la problemática en la que la situación puede derivar, el **objetivo principal** de este Trabajo Fin de Máster, ha sido realizar un estudio exhaustivo de la misma, revisando la bibliografía existente hasta el momento para conocer en profundidad las características de la enfermedad, la situación con respecto a ella en nuestro país, los factores que la favorecen y cómo abordar el riesgo de que aparezcan nuevos brotes desde un planteamiento *One Health*.

4. Metodología

4.1. Diseño de la revisión

El presente trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica de la literatura sobre la enfermedad de la leishmaniosis, primero de manera más general, y posteriormente centrando el estudio en España. La información se ha obtenido tanto a partir de páginas web de organismos, organizaciones, agencias y Ministerios, de carácter nacional e internacional, como a partir de artículos científicos de revistas y libros, utilizando las siguientes bases de datos y buscadores bibliográficos: PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Alcorze y Web of Science.

4.2. Elegibilidad de los artículos científicos/información

Cómo criterios de inclusión se establecieron los siguientes:

- Los artículos que abordan la leishmaniosis en humanos y perros principalmente, centrándose el estudio en estas dos especies.
- Los artículos que estudian la leishmaniosis en España para tratar los siguientes temas: vectores de transmisión, factores de riesgo, cambios epidemiológicos y legislación al respecto.
- Los artículos publicados entre los años 2012 y 2023.

Cómo criterios de exclusión se establecieron los siguientes:

- Los artículos que aborden la leishmaniosis, sus vectores de transmisión y factores de riesgo en países de América, Asia o África.
- Los artículos que estudiasen la leishmaniosis transmitida por los vectores del género *Lutzomyia*, transmisores de la leishmaniosis en el Nuevo Mundo.
- Los artículos que tratasesen de los fleboviruses, virus cuyo vector son los flebotomos.
- Los artículos cuya fecha de publicación fuese anterior a 2012.

4.3. Búsqueda de la información

En primer lugar, se partió de una búsqueda global en Google y Google Scholar para conocer la enfermedad en términos generales, así como los aspectos más relevantes y menos específicos en páginas web como: *World Health Organization* (WHO), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Agriculture Organization* (FAO), *World Organisation for Animal Health* (WOAH) y páginas de tipo no científico como “Por un mundo sin leishmaniosis”.

Posteriormente, durante la búsqueda de artículos científicos en bases de datos y buscadores bibliográficos se utilizaron las siguientes combinaciones de términos MESH en inglés, mediante los booleanos *AND*, *OR* y *NOT*: (leishmaniasis) OR (leishmaniosis); (complete metamorphosis phlebotomus); (sandflies); (morphology of phlebotominae) OR (description of phlebotomus); (human leishmaniasis); (canine leishmaniasis); ((cutaneous leishmaniasis) OR (mucocutaneous leishmaniasis)) OR (visceral leishmaniasis); ((leishmania treatment animals) AND (leishmania treatment dogs)) AND (leishmania treatment humans); ((leishmaniasis prevention) AND (leishmaniasis diagnose)) AND (leishmania treatment); (leishmania prevention) AND (leishmania vaccines); (leishmania vaccines dogs) NOT (humans); (leishmaniasis in Spain); (reservoirs leishmaniasis); (factors of leishmania spain) OR (vectors of leishmania Spain); ((epidemiological changes) AND (leishmaniasis)) AND (Spain); ((phlebotomus) AND (leishmania infantum)) AND (Spain); ((leishmaniasis notification) AND (Spain)) AND (europe); (one health) AND (leishmaniasis).

En español, se utilizaron los siguientes términos, para la búsqueda prioritariamente en Google Scholar: (leishmaniosis canina diagnóstico); (leishmaniosis canina tratamiento); (vacunas Leishmania); (leishmaniasis enfermedad vectorial); (vectores de transmisión leishmania España); (factores de riesgo leishmania España); (cambios epidemiológicos leishmania España); (brote leishmaniasis comunidad de Madrid); (brote leishmaniasis Fuenlabrada).

Además, para la información relativa a la legislación sobre la notificación de la enfermedad en Europa y en concreto en España, se utilizarán los artículos científicos encontrados al respecto con los términos en inglés ya mencionados. A partir de ahí se realizó una búsqueda manual y específica de la legislación concerniente que explicaba el estado de la notificación de la

enfermedad a las autoridades a lo largo de los años hasta la actualidad y la manera de proceder, tanto en el caso de humanos como de animales.

En cuanto a los años de publicación, como criterio de exclusión se ha nombrado que los artículos se hubiesen publicado entre los años 2012 y 2023; sin embargo, habría que destacar que para la revisión general inicial de la enfermedad, vectores de transmisión, así como etiología se amplió el campo de búsqueda, encontrando bibliografía más antigua en libros y capítulos de los mismos. Posteriormente, para ahondar en la prevención, diagnóstico y tratamiento, así como de la situación actual en España y perspectivas de futuro mediante artículos científicos en las citadas bases de datos se siguió el criterio de inclusión previamente establecido.

4.4. Fase de elección

A la hora de escoger los artículos, se realizaba un cribado inicial por el título del artículo. Después, se proseguía con la idoneidad del artículo, basando el criterio de elección en la lectura del *abstract* en función de los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos. Una vez seleccionados los artículos que podían ser útiles para el estudio y, a posteriori de haberlos leídos, si en la introducción y/o conclusiones de los mismos se mencionaba algún autor que pudiese ser interesante para la revisión, se realizaba de nuevo una búsqueda manual del mismo en Google Scholar, comprobando que cumpliese con las premisas citadas.

5. Resultados y discusión

5.1. Etiología

La WHO señala que existen más de 20 especies de protozoos parásitos que pueden ocasionar la enfermedad. El patógeno se transmite por medio de la picadura de las hembras infectadas de flebotomos o flebotominos o “moscas de arena” debido a la traducción del inglés “sandflies”.

Estos dípteros pertenecen a la familia *Psychodidae*, subfamilia *Phlebotominae*. Dentro de esta subfamilia se distinguen los géneros *Lutzomyia*, *Phlebotomus* y *Sergentomyia*, los dos primeros son transmisores de la leishmaniosis entre mamíferos en el Nuevo y en el Viejo Mundo, respectivamente, mientras que el tercero es un reconocido vector de un género cercano a *Leishmania*, conocido como *Sauroleishmania* (Kendrick, 1999; Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, 2017). Se conocen actualmente hasta 800 especies de flebotomos (Risueño *et al.*, 2017), y la mayoría de autores consideran que de esas especies en

torno a 20 son transmisoras de *Leishmania* (Galán-Puchades *et al.*, 2022). En el sudoeste europeo, las especies más comunes son las de los géneros *Phlebotomus* y *Sergentomyia* (Díaz-Sáez *et al.*, 2022).

Según Kendrick (1999), los flebotomos presentan una metamorfosis completa u holometábola (Figura 1), ya que la conforman cuatro etapas: huevo, larva, pupa y adulto. Los adultos son pequeños dípteros con una longitud del cuerpo de 1,5-3,5 mm aproximadamente. La superficie dorsal está cubierta por largas y finas escamas, lo cual consigue dar la característica apariencia peluda (Figura 2). Los flebotomos se distinguen de otras subfamilias de la familia *Psychodidae* por la presencia de palpos con cinco segmentos, 16 segmentos antenales casi cilíndricos y una vena radial en las alas con cinco ramificaciones. Además, los flebotomos tienen una estructura corporal más alargada y frágil, al contrario de otras subfamilias con aspecto más achaparrado y robusto. Son de color marrón oscuro a ocre claro y con patas largas y delicadas. Sin embargo, su característica más distintiva se observa cuando se posan o pican. Mientras pican las alas se quedan separadas del cuerpo, por encima del mismo y abiertas con una forma similar a la de una “uve” (Figura 2). A diferencia de la mayoría de los otros miembros de la familia *Psychodidae*, los cuales sostienen las alas en forma de “uve” invertida. Para distinguir entre los machos y las hembras, se observa la genitalia (Figura 3). En el caso de los machos la genitalia es externa y notablemente visible consistiendo en los *claspers* (estilo y coxito), parámeros, edeago escletorizado y surestilo. En el caso de las hembras, sin embargo, la genitalia es interna; está compuesta por la furca escletorizada que surge del orificio genital y mantiene dos espermatecas. (Lane, 1993; ECDC, 2020).

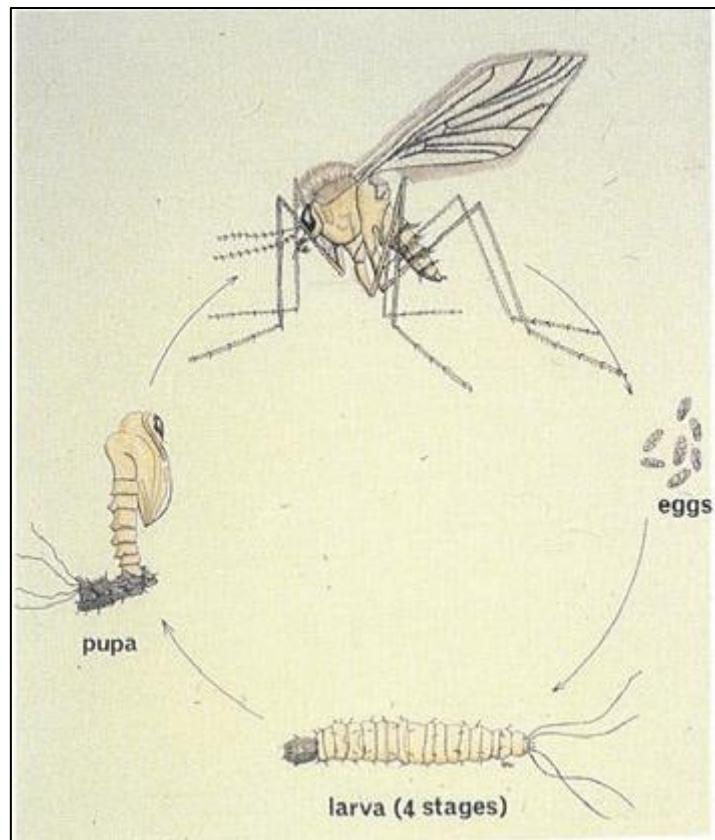


Figura 1. Esquema de la metamorfosis completa u holometábolia del flebotomo. Consta de cuatro fases: huevo, larva, pupa y adulto (Burguess *et al.* 1993).



Figura 2. Hembra de flebotomo alimentándose (*Phlebotomus papatasii*). Se destaca la apariencia peluda de la superficie dorsal y las alas, así como la forma en "v" de las mismas (ECDC, 2020)

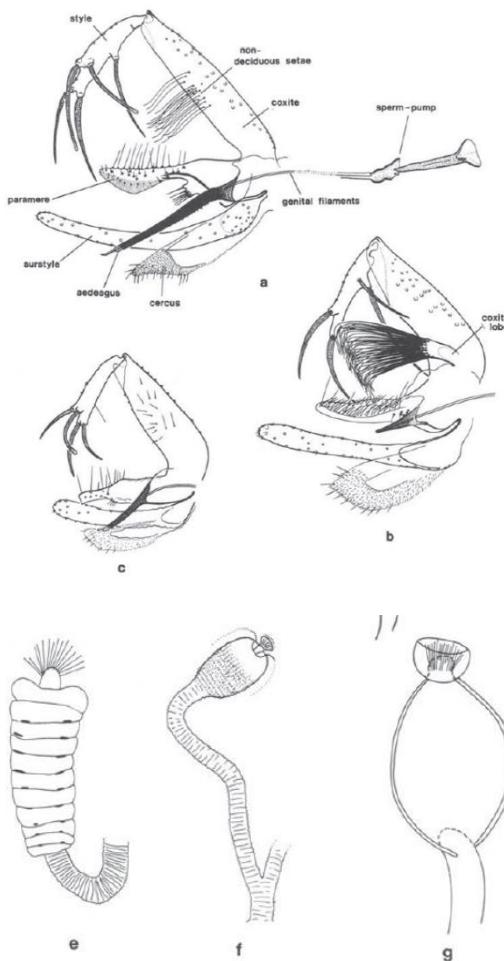


Figura 3. Ejemplos de genitalia masculina de flebotomos:
 (a) *Phlebotomus (Larroussius) kandelakii*; (b) *Phlebotomus (Paraphlebotomus) nuri*; (c) *Sergentomyia babu*; y
 femenina: (e) *Phlebotomus (Phlebotomus) papatasii*; (f) *Sergentomyia (Grassomyia) squamipleuris*; (g)
Sergentomyia (Parrotomyia) palestinensis (Lane, 1993).

I

Con respecto a la alimentación y la reproducción; machos y hembras se nutren a base de los azúcares de origen vegetal o de las secreciones de otros insectos. Además, las hembras necesitan alimentarse de la sangre de los vertebrados, usando los nutrientes de la misma para desarrollar los huevos.

A diferencia de otros dípteros, las piezas bucales de los flebotomos son muy pequeñas para penetrar la piel hasta tal profundidad como para acceder y canalizar los vasos sanguíneos. Es por ello que las hembras desgarran el tegumento y laceran los capilares de la dermis gracias al aparato suctor cortador-chupador, alimentándose del charco de sangre subsiguiente y sirviendo esta última para poder iniciar el ciclo gonotrófico (Ribeiro, Rossignol y Spielman, 1986; Kendrick, 1999; Gálvez *et al.*, 2020a). Durante este proceso, la hembra inyecta su saliva, cuya composición

varía entre especies, la cual evita la contracción de los vasos sanguíneos, permitiendo que el artrópodo se alimente antes de que el hospedador desarrolle la reacción inmune (Ribeiro, Rossignol y Spielman, 1986). Durante el ciclo gonotrófico se produce el desarrollo de los huevos, así como la maduración de los mismos. Según Kendrick (1999), el número de ingestas de sangre que necesita una hembra para poder realizar la puesta de huevos difiere según la especie; algunas tan solo necesitan una ingesta (concordancia gonotrófica), mientras que otras necesitan más de una (discordancia gonotrófica). Además, según éste último autor y Lane (1993) algunas especies son capaces de poner huevos sin la necesidad de ingerir sangre, es lo que se denomina autogenia.

Las hembras de los flebótomos son consideradas oportunistas debido a que pueden alimentarse tanto a base de animales de sangre caliente, principalmente mamíferos (aunque también aves), como de sangre fría, como reptiles. Por lo tanto, se dice que no tienen una clara preferencia por un hospedador y va a depender de la disponibilidad que tengan en el ambiente en el que se hallen (Kendrick, 1999). El caso concreto de las hembras que se alimentan a base de la sangre de reptiles es un caso particular. Como se ha comentado previamente, se ha demostrado que el género *Sergentomyia* es vector de la *Sauroleishmania*. Esta es un subgénero del género *Leishmania*, bajo el cual se agrupan todas las especies, un total de 21, que infectan a los reptiles y no a los mamíferos. Hasta hace relativamente poco tiempo, la *Sauroleishmania* se ha considerado como un subgénero desatendido, ya que, en principio tan solo se veían afectados los reptiles, principalmente lagartos, y no estaba considerada patógena para los mamíferos. Una de las especies más estudiadas de este subgénero es *Leishmania (S.) tarentolae*. La bioseguridad de estos parásitos está siendo cuestionada ya que se ha observado que son capaces de infectar, al menos de manera temporal, a mamíferos o células de mamíferos, por lo que según Ticha *et al.* (2021) merece ser estudiada más ampliamente.

Como se ha comentado previamente, el parásito causante de la leishmaniosis es la *Leishmania*, protozoo digenético, cuyo ciclo de vida se reparte entre el flebotomo y el hospedador vertebrado (Handman, 1999). Además, los flebotomos son insectos hematófagos, es decir, ingieren el patógeno durante la ingesta de sangre de un portador infectado y lo transmiten con la siguiente ingesta a otro portador. Por un lado, los flebotomos al alimentarse ingieren junto a la sangre del hospedador vertebrado infectado, los amastigotes de *Leishmania*, formas no flageladas. En el tubo digestivo del insecto se diferencian, primero en promastigotes procíclicos y después en leptomonadas, fase en la que se encuentran cuando migran a la parte anterior del flebotomo. Este proceso, conocido como metacilogénesis, da lugar a la diferenciación de los promastigotes extra-celulares largos y flagelados, denominados promastigotes metacíclicos, ya

capaces de infectar a las células. En el momento de la alimentación, durante la picada del flebotomo, los promastigotes flagelados son transmitidos a la piel del hospedador y son fagocitados por las células fagocíticas cutáneas (neutrófilos o macrófagos). Debido al aumento de temperatura, alrededor de los 35 °C, los promastigotes se introducen en los lisosomas de las células donde se transforman en amastigotes, sin flagelos intracelulares, y se da inicio la multiplicación de estos hasta su liberación para pasar al sistema reticuloendotelial, actualmente conocido como sistema fagocítico mononuclear. Posteriormente, pasan a distribuirse por el resto del cuerpo, o ser ingeridos por un flebotomo durante la ingestión de sangre para transformarse de nuevo en promastigotes. De igual manera, los amastigotes pueden permanecer en la piel provocando leishmaniosis cutánea (Llòria i Llàcer, 2001; Cobo, 2014; Pace, 2014 y Bates, 2018). El ciclo completo queda reflejado en la Figura 4.

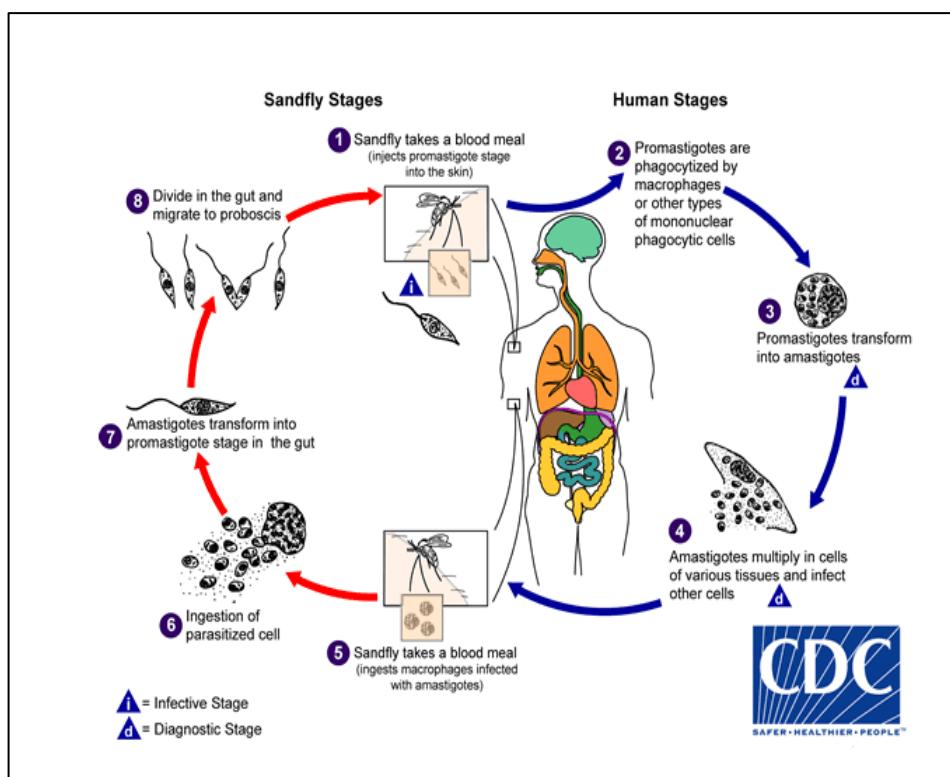


Figura 4. Representación esquemática del ciclo de vida de *Leishmania* en el hospedador mamífero y el vector (CDC, 2020).

El principal modo de transmisión es la picadura del flebotomo, conocida como vía vectorial. Cabe destacar que, para algunos mamíferos como el ser humano y el perro, se han descrito vías alternativas a la transmisión vectorial; como la sexual, la vertical, la transfusión sanguínea y la mordedura, siendo las dos primeras las más comunes (Vasconcelos, Câmara y Amaro, 2015;

Gálvez *et al.*, 2020a). No obstante, estas vías de transmisión alternativas suelen ser casos excepcionales y la vía de transmisión predominante sigue siendo la vectorial; aún con todo, se recomienda prestar atención y tener cuidado, incluso en aquellas zonas sin vectores (Gálvez *et al.*, 2020a).

Reservorios

Un reservorio natural de una enfermedad es aquel que asegura la perpetuación del agente etiológico, en este caso la *Leishmania*, posibilitando su posterior transmisión. El perro por cumplir los requisitos de la anterior definición está considerado como el principal reservorio de diversas especies de *Leishmania*, entre ellas *Leishmania infantum*. Sin embargo, como ya se ha comentado previamente, dado el carácter oportunista del flebotomo en su alimentación, este puede ingerir la sangre de diversos animales y transmitir el parásito.

De este modo, diversos autores han demostrado el amplio abanico de animales que pueden actuar también como reservorios del parásito. El gato figura como otro animal doméstico que también puede actuar como reservorio de esta enfermedad (Gálvez *et al.*, 2020a). En cuanto a los animales salvajes; Galán-Puchades *et al.* (2022) encontraron *L.infantum* en proporciones del 41,7% en las ratas de alcantarilla (*Rattus norvegicus*) de la ciudad de Barcelona, sugiriendo que estos roedores podrían ser reservorios en las ciudades. Oleaga *et al.* (2018) con su estudio mostraron una elevada prevalencia de *Leishmania* en el lobo y en otras especies carnívoras como el zorro. En la misma línea de las especies carnívoras, González *et al.* (2018), con su estudio en diferentes zoos de España, observaron la existencia, y por ende el peligro para el resto de animales, de animales carnívoros, caninos y felinos, infectados con leishmaniosis pero asintomáticos, pudiendo actuar algunos de ellos como reservorios. Martín-Sánchez *et al.* (2021) y la Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid (2017) a raíz del brote de leishmaniosis en dicha comunidad, entre otros autores, demostraron el importante papel de conejos y liebres como reservorios de la enfermedad.

Se distinguen 20 especies diferentes de *Leishmania*, de las cuales por lo menos diez son patógenas para el ser humano (Handman, 1999 y Pace, 2014). En Europa, la leishmaniosis es endémica en los países de la cuenca del Mediterráneo y el Mar Negro. Las especies endémicas de esta zona son *Leishmania donovani* sensu lato (s.l.) (especie que engloba a *L. infantum* y a *L. donovani* sensu stricto (s.s.)), *Leishmania major* y *Leishmania tropica*. De las cuatro especies endémicas nombradas, *Leishmania infantum* es la más importante y la causante de leishmaniosis cutánea, visceral y mucocutánea en dichas zonas, siendo su principal reservorio el

perro. *Leishmania tropica*, por el contrario, es la causante de casos esporádicos de enfermedad cutánea antropónota, es decir, de humano a vector y de nuevo a humano, y se da principalmente en Grecia (Pace, 2014; Galán-Puchades *et al.*, 2022 y ECDC, 2023). Diversos países europeos han reportado transmisión autóctona; sin embargo, los brotes más recientes se han dado en España e Italia (Pace, 2014). En concreto, en España, la única especie de Leishmania autóctona es *L.infantum* (Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, 2017).

5.2. Leishmaniosis en humanos y animales

Como se comentaba previamente, a pesar del elevado número de especies conocidas de flebotomos, solo para algunas de ellas se ha podido demostrar su papel como vectores de la leishmaniosis. El vector es un organismo vivo que transmite un agente infeccioso de un huésped a otro, ya sea humano o animal; normalmente los vectores son hematófagos, los cuales se han descrito previamente. Pese a que existe una cierta especificidad de hospedadores de los que los flebotomos se alimentan, de manera general, los vectores suelen ser los mismos para humanos que para animales. Los perros suelen ser infectados por especies del género *Phlebotomus*, como *Ph. ariasi*, *Ph. perniciosus*, *Phlebotomus longicuspis*, *Phlebotomus chinensis*, *Phlebotomus mongolensis* y *Phlebotomus caucasicus* en la zona del Mediterráneo, mientras que las especies del género *Lutzomyia* como *Lutzomyia longipalpis* y *Lutzomyia evansi* atacan a estos animales en América del Sur y Centroamérica (Taylor *et al.*, 2016).

En el caso de humanos, en la zona del Mediterráneo, las especies son prácticamente las mismas que las ya mencionadas para los perros; Alemayehu y Alemayehu (2017), citan además a *Ph. papatasi*, *Ph. sergenti*, *Ph. longipes* o *Ph. argentipes* como algunos de los principales vectores de la enfermedad en el este y oeste de Asia y ciertas zonas de África. En el nuevo mundo, igual que para los animales, los vectores son las especies del género *Lutzomyia*, ampliamente distribuidas por toda Centroamérica y Sudamérica.

Otros autores como Galán-Puchades *et al.* 2022 y Martín-Sánchez *et al.* 2021 reportan como vectores de *L. infantum* en la zona del Mediterráneo también a *Ph. balcanicus*, *Ph. kandilakii*, *Ph. neglectus*, *Ph. perfiliewi*, *Ph. tobbi* o *Phlebotomus langeroni*.

De todos los estudios consultados se deduce la gran variedad de géneros y especies de flebotomos existentes, y la variabilidad de estos que puede existir según la zona geográfica, la altitud y la estación del año, así como la gran distribución que puede llegar a tener una especie,

como es el ejemplo de *Ph. perniciosus* que se puede encontrar tanto en la cuenca del Mediterráneo como en el centro-oeste de Asia (Alemayehu y Alemayehu, 2017).

Signos clínicos en humanos y animales

La enfermedad se puede presentar de tres formas: cutánea, mucocutánea y visceral, también conocida esta última como post-kala azar; siendo estas dos últimas consideradas por algunos autores como Pace (2014) y Cobo (2014), como dos formas diferentes.

En la leishmaniosis cutánea, el paciente humano suele presentar entre una o varias úlceras, o nódulos en la piel; normalmente en zonas expuestas y accesibles al flebotomo, como la cara o las extremidades. El primer síntoma de la leishmaniosis cutánea es un eritema en la zona de la picadura que, posteriormente se transforma en una pápula de color rojo y después en un nódulo, con una tendencia como ya se ha comentado a la formación de úlceras (Cobo, 2014; Pace, 2014; Abadías-Granado *et al.*, 2021). Las lesiones por *Leishmania* en la piel pueden presentarse de manera individual, ser múltiples o aparecer como lesiones satélite alrededor de la principal. La infección puede llegar hasta el sistema linfático, causando agrandamiento de los nódulos linfáticos (linfadenopatía) (Abadías-Granado *et al.*, 2021). La mayoría de los casos de leishmaniosis cutánea se curan de manera espontánea, dejando una cicatriz o alteraciones en la pigmentación de la piel, aunque algunos casos pueden ser crónicos. (Cobo, 2014; Pace, 2014; Abadías-Granado *et al.*, 2021).

Por lo que respecta a los animales, en los perros, los síntomas más comunes son la aparición de heridas que no se curan, el crecimiento exagerado de las uñas, caída y debilitación del pelo, pérdida de peso y/o pérdida de apetito y linfadenopatía (Por un mundo sin leishmaniosis, 2023). Oliveira *et al.* (2019) observaron en su estudio que los perros presentaban asimismo descamación, hiperqueratosis, caquexia (extrema desnutrición, atrofia muscular, fatiga y debilidad) y apatía. Además, los autores destacaban la gran cantidad de animales estudiados, de un 57% del total, que no presentaron síntomas o signos específicos, confirmando la idea que la leishmaniosis cutánea, en muchas ocasiones, no es reportada ya que no es detectada (Oliveira *et al.*, 2019). En otros animales, como en caballos, se ha estudiado de igual manera la leishmaniosis cutánea, un estudio describe pápulas y nódulos que progresaban a úlceras, alopecia, prurito o presencia de exudado; lesiones que se observaron distribuidas por todo el cuerpo (Limeira *et al.*, 2019).

En el caso de la leishmaniosis mucocutánea humana, esta se puede presentar a la vez que la cutánea o meses e incluso años después de la resolución de la lesión cutánea. El parásito puede provocar infección en los tejidos de la mucosa del tracto respiratorio superior, mucosa nasal y

oral, empezando con una inflamación nasal que posteriormente pasará a otras zonas de la mucosa, como la orofaringe y la laringe, erosionándola y destruyendo el tejido de la misma. Así como en los casos de leishmaniosis cutánea, estas lesiones también tienden a la ulceración (Pace, 2014; Abadías-Granado *et al.*, 2021).

En los animales, las lesiones mucocutáneas son frecuentes y similares en perros y gatos (Pennisi y Persichetti, 2018). Según Alcover *et al.* (2021), los signos más comunes de leishmaniosis en gatos son de tipo cutáneo y mucocutáneo, por ejemplo, lesiones nodulares y/o dermatitis ulcerativas. Otros signos son la debilidad generalizada, la pérdida de peso y lesiones oculares y orales.

Por último, la leishmaniosis visceral o leishmaniosis dérmica post-*kala-azar* es una enfermedad sistémica cuya transmisión puede ser zoonótica o antropónotica. La denominación “post-kala-azar” se refiere a la complicación de la leishmaniosis visceral. En el caso de los humanos, las principales especies de *Leishmania* causantes de la leishmaniosis visceral son *L. donovani* en adultos o *L. infantum* y *L. donovani* en niños y pacientes inmunodeprimidos.

Tras una incubación que puede durar de meses a años, los pacientes empiezan a presentar síntomas como malestar, fiebre, fatiga o pérdida de peso. La invasión del parásito de la sangre y del sistema fagocítico mononuclear acarrea síntomas como el agrandamiento de los nódulos linfáticos, el bazo (esplenomegalia), el hígado (hepatomegalia) o la palidez (Cobo, 2014; Pace, 2014; Abadías-Granado *et al.*, 2021). Los pacientes pueden desarrollar asimismo manifestaciones en la piel como pápulas, nódulos, úlceras, púrpura e hiperpigmentación (Abadías-Granado *et al.*, 2021). Conforme avanza la enfermedad, tanto la esplenomegalia como la hepatomegalia pueden empeorar. Incluso con tratamiento, en un 10% de los casos la leishmaniosis visceral puede acabar con el fallecimiento del paciente (Cobo, 2014).

En el caso de los animales, en perros, se ha observado que los síntomas son muy similares a los humanos mostrando linfadenopatía, esplenomegalia, pérdida de peso, con la añadidura de presentar cambios en el pelaje, así como onicogrifosis (aumento del grosor de la lámina ungueal) (Costa *et al.*, 2013).

5.3. Prevención, diagnóstico y tratamiento

5.3.1. Prevención

Prevención en humanos

La prevención en humanos es complicada, ya que por el momento no existen vacunas profilácticas o medicamentos para prevenir la enfermedad, por ello una de las principales estrategias es, además del control del vector y protección contra su picadura, el diagnóstico precoz (Abadías-Granado *et al.*, 2021). Se recomienda asimismo colocar mosquiteras en las ventanas de la casa, así como utilizar productos antimosquitos o ventiladores, debido a que los flebotomos no son buenos voladores (Por un mundo sin leishmania, 2023). Por otro lado, existen algunas zonas del mundo en las que los humanos actúan como reservorios de la enfermedad, por ejemplo el sur de Asia, por lo que los viajeros que se encuentren en esos países deben tener especial cuidado de no ser picados por un vector que previamente haya picado a un reservorio humano contrayendo el parásito (CDC, 2023).

Prevención en animales

En el caso de animales, en diversas ocasiones, la enfermedad no es diagnosticada debido a que el animal es asintomático, siendo por lo tanto portador de la misma. Por ello, la prevención resulta muy importante. Los métodos más extendidos de prevención son para los perros, dado que son los principales portadores de la leishmaniosis canina y a los que es más fácil administrar el tratamiento; se recomienda que estén vacunados y protegidos con antiparasitarios (collares y pipetas repelentes), así como aplicar insecticidas tópicos, evitar que el animal duerma al aire libre y los paseos en los horarios y zonas donde los vectores presentan mayor actividad (Gálvez *et al.*, 2020a).

Asimismo, se han ideado otros métodos de control. Para los flebotomos adultos, existe la pulverización de productos químicos tóxicos en las zonas de reposo o los cebos azucarados tóxicos, también pulverizables (Gálvez *et al.*, 2020a). Ambos han demostrado su efectividad; sin embargo, esta cesa cuando se deja de usar el producto, volviendo a proliferar los flebotomos. Además de las resistencias que pueden desarrollar, la disminución de la efectividad se debe probablemente a que los métodos preventivos se aplican en las fases maduras del flebotomo, y no en las inmaduras. La aplicación de medidas preventivas y de control en las fases inmaduras

es más difícil, debido principalmente a que la localización de las larvas resulta complicada. Con todo, si se localizan las larvas se puede optar por la eliminación total o el tratamiento con insecticidas. Asimismo, se ha observado en el laboratorio que la aplicación de insecticidas orales como la ivermectina o el Spinosad fomentan la reducción de las larvas y adultos (Gálvez *et al.*, 2020a).

Vacunas

Hasta la fecha tan solo se cuenta con tres vacunas para perros a nivel mundial: Leishmune® (2004, Fort Dodge Wyeth, Sao Paulo, Brasil), Leish-Tec® (2007, Hertape Calier Saúde Animal, Paulinia, Brasil), y Letifend® (2016, Laboratorios LETI, S.L.U., Barcelona, España)® (Morales-Yuste *et al.*, 2022).

Letifend®, desarrollada por “Laboratorios LETI”, fue aprobada en 2016. El único efecto adverso observado para esta vacuna es que el animal se podría rascar en la zona de la inyección tras la misma, efecto que desaparece al cabo de unas horas (EMA, 2022a). De esta manera, *Letifend* sustituyó a *Canileish*® (2011, Virbac, Carros, Francia), esta última recibió diversas quejas y comentarios negativos respecto a sus efectos adversos, los cuales según los consumidores no se especificaban por parte de la farmacéutica. Se inició una demanda por parte de los usuarios para la retirada del producto del mercado, apoyada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y finalmente en 2020, la vacuna dejó de comercializarse (Cano, 2017; La asunción Clínica Veterinaria, 2023; AEMPS, 2023).

En último lugar, se destaca que el 10 de noviembre de 2022 el Comité para productos médicos veterinarios, en inglés *Committee for Veterinary Medicinal Products* (CMVP) expresó su opinión positiva respecto a la autorización para la comercialización de la vacuna *NeoLeish*, desarrollada por la empresa española “CZ Veterinaria” y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) (EMA, 2022b).

NeoLeish consiste en un plásmido que contiene el gen LACK de *L. infantum* como sustancia activa. Dicho gen codifica la proteína LACK expresada en *Leishmania*. El objetivo de la vacuna es el estímulo del sistema inmune y que este desarrolle un sistema de respuesta frente a *L. infantum* en perros desde los seis meses de edad que hasta entonces no hayan sido infectados. (EMA, 2022b).

5.3.2. Diagnóstico

En relación al diagnóstico, tanto en humanos como animales, las principales pruebas para diagnosticar la leishmaniosis son: el examen microscópico, las pruebas serológicas y el análisis molecular.

Teniendo en cuenta que la sensibilidad de las pruebas diagnósticas es limitada, se recomienda coger varias muestras y utilizar más de una técnica (Abadías-Granado *et al.*, 2021). Las principales zonas de las que se suele tomar muestra para análisis y diagnóstico son, médula ósea, nódulos linfáticos y sangre periférica. En el caso del bazo, funciona muy bien para el diagnóstico de la leishmaniosis visceral, con una sensibilidad de hasta el 90%; en el caso de la médula ósea la cifra oscila entre el 50% y el 85%, y para muestras como los nódulos linfáticos y la sangre periférica la tasa aún es menor (Abadías-Granado *et al.*, 2021).

Sin embargo, es importante saber que el diagnóstico definitivo requiere de la demostración de la presencia del parásito en el tejido, normalmente para su observación se usan biopsias de la médula ósea o el bazo (Cobo, 2014). No obstante, hay que tener en cuenta que la observación directa del parásito en el caso de animales infectados resulta muy complicada (Llòria i Llàcer, 2001). Para observar directamente el parásito se realiza un examen histológico o un cultivo que se observa al microscopio.

Test de Montenegro o “leishmanina” (LST)

Otra prueba es el test de Montenegro o “leishmanina” (LST), del inglés *Leishmanin Skin Test*, el cual consiste en la inyección intradérmica de una suspensión de promastigotes de *Leishmania* muertos, a comparar con un control (Akhoundi *et al.*, 2017). Se emplea para determinar el grado de exposición e inmunidad al parásito y resulta útil para usos epidemiológicos (Cobo, 2014; Abadías-Granado *et al.*, 2021). Akhoudi *et al.* (2017) la consideran una buena herramienta de diagnóstico debido a la simplicidad, sensibilidad y especificidad que presenta, a pesar de no permitir la identificación de especies. Por otro lado, Abadías-Granado *et al.* (2021) la estiman como menos útil en el diagnóstico de la leishmaniosis cutánea, ya que no es capaz de diferenciar entre una infección actual y una pasada.

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas incluyen test de aglutinación directa, inmunofluorescencia, inmunoensayos ligados a enzimas (ELISAs, del inglés *enzyme-linked immunoabsorbant assay*) y análisis de Western blot. La leishmaniosis visceral da lugar a un amplio espectro de anticuerpos, es por eso que estas pruebas son muy sensibles en el diagnóstico de esta forma de leishmaniosis. Las técnicas que usan el parásito entero tienen una elevada sensibilidad, pero una baja especificidad debido a las reacciones cruzadas con otros anticuerpos como los de la enfermedad de Chagas y la malaria. Aún con todo, la sensibilidad y la especificidad de los ensayos varían según el antígeno. Por otro lado, los individuos asintomáticos en las áreas endémicas suelen tener anticuerpos, por lo que es un factor a tener en cuenta en la interpretación de resultados (Cobo, 2014; Abadías-Granado *et al.*, 2021).

Como test rápidos, el más conocido es el test inmunocromatográfico rK39 en tira. La rK39 es una proteína recombinante del cinetoplasto del ADN de la *Leishmania*. Los amastigotes, poseen una característica estructura circular de ADN extranuclear, conocido como cinetoplasto. El test se basa en la detección de anticuerpos anti-rK39 en la saliva humana. Se ha usado mucho para el diagnóstico de la leishmaniosis visceral y entre sus ventajas se encuentran la elevada sensibilidad y el ser una prueba no invasiva. Sus limitaciones son las mismas que para las otras pruebas serológicas. Otros métodos son la prueba de aglutinación en látex y ELISAs con muestras de orina en leishmaniosis visceral o tiras inmunocromatográficas en la leishmaniosis cutánea (Akhoundi *et al.*, 2017; Abadías-Granado *et al.*, 2021).

Detección molecular

De manera general, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional, cuyo uso está aumentando en Europa, destaca por los óptimos resultados que se obtienen en el diagnóstico en muestras con reducida carga parasitaria frente a otras técnicas como el cultivo o la microscopía; además del diagnóstico, permite la cuantificación de los parásitos, así como la discriminación entre especies (Cobo, 2014; Akhoudi *et al.*, 2017). Sin embargo, es preciso destacar también que su sensibilidad varía en función del tejido del que se ha obtenido la muestra. Cabe recalcar que en los pacientes humanos en los que la leishmaniosis cursa con VIH, la PCR tiene una mayor sensibilidad que las técnicas serológicas debido a que la carga parasitaria en sangre periférica es bastante alta (Cobo, 2014).

Técnica NASBA

Por último, la técnica NASBA (del inglés *Nucleic Acid Sequence Based Amplification*) se basa en la amplificación de fragmentos de material genético; pueden ser tanto de ADN como ARN. Trabaja a una temperatura isotérmica de 41 °C. Ha sido usada ampliamente para la detección de casos de *Leishmania*, debido a que presenta la ventaja respecto a la PCR convencional de ser más rápida y tener más sensibilidad; por otro lado, a diferencia de esta última, no es capaz de cuantificar y diferenciar entre distintas especies de *Leishmania* (Akhoundi *et al.*, 2017).

Histología

La histología puede mostrar características inespecíficas (úlceras o infiltrados inflamatorios), así como específicas (amastigotes en macrófagos de la dermis). Se ha observado que a medida que las lesiones se desarrollan, hay un aumento en el número de las células gigantes y una disminución en la de los parásitos. Asimismo, los hallazgos histológicos son similares tanto en los casos de leishmaniosis cutánea como mucocutánea (Abadías-Granado *et al.*, 2021).

Ahora bien, Akhoudi *et al.* (2017) destacan que la observación al microscopio es un método invasivo que tan solo aporta información cuantitativa parcial acerca de la carga parasitaria; además de no permitir la distinción entre especies.

Cultivo

En cuanto al cultivo, Akhoudi *et al.* (2017) subrayan que se trata de una técnica importante para el diagnóstico de rutina el cual se realiza mediante cultivo *In vitro* utilizando aspirados o raspados de tejidos, o biopsias. El cultivo se usa como prueba confirmatoria de la leishmaniosis visceral. Sin embargo, rara vez se consigue superar el 70% de eficiencia, se emplea mucho tiempo y es costoso. Según Cobo (2014), la técnica goza de una alta especificidad, pero la sensibilidad es muy variable, dependiendo, como ya se comentaba, del órgano o zona de los que se obtenga la muestra. El autor, además, aconseja utilizar medios como el de Novy-McNeal-Nicolle, específico para *Leishmania*, o similares para el crecimiento de parásitos. Una vez hecho el cultivo, este debe ser controlado semanalmente al microscopio durante cuatro semanas después de la inoculación en busca de promastigotes, dándose el crecimiento de estos alrededor de dos semanas después de que se haya realizado el cultivo (Cobo, 2014).

5.3.3. Tratamiento

Tratamiento en humanos

Por lo que respecta al tratamiento en humanos, los antimoniales pentavalentes se han venido usando desde los años 20 del siglo pasado; sin embargo, además de la potencial toxicidad que presentan, por el potencial daño en el ADN y la oxidación de ácidos grasos, en los últimos 10-20 años se ha observado una resistencia creciente. No obstante, en algunos países del mundo como en zonas del este de África o Sudamérica aún se siguen empleando (Ponte-Sucre *et al.*, 2017). Afortunadamente, hoy en día existen otros tratamientos alternativos como la anfotericina B y sus derivados liposomales, la miltefosina o la terapia sistémica (Pace, 2014; Morales-Yuste, *et al.*, 2022). Sin embargo, está descrito que la miltefosina ha empezado asimismo a generar resistencias en zonas como el sub-continente Indio tan solo 10 años después de su introducción; la anfotericina B ha demostrado ser bastante eficaz, pero tóxica en su forma libre de desoxicolato, además de que parece existir un riesgo de resistencia (Ponte-Sucre *et al.*, 2017).

Desde otro punto de vista, Abadías-Granado *et al.* (2021) recomiendan las revisiones anuales de los pacientes con leishmaniosis cutánea para prevenir y/o detectar precozmente una posible progresión a leishmaniosis mucocutánea. Asimismo, en el caso de las leishmaniosis cutáneas no complicadas, tanto Cobo (2014), como Abadías-Granado *et al.* (2021), coinciden en la efectividad de la terapia local de las lesiones con antimoniales pentavalentes intralesionales, crioterapia (aplicación de nitrógeno líquido) y termoterapia (aplicación de calor superficial por radiofrecuencia), entre otros. Se destaca que los antimoniales pentavalentes intralesionales son más efectivos cuando son combinados con la crioterapia y que la administración intralesional no suele causar efectos adversos (Abadías-Granado *et al.*, 2021). En el caso de leishmaniosis cutáneas complicadas, Cobo (2014) recomienda por el contrario recurrir a la terapia sistémica.

Tratamiento en animales

En el caso de animales, y en concreto de los perros para los cuales se dispone de más información, el tratamiento es similar al de los humanos, con algunas modificaciones:

En primer lugar es importante conocer el estadio en el que se encuentra la enfermedad y valorar qué tratamiento se podría adaptar mejor al animal (Morales-Yuste *et al.*, 2022). En la misma

línea, según Llòria i Llàcer (2001), para un perro en un estadio avanzado de la enfermedad, cuyas probabilidades de curación son escasas; se debería valorar si merece la pena el tratamiento.

En líneas generales los posibles tratamientos para los perros son los siguientes (Morales-Yuste *et al.*, 2022):

- Alopurinol: este análogo de la hipoxantina se encuentra muy extendido. Tiene una baja toxicidad y es especialmente efectivo en perros con daño renal; como efecto adverso se observa la urolitiasis (aparición de cálculos en el aparato urinario superior). Posee la ventaja de poderse usar tanto en combinación con otros medicamentos o antimoniales, así como en monoterapia.
- Terapia antimonal: a pesar de su toxicidad, es el tratamiento más usado en la zona del Mediterráneo en combinación con el alopurinol. Las terapias de combinación son una opción de la que se esperan buenos resultados, ya que pueden contribuir a que los antimoniales se sigan usando, en vez de ser desechados por completo, reduciendo al mismo tiempo la aparición de resistencias.
- Miltefosina: se usa en perros que han sufrido un daño renal, pero también se han detectado resistencias.
- Paromomicina: se suele usar en combinación con el alopurinol, al igual que los antimoniales.
- Anfotericina B: no se usa ampliamente en el tratamiento de la leishmaniosis canina debido a que su eficacia no está totalmente clara.

5.4. La leishmaniosis en España

5.4.1. Vectores de transmisión: *Flebotomos*

En la cuenca del Mediterráneo hay diversas especies de *Leishmania* (*L. infantum*, *L. major*, *L. tropica* y *L. donovani*), no obstante, la especie predominante y la principal causante de los tres tipos de leishmaniosis es *L. infantum*.

En España, 13 especies de flebotomos han sido descritas en la península, 2 de ellas del género *Sergentomyia*, subgénero *Sergentomyia*, y el resto del género *Phlebotomus*, subgéneros: *Abonnencius*, *Larroussius*, *Paraphlebotomus*, *Phlebotomus* y *Transphlebotomus*. Por otro lado, en las islas Baleares se han descrito hasta 6 especies, todas ellas del género *Phlebotomus*, salvo una del género *Sergentomyia*; siendo identificada la última especie en la isla de Mallorca en el

año 2023: *Ph. Perfiliewi*. En las Islas Canarias, por el contrario la especie endémica es *Ph. Fortunatarum*, descrita en el 1982, y solamente presente en las citadas islas (Bravo-Barriga *et al.*, 2022; González *et al.*, 2023). Sin embargo, solo *Ph. perniciosus* y *Ph. ariasi* son considerados como los principales vectores de *L. infantum* (Bravo-Barriga *et al.*, 2016). Díaz *et al.* (2022) señalan asimismo que se han registrado casos de *Sergentomyia minuta* alimentándose a base de la sangre de mamíferos, también humanos, y que el número de detecciones de ADN de *L. infantum* en *S. minuta* se ha visto incrementado, en línea con los hallazgos de Bravo-Barriga *et al.* (2016). De esta manera, Díaz *et al.* (2022) sugieren ulteriores estudios para explorar el potencial papel de esta especie en la transmisión de leishmaniosis.

Adicionalmente, Díaz *et al.* (2022), señalan también a *Ph. langeroni* como otra de las principales especies transmisoras de *L. infantum*, pero concluían que su transmisión se limita al ciclo selvático.

En cuanto al territorio de la península e islas y la climatología dónde los vectores se pueden encontrar, *Ph. perniciosus* se adapta muy bien al clima mediterráneo, mientras que *Ph. ariasi* prefiere zonas más frías y húmedas, y por ello, zonas de montaña (Gálvez *et al.*, 2020a). En otro estudio sobre la seroprevalencia de *L. infantum* en perros y la distribución de los flebotomos, Gálvez *et al.* (2020b) corroboran que *P. perniciosus* está ampliamente distribuido por la península, mientras que *Ph. ariasi* se encuentra mayormente en zonas de altitud con climas supramediterráneos o mesomediterráneos. Por otro lado, en las zonas termomediterráneas y mesomediterráneas, se hallan flebotomos más comunes de continentes como África o Asia, como son *Ph. papatasi* y *Ph. sergenti*, que necesitan climas más áridos y temperaturas más elevadas para su desarrollo (Gálvez *et al.*, 2020). Bravo-Barriga *et al.* (2016) avisan asimismo del aumento de las poblaciones de estas especies que puede haber derivado del incremento de las temperaturas.

En línea con los estudios anteriores, Bravo-Barriga *et al.* (2022) añaden y destacan el hallazgo de *Ph. ariasi* (típico de zonas más frías y húmedas) en la isla de Menorca, *Ph. papatasi* no solo en zonas con un clima más cálido, sino también en el norte y centro del país, así como la isla de Menorca; y, por último la ubicuidad de *S. minuta* por todo el territorio peninsular y de las islas.

De manera general, Muñoz *et al.* (2021) concluyen que las zonas periurbanas residenciales con viviendas unifamiliares y adosadas con un jardín y perro son las que tienen las mejores condiciones para el desarrollo de los flebotomos. De manera más concreta, *Ph. perniciosus* tendría más probabilidades de hallarse a las afueras o entre asentamientos, así como en las proximidades de granjas de ovino (Alcover *et al.*, 2014). Bravo-Barriga *et al.* (2016) afirman

igualmente que las densidades más altas de *Ph. perniciosus* se han encontrado en las cercanías del ganado y en entornos destinados a la agricultura. En el caso de *Ph. ariasi*, preferiría las zonas rurales; mientras que para *S. minuta* las opiniones son contradictorias: algunos vinculan esta especie a zonas más rurales, mientras que otros la asocian con zonas más periurbanas (Gálvez *et al.*, 2020b). En cualquier caso, en la mayoría de estudios queda patente la existencia de una correlación positiva entre las zonas no urbanizadas y las residencias cercanas, pudiendo suponer las primeras una fuente de vectores para las segundas, como apuntan Muñoz *et al.* (2021).

Arce *et al.* (2013) vinculan el papel de las liebres, como reservorios secundarios de la enfermedad, con el ciclo salvaje de transmisión a las afueras de las urbes. En esta línea, se aborda la relación que existe entre los vectores que transmiten enfermedades y la fauna silvestre, la cual se ve enfatizada y agravada en entornos naturales modificados por la acción humana y a los cuales el ser humano se aproxima sin la debida protección; como en el caso del brote de leishmaniosis surgido en los municipios de la Comunidad de Madrid entre 2010 y 2016 (Fuenlabrada, Leganés, Humanes de Madrid y Getafe, siendo el primero el más perjudicado)(Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, 2017).

5.4.2. Factores de riesgo

Según estudios realizados por la Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid (2017), a raíz del brote surgido entre 2010 y 2016 en dicha Comunidad Autónoma, y autores como González *et al.* (2017a, b), las principales causas o factores de riesgo de la enfermedad en España son:

- **Frecuentes cambios urbanísticos**
- **Desaparición de la agricultura y ganadería y los usos tradicionales del suelo para dar paso a zonas urbanísticas**, como en los alrededores de Madrid. Tradicionalmente, la zona de los municipios afectados nombrados anteriormente fue hasta los años 80 del pasado siglo una zona con escasa población, con una economía dedicada, sobre todo, a la agricultura y a la ganadería de secano y, presencia de liebres y conejos. La zona se consideraba por ello muy propicia para la caza de estas especies, limitando su densidad a través de esta práctica. El crecimiento demográfico de la población y la transformación de esta zona en ciudades “dormitorio” de Madrid lleva a un cambio urbanístico y del

uso del suelo rural, surgiendo la necesidad de crear zonas verdes para el uso recreativo de la población que allí habitaba.

De esta manera, la población de liebres y conejos, presentes en la zona de manera natural, pero en una densidad limitada, se vio incrementada con la creación de amplios espacios verdes, con hierba y arbustos. Esto favoreció la proliferación de estos animales que, sin competidores que obstaculizasen su reproducción, aumentaron sus poblaciones y asumieron la función de reservorios.

Respecto al brote ocurrido en Madrid, Palma *et al.* (2021) argumentan de la misma manera que para la creación de grandes zonas verdes en la ciudad de Barcelona, como parte del plan de acción contra el cambio climático, se debería tener en cuenta el riesgo potencial que esto tendría aumentando la cantidad de vectores y posibles reservorios, con el fin de evitar un brote como el de Madrid.

Así, autores, como González *et al.* (2017a y b), deducen que la **intervención del ser humano en el uso del terreno** a través de, por ejemplo, construcción de carreteras, deforestación y/o reforestación, construcción de infraestructuras urbanísticas etc, contribuyen a que el equilibrio parásito-vector-hospedador en enfermedades parasíticas de transmisión vectorial, como la leishmaniosis, se altere. Si estos cambios en el uso de la tierra no son gestionados correctamente el equilibrio se puede perder, pudiendo dar lugar al aumento de parásitos, vectores o la aparición de nuevos hospedadores hasta entonces desconocidos, provocando un brote o rebrote de una enfermedad.

- **Componentes que facilitan la reproducción del vector** como la red de eliminación de aguas (atarjeas etc...) y cúmulo de materia orgánica.
- **Cercanía de los reservorios del vector a la población.** Se ha observado asimismo que las condiciones para la transmisión son más favorables en zonas residenciales de viviendas unifamiliares, con jardín, en cuyos alrededores abundan los perros, los cuales son los reservorios más comunes dentro del ciclo doméstico (Suárez *et al.*, 2012).

- **La temperatura, la humedad y cambio climático.** El flebotomo se ve muy influenciado por las temperaturas y el clima; siendo este último, el factor que determina la actividad anual de los flebotomos: la duración de la diapausa que se produce durante los meses fríos, el número de ciclos de vida, y la resultante densidad de adultos entre la primavera y el otoño (Muñoz *et al.*, 2021).

Los flebotomos están habituados a temperaturas cálidas, encontrándose activos por ello durante todo el año en la franja tropical. En las zonas templadas, los flebótomos limitan su actividad a las épocas más cálidas, como es el caso de España de primavera a otoño (Gálvez *et al.*, 2020a). En cuanto a la humedad, Bravo-Barriga *et al.* (2016) observan para *Ph. perniciosus* y *S. minuta* que esta influye negativamente en la supervivencia de los flebótomos. Por otro lado, los modelos predicen que el aumento de la temperatura media del globo terrestre debido al cambio climático, provocará la expansión del vector hacia zonas más septentrionales del planeta (Gálvez *et al.*, 2020a). Esta situación, en la Península Ibérica, provocaría, como comenta Suárez *et al.* (2012), la ampliación de los límites de distribución del vector, abarcando todo el territorio peninsular.

Además, Gálvez *et al.* (2020a) menciona, también, que el aumento de temperatura acelera el desarrollo de algunas especies de *Leishmania*, como *L. infantum*, en el vector y aumenta su infectividad.

5.4.3. Cambios epidemiológicos

Desde los primeros casos de leishmaniosis diagnosticados en el Delta del Ebro por Pittaluga en 1912, el perro se ha considerado como el principal reservorio de *Leishmania* (Risueño *et al.*, 2018). El control de la enfermedad está focalizado, sobre todo, en estos animales, con el fin de evitar la picadura del flebótomo e incrementar la resistencia del animal a la infección.

Sin embargo, las medidas de prevención sobre el perro, como se ha demostrado en los últimos años, no son suficientes debido a la transmisión por medio del ciclo selvático que interacciona a su vez con el ciclo doméstico mantenido por el perro. De esta manera, el ciclo selvático, más difícil de controlar, ha resultado ser recientemente de gran relevancia, por lo que el control eficaz y absoluto continúa aún siendo un reto (Risueño *et al.*, 2018).

La discusión sobre la posible participación de las especies salvajes en el ciclo de transmisión se ha reavivado desde el brote de leishmaniosis humana que ocurrió en la Comunidad Autónoma de Madrid entre 2010 y 2016, en la cual quedó patente el papel de los lagomorfos como transmisoras de la enfermedad. La participación de las liebres en el brote es un ejemplo de cómo los cambios hechos por el ser humano en los ecosistemas, pueden resultar en un incremento de densidad de estas especies, favoreciendo su acercamiento a las especies domésticas y a los humanos (Risueño *et al.*, 2018).

Desafortunadamente, y aunque se ha estudiado el papel de los animales salvajes en el ciclo de la *Leishmania*, dichos estudios son escasos debido a que se requieren laboratorios con colonias activas de vectores y facilidades para acceder a los animales salvajes (Risueño *et al.*, 2018). Los autores coinciden en que se debería tener mayor control sobre los animales salvajes y en la interacción entre los ciclos selvático y doméstico, debido a la comprobada importancia de esta relación en los últimos años.

Cambios epidemiológicos en humanos

En los años 80, se observó la coinfección con el VIH en pacientes que desarrollaban leishmaniosis visceral (Suárez *et al.*, 2012). Sin embargo, como observan Herrador *et al.* 2015, desde el año 1997 hasta el 2011, las hospitalizaciones cuyo primer diagnóstico fue la leishmaniosis aumentaron, mientras que las de la coinfección de *Leishmania* y VIH habían disminuido, gracias a la introducción de la Terapia Antiretroviral de Gran Actividad (TARGA), resultando por lo tanto actualmente en una patología que se presenta en su mayoría en los pacientes inmunodeprimidos no relacionados con el VIH (Herrador *et al.*, 2015).

Años 2000-2012

A partir del año 2000 hasta 2010, en cuanto a la frecuencia y la distribución, los datos de los que dispone el Registro de Altas Hospitalarias, conocido como Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), revelaron un total de 2739 hospitalizaciones en España cuyo diagnóstico principal era la leishmaniosis, lo cual equivale a una tasa media anual de 2,8 hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes (Suárez *et al.*, 2012). A partir del año 2010, según datos de la RENAVE, aumenta la frecuencia de casos que se notificaron alcanzando un máximo en 2011 y 2012 (1,06 y 1,01 casos por 100.000 habitantes), con otro crecimiento en 2014 (Fernández, Gómez y Cano, 2019).

Años 2005-2017

Por otro lado, según la RENAVE, en el período que va desde 2005 a 2017, la tasa de incidencia fue de 0,62 casos en 100.000 habitantes, lo que se corresponde con 1840 casos autóctonos y con una distribución de la misma muy dispersa. Desde 2005 se cuentan ocho comunidades que han mantenido una notificación constante, hasta llegar a un total de quince actualmente, exceptuando las comunidades de Asturias, Cantabria, Ceuta y Melilla (Fernández, Gómez y Cano, 2019; Palma *et al.* 2021).

Años 2017-2018

Según el último informe anual de los resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles, durante los años 2017 y 2018 los casos autóctonos notificados fueron de 420 y 356, con unas tasas de incidencia de 0,88 y 0,70, respectivamente. Como se destaca en el informe y se puede observar a partir de lo comentado en los anteriores párrafos, los casos aumentaron en el periodo 2012-2017, para disminuir en 2018 (Centro Nacional de Epidemiología (CNE), 2022) (Figura 5).

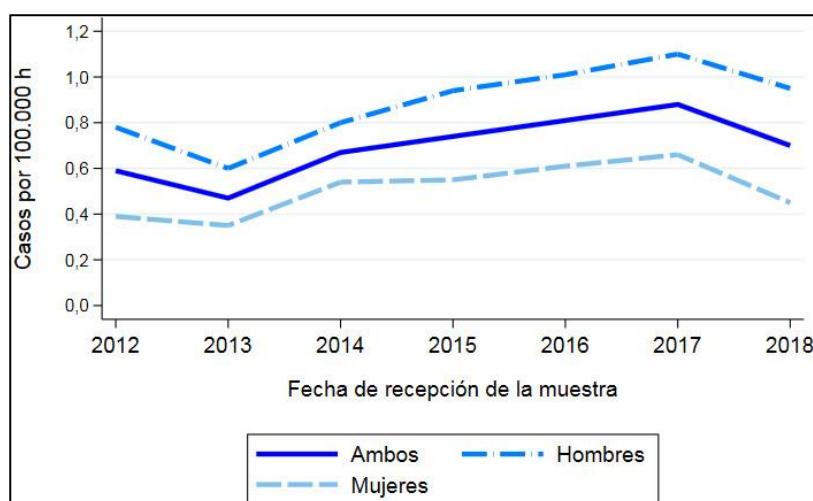


Figura 5. Vigilancia de leishmaniosis durante el período 2012-2018 (CNE. Instituto de Salud Carlos III, 2020).

Siempre según los resultados obtenidos por la RENAVE, las comunidades con mayor número de casos en 2017 fueron Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid y Cataluña; siendo las mismas en 2018. Se observa que, como ya evidencian Fernández, Gómez y Cano (2019), las zonas más afectadas suelen ser la cuenca Mediterránea y algunas zonas de interior, con escasa presencia en el noroeste y Cantábrico.

Destacar que el aumento de casos a partir de 2010 podría explicarse como una combinación de factores. Por un lado, ya que la enfermedad es endémica, como en otras zonas, podría seguir un patrón cíclico, encontrándose en estos años en una fase de aumento. Por otro lado, el brote acaecido en Madrid y la obligatoriedad desde 2015 de notificar los casos de leishmaniosis humana, puede haber actuado como punto de inflexión para sensibilizar a la población y a los expertos en su notificación y detección, existiendo aun así un amplio margen de mejora en la notificación de los casos (Fernández, Gómez y Cano, 2019).

Formas clínicas

En lo que concierne a las formas clínicas, según el CMBD, entre el año 2000 y 2010 aparentemente las leishmaniosis viscerales fueron más comunes que las cutáneas, , ya que el CMBD recoge los datos de las hospitalizaciones. En el caso de la leishmaniosis, las hospitalizaciones tan solo son requeridas para los casos de leishmaniosis viscerales, ya que las leishmaniosis cutáneas se tratan, la mayor parte de las veces, en el ambulatorio. Esta podría ser la razón de la aparente menor cantidad de notificaciones de leishmaniosis cutáneas en esos años (Suárez *et al.*, 2012). Sin embargo, posteriormente en el período que abarca desde 2014 a 2017 la RENAVE, el cual es el sistema de vigilancia y recogida de datos oficial desde que la enfermedad en humanos pasó a ser de obligada notificación en 2015, recogió que de las seis comunidades autónomas con mayor frecuencia de casos, Baleares y Cataluña presentaron mayores porcentajes de leishmaniosis cutánea y mucocutánea (77,6% y 67,2%, respectivamente). Por el contrario, Andalucía y Castilla La-Mancha, otras dos comunidades de las seis con mayor frecuencia, mostraron frecuencias más altas de leishmaniosis visceral (80,4% y 66,2%, respectivamente) (Fernández, Gómez y Cano, 2019).

En 2017 y 2018, el 53,4% y el 57,5% de casos respectivamente, correspondían a formas viscerales en tanto que los casos eran autóctonos. En los casos importados predominaba por el contrario la forma cutánea (87,1%) (CNE, 2022).

Grupos de población

En cuanto a los grupos de población más afectados, los datos recogidos por la RENAVE entre 2005 y 2017 indican que el 61,1% de los casos en las ocho comunidades autónomas que notificaron los casos de manera estable eran hombres y la edad de 48 años. Por otro lado, las tasas más elevadas se advirtieron en niños y niñas de menos de 1 año y de 1 a 4 (Fernández,

Gómez y Cano, 2019). Asimismo, estos autores destacan que los grupos de mayor riesgo son los niños y las personas inmunodeprimidas.

Por otro lado, desde 2001 se ha detectado un incremento de casos en la población por encima de los 65 años (Palma *et al.*, 2021).

En el último informe anual de los resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles, durante los años 2017 y 2018, el 64% de los casos seguían siendo hombres, siendo aún los niños menores de 5 años el grupo más susceptible (CNE, 2022).

Cambios epidemiológicos en animales

No se conoce para otros animales, pero en el caso de los perros la enfermedad sigue siendo endémica en todo el territorio: las zonas con la seroprevalencia más alta son la zona sud-este del país (23,7%), la zona de los Pirineos y el noreste (19,5%). En la zona central y en las Islas Canarias la prevalencia es muy baja: 1-5% y 0-2,5%, respectivamente (Morales-Yuste *et al.*, 2022). Asimismo, como comentan estos autores, la enfermedad en perros se está expandiendo hacia países en los que antes los casos eran esporádicos, debido al cambio climático y a la importación de perros (Morales-Yuste *et al.*, 2022).

La leishmaniosis canina es, según Montoya *et al.* 2020, la enfermedad transmitida por vectores en perros con mayor distribución en España. En una encuesta realizada a veterinarios de toda España, estos declararon que en las zonas endémicas la enfermedad se mantenía estable, mientras que en las zonas no endémicas hasta entonces, el número de casos se había visto incrementado (Montoya *et al.*, 2020).

5.4.4. Legislación respecto a la notificación

Declaración en humanos

En el año 1996 se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), por el Real Decreto 2210/1995; un nuevo sistema de vigilancia descentralizado. En dicho Real Decreto se incluyó la leishmaniosis como enfermedad endémica de ámbito regional, dejándola fuera de la lista de enfermedades de declaración obligatoria. Donde la enfermedad no se consideraba endémica, se estableció que no tenía que ser notificada obligatoriamente. Esto llevó a que diversas comunidades autónomas no notificasen los casos diagnosticados y a que se

infraestimase la importancia de la enfermedad durante diversos años (Suárez *et al.*, 2012; Herrador *et al.*, 2015).

Entre 1996 y 2011 la RENAVE registró 1.775 casos de Leishmania, respecto a los 3.442 del CMBD desde 1997 hasta 2011, estimando una subnotificación del 50% en el caso de la RENAVE (Herrador *et al.*, 2015). Aún con todo, el CMBD tampoco mostraba el número real de casos de leishmaniosis ya que como se ha comentado anteriormente recoge únicamente el número de hospitalizaciones. En muchas ocasiones los casos de leishmaniosis cutánea se tratan en el servicio de atención primaria, no requiriendo su hospitalización ni por lo tanto su registro en el CMBD (Herrador *et al.*, 2015).

En 2015, con el objetivo de reforzar la vigilancia epidemiológica, se incluyó la leishmaniosis como Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) a nivel nacional a través de la Orden SSI/445/2015, que modifica el Real Decreto 2210/1995.

Declaración en animales

En el caso de los animales, en 1982 la Comunidad Europea emitió una Directiva (Directiva 82/894/CEE) en la que se establecían las enfermedades de los animales que debían ser notificadas a la Comunidad Europea, entre ellas no se encontraba la leishmaniosis.

Más adelante, el Real Decreto 1440/2001, por el que se estableció el sistema de alerta sanitaria veterinaria creó un órgano colegiado, el Comité Nacional de la Red Coordinada de Alerta Veterinaria que tenía como fin dirigir las actuaciones en lo que respecta a sanidad animal; con el objetivo de actuar en situaciones de emergencia, se estableció de igual manera un Servicio de Intervención Rápida; y, por último, se creó una base de datos con la información relativa a la situación veterinaria de los animales de producción, salvajes y de compañía.

El Real Decreto 1940/2004 tenía como objetivo asegurar la adecuada vigilancia de las zoonosis, los agentes zoonóticos, así como la investigación epidemiológica de los brotes de zoonosis en España. Sin embargo, en el mismo no se hace referencia ni se especifica cuáles son las zoonosis que deberían ser vigiladas.

Con el Real Decreto 526/2014 se determinó la lista de las enfermedades de los animales que debían declararse obligatoriamente y se reglamentaba su notificación por parte de las autoridades competentes al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y a la Organización Mundial de Sanidad Animal, si fuera necesario. La lista de enfermedades aparece en el anexo I A del Real Decreto, en la cual no se nombra la leishmaniosis. Sin embargo, en el anexo I.B se hace referencia a que aunque no estén incluidas en el apartado A del anexo, otras enfermedades que sí estén en la lista única de la WOAH, Organización Mundial de Sanidad Animal en español (OMSA), como es el caso de la leishmaniosis, están sujetas a la obligación de ser comunicadas según lo establecido en los artículos 3, 4 y 5 del mismo reglamento donde se regula la comunicación y notificación al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y a la Comisión de la Unión Europea, Estados Miembros y a la Organización Mundial de la Sanidad Animal (WOAH, 2021; Govern Illes Balears, 2023).

De esta manera, según el artículo 3 del Real Decreto 526/2014 las autoridades competentes deberán hacer la declaración oficial de las enfermedades de los animales del anexo I y de las enfermedades emergentes, en este último grupo es en el que se incluye la leishmaniosis. Sin embargo, al igual que en el caso de la leishmaniosis humana para la cual no todos los casos son notificados ya que no requieren hospitalización, en el caso de los animales la notificación está

asimismo descuidada y no se suele notificar porque es de baja prioridad, los animales son asintomáticos o son salvajes por lo que su vigilancia y detección es más difícil, entre otras razones (Animal's Health, 2021).

En la misma línea Berriatua *et al.* (2021) confirman que en España, aunque se realiza vigilancia de leishmaniosis animal esta es de baja prioridad, la notificación se realiza a nivel regional y no existen programas de control. Berriatua *et al.* (2021) insisten en su estudio en que se debería hacer un esfuerzo en los países de la Unión Europea por reforzar tanto los sistemas de vigilancia como los programas de control en animales, siguiendo un enfoque *One Health*.

A nivel europeo, el Reglamento (UE) 2020/2002 estableció las normas de desarrollo para la notificación y el envío de informes a la Unión Europea sobre las enfermedades de animales que aparecían en la lista de enfermedades a controlar y prevenir, establecida en el Reglamento (UE) 2016/429 en el que no se hacía mención a la leishmaniosis, hecho que también remarcan Berriatua *et al.* (2021), ya que como los autores resaltan la vigilancia de la enfermedad en animales no es obligatoria a nivel de la Unión Europea.

Asimismo, el ECDC recomendaba en el informe correspondiente al año 2020 la necesidad de reforzar los programas de prevención y control de la leishmaniosis en la UE, tanto para humanos como animales, con el objetivo de tener una vigilancia sólida siguiendo el planteamiento *One Health* (Animal's Health, 2021).

5.4.5. Perspectivas de futuro

Entre los objetivos de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible se encuentra la consecución de la erradicación de la leishmaniosis como un problema de salud pública (Galán-Puchades *et al.*, 2022). Además, como se ha mencionado anteriormente, el control y la prevención de la enfermedad causada principalmente en España, así como en otros países de Europa, por *L. infantum* han estado hasta ahora focalizados en el perro, por ser históricamente considerado como el principal reservorio del parásito. Sin embargo, como ya se ha visto, los ciclos doméstico y selvático estarían interconectados, siendo por tanto insuficiente el abordaje del control y la prevención de la afección únicamente desde el ciclo doméstico. Además, como apunta Thompson (2013), otro objetivo es llegar a entender con mayor profundidad cuáles son los factores que permiten la transmisión zoonótica entre especies. Es entonces cuando surge la

iniciativa y la idea de abordar la enfermedad desde una perspectiva *One Health* o “Una sola salud”, término acuñado por la WHO.

El concepto de *One Health* establecido por la WHO, pero sin una definición oficialmente reconocida, parte de la idea de que la salud de los seres humanos está relacionada con la de los animales y de que las dos poblaciones repercuten en el medio ambiente en el que cohabitan, siendo asimismo afectadas por él (WHO, 2023).

El control de la problemática bajo el concepto de *One Health* debe tener en cuenta, como se comentaba en el párrafo anterior, que la salud humana está altamente relacionada y de manera bidireccional con la salud tanto de los animales domésticos como silvestres, amparándose en un enfoque holístico e integrado que tenga en cuenta la relación entre la salud de los seres humanos, los animales domésticos y silvestres, y el medio ambiente (Gálvez *et al.*, 2020a).

Esto supone una cooperación y coordinación estrechas entre profesionales de la salud humana y animal, así como de científicos y otros profesionales en el medio ambiente. El objetivo es lograr una mejor comprensión de cómo se transmite la enfermedad y desarrollar estrategias de prevención y control más efectivas de cara al futuro, a virtud de que es una enfermedad que se está expandiendo a otras zonas geográficas.

En esta línea, Miró y López-Vélez (2019) destacan los puntos en común que existen en la prevención y tratamiento de la enfermedad en humanos y animales, a partir de los cuales expertos en ambas áreas pueden trabajar bajo el enfoque de *One Health*, apuntando incluso a convertir las dos áreas de conocimiento, medicina y veterinaria, en una sola. Blake y Betson (2017) reconocen que implicar a tantas partes sigue siendo una tarea difícil, ya que se evidencian diferencias entre las diferentes ramas de conocimiento, pero que de la misma forma ha resultado en el planteamiento de nuevas ideas. Thompson (2013) concluye que el enfoque *One Health* requiere un incremento de la vigilancia en los animales silvestres, así como que se debe estudiar no solo el impacto de los parásitos en los humanos y los animales, sino también las consecuencias que puede tener en el medio ambiente.

Por último, mencionar que en 2019 la FAO, la anteriormente conocida como Oficina Internacional de Epizootías (OIE), actualmente conocida como WOAH u OMSA y la WHO, elaboraron una guía para afrontar las enfermedades zoonóticas desde el enfoque de *One Health*. El planteamiento se basa en los siguientes puntos: planificación estratégica y preparación para emergencias; vigilancia de las enfermedades zoonóticas e intercambio de información; investigación y respuesta coordinadas entre las distintas ramas de conocimiento; evaluación conjunta del riesgo de amenaza de que enfermedades zoonóticas ocurran; reducción y

comunicación de riesgos y participación de la comunidad y, desarrollo de una población que tenga un enfoque multisectorial, *One Health* de las zoonosis.

6. Conclusiones

1. Más allá de los factores tradicionales como la malnutrición, las malas condiciones de vivienda en países más pobres, la leishmaniosis se ve favorecida también por los cambios urbanísticos, la construcción de habitaciones en las cercanías de zonas rurales, la cercanía de los reservorios a la población o el cambio climático, las viviendas con jardines y mascotas como perros, entre otros.
2. Se trata de una enfermedad subestimada en España, que además se está extendiendo hacia el norte del país, hecho fomentado, entre otros, por el cambio climático.
3. En general existe una subnotificación en España de esta enfermedad; tanto en casos que afectan a humanos como a animales; aunque a partir del brote de leishmaniosis en la Comunidad Autónoma de Madrid en 2010, ha pasado a ser de notificación obligatoria en humanos, y se ha producido un aumento en la tasa de notificación.
4. En el caso de los animales, la notificación de leishmaniosis no se realiza de forma sistemática, lo cual implica una mayor dificultad en su vigilancia y control.
5. Por todo lo anterior, la leishmaniosis requiere ser estudiada bajo el concepto de *One Health*, debiendo darle más importancia a su estudio, control y vigilancia en animales salvajes e interconectando la salud humana, animal y ambiental.

7. Abreviaturas

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
EDO	Enfermedad de Declaración Obligatoria
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbant assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
LST	<i>Leishmanin Skin Test</i>
NASBA	<i>Nucleic Acid Sequence Based Amplification</i>
OIE	Oficina Internacional de Epizootías
OMS	Organización Mundial de la Salud
OMSA	Organización Mundial de Sanidad Animal
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
TARGA	Terapia Antirretroviral de Gran Actividad
WHO	World Health Organization
WOAH	<i>World Organisation for Animal Health</i>

8. Referencias bibliográficas

1. **Abadías-Granado, I., Diago, A., Cerro, P.A., Palma-Ruiz, A.M. y Gilaberte, Y. (2021).** "Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis". *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 112(7), pp. 601-618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.05.011>.
2. **Akhoundi, M., Downing, T., Votýpka, J., Kuhls, K., Lukes, J., Cannet, A., Ravel, C., Marty, P., Delaunay, P., Kasbari, M., Granouillac, B., Gradoni, L. y Sereno, D. (2017).** "Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis". *Molecular Aspects of Medicine*, 57, pp. 1-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.11.012>.
3. **Alcover, M.M., Basurco, A., Fernandez, A., Riera, C., Fisa, R., Gonzalez, A., Verde, M., Garrido, A.M., Ruíz, H., Yzuel, A. y Villanueva-Saz, S. (2021).** "A cross-sectional study of *Leishmania infantum* infection in stray cats in the city of Zaragoza (Spain) using serology and PCR". *Parasites & Vectors*, 14(178), pp. 1-14. DOI: [10.1186/s13071-021-04682-w](https://doi.org/10.1186/s13071-021-04682-w).
4. **Alcover, M.M., Ballart, C., Martín-Sánchez, J., Serra, T., Castillejo, S., Portús, M. y Gállego, M. (2014).** "Factors influencing the presence of sand flies in Majorca (Balearic Islands, Spain) with special reference to *Phlebotomus perniciosus*, vector of *Leishmania infantum*". *Parasites & Vectors*, 7(421), pp. 1-12. DOI: [10.1186/1756-3305-7-421](https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-421).
5. **Alemayehu, B. y Alemayehu, M. (2017).** "Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host". *Health science journal*, 11(4), pp. 1-6. DOI: [10.21767/1791-809X.1000519](https://doi.org/10.21767/1791-809X.1000519).
6. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2023).** *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. Disponible en: <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/detalle.html?nregistro=EU/2/11/121/001> [Consultado 20-06-2023].
7. **Animal's Health (2021).** *Animal's Health*. Disponible en: <https://www.animalshealth.es/profesionales/recomiendan-fortalecer-programas-prevencion-leishmaniosis-europa> [Consultado 20-03-2023].
8. **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. y Vilas, F. (2013).** "Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012". *Euro surveillance*, 18(30), pp. 1-9. DOI: [10.2807/1560-7917.ES2013.18.30.20546](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.30.20546).
9. **Bates, P.A. (2018).** "Revising *Leishmania*'s life cycle". *Nature microbiology*, 3(5), pp. 529-530. DOI: [10.1038/s41564-018-0154-2](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0154-2).
10. **Berriatua, E., Maia, C., Conceição, C., Özbel, Y., Töz, S., Baneth, G., Pérez-Cutillas, P., Ortuño, M., Muñoz, C., Jumakanova, Z., Pereira, A., Rocha, R., Monge-Maillo, B., Gasimov, E., Van der Stede, Y., Torres, G. y Gossner, C.M. (2021).** "Leishmaniasis in the European Union and Neighboring Countries". *Emerging infectious diseases*, 27(6), pp. 1723-1727. DOI: [10.3201/eid2706.210239](https://doi.org/10.3201/eid2706.210239).
11. **Blake, D.P. y Betson, M. (2017).** "One Health: parasites and beyond". *Parasitology*, 144(1), pp. 1-6. DOI: [10.1017/S0031182016001402](https://doi.org/10.1017/S0031182016001402).

12. **Bravo-Barriga, D., Ruiz-Arrondo, I., Peña, R.E., Lucientes, J. y Delacour-Estrella, S. (2022).** "Phlebotomine sand flies (*Diptera, Psychodidae*) from Spain: an updated checklist and extended distributions". *ZooKeys*, 1106, pp. 81-99. DOI: 10.3897/zookeys.1106.81432.
13. **Bravo-Barriga, D., Parreira, R., Maia, C., Afonso, M.O., Blanco-Ciudad, J., Serrano, F.J., Pérez-Martín, J.E., Gómez-Gordo, L., Campino, L., Reina, D. y Frontera, E. (2016).** "Detection of *Leishmania* DNA and blood meal sources in phlebotomine sand flies (*Diptera: Psychodidae*) in western of Spain: Update on distribution and risk factors associated". *Acta tropica*, 164, pp. 414-424. DOI: 10.1016/j.actatropica.2016.10.003.
14. **Burgess, N.R.H. y Cowan, G.O. (1993).** "Sandflies". En: Burgess, N.R.H. y Cowan, G.O. (Coords.). *A Colour Atlas of Medical Entomology*. Dordrecht: Springer Science+Business Media, pp. 31-38.
15. **Cano, L (2017).** *La vacuna española contra la leishmania llega a Europa*. Disponible en: <https://www.larazon.es/sociedad/medio-ambiente/la-vacuna-espanola-contra-la-leishmania-llega-a-europa-DC17157730/>. [Consultado 25-05-2023].
16. **Centers for Disease Control and Prevention (2020)**. Centers for Diseases Control and Prevention. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html> [Consultado 05-05-2023].
17. **Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (2020).** *Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles*. Informe anual. Años 2017-2018. Madrid: CNE.
18. **Cobo, F. (2014).** "Leishmaniasis". En: Cobo, F. (Coord.). *Imported infectious diseases. The impact in developed countries*. Sawston: Woodhead Publishing, pp. 227-242.
19. **Costa, D.J., Carvalho, R.M.d.A., Abbehusen, M., Teixeira, C., Pitombo, M., Trigo, J., Nascimento, F., Amorim, L., Abreu-Silva, A.L., do Socorro Pires Cruz, M., Miranda, J.C., Fukutani, K., de Oliveira, C.I., Barral, A., Barral-Netto, M. y Brodskyn, C. (2013).** "Experimental Infection of Dogs with Leishmania and Saliva as a Model to Study Canine Visceral Leishmaniasis". *PLoS ONE*, 8(4), pp. 1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0060535.
20. **Díaz-Sáez, V., Morillas-Mancilla, M.J., Corpas-López, V., Rodríguez-Granger, J., Sampedro, A., Morillas-Márquez, F. y Martín-Sánchez, J. (2022).** "Leishmaniasis vectors in the environment of treated leishmaniasis cases in Spain". *Transboundary and emerging diseases*, 69(9), pp. 1-9. DOI: 10.1111/tbed.14677.
21. **Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid (2017).** *Brote de leishmaniasis en Fuenlabrada y otros municipios de la Comunidad de Madrid: el papel de las liebres y los conejos como reservorios*. Madrid: Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
22. **European Centre for Disease Prevention and Control (2020).** European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/phlebotomine-sand-flies> [Consultado 05-05-2023].
23. **European Medicines Agency (2016).** *Letifend. Canine leishmaniasis vaccine (recombinant protein)*. Londres: EMA.

24. **European Medicines Agency (2022).** *Neoleish*. Common name: *Canine leishmaniasis vaccine (recombinant DNA plasmid)*. Amsterdam: EMA.
25. **Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Organisation for Animal Health y World Health Organization (2019).** *Taking a Multisectoral, One Health Approach. A Tripartite Guide to Addressing Zoonotic Diseases in Countries*. Roma, Paris, Ginebra: FAO, WOAH y WHO.
26. **Fernández, B., Gómez, D. y Cano, R. (2019).** "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", *Boletín epidemiológico semanal*, 27(2), pp. 15–27. Disponible en: //revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1086 [Consultado: 09-04-2023].
27. **Galán-Puchades, M.T., Solano, J., González, G., Osuna, A., Pascual, J., Bueno-Marí, R., Franco, S., Peracho, V., Montalvo, T. y Fuentes, M.V. (2022).** "Molecular detection of *Leishmania infantum* in rats and sand flies in the urban sewers of Barcelona, Spain". *Parasites & Vectors*, 15(211), pp. 1-8. DOI: 10.1186/s13071-022-05309-4.
28. **Gálvez, R., Gómez, M.Á y López, M. (2020a).** "Aproximación didáctica al estudio de los flebotomos y su control bajo el enfoque de "Una sola Salud". *Revista Madrileña de Salud Pública*, 4(8), pp. 1-12. DOI: 10.36300/remasp.2020.072.
29. **Gálvez, R., Montoya, A., Cruz, I., Fernández, C., Martín, O., Checa, R., Chicharro, C., Migueláñez, S., Marino, V. y Miró, G. (2020b).** "Latest trends in *Leishmania infantum* infection in dogs in Spain, Part I: mapped seroprevalence and sand fly distributions". *Parasites & Vectors*, 13(204), pp. 1-12. DOI: 10.1186/s13071-020-04081-7.
30. **González, E., Álvarez, A., Ruiz, S., Molina, R. y Jiménez, M. (2017a).** "Detection of high *Leishmania infantum* loads in *Phlebotomus perniciosus* captured in the leishmaniasis focus of southwestern Madrid region (Spain) by real time PCR". *Acta Tropica*, 171, pp. 68-73. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.03.023.
31. **González, E., Jiménez, M., Hernández, S., Martín-Martín, I. y Molina, R. (2017b).** "Phlebotomine sand fly survey in the focus of leishmaniasis in Madrid, Spain (2012–2014): seasonal dynamics, *Leishmania infantum* infection rates and blood meal preferences". *Parasites & Vectors*, 10(368), pp. 1-14. DOI: 10.1186/s13071-017-2309-z.
32. **González, M., Ruiz-Arrondo, I., Gutiérrez-López, R., Barceló, C. y Miranda, M. (2023).** "First Record of *Phlebotomus (Larroussius) perfiliewi* (Diptera: Psychodidae), Vector of *Leishmania infantum* and *Phleboviruses*, in Spain". *Diversity*, 15(3), pp. 1-9. DOI: 10.3390/d15030400.
33. **Gonzálvez, M., Ruiz de Ybáñez, M.R., Rodríguez-Linde, J.M., Berriatua, E., Risueño, J. y Ortiz, J. (2018).** "The role of zoological centers as reservoirs of leishmaniosis in urban areas". *Anales de Veterinaria de Murcia*, 33, pp. 27-36. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/68481> [Consultado 04-04-2023].

34. **Govern Illes Balears. Consejo de Agricultura, Pesca y Alimentación (2023).** Govern Illes Balears. Consejo de Agricultura, Pesca y Alimentación. Disponible en: https://www.caib.cat/sites/serveideramaderiasanitatanimal/es/declaracio_de_leishmani_osi_i_altres_zoonosis_en_els_animals_de_companyia-80669/ [Consultado 20-06-2023].
35. **Killick-Kendrick, R. (1999).** "The biology and control of Phlebotomine sand flies". *Clinics in Dermatology*, 17(3), pp. 279-289. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(99\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(99)00046-2).
36. **La Asunción Clínica Veterinaria (2023).** La Asunción Clínica Veterinaria. Disponible en: <https://www.clinicaveterinarialaasuncion.com/blog/> [Consultado 20-06-2023].
37. **Lane, R.P. (1993).** "Sandflies (*Phlebotominae*)". En: Lane, R.P. y Crosskey, R.W. (Coords.). *Medical Insects and Arachnids*. Dordrecht: Springer, pp.78-119.
38. **Limeira, C.H., Alves, C.J., De Azevedo, S.S., Santos, C.D.S.A.B., De Melo, M.A., Soares, R.R., Barnabé, N.N.D.C. y Rodrigues, G.D.Q. (2019).** "Clinical aspects and diagnosis of leishmaniasis in equids: a systematic review and meta-analysis". *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, 28(4), pp. 574-581. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612019074>.
39. **Llòria i Llàcer, M.T. (2001).** "Leishmaniosis canina. Una zoonosis grave". *Farmacia profesional*, 15(5), pp. 96-97. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-leishmaniosis-canina-una-zoonosis-grave-13013457> [Consultado 18-03-2023].
40. **Martín-Sánchez, J., Torres-Medina, N., Morillas-Márquez, F., Corpas-López, V. y Díaz-Sáez, V. (2021).** "Role of wild rabbits as reservoirs of leishmaniasis in a non-epidemic Mediterranean hot spot in Spain". *Acta tropica*, 222(106036), pp. 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106036>.
41. **Miró, G. y López-Vélez, R. (2018).** "Clinical management of canine leishmaniosis versus human leishmaniasis due to *Leishmania infantum*: Putting "One Health" principles into practice". *Veterinary parasitology*, 254, pp. 151-159. DOI: [10.1016/j.vetpar.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.03.002).
42. **Morales-Yuste, M., Martín-Sánchez, J. y Corpas-López, V. (2022).** "Canine Leishmaniasis: Update on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention". *Veterinary sciences*, 9(8), pp. 1-20. DOI: [10.3390/vetsci9080387](https://doi.org/10.3390/vetsci9080387).
43. **Muñoz, C., Risueño, J., Pérez-Cutillas, P., Bernal, L.J., Ortiz, J.M., Ruiz de Ybáñez, R., Sánchez-López, P.F., Martínez-Carrasco, C., Del Río, L., De la Rúa, P., García-Martínez, J.D., Gonzálvez, M., Murcia, L., Collantes, F., Goyena, E., Spitzova, T., Elshanat, S. y Berriatua, E. (2021).** "Density assessment and reporting for *Phlebotomus perniciosus* and other sand fly species in periurban residential estates in Spain". *Parasitology research*, 120(9), pp. 3091-3103. DOI: [10.1007/s00436-021-07270-0](https://doi.org/10.1007/s00436-021-07270-0).
44. **Oleaga, A., Zanet, S., Espí, A., Pegoraro de Macedo, M.R., Gortázar, C. y Ferroglio, E. (2018).** "Leishmania in wolves in northern Spain: A spreading zoonosis evidenced by

wildlife sanitary surveillance". *Veterinary Parasitology*, 255, pp. 26-31. DOI: 10.1016/j.vetpar.2018.03.015.

45. Oliveira, C.S., Ratzlaff, F.R., Pötter, L., Romão, P.R.T., Botton, S. de A., Vogel, F.S.F. y Sangioni, L.A. (2019). "Clinical and Pathological Aspects of Canine Cutaneous Leishmaniasis: A Meta-analysis". *Acta parasitologica*, 64(4), pp. 916-922. DOI: 10.2478/s11686-019-00063-7.
46. de Oliveira, V.V.G., Alves, L.C. y da Silva, V.A. (2015). "Transmission routes of visceral leishmaniasis in mammals". *Ciencia rural*, 45(9), pp. 1622-1628. DOI: 10.1590/0103-8478cr20141368.
47. Pace, D. (2014). "Leishmaniasis". *The Journal of infection*, 69, pp. 1-9. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.07.016.
48. Pennisi, M.G. y Persichetti, M.F. (2018). "Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog?". *Veterinary Parasitology*, 251, pp. 131-137. DOI: 10.1016/j.vetpar.2018.01.012.
49. Por un mundo sin Leishmaniosis (2023). Por un mundo sin Leishmaniosis. Disponible en: <https://porunmundosinleishmaniosis.com/es> [Consultado 20-03-2023].
50. Ribeiro, J.M.C., Rossignol, P.A. y Spielman, A. (1986). "Blood-finding strategy of a capillary-feeding sandfly, *Lutzomyia longipalpis*". *Comparative Biochemistry and Physiology*, 83(4), pp. 683-686. DOI: 10.1016/0300-9629(86)90709-7.
51. Risueño, J., Muñoz, C., Pérez-Cutillas, P., Goyena, E., González, M., Ortúñoz, M., Bernal, L.J., Ortiz, J., Alten, B. y Berriatua, E. (2017). "Understanding *Phlebotomus perniciosus* abundance in south-east Spain: assessing the role of environmental and anthropic factors". *Parasites & Vectors*, 10(189), pp. 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2135-3>.
52. Suárez, B., Isidoro, B., Santos, S., Sierra, M.J., Molina, R., Astray, J. y Amela, C. (2012). "Situación epidemiológica y de los factores de riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España". *Revista Española de Salud Pública*, 86(6), pp. 555-564. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17025099002> [Consultado 09-01-2023].
53. Thompson, R.C.A. (2013). "Parasite zoonoses and wildlife: One health, spillover and human activity". *International Journal for Parasitology*, 43(12-13), pp. 1079-1088. DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.06.007.
54. Ticha, L., Kykalova, B., Sadlova, J., Gramiccia, M., Gradoni, L. y Volf, P. (2021). "Development of various *Leishmania* (*Sauroleishmania*) *tarentolae* strains in three *Phlebotomus* species". *Microorganisms*, 9(11), pp. 1-13. DOI: 10.3390/microorganisms9112256.

55. **World Health Organization (2023).** World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/one-health> [Consultado 09-04-2023].
56. **World Health Organization (2022).** World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. [Consultado 10-10-2022].
57. **World Organisation for Animal Health (2021).** World Organisation for Animal Health. Disponible en: <https://www.woah.org/es/que-hacemos/normas/codigos-y-manuales/acceso-en-linea-al-manual-terrestre/> [Consultado 21-03-2023].

8.1. Citas legales

1. Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2016, relativo a las enfermedades transmisibles de los animales y por el que se modifican o derogan algunos actos en materia de sanidad animal («Legislación sobre sanidad animal»). *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 84, de 31 de marzo de 2016.
2. Reglamento de Ejecución (UE) 2020/2002 de la Comisión de 7 de diciembre de 2020 por el que se establecen normas de desarrollo del Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo relativas a la notificación a la Unión y al envío de informes a la Unión sobre enfermedades de la lista, al sistema informático de información, así como a los formatos y los procedimientos de presentación y envío de informes relacionados con los programas de vigilancia y erradicación de la Unión y con la solicitud de reconocimiento del estatus de libre de enfermedad. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 412, de 8 de diciembre de 2020.
3. Directiva (UE) 82/894/CEE del Consejo, de 21 de diciembre de 1982, relativa a la notificación de las enfermedades de los animales en la Comunidad. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 378/78, de 31 de diciembre de 1982.
4. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. *Boletín Oficial del Estado*, n. 21, de 24 de enero de 1996.
5. Real Decreto 1440/2001, de 21 de diciembre, por el que se establece el sistema de alerta sanitaria veterinaria. *Boletín Oficial del Estado*, n. 12, de 14 de enero de 2002.

6. Real Decreto 1940/2004, de 27 de septiembre, sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos. *Boletín Oficial del Estado*, n. 237, de 1 de octubre de 2004.
7. Real Decreto 526/2014, de 20 de junio, por el que se establece la lista de las enfermedades de los animales de declaración obligatoria y se regula su notificación. *Boletín Oficial del Estado*, n. 167, de 10 de julio de 2014.
8. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. *Boletín Oficial del Estado*, n. 65, de 17 de marzo de 2015.