



CAMBIO CLIMÁTICO Y LEISHMANIASIS EN ESPAÑA. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Facultad Ciencias de la Salud

Grado en Medicina

Curso académico 2022 – 2023

Autor: Iván Cuenca Molina

Tutora: Rosa de Llanos Frutos

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
EXTENDED SUMMARY	5
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Ciclo del parásito	8
1.2. Diagnóstico	10
1.3. Tratamiento y prevención	11
1.4. Factores de riesgo a nivel mundial.	13
1.5. Epidemiología.	13
1.6 Justificación.....	17
1.7 Objetivos	18
1.8 Pregunta de investigación: PEco (población, exposición, outcome)	18
2. METODOLOGÍA	18
2.1. Diseño de estudio y criterios de selección	18
2.2. Fuentes de información	19
2.3 Estrategia de búsqueda	19
2.4. Selección de estudios	20
2.5. Extracción de datos	20
2.6. Evaluación del riesgo de sesgo de estudios individuales	21
3. RESULTADOS	22
3.1. Selección de estudios.....	22
3.2. Características de los estudios y resultados	23
3.2.1. Síntesis de las características principales de los estudios	28
3.3. Análisis del riesgo de sesgo	29
3.3.1. Síntesis de la evaluación del riesgo de sesgo	30
4. DISCUSIÓN	31
4.1. Limitaciones del estudio y fortalezas del estudio	36
5. CONCLUSIÓN	37
6. BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXO	44

ABREVIATURAS

AmB-L: anfotericina B liposomal.

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades.

EDO: enfermedad de declaración obligatoria.

ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas.

IC: intervalo de confianza.

IRR: incremento del riesgo relativo.

Mesh: medical subject headings.

NNN: cultivo de Novy-MacNeal-Nicolle.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PEcO: población, exposición, outcome.

RH: humedad relativa.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La leishmaniasis es una enfermedad producida por parásitos de la especie *Leishmania* transmitidos por flebótomos. La leishmaniasis se está extendiendo por Europa sobre todo en la cuenca mediterránea. En España, es una enfermedad endémica en las regiones del mediterráneo. El cambio climático, a través del aumento de la temperatura y otros factores está influyendo en la distribución de las enfermedades zoonóticas. Por ello, en este estudio se lleva a cabo una investigación de la influencia del cambio climático como factor de riesgo de aumento de la distribución de leishmaniasis en España y la posible extensión de la leishmaniasis desde la cuenca mediterránea al resto de la península.

MÉTODOS: Se diseñó un estudio de revisión sistemática llevando a cabo una búsqueda de estudios en las bases de datos de Pubmed y Scopus. Se realizó una selección de estudios en base a los criterios de inclusión/exclusión y se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta QuADS.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 10 estudios y la mayoría coinciden en la asociación positiva entre la temperatura y el aumento de la densidad de flebótomos. Algunos de ellos también muestran una asociación negativa entre las precipitaciones y la densidad de flebótomos. Además, se observan diferentes tasas de infección por *Leishmania spp* según la región de estudio.

CONCLUSIÓN Los resultados sugieren que el aumento de temperatura y la sequía, debido al cambio climático, puede aumentar la distribución de los vectores de *Leishmania spp*. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor la relación entre la temperatura, las precipitaciones y la humedad, y la distribución de la leishmaniasis en España. No es posible realizar conclusiones sobre la extensión de la leishmaniasis en la península debido a la cantidad limitada de regiones estudiadas y a la diversidad de métodos empleados.

Palabras clave: *Leishmania*, cambio climático, flebótomo, temperatura, España.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Leishmaniasis is a disease caused by parasites of the *Leishmania* species transmitted by sandflies. Leishmaniasis is spreading throughout Europe, particularly in the Mediterranean watershed. In Spain, it is an endemic disease in Mediterranean regions. Climate change, through increased temperatures and other factors, is influencing the distribution of zoonotic diseases. Therefore, this study investigates the impact of climate change as a risk factor for the increased distribution of leishmaniasis in Spain and the potential spread of leishmaniasis from the Mediterranean watershed to the rest of the Iberian Peninsula.

METHODS: A systematic review study was conducted by searching for studies in the PubMed and Scopus databases. Studies were selected based on inclusion/exclusion criteria, and the risk of bias was assessed using the QuADS tool.

RESULTS: A total of 10 studies were included, and most of them agreed on the positive association between temperature and increased sandfly density. Some studies also indicated a negative association between rainfall and sandfly density. Additionally, different infection rates of *Leishmania spp.* were observed depending on the study region.

CONCLUSION: The results suggest that the increase in temperature and drought due to climate change may contribute to the expansion of *Leishmania spp.*'s vectors. However, further studies are needed to a better understanding of the relationship between temperature, rainfall, humidity, and the distribution of leishmaniasis in Spain. Due to the limited number of regions studied and the diversity of methods employed, it is not possible to draw conclusions about the extent of leishmaniasis in the Iberian Peninsula.

Key Words: Leishmania, climate change, sandfly, temperature, Spain.

EXTENDED SUMMARY

INTRODUCTION: Leishmaniasis is a disease caused by parasites of the *Leishmania* species. The transmission of the disease occurs through sandflies bites, which act as vectors, infecting animals, and humans. The manifestations range from cutaneous ulcers to severe forms with liver and spleen involvement.

The diagnosis of leishmaniasis can be presumptive or definitive. Presumptive diagnosis relies on clinical presentation and examination using dermoscopy to observe different lesions. To reach a definitive diagnosis, the following complementary tests can be used: direct smear, histopathological analysis of a biopsy, parasitological culture, serological tests, and molecular tests. The main treatments for leishmaniasis are based on five types of drugs with antiparasitic activity: pentavalent antimonials, amphotericin B, paromomycin, pentamidine, and miltefosine.

Leishmaniasis is spreading across Europe, especially in the Mediterranean watershed. In Spain, it is an endemic disease in Mediterranean regions. Currently, climate change is affecting Spain, leading to increased temperatures, drought, and rising sea levels. There are many global studies linking climate change to the distribution of zoonotic diseases.

Therefore, this study investigates the influence of climate change as a risk factor for the increased distribution of leishmaniasis in Spain and the potential extension of leishmaniasis from the Mediterranean watershed to the rest of the peninsula.

METHODOLOGY: A systematic review study was designed by conducting a search for studies in the PubMed and Scopus databases. The search strategy included keywords such as 'climate change,' 'humidity,' 'Spain,' and 'leishmania.' Studies were selected based on inclusion/exclusion criteria, and the risk of bias in the studies was assessed using the QuADS tool.

For the extraction of the main characteristics of the studies, a data extraction table was designed, which includes the following data: study author and year, study design, sample size, study region, leishmaniasis diagnostic methods, studied climatic variables, and results.

RESULTS: After excluding repeated studies and those not achieving the inclusion and exclusion criteria, a total of 10 studies were included. These studies were published between 2013 and 2022 and were conducted in the Mediterranean and inland regions of Spain.

Most of the studies show a positive association between temperature and increased sandfly density. Additionally, some of these results demonstrate a negative association between precipitation, humidity, and sandfly distribution. Different rates of *Leishmania spp.* infection in sandflies were also found depending on the studied region.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Overall, the results suggest that temperature increment due to climate change may rise the distribution of *Leishmania spp.* vectors. Regarding other variables such as precipitation and humidity, the results indicate a negative association between these variables and sandfly distribution, implying that drought may increase sandfly abundance.

However, more studies are needed to a better understanding of the relationship between temperature, precipitation, humidity, and the distribution of leishmaniasis in Spain.

Regarding the expansion of leishmaniasis in the Iberian Peninsula, the results extracted from the studies are not sufficient to draw a general conclusion about the increased prevalence of leishmaniasis in the Iberian Peninsula due to the limited number of studied regions and the diversity of methods used. Therefore, it is important to emphasize the need for further studies linking the influence of climate change with the distribution of leishmaniasis and other infectious diseases to obtain more robust evidence.

Additionally, it is crucial for the government to implement climate change adaptation measures to limit impacts, reduce vulnerabilities, and increase resilience in both human and natural systems.

1. INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad producida por más de 20 especies del género de parásitos protozoarios *Leishmania*. Las manifestaciones comprenden desde úlceras cutáneas hasta formas graves con afectación del hígado y del bazo. Hasta ahora, se han descrito más de 90 especies de flebótomos que son capaces de propagar este parásito (1).

1.1. Ciclo del parásito

Los promastigotes (forma de presentación del parásito en flebótomos) de *Leishmania* se transmiten por artrópodos del género *Phlebotomus* y *Luzutomyia* a los reservorios vertebrados. Algunos de los reservorios animales más comunes son los perros y los roedores (2). Estos vectores se infectan al picar a animales o humanos que estén infectados con el parásito. Otra vía de infección posible es a través de transfusiones de sangre, agujas compartidas, aunque no es lo más habitual. Incluso se han descrito casos de transmisión vertical y sexual (2).

Como podemos observar en la **figura 1**, tras la inoculación de los promastigotes, estos son fagocitados por macrófagos del huésped, momento en que se convierten en amastigotes (forma de presentación del parásito en vertebrados) (2).

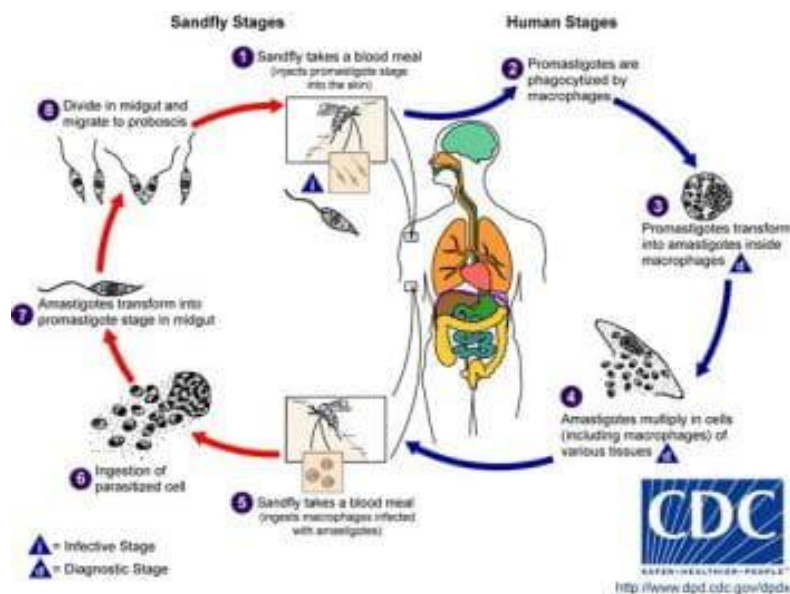


Figura 1: Ciclo vital de *Leishmania* (2).

Los parásitos pueden mantenerse en la piel o pueden extenderse a órganos internos como bazo, médula ósea e hígado. También pueden diseminarse a mucosas de nasofaringe (2). Dependiendo de la extensión del parásito en el huésped se presentan las diferentes manifestaciones clínicas que se detallan a continuación:

Leishmaniasis visceral: también es conocida con el nombre de ‘enfermedad de kala-azar’. Sin tratamiento es mortal en un 95% de los enfermos. Los síntomas y signos principales son: fiebre, anorexia, hepatoesplenomegalia y anemia. El mayor número de casos de leishmaniasis visceral lo encontramos en Brasil, este de África y en la India. A nivel mundial encontramos una incidencia de entre 50.000 y 90.000 casos de leishmaniasis visceral. Aunque los casos que se notifican a la OMS son entre un 25% y un 45% (1). Esta manifestación puede causar brotes en áreas con un alto número de personas infectadas no tratadas y con alta densidad de flebótomos.

Leishmaniasis cutánea: es la manifestación más frecuente y se caracteriza por generar lesiones cutáneas, en su mayoría ulcerosas, en las zonas expuestas de la piel. Dichas lesiones cutáneas o cicatrices pueden mantenerse de por vida y repercutir de forma negativa en la vida de los afectados debido a la discapacidad grave y estigmatización que producen. El 95% de los casos de leishmaniasis cutánea se encuentran en América, cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio y Asia Central. En cuanto a la incidencia mundial se producen entre 600.000 y 1 millón de casos, de los cuales solo se notifican 200.000 de ellos en la OMS (1).

Leishmaniasis mucocutánea: se trata de una manifestación muy agresiva, que produce la destrucción parcial o completa de mucosas de nariz, garganta y boca. El 90% de los casos se encuentran en Bolivia, Brasil, Perú y Etiopía (1).

Esta baja notificación de casos podría deberse a que la leishmaniasis no es una enfermedad de declaración obligatoria en todos los países, así como al difícil acceso a los servicios de salud en algunas regiones.

1.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la leishmaniasis puede ser presuntivo o definitivo. A nivel presuntivo contamos con la presencia de las manifestaciones clínicas y con la ayuda de la dermatoscopia para observar lesiones con eritema, vasos polimorfos, en horquilla y arboriformes. Además, también se valora la presencia costra y erosión o ulceración (3).

Para llegar a un diagnóstico definitivo se puede recurrir al uso de las siguientes exploraciones complementarias:

Frotis directo: es el más utilizado sobre todo en zonas endémicas. Se trata de una prueba sencilla y económica que consiste en la observación de los amastigotes en una muestra que puede venir de un aspirado con aguja, de una hendidura de piel, biopsia o material de cultivo. La presencia de amastigotes establece el diagnóstico (3).

Análisis histopatológico de una biopsia: no se utiliza de rutina, solo en caso de duda o para descartar otros diagnósticos (3). La muestra se recoge con un bisturí o con un sacabocado de 4 mm asegurando la presencia de tejido celular subcutáneo.

Cultivo parasitológico: se puede obtener la muestra por aspiración o biopsia y antes de la inoculación al medio de cultivo debe triturarse. El medio más usado para el cultivo es 'Novy-MacNeal-Nicolle' y los resultados son positivos en tres semanas. La sensibilidad del cultivo se sitúa en torno a un 60-70%, pero la principal desventaja es la necesidad de una temperatura controlada para mantener la muestra (3).

Serológicas: encontramos diferentes métodos como la aglutinación, ELISA, inmunofluorescencia y Western Blot. A pesar de tener una alta sensibilidad, solo es útil para la enfermedad visceral aguda y no son específicas para la etapa temprana de la enfermedad. Además, debido a la lenta desaparición de

anticuerpos tras pasar la enfermedad, no permite distinguir entre una infección activa o una infección pasada (3).

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): se consideran los métodos más específicos y pueden detectar coinfecciones actuales. Es una técnica rápida y altamente sensible y específica. Además, puede ser útil en el tratamiento específico de algunas especies de *Leishmania* (3).

1.3. Tratamiento y prevención

Respecto a las medidas de prevención recomendadas, se incluye evitar la exposición al vector (como por el ejemplo, el uso de repelentes), diagnóstico precoz y manejo de los casos tanto en humanos como en animales domésticos que actúan como reservorio. Actualmente, no existe una vacuna comercializada para humanos, pero sí para perros, aunque su eficacia no es satisfactoria (4).

Para la leishmaniasis visceral encontramos cinco tipos de fármacos que comparten actividad antiparasitaria: Antimoniales pentavalentes, anfotericina B, paromomicina, pentamidina y miltefosina. En las principales guías se recomienda la anfotericina B liposomal debido a su mayor eficacia y menor toxicidad. En la **tabla 1** podemos ver los principales regímenes de tratamiento de la leishmaniasis visceral con anfotericina B (5).

Tabla 1. Regímenes de tratamiento de la leishmaniasis visceral con anfotericina B liposomal. (5)

Regímenes de tratamiento con AmB-L recomendados por la OMS

LV por <i>Leishmania donovani</i> en Bangladés, Bután, India y Nepal ⁴¹	AmB-L 3-5mg/kg/día durante 3-5días o una única dosis de 10mg/kg
LV por <i>L. donovani</i> en África Oriental (Etiopía, Eritrea, Kenia, Somalia, Sudán y Uganda) y Yemen ⁴¹	AmB-L 3-5mg/kg/día durante 6-10días hasta una dosis total de 30mg/kg

LV por <i>Leishmania infantum</i> en los países del Mediterráneo ^{9,41}	AmB-L 3mg/kg/día en 7 días hasta una dosis total de 21mg/kg
<i>Regímenes de tratamiento con AmB-L recomendados por la OPS</i>	
LV por <i>L. infantum</i> o <i>Leishmania chagasi</i> en América ²²	AmB-L 3-5mg/kg/día en 3-6 días con una dosis total de 20mg/kg

En cuanto al tratamiento de la leishmaniasis cutáneo y mucocutánea de acuerdo con las guías actuales se puede seguir el algoritmo que encontramos en la **figura 2 (6)**.

Si se trata de una leishmaniasis cutánea sin criterios de complejidad el tratamiento de elección será local con antimoniales junto a crioterapia. (5). En cambio, si nos encontramos con una leishmaniasis cutánea con criterios de complejidad o con una leishmaniasis mucocutánea el tratamiento de elección será, el tratamiento será por vía sistémica pudiendo elegir entre Anfotericina B liposomal o antimoniales (6). Como alternativa también pueden usarse antifúngicos, miltefosina o pentamidina. (6)

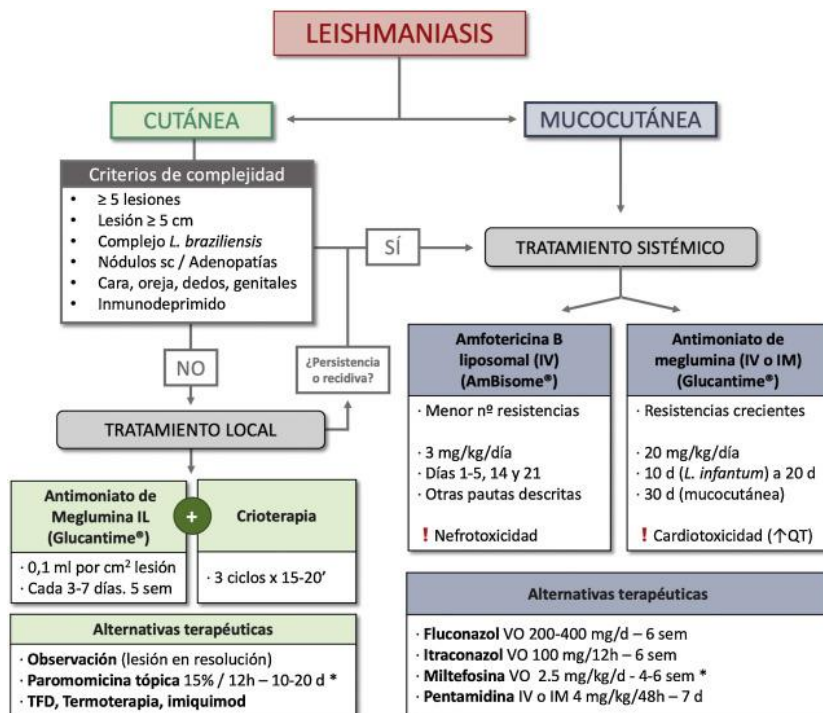


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea (6).

1.4. Factores de riesgo a nivel mundial.

En cuanto a los principales factores de riesgo para desarrollar leishmaniasis destacan las condiciones socioeconómicas, destacando las malas condiciones de alojamiento e insalubridad de algunas zonas de la vivienda. La malnutrición es otro factor que podría hacer que la infección evolucione hacia una enfermedad sintomática. Los movimientos poblacionales de personas no inmunizadas a zonas de intensa transmisión también presentan un riesgo elevado (1).

Por otro lado, los cambios ambientales y climáticos últimamente están afectando a la distribución de la leishmaniasis. A nivel mundial el cambio climático está influyendo en la propagación de la leishmaniasis debido a los cambios de temperatura y precipitaciones, ya que afectan a la distribución de flebótomos (1).

1.5. Epidemiología.

A lo largo de la historia la leishmaniasis se ha clasificado en función de la región del mundo en la que ocurre (ver **figura 3**). En el Viejo Mundo es la que se produce en Asia, África y Europa, y las especies que encontramos con más frecuencia son *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiops*, *L. infantum* y *L. donovani*. En el Nuevo Mundo es la que se encuentra en América y las especies que con más frecuencia la producen son *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. infantum chagasi* (6).

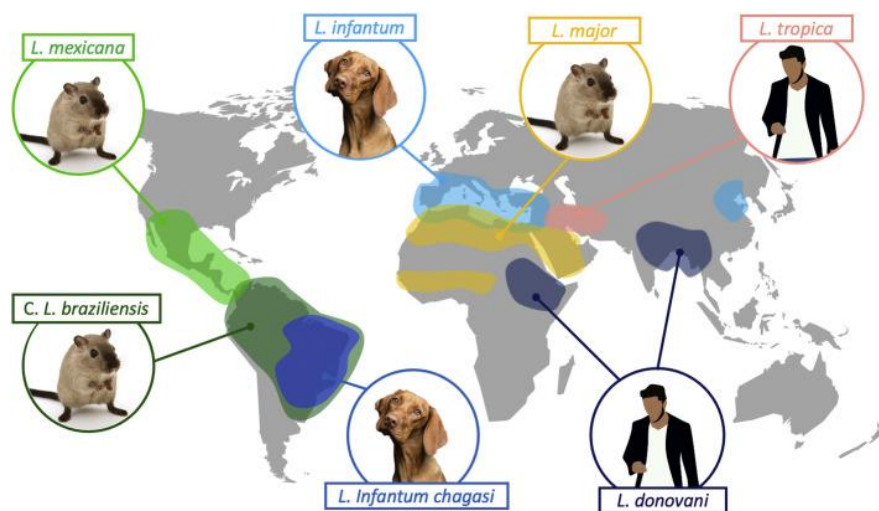


Figura 3. Distribución de las especies de *Leishmania* y sus principales reservorios (6).

La distribución de la Leishmaniasis en Europa se centra sobre todo en la cuenca Mediterránea, que es una de las regiones más vulnerables al cambio climático, ya que esta región se ha visto afectada por grandes variaciones climáticas a lo largo del tiempo y es considerada de las más sensibles de acuerdo con las proyecciones futuras de cambio climático (7). De hecho, hay investigaciones que pronostican un aumento de la temperatura en la cuenca Mediterránea y una disminución de las precipitaciones según el 'Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático' (7). Además, dichas previsiones futuras indican que el cambio climático desempeñará un papel esencial en la expansión de la distribución de algunas de las especies que actúan como vectores de la leishmaniasis. Asimismo, desde la zona mediterránea, se prevé que invadan zonas extra mediterráneas sobre todo en Europa. (7)

Por ello, para prevenir brotes de la enfermedad en áreas densamente pobladas, es fundamental monitorear estas regiones con las condiciones más favorables para la presencia de vectores (7). En 2022, el 'Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades' (ECDC) publicó el 'informe epidemiológico de las leishmaniasis humanas y animales en la UE y países vecinos' el cual mostró unas claras conclusiones: *'la leishmaniasis cutánea y visceral siguen estando muy extendidas y poco notificadas en esta región'* (8). Las principales recomendaciones de este informe destacan la importancia de mejorar la prevención y control de la leishmaniasis, llevando a cabo una vigilancia a distintos niveles: en humanos, reservorios y vectores. También, se hace hincapié en *'la necesidad de un mapa claro de la correlación espacial entre los parásitos de Leishmania spp, sus vectores y los casos de leishmaniasis para comprender mejor su epidemiología y mejorar su prevención y control'* (8). Actualmente los flebótomos son un problema en aumento debido a las influencias del calentamiento global. Sus poblaciones están aumentando y expandiéndose hacia nuevas regiones como observamos en la **figura 4**. Además, los entornos urbanos son hábitats ideales para los flebótomos, ya que cuentan con humedad, materia orgánica vegetal y pocos depredadores (8).

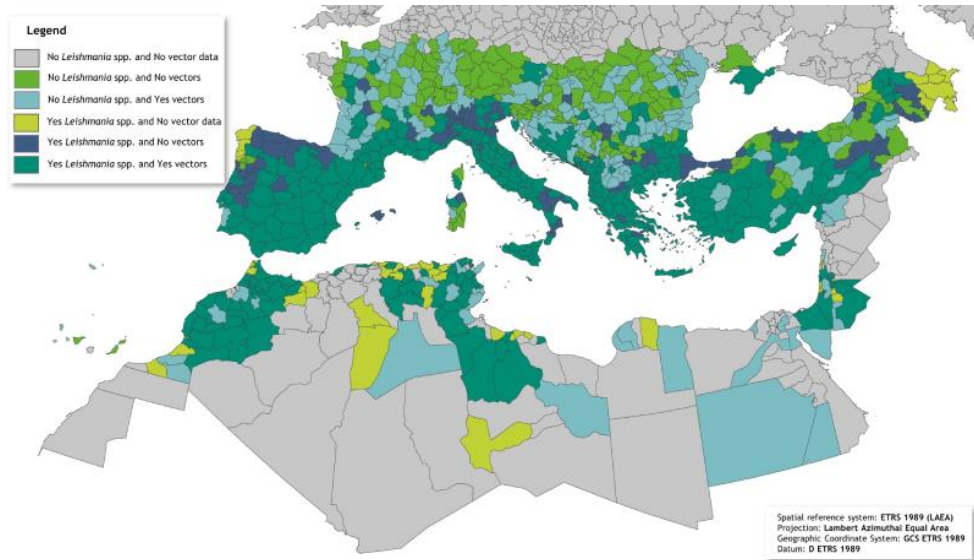


Figura 4. Distribución espacial de presencia/ausencia de: *Leishmania* spp. y de flebotomos vectores (8)

Además de Europa, otra de las regiones cercanas a España, como es el caso de Marruecos, también está sufriendo una expansión de flebotomos, donde la especie más común es *L. tropica*. La leishmaniasis cutánea antroponótica es endémica en zonas semiáridas del centro y sur del país y está comenzando a emerger a través de focos epidémicos en la zona norte (9).

Por otro lado, la leishmaniasis en España es una zoonosis endémica en la mayor parte del territorio peninsular, sobre todo, en la zona mediterránea. La principal especie de *Leishmania* en España es *L. infantum*, la cual produce tanto manifestaciones cutáneas como viscerales. Desde el 2015, la leishmaniasis es una enfermedad de declaración obligatoria en España (6,10). La transmisión de *Leishmania* spp en se da principalmente a través de dos vectores, *Phlebotomus perniciosus* y *Phlebotomus ariasi*. Están distribuidos por toda la península por lo que aumenta el riesgo de transmisión de *L. infantum* en gran parte de los territorios donde se den las condiciones apropiadas para la circulación del parásito (clima cálido, vectores, reservorios) (10).

En España, la enfermedad se caracteriza por tres patrones de presentación: endémico, en el caso de los que se presentan de forma esporádica y el principal reservorio suele ser el perro, asociados a coinfección con VIH u otras

inmunodeficiencias y los brotes epidémicos (10). Respecto a la aparición de brotes de Leishmaniasis humana en España, el mayor brote se produjo en la cuenca mediterránea, contando con formas viscerales y cutáneas que afectó a todos los grupos de edad en municipios del suroeste de la Comunidad de Madrid. Además, como características diferenciales del brote se encontró un nuevo reservorio, la liebre (10). Se caracterizó por el cambio en el patrón epidemiológico habitual ya que era una enfermedad limitada al ámbito rural. Sin embargo, en este brote, se trasladó a una zona urbana con nuevos reservorios y se produjo un incremento del número de casos y de la superficie afectada (11).

Uno de los principales factores de riesgo del aumento de la incidencia de la leishmaniasis en España es la presencia de flebótomos infectados por *L. infantum*. Se puede hablar de 'triada epidemiológica completa' cuando encontramos flebótomos y un animal que actúa como reservorio del parásito. Además, cuando se dan estas condiciones cerca de una población susceptible aumenta la transmisión de la infección a los humanos. (10)

En cuanto a los principales vectores de transmisión de leishmaniasis en España, tal y como se observa en la **figura 5**, el más abundante en el territorio español es *P. perniciosus* que se caracteriza por abundar en zonas áridas. En cambio, *P. ariasi* se encuentra asociado a ambientes fríos y húmedos de la península. (10)

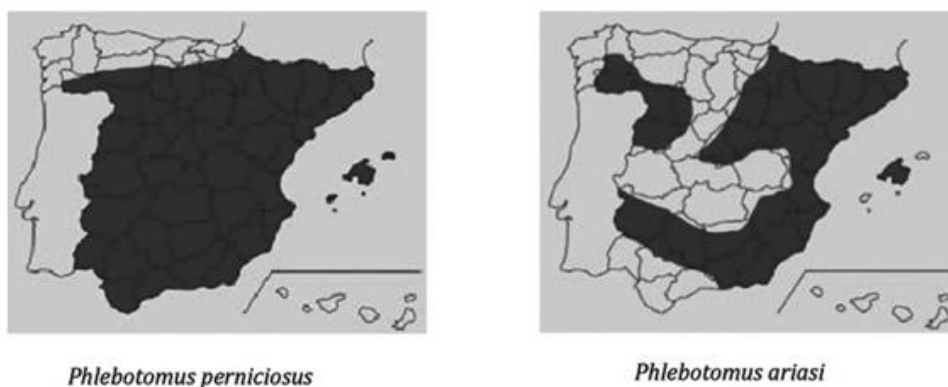


Figura 5. Distribución de las diferentes especies de flebótomos en España (10).

Otro factor de riesgo importante en la España es el meteorológico. La temperatura y la humedad son de vital importancia para la transmisión de la

enfermedad ya que influyen en el aumento de la supervivencia del flebótomo, la duración del ciclo biológico del parásito en el flebótomo y los hábitos de alimentación. Se ha descrito que *P. perniciosus* se ve afectado por la latitud y altitud cambiando su período de actividad. En la zona sur su periodo de actividad comienza a finales de febrero y termina a principios de diciembre, mientras que en el norte comienza en mayo y termina a principios de noviembre. Los periodos de máxima transmisión coinciden con el verano (10).

Aunque desde 2015 ha aumentado el número de comunidades autónomas que han notificado casos de leishmaniasis, se sigue sospechando de una subdeclaración de un 25-40% para la leishmaniasis visceral y de casi un 100% para la cutánea. (12)

1.6 Justificación

El cambio climático se define como los cambios a largo plazo de las temperaturas y patrones climáticos. Desde el siglo XIX los principales motores de cambio climático han sido las actividades humanas, debido a la quema de combustibles fósiles. Esta quema de combustibles genera un efecto invernadero que como consecuencia produce un aumento de las temperaturas (13). Algunas de las consecuencias del cambio climático son las sequías, la escasez de agua, aumento del nivel del mar, deshielo de los polos, tormentas catastróficas y la disminución de la biodiversidad (13).

Como se ha descrito anteriormente, el factor climático es uno de los más importantes en la distribución de la leishmaniasis en España. Por lo tanto, el cambio climático podría estar influyendo en el aumento del número de vectores capaces de transmitir *Leishmania spp.* Con todo ello, parece necesario estudiar la posible relación del cambio climático como factor de riesgo de aumento de leishmaniasis en España. Además, estos factores climáticos podrían cambiar la distribución habitual de la leishmaniasis en España, enfermedad endémica en la zona mediterránea española, e investigar también si se está extendiendo al resto de la península.

1.7 Objetivos

- Investigar la influencia del cambio climático como factor de riesgo para la extensión de la leishmaniasis en España.
- Investigar si la leishmaniasis pudiese extenderse desde la zona mediterránea de la península al resto de esta.

1.8 Pregunta de investigación: PEcO (población, exposición, outcome)

De acuerdo con los objetivos de la revisión se generó la pregunta de investigación que observamos en la **tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta de investigación PEcO.

Población	Exposición	Outcome
Habitantes de España	Cambio climático en España	Leishmaniasis
Flebótomos	Cambio climático en España	Leishmaniasis

Leishmaniasis y cambio climático en España: ¿Es posible que se extienda desde la cuenca mediterránea al resto de la península?

2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño de estudio y criterios de selección

Para llevar a cabo este trabajo se utilizó un diseño de estudio de revisión sistemática en la que se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión en base a la pregunta de investigación PECO.

Criterios de inclusión

- Publicaciones en español o inglés
- Estudios que traten características epidemiológicas de la leishmaniasis.
- Estudios sobre la distribución de vectores de *Leishmania spp.*
- Estudios realizados en humanos y artópodos.
- Series temporales
- Estudios observacionales descriptivos y analíticos.

Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas y metaanálisis
- Estudios de brote.
- Estudios fuera de España.
- Estudios realizados en animales.

2.2. Fuentes de información

Para realizar la búsqueda de estudios se utilizó como fuente de información las bases de datos de **Pubmed y Scopus** en las que se realizaron búsquedas desde septiembre 2022 hasta febrero 2023.

2.3 Estrategia de búsqueda

En **Pubmed** se utilizaron los términos Mesh (Medical Subject Headings) de búsqueda avanzada con operadores booleanos 'AND' y 'OR':

- (((("Climate Change"[Mesh]) OR "Humidity"[Mesh]) OR "Spain"[Mesh]) AND "Leishmania"[Mesh])

Se combinaron palabras como '*cambio climático*' y '*humedad*' para encontrar estudios que trataran variables climáticas y se utilizó el término 'spain' con el operador 'OR' para encontrar estudios en España, pero asegurando una

búsqueda amplia para no perder artículos mal clasificados. Todo ello se combinó con el operador 'AND' con el término más importante que es '*leishmania*'.

En **Scopus** se utilizaron términos similares a los de la búsqueda en Pubmed que se encuentren en el título, abstract o palabras clave de los estudios junto con los operadores booleanos 'AND' y 'OR'.

- (leishmania) AND ("climate change") OR ("global warming") OR ("spain")

La búsqueda incluye términos clave relacionados con la enfermedad (leishmania), así como términos relacionados con el cambio climático y el calentamiento global (climate change y global warming) y el país específico (spain). El operador 'OR' se utiliza para buscar artículos que contengan cualquiera de estos términos, lo que amplía la búsqueda para incluir una variedad de estudios que puedan abordar la relación entre la leishmaniasis y el cambio climático.

2.4. Selección de estudios

Para llevar a cabo la selección de estudios, se utilizó el software de Mendeley, una herramienta especializada en la gestión bibliográfica para reunir todos los estudios encontrados eliminando así los duplicados. Posteriormente se descartaron por criterios de elegibilidad y tras leer título y abstract. Por último, se realizó una lectura minuciosa de un total de 17 estudios seleccionando cuidadosamente 10 artículos para su inclusión en la revisión.

2.5. Extracción de datos

Para realizar la extracción de la información más importante de los artículos elegidos para la presente revisión se diseñó una tabla de extracción de datos. Para seguir un orden y garantizar la homogeneidad de la extracción se establecieron las siguientes características a extraer de cada estudio:

- Autor y año del estudio
- Diseño del estudio
- Tamaño de la muestra y características de los participantes
- Región de estudio
- Métodos de diagnóstico de la leishmaniasis
- Variables climáticas estudiadas
- Resultados del estudio:

2.6. Evaluación del riesgo de sesgo de estudios individuales

Debido a la diversidad de estudios incluidos en esta revisión se usó la herramienta para la evaluación de sesgo Quality Assessment for Diverse Studies (QuADS). Esta herramienta está pensada para ser utilizada en revisiones que incluyen investigación de múltiples o diversos métodos.

Esta herramienta consta de 13 ítems que se valoran siguiendo la graduación (0-1-2-3). Cada uno de los ítems valora aspectos importantes sobre la calidad de los estudios:

1. Fundamentación teórica o conceptual de la investigación
2. Definición de los objetivos de investigación.
3. Descripción clara del entorno de investigación y población objetivo.
4. El diseño del estudio es adecuado para abordar los objetivos de investigación establecidos.
5. Muestreo apropiado para abordar los objetivos de investigación.
6. Justificación para la elección de la/s herramienta/s de recolección de datos
7. El formato y contenido de la herramienta de recolección de datos es apropiado para abordar los objetivos de investigación establecidos.
8. Descripción del procedimiento de recolección de datos.
9. Se proporciona información de reclutamiento.
10. Justificación para el método analítico seleccionado.
11. El método de análisis fue apropiado para responder a los objetivos de investigación.

12. Evidencia de que los interesados en la investigación han sido considerados en el diseño o realización de la investigación.

13. Fortalezas y limitaciones. Discusión crítica.

La puntuación máxima que se puede obtener en esta herramienta es de 39 puntos.

Es importante tener en cuenta que esta herramienta no tiene punto de corte y la puntuación final no evalúa si un estudio es de alta, media o baja calidad. Por ello se recomienda al investigador discutir los hallazgos encontrados con esta herramienta de evaluación de calidad contemplando las áreas en las que la información es más o menos completa y a que se podría deber.

3. RESULTADOS

3.1. Selección de estudios

Siguiendo el diagrama de flujo de la **figura 6** para simplificar las búsquedas y poder seleccionar los estudios más adecuados para la revisión se añadieron al software de Mendeley para eliminar los archivos duplicados.

De un total de 1001 artículos se eliminaron 244 por duplicidad. Desde Mendeley, se utilizaron palabras clave como 'América', 'Asia' 'perro' 'gato', 'review' para descartar de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión. Con esta estrategia se eliminaron un total de 387 artículos. Para acotar la selección se realizó una lectura a título con la que se descartaron 292 artículos y una lectura de abstract con la que se descartaron 61 artículos.

Finalmente se leyeron a texto completo un total de 17 artículos para seleccionar los que más se adecuen a los objetivos y criterios de la revisión. Se eliminaron 7 artículos por no cumplir con el diseño de estudio. Se seleccionaron 10 artículos para llevar a cabo la revisión sistemática.

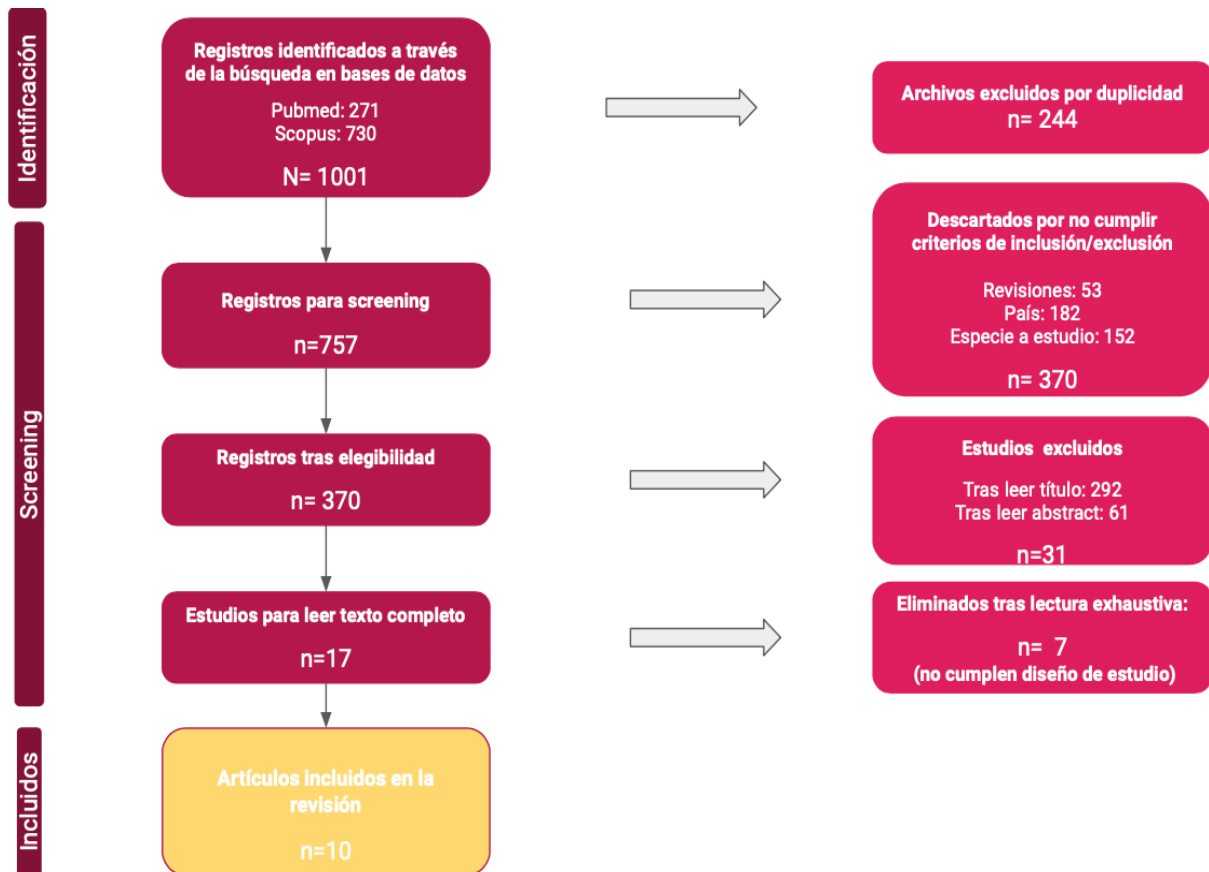


Figura 6. Diagrama de flujo de la selección de estudios.

3.2. Características de los estudios y resultados

Como se ha comentado en el apartado 2.5, se ha realizado una tabla de extracción de datos (**tabla 3**) para reunir las características y resultados principales de los estudios.

Tabla 3. Tabla de extracción de datos

Título, autor principal y año de publicación	Diseño de Estudio	Tamaño de la Muestra	Región de Estudio	Métodos Diagnósticos	Variables Climáticas u otras variables	Resultados
<p><i>Leishmania infantum</i> (trypanosomatida: trypanosomatidae) phlebotomine sand fly vectors in continental mediterranean spain</p> <p>Mauricio Durán-Martínez 2013</p>	<p>Serie temporal (2009-2010)</p>	<p>152 flebotomos</p>	<p>Castilla-La Mancha</p>	<p>PCR</p>	<p>Geografía, clima, hábitat y hospedadores</p>	<p>Se recogieron un total de 152 flebotomos en su mayoría <i>P. perniciosus</i> en un 93% y <i>P. ariasi</i> en un 6,6%. El mayor número de flebotomos se capturó en el verano-otoño de 2010 (66,4%) y seguidamente durante la primavera-verano 2010 (33.6%).</p> <p>La cobertura vegetal y la temperatura media anual influyeron significativamente en la abundancia de <i>Ph. perniciosus</i>.</p> <p>En los paisajes agrícolas hay una mayor capacidad para albergar mayores cantidades de <i>Ph. Perniciosus</i> comparado con los paisajes mediterráneos y ribereños.</p> <p>La detección de <i>L. infantum</i> solo se encontró en dos sitios en el sur de Castilla-La Mancha</p>
<p><i>Importance of individual analysis of environmental and climatic factors affecting the density of Leishmania vectors living in the same geographical area: the example of Phlebotomus ariasi and P. perniciosus in northeast Spain</i></p> <p>Cristina Ballart 2014</p>	<p>Estudio transversal (2006)</p>	<p>12.777 flebotomos</p>	<p>Lleida</p>	<p>No utilizan</p>	<p>Temperatura, precipitación altitud, la cobertura terrestre y la zona bioclimática de cada sitio.</p>	<p>En el análisis bivariado se observó que la densidad de <i>P. perniciosus</i> obtuvo una correlación positiva con las siguientes variables: zonas bioclimáticas, temperatura, ubicación del sitio en relación con el asentamiento, situación de los sitios, categoría de los sitios y vegetación natural adyacente</p> <p>En cambio, se encontró una correlación negativa para: altitud, precipitación y el hecho de estar en un entorno de parque natural.</p> <p>Por otro lado, <i>P. ariasi</i> se correlacionó de forma positiva con: altitud, precipitación, ubicación del sitio en relación con el asentamiento, vegetación de pared, el hecho de estar en un entorno de parque natural, el entorno general, la vegetación natural adyacente y la cobertura de suelo corine.</p>

Título, autor principal y año de publicación	Diseño de Estudio	Tamaño de la Muestra	Región de Estudio	Métodos Diagnósticos	Variables Climáticas u otras variables	Resultados
<p><i>Spatial distribution of human asymptomatic Leishmania infantum infection in southeast Spain: A study of environmental, demographic and social risk factors</i></p> <p>P. Pérez-cutillasa 2015</p>	<p>Estudio transversal (2008 y 2010)</p>	<p>657 donantes de sangre</p>	<p>Murcia</p>	<p>PCR/ ELISA</p>	<p>Temperatura media, humedad relativa media, precipitación media, velocidad del viento media, la altitud</p>	<p>La prevalencia de PCR fue mayor entre los propietarios de perros y también en las personas que vivían en zonas rurales con tierras de cultivo no irrigadas, arbustos y vegetación natural dispersa, altitudes bajas y orientación sureste.</p> <p>Además, la prevalencia de PCR se vio influenciada por la altitud y la temperatura media mensual entre marzo y julio.</p> <p>En cuanto a los modelos multivariable se mostró que el riesgo de tener una PCR positiva disminuía con la altitud y con temperaturas bajas, pero el efecto de la temperatura varía dependiendo de la altitud.</p> <p>En resumen, los resultados indican que la prevalencia de la enfermedad se ve influenciada por factores ambientales y demográficos en zonas rurales de España.</p>
<p><i>Spatial distribution and cluster analysis of a leishmaniasis outbreak in the south-western Madrid region, Spain, September 2009 to April 2013</i></p> <p>D Gomez-Barroso 2015</p>	<p>Estudio ecológico (2009-2013)</p>	<p>Población de fuenlabrada</p>	<p>Fuenlabrada</p>	<p>Biopsia PCR cultivo de Novy-MacNeal-Nicolle (NNN).</p>	<p>sexo, la edad, la dirección de residencia, el estado de migrante y la fecha de inicio de los síntomas.</p>	<p>Se identificaron áreas con una alta intensidad de leishmaniasis cutánea y visceral en la zona norte, cerca del parque Bosquesur. Se encontró una tendencia decreciente de Leishmaniasis cutánea y Leishmaniasis visceral en relación con la distancia al parque. Un 75% de los casos de leishmaniasis cutánea y un 70% de los casos de Leishmaniasis visceral vivían a menos de 1km de dicha zona de riesgo. El índice promedio de vecino más cercano fue de 0,505 (p<0,001) para Leishmaniasis cutánea y 0,582 (p<0,001) para leishmaniasis visceral en toda el área de estudio.</p>
<p><i>Detection of high Leishmania infantum loads in Phlebotomus perniciosus captured in the leishmaniasis focus of southwestern Madrid region (Spain) by real time PCR</i></p> <p>Estela González 2017</p>	<p>Estudio transversal (2013-2014)</p>	<p>135 muestras de ADN de moscas de arena</p>	<p>Madrid</p>	<p>PCR</p>	<p>Concentración de los cebadores, Número de ciclos de amplificación, sensibilidad de la reacción, reproducibilidad carga parasitaria en moscas de arena capturadas en la zona de brote de leishmaniasis.</p>	<p>Los resultados muestran que el uso de qPCR detectó y cuantificó cargas elevadas de parásitos en moscas de arena hembra de <i>P. perniciosus</i> que fueron capturadas en una zona del brote de leishmaniasis de la región de Madrid. Además, también encontramos una tasa alta de infección parasitaria en las moscas de la arena, lo cual nos sugiere que hubo una alta transmisión del parásito en dicha zona de brote.</p> <p>La combinación de análisis qPCR con disección de moscas de arena se recomienda para determinar la localización de los promastigotes en el intestino y aislar la cepa de leishmania.</p>

Título, autor principal y año de publicación	Diseño de Estudio	Tamaño de la Muestra	Región de Estudio	Métodos Diagnósticos	Variables Climáticas u otras variables	Resultados
<p>Seasonal dynamics of phlebotomine sand flies and autochthonous transmission of <i>Leishmania infantum</i> in high-altitude ecosystems in southern Spain</p> <p>Victoriano Díaz-Sáez 2021</p>	<p>Serie temporal (2008-2013)</p>	<p>2.973 moscas de arena</p>	<p>Sierra Nevada</p>	<p>PCR</p>	<p>Temperatura máxima, temperatura mínima, humedad relativa máxima y humedad relativa mínima.</p> <p>Altitud como variable topográfica.</p>	<p>A través de un modelo lineal se encontró una asociación entre la densidad de <i>P. perniciosus</i> y la temperatura mínima del día de captura ($p < 0,05$). Además, no se encontró relación con otros parámetros como: temperatura máxima, humedad relativa máxima, humedad relativa mínima del día de captura. Ninguno de estos parámetros mostró relación con <i>P. ariasi</i>.</p>
<p>Trends in the Epidemiology of Leishmaniasis in the City of Barcelona (1996–2019)</p> <p>David Palma 2021</p>	<p>Estudio observacional analítico (1996-2019)</p>	<p>177 casos de leishmaniasis</p>	<p>Barcelona</p>	<p>Biopsia, serología y cultivo</p>	<p>Edad y sexo, el tipo de leishmaniasis, lugar de origen de los pacientes, el área de residencia de los pacientes, el tipo de lugar de residencia utilizado, y la presencia de comorbilidades y factores de riesgo (como la inmunosupresión, el contacto con animales, el uso de drogas intravenosas, etc.).</p>	<p>La leishmaniasis cutánea fue el tipo principal con un 45,2% y en segundo lugar la visceral con un 34,5%. La mucocutánea tan solo representó un 2,3%. La mayoría de los casos se presentaron en personas que vivían en barrios más desfavorecidos.</p> <p>Le leishmaniasis fue observada en mayor número en hombres, personas extranjeras y de barrios desfavorecidos. Hubo un aumento de la leishmaniasis cutánea y disminución de la visceral en el último periodo.</p>
<p>Density assessment and reporting for <i>Phlebotomus perniciosus</i> and other sand fly species in periurban residential estates in Spain</p> <p>C. Muñoz 2021</p>	<p>Serie temporal (2013-2014-2015)</p>	<p>5066 flebotómos</p>	<p>Murcia</p>	<p>No se utilizaron</p>	<p>Temperatura media y la humedad relativa (RH %), así como la velocidad media y máxima del viento</p>	<p>Los resultados muestran una variabilidad en la densidad de moscas de la arena en sitios diversos y diferentes momentos del año, con algunas especies presentes en momentos específicos.</p> <p>La densidad de moscas de arena se asoció de forma negativa con la humedad relativa y de forma positiva con la temperatura y la velocidad del viento.</p> <p><i>P. perniciosus</i> se asoció a propiedades más grandes ubicadas en extensas áreas terrestres con vegetación y sin vegetación y sin presencia permanente de perros o piscina.</p>

Título, autor principal y año de publicación	Diseño de Estudio	Tamaño de la Muestra	Región de Estudio	Métodos Diagnósticos	Variables Climáticas u otras variables	Resultados
<p><i>Understanding Phlebotomus perniciosus abundance in south-east Spain: assessing the role of environmental and anthropic factors</i></p> <p>José Risueño 2017</p>	<p>Estudio transversal (2015)</p>	<p>3644 flebotomos</p>	<p>Murcia</p>	<p>No se utilizaron</p>	<p>Temperatura y humedad relativa (máximas absolutas, máximas medias, mínimas y mínimas absolutas)) precipitación máxima y total y velocidad máxima y media del viento.</p>	<p>El pico más alto de captura durante la segunda semana de julio coincidió con la temperatura más elevada y la humedad relativa más baja registradas en el estudio.</p> <p>Encontramos que <i>P. perniciosus</i> se encontró con mayor abundancia en edificios antiguos, pequeños y con paredes de piedra o ladrillo no enlucidas. También en aquellos con techos hechos de caña y yeso, madera o ladrillos.</p> <p>En edificios mal ventilados con camas de paja o tierra también se encontró una mayor presencia de <i>P. perniciosus</i>. También fue mayor la abundancia en áreas con tierra arenosa, vegetación escasa y tierra de labrantío no irrigada.</p> <p>Las trampas se colocaron cerca de animales, pero no se encontró ninugna asociación con la especie animal o la densidad de animales en las instalaciones donde se colocaron dichas trampas.</p>
<p><i>Leishmaniasis vectors in the environment of treated leishmaniasis cases in Spain</i></p> <p>Victoriano Díaz-Sáez 2022</p>	<p>Estudio observacional prospectivo (2014-2016)</p>	<p>7495 flebotomos</p>	<p>Granada</p>	<p>PCR</p>	<p>Ubicaciones geográficas como zonas periurbanas y rurales</p>	<p>En este estudio los resultados expresan que no se observaron diferencias significativas en las densidades de flebotomos (principalmente <i>P. perniciosus</i>) que fueron capturados dentro y fuera de las casas con casos de leishmaniasis y en las viviendas contiguas que no tuvieron casos de leishmaniasis asociados.</p> <p>En Granada no se encontraron diferencias significativas en las densidades de moscas de la arena que fueron capturadas en viviendas de la ciudad de granada y las que fueron capturadas en ciudades vecinas.</p> <p>Respecto a la detección de ADN de <i>L. infantum</i> en las moscas de la arena capturadas se encontró una mayor tasa de infección además de una carga parasitaria menor en la especie <i>S. minuta</i> en comparación con <i>P. periniciosus</i></p>

3.2.1. Síntesis de las características principales de los estudios

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática comprenden años de publicación entre 2013 y 2022. Aunque la fecha de recolección de datos más antigua que se encontró en estos artículos de investigación fue 2006. La situación geográfica de los estudios se localiza en España, concretamente dentro de la península ibérica. Encontramos estudios centrados en regiones mediterráneas como Murcia y Barcelona. También hay estudios que se sitúan en el interior de la península como por ejemplo en las regiones de Granada, Madrid y Lleida.

El diseño de estudio que se repitió con mayor frecuencia fue el transversal, contando con cuatro artículos que lo usan. Seguido de este, encontramos la serie temporal con tres artículos que utilizan este diseño. También encontramos un estudio con diseño ecológico y los dos restantes son observacionales, uno analítico y otro descriptivo.

La variable climática que más se repite en los diferentes estudios es la temperatura. Esta se estudia en sus valores máximos, medios y mínimos. Otras variables de importante consideración son la precipitación y la humedad, que son las segundas en frecuencia. Además, encontramos varios estudios que tratan de relacionar otra variable como la altitud con la distribución del vector y la enfermedad. Por otro lado, encontramos estudios cuya muestra está formada por humanos y estiman la prevalencia de la enfermedad en estos y los diferentes factores (climáticos o no) que influyen en la distribución de la leishmaniasis. El resto de los estudios se dividen entre los que estudian la distribución del vector (mosca de la arena) y los que además de la distribución del vector también realizan análisis mediante PCR para demostrar la infección por *Leishmania spp* en la mosca de la arena.

En cuanto a los resultados, pese a la diversidad de estudios que se han recogido para la revisión, encontramos una homogeneidad bastante aceptable. Muchos estudios coinciden en la influencia de las diferentes variables climáticas sobre la distribución del vector y la enfermedad, como se verá más adelante en la discusión.

3.3. Análisis del riesgo de sesgo

Tabla 4. Valoración del riesgo de sesgo según la herramienta QuADS.

Estudio	Ítem 1	Ítem 2	Ítem 3	Ítem 4	Ítem 5	Ítem 6	Ítem 7	Ítem 8	Ítem 9	Ítem 10	Ítem 11	Ítem 12	Ítem 13	TOTAL
<i>M. Durán et al</i>	3	2	3	2	1	3	3	3	2	1	2	2	0	26
<i>C. Ballart et al</i>	3	3	3	2	1	3	3	3	2	3	3	2	0	31
<i>P. Pérez.C et al</i>	2	2	3	3	1	3	2	2	3	3	3	2	0	31
<i>D Gomez et al</i>	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	1	3	33
<i>E.González et al</i>	2	2	3	3	3	1	3	2	1	1	3	0	1	25
<i>V.Díaz et al</i>	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	1	1	33
<i>D.Palma et al</i>	1	3	3	3	1	0	2	3	3	0	1	0	3	23
<i>C. Muñoz et al</i>	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	2	2	1	34
<i>J.Risueño et al</i>	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	2	36
<i>V.Díaz Sáez et al</i>	2	3	3	3	2	2	2	3	1	2	2	0	3	28

3.3.1. Síntesis de la evaluación del riesgo de sesgo

Como se explicó en apartados anteriores, la evaluación de sesgo de esta revisión se realizó siguiendo la herramienta QuADS (Quality Assessment for Diverse Studies) para revisiones que incluyen investigación de múltiples o mixtos métodos. Se ha realizado una discusión narrativa como recomiendan las guías de QuADS haciendo hincapié en aquellos ítems que obtienen mayores o menores puntuaciones para realizar la interpretación de los resultados.

La evaluación se realizó mediante la lectura exhaustiva individual de cada uno de los artículos y comprobando cada ítem de QuADS. Los estudios obtuvieron puntuaciones entre 23 y 36 (ver **tabla 4**) con una media de 30 puntos. Como se ha comentado anteriormente, que un estudio tenga una puntuación más baja como en este caso 23 no quiere decir que tenga un mayor riesgo de sesgo comparado con el de 36 porque no hay punto de corte. Cada estudio de acuerdo con los ítems de la herramienta puede tener mayor o menores fortalezas en diferentes apartados. Observamos que el ítem que mejores puntuaciones ha obtenido es el 3: '*Descripción clara del entorno de investigación y población objetivo*'. Es de gran ayuda e importancia para la revisión que dicho ítem haya obtenido muy buenos resultados ya que en la pregunta de investigación se contempla la ubicación geográfica y debe estar bien explicada y dirigida a la población que queremos estudiar. Seguido de este, encontramos el ítem 4: '*El diseño del estudio es adecuado para abordar los objetivos de investigación*' establecido como segundo mejor valorado. Podría estar influido debido a que el diseño de estudio es un criterio importante en los criterios de inclusión/exclusión de este estudio.

Como ítem con peores puntuaciones nos encontramos con los ítems 12: '*Evidencia de que los interesados en la investigación han sido considerados en el diseño o realización de la investigación*' y el ítem 13: '*Fortalezas y limitaciones, discusión crítica*'. Respecto al ítem 12, la mayoría de los estudios son en animales por lo que parte de los interesados (la propia muestra) no pueden ser considerados en el diseño o realización de la investigación. Aun así, podrían haber incluido en más estudios la opinión de expertos en el control de vectores, epidemiólogos y ecólogos. Finalizando con el ítem 13, gran parte de los estudios

no hacen hincapié en la discusión de las limitaciones y fortalezas de sus estudios.

4. DISCUSIÓN

Conociendo los futuros efectos del cambio climático que se han comentado anteriormente, en diferentes estudios se analizan variables climáticas susceptibles de variar sus patrones habituales debido al calentamiento global. Por ejemplo, *Durán-Martínez, M. et al.* (14) indicaron que la influencia de variables como la cobertura vegetal y la temperatura influyeron significativamente en la abundancia de *P. perniciosus* en Castilla-La Mancha. La temperatura media anual e invernal (valores medios de temperatura entre el 22 diciembre y 21 de marzo) obtuvo una correlación alta ($p=0,843$; $P<0,001$) por tanto lugares cálidos con inviernos con temperaturas moderadas tienen un riesgo mayor de encontrar una abundancia de *P. perniciosus* (IRR=2,13; IC 1,18-3,84) (14). Otros estudios incluidos en la revisión también tratan la temperatura como variable. *Ballart, C. et al.* (15) encontraron una correlación positiva entre la temperatura y la densidad de *P. perniciosus* en Lleida. Sin embargo, en este mismo estudio indicaron una correlación negativa entre la temperatura de *P. ariasi*, la segunda especie más abundante de flebótomo en España (15).

En contrapartida encontramos el estudio de *Pérez Cutillasa, P. et al.* (16) quienes estudiaron la prevalencia de PCR positiva en donantes de sangre de Murcia en función de variables ambientales. Observaron que durante los meses de marzo a julio las regiones con mayor prevalencia de PCR positiva eran las más frías y contaban con menos radiación solar. En este estudio no se estudia la abundancia del vector si no que se estudia la prevalencia de PCR positiva en donantes y se muestra como la temperatura en este estudio no se relaciona de forma positiva con la prevalencia de leishmaniasis humana (16).

En un estudio realizado en Sierra Nevada (Granada), *Díaz-Sáez et al.* (17) llevaron a cabo un análisis de modelado lineal y logístico para examinar la relación entre la densidad de flebótomos de la especie *P. perniciosus* y la temperatura mínima del día en el momento de la captura. Los resultados

mostraron una asociación significativa ($P < 0,05$) entre estas variables, lo que indica que a medida que la temperatura mínima aumenta, también lo hace la densidad de flebotomos.

Continuando con la temperatura como variable encontramos dos artículos más que encuentran asociaciones significativas con el aumento de la densidad de flebotomos. Por un lado, *Muñoz, C. et al.* (18) estudiaron la asociación entre la temperatura media y la abundancia de flebotomos en Murcia encontrando una asociación positiva. Por otro lado, *Risueño, J. et al.* (19) indicaron que el pico más alto de densidad de flebotomos en Murcia coincidió con la temperatura media más alta durante el mes de julio.

Por tanto, estos estudios coinciden en la asociación positiva entre la densidad de *P. perniciosus* y la temperatura, factor clave para la expansión de la leishmaniasis en la península ibérica debido a las tendencias de aumento de temperatura por el cambio climático.

En este contexto, es relevante resaltar que encontramos estudios a nivel mundial que han relacionado la influencia de la temperatura con la incidencia de enfermedades zoonóticas e infecciosas. En un trabajo realizado en Irán por *Ramezankhani, R. et al.* (20) observaron que los factores ambientales, en particular la temperatura, tuvieron un impacto significativo ($p < 0,01$) en la incidencia de Leishmaniasis. Cada aumento de 1 unidad en la temperatura contribuyó a un aumento del 6% en la incidencia de la enfermedad (20). Esta asociación no solo la encontramos con la Leishmaniasis, ya que otros estudios como por ejemplo el de *Jianyong, Wu. et al.* (21) muestran una asociación positiva entre las olas de calor y la incidencia de cólera en Bangladesh, mientras que *Mancius, C. et al.* (22) destacaron que durante los meses de verano en Rumanía aumentaba la incidencia de la enfermedad de Lyme debido al aumento del número de vectores en ambientes calurosos.

Por otro lado, el cambio climático no solo afecta a la temperatura del planeta, si no que de forma indirecta también pueden verse afectadas otras variables que se han investigado en los estudios del presente trabajo. *Ballart, C. et al.* (15)

muestran resultados contradictorios a la hora de comparar densidad y altitud entre diferentes especies de flebótomos. Por un lado, observaron una correlación positiva en el caso de *P. ariasi* y en cambio esa relación fue negativa en el caso de *P. perniciosus* (15). Estos resultados contradictorios sugieren que el cambio climático puede estar teniendo un impacto diferencial en estas especies de flebótomos, y que factores como la altitud pueden influir de manera distinta en cada una de ellas.

Por otra parte, un estudio realizado por *Pérez-Cutillasa P. et al.* (16) emplearon un modelo multivariable que tomó en consideración tanto la temperatura como la altitud, relacionándolas con el número de resultados positivos en PCR para la detección de *L. infantum* en donantes de sangre. Por un lado, se observó una asociación positiva entre los resultados positivos en PCR y la disminución de la temperatura, además de una correlación positiva con un rango de altitud más bajo (16). Es interesante destacar que el efecto de la temperatura varía en función de la altitud: bajo una misma temperatura, los resultados positivos en PCR son más abundantes en áreas de menor altitud (16). Sin embargo, los *Muñoz, C. et al.* (18) concluyeron que la densidad de flebótomos en Murcia se correlacionaba de manera positiva con la altitud en el rango de 282 a 352 metros, pero la tendencia se invirtió a partir de los 536 metros hasta los 705 metros, donde la densidad de flebótomos disminuyó (18). Estos resultados ofrecen un contrapunto intrigante y sugieren la existencia de factores adicionales que influyen en la densidad de flebótomos y, potencialmente, en la transmisión de *L. infantum* en diferentes altitudes.

Otras variables importantes son las precipitaciones y la humedad. *Pérez-Cutillasa, P. et al.* (16) en su estudio de donantes de sangre y cuantificación de prevalencia de leishmaniasis por PCR, mostró que, entre marzo y julio, un número menor de precipitaciones se asociaba con una mayor cantidad de PCR positiva. En consonancia con estos resultados, *Risueño, J. et al.* (19) también observaron una asociación negativa entre la abundancia de flebótomos y las precipitaciones. Respecto a la humedad relativa, *Díaz-Sáez, V. et al.* (17) no encontraron asociación entre la densidad de flebótomos y la humedad relativa máxima y mínima en el caso de Sierra Nevada. Sin embargo, otros estudios sí

encuentran una relación entre estas variables. Es el caso del trabajo realizado por *Muñoz, C. et al.* (18) donde observan una asociación negativa entre la densidad de flebótomos capturados y la humedad relativa en Murcia o el trabajo realizado por *Risueño, J. et al.* (19) en el que destacan una asociación negativa entre la humedad relativa media y la densidad de moscas de la arena. Además, en el último estudio utilizaron un modelo multivariable en el que se incluyeron la temperatura, la humedad relativa y la velocidad del viento concluyendo que los cocientes de tasas de incidencia fueron mayores para la humedad relativa más baja y temperaturas más altas (19).

Continuando con el segundo objetivo de esta revisión, para saber si la leishmaniasis se está extendiendo por la península ibérica necesitamos analizar los resultados de la captura de flebótomos en los estudios y la prevalencia de PCR positiva, biopsia o cultivo de leishmaniasis en la población. Una de las dificultades para responder esta pregunta recae en la heterogeneidad de métodos usados en los estudios para cuantificar flebótomos, analizar la presencia de *Leishmania spp* en estos y el diagnóstico por PCR o biopsia en humanos. De acuerdo con este objetivo, podemos observar que *Durán-Martínez, M. et al.* (14) realizaron una captura de flebótomos en varios puntos de Castilla-La Mancha capturando un total de 152 flebótomos. A todos ellos, se les realizó PCR de *leishmania spp*, encontrando solo 2 flebótomos positivos en *L. infantum*. (14). Por su parte, *Díaz-Sáez, V. et al.* (17) recolectaron 2973 flebótomos en Sierra Nevada de los cuales analizaron en 71 la presencia de *L. infantum*, detectando un total de 7 infectados. En otro estudio relacionado, *Gonzalez, E. et al.* (23) recogieron un total de 135 muestras de flebótomos de la zona del brote de leishmaniasis en Madrid que comenzó en 2009. A todos ellos se les realizó análisis por PCR encontrando 68 muestras positivas (23). Así mismo, *Díaz-Sáez V. et al.* (24) capturaron 7495 moscas de la arena en Granada y utilizaron la PCR como método diagnóstico de *leishmania spp*. El número de flebótomos analizados por PCR fue de 132 de los cuales fueron positivos un total de 40 flebótomos (24). Los hallazgos obtenidos en estos estudios destacan la variabilidad en la presencia de *Leishmania spp* en flebótomos en diferentes regiones geográficas. La identificación de estas variaciones regionales es crucial

para el desarrollo de estrategias efectivas de prevención y control de la leishmaniasis.

En lo que se refiere a la prevalencia de leishmaniasis en humanos en distintas regiones de España, encontramos que en Murcia *Pérez-cutillasa, P. et al.* (16) realizaron PCR para detectar *L. infantum* en 618 donantes de sangre de los cuales fueron positivos 49. El estudio realizado por *Gomez-Barroso, D. et al.* (25) sobre el brote de leishmaniasis en Madrid entre 2009 y 2013 ha revelado una variación significativa en las tasas de incidencia de leishmaniasis cutánea y leishmaniasis visceral en diferentes tramos censales. Durante este periodo, en el Hospital Universitario de Fuenlabrada se diagnosticaron un total de 157 casos de leishmaniasis cutánea y 90 casos de leishmaniasis visceral (25). Por otro lado, *Palma, D. et al.* (26) indicaron que desde 1996 a 2019 en la ciudad de Barcelona se notificaron 177 casos de leishmaniasis. Estos casos de leishmaniasis se agruparon en función del tipo de manifestación clínica. Un 45,2% desarrollaron leishmaniasis cutánea, un 34,5% leishmaniasis visceral y tan solo un 2,3% mucocutánea. (26). Estos resultados aportan información valiosa sobre la prevalencia y la variabilidad geográfica de la leishmaniasis en diferentes regiones de España para futuras investigaciones epidemiológicas.

En relación con la distribución de la leishmaniasis en la población europea, encontramos trabajos que proporcionan información relevante. Por ejemplo, en Grecia entre 2005 y 2010 se notificaron 326 de leishmaniasis humana según el estudio de *Ntais, P. et al.* (27). En cambio, durante el brote de leishmaniasis en Madrid desde 2009 a 2013 descrito en el estudio de *Gomez-Barroso, D. et al.* (25) se notificaron en el hospital de Fuenlabrada 247 casos positivos. Como podemos ver, la incidencia de leishmaniasis humana en Fuenlabrada durante el brote fue notablemente alta, con un número de casos cercano al de un país endémico como Grecia en un periodo de tiempo similar. Esta situación resalta la magnitud del brote en una región relativamente pequeña como Fuenlabrada.

Por otro lado, en el norte de Italia, *Maroli, M. et al.* (28) detectaron 230 casos de leishmaniasis visceral desde 1990 a 2005. Contando con una población de entorno a 25 millones de habitantes si comparamos con el estudio de *Palma, D.*

et al. (26) en Barcelona desde 1996 a 2019 registraron 177 casos de leishmaniasis (tanto visceral como cutánea) contando con una población cinco veces menor representa solo un 23% menos de casos (26).

4.1. Limitaciones del estudio y fortalezas del estudio

Una de las fortalezas destacables de este estudio es que se incluyeron artículos que analizan la prevalencia de la leishmaniasis humana, que representa el último paso de la cadena epidemiológica. Además, se incluyeron también estudios sobre la distribución del vector, que está directamente relacionado con el cambio climático y afecta indirectamente a la prevalencia de la enfermedad en humanos. Con el objetivo de dar prioridad al aspecto clínico mediante estudios en humanos y también abordar el aspecto ambiental relacionado con la densidad de flebótomos y las variables climáticas, se tomó la decisión de no incluir los artículos que se centran en los reservorios (perros, gatos, liebres, ratas) en la revisión.

Respecto a las principales limitaciones de este estudio nos encontramos con la escasez de investigación sobre la influencia del cambio climático en la distribución de las enfermedades zoonóticas en España. Además, los estudios sobre la densidad de vectores y prevalencia de leishmaniasis solo se centran en unas regiones concretas, dejando de lado muchas localidades del territorio español. Al contar con solo 4 comunidades autónomas de las cuales se han estudiado solo algunas de sus provincias podrían no ser representativas de las demás regiones de España y se puede subestimar o sobreestimar la prevalencia de leishmaniasis humana o de la distribución de flebótomos.

Otra limitación importante es la diversidad de estudios incluidos en la revisión, ya que algunos se centran en el huésped (humano) y otros en artrópodos (flebótomos) y dificulta la relación y discusión de resultados entre estos estudios. Por último, la recopilación de datos en los estudios se realiza durante un periodo limitado de tiempo, desde 1 a 3 años a excepción de uno de ellos que se recogen datos en un periodo de 23 años. Estos datos poseen información valiosa, pero pueden no ser suficientes para comprender los efectos a largo plazo.

5. CONCLUSIÓN

El cambio climático es un hecho en España. El aumento de la temperatura se sitúa en torno a 0,3 grados por cada 10 años y los recursos hídricos continúan disminuyendo a la vez que el nivel del mar aumenta. Estas tendencias se mantendrán durante las próximas décadas debido a la inercia del sistema climático (30).

En esta revisión sobre la influencia del cambio climático en la distribución de la leishmaniasis y sus vectores en España, los resultados muestran que la temperatura es una variable importante que influye en la densidad de los flebótomos, los artrópodos que transmiten la enfermedad de la leishmaniasis. Los estudios revisados que trataban la temperatura como variable encontraron una asociación positiva con la densidad de *P. perniciosus*, la especie más común de flebótomo en España. Además de encontrar coincidencias a nivel nacional, estos estudios respaldan una tendencia global en la que la temperatura juega un papel crucial en la distribución de vectores de enfermedades zoonóticas. Estos hallazgos se suman a la evidencia de artículos a nivel mundial, que también destacan la importancia significativa de la temperatura en la incidencia de estas enfermedades. Por lo tanto, se consolida la idea de que la temperatura es un factor clave que influye en la propagación y la prevalencia de enfermedades zoonóticas en diferentes regiones del mundo. Sin embargo, los estudios no coinciden en los resultados sobre el efecto de la altitud en la densidad de flebótomos y en la prevalencia de PCR positiva. Por ello, es complicado establecer una afirmación sobre la influencia de esta variable.

Continuando con otras variables como las precipitaciones y la humedad, los resultados muestran una asociación negativa entre estas variables y la distribución de flebótomos, por lo que nos hacen pensar que la sequía aumentará la abundancia de moscas de la arena.

Respecto a la extensión de la leishmaniasis en la península ibérica, los resultados extraídos de los estudios no son suficientes para realizar una conclusión general sobre el aumento de la prevalencia de la leishmaniasis en la

península, debido a la cantidad limitada de regiones estudiadas y a la diversidad de métodos empleados. Sin embargo, comparando con regiones europeas con mayor población y superficie que algunas regiones de España la incidencia de leishmaniasis es similar e incluso superior en algunas localidades.

Con todo ello, podemos concluir que se necesitan más estudios para comprender mejor la relación entre la diferentes variables climáticas y la expansión de la leishmaniasis en España.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis [internet] 2023 [Retrieved April 26, 2023] from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
2. Manual MSD versión para profesionales. Leishmaniasis - Enfermedades infecciosas [internet] [Retrieved April 26, 2023] from <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/protozoos-extraintestinales/leishmaniasis>
3. Ching Chacón, A., Villalobos Romero, B., & Jiménez Vargas, M. F. Leishmaniasis: evaluación clínica y diagnóstico. Revista Médica Sinergia [internet] [Citado 2023 abril 26] 7(4), e781.2022. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v7i4.781>
4. ISCII. Leishmaniasis [internet]. 2023. [Retrieved April 28, 2023]; from <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaREN/AVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Leishmaniasis.aspx>
5. Monge-Maillo, B., & López-Vélez, R. Anfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Revista Iberoamericana de Micología [internet] 2021 [Citado 2023 abril 28]; 38(2), 101–104. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.002>
6. Abadías-Granado, I., Diago, A., Cerro, P. A., Palma-Ruiz, A. M., & Gilaberte, Y. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea. Actas Dermo-Sifiliográficas [internet] 2021 [Citado 2023 abril 28]; 112(7), 601–618. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.AD.2021.02.008>
7. Chalghaf, B., Chemkhi, J., Mayala, B., Harrabi, M., Benie, G. B., Michael, E., & ben Salah, A. Ecological niche modeling predicting the potential distribution of Leishmania vectors in the Mediterranean basin: impact of climate change. Parasites & Vectors [internet] 2018 [Citado 2023 abril 28]; 11(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S13071-018-3019-X>

8. Higiene Ambiental. Leishmaniasis y los flebotomos en Europa [internet]. 2023. [Retrieved April 26, 2023] from <https://higieneambiental.com/leishmaniasis-y-flebotomos-europa>
9. Daoudi, M., Outammassine, A., Amane, M., Hafidi, M., Boussaa, S., & Boumezzough, A. Climate Change Influences on the Potential Distribution of the Sand Fly *Phlebotomus sergenti*, Vector of *Leishmania tropica* in Morocco. *Acta Parasitologica* [internet] 2022 [Citado 2023 abril 28]; 67(2), 858–866. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S11686-022-00533-5>
10. Suárez Rodríguez Berta, Isidoro Fernández Beatriz, Santos Sanz Sara, Sierra Moros María José, Molina Moreno Ricardo, Astray Mochales Jenaro et al . Situación epidemiológica y de los factores de riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España. *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet]. 2012 Dic [citado 2023 abril 28]; 86(6): 555-564. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272012000600002&lng=es.
11. Pérez Roldan Francisca, Montilla Pérez Manuel, Muñoz Lomas Fernando. Brote de Leishmaniasis en la Comunidad Autónoma de Madrid: importancia de las medidas de prevención. *Enferm. glob.* [Internet]. 2016 Ene [citado 2023 Mayo 23] ; 15(41): 361-374. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412016000100016&lng=es.
12. Burguete-Mikeo A, Nguewa P. Leishmaniasis en Navarra (1976-2018): actualización. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2022 Abr [citado 2023 Mayo 23] ; 45(1): e0981. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272022000100014&lng=es.
13. Naciones Unidas. ¿Qué es el cambio climático? [internet] 2023 [Retrieved April 28, 2023] from <https://www.un.org/es/climatechange/what-is-climate-change>

14. Durán-Martínez, M., Ferroglio, E., Acevedo, P., Trisciuglio, A., Zanet, S., Gortázar, C., & Ruiz-Fons, F. *Leishmania infantum* (Trypanosomatida: Trypanosomatidae) phlebotomine sand fly vectors in continental mediterranean Spain. *Environmental Entomology* [internet] 2013 [citado 2023 abril 28]; 42(6), 1157–1165. Disponible en: <https://doi.org/10.1603/EN13018>
15. Ballart, C., Guerrero, I., Castells, X., Barón, S., Castillejo, S., Alcover, M. M., Portús, M., & Gállego, M. Importance of individual analysis of environmental and climatic factors affecting the density of *Leishmania* vectors living in the same geographical area: The example of *Phlebotomus ariasi* and *P. perniciosus* in northeast Spain. *Geospatial Health* [internet] 2014 [citado 2023 mayo 23]; 8(2), 389–403. Disponible en: <https://doi.org/10.4081/gh.2014.28>
16. Pérez-Cutillas, P., Goyena, E., Chitimia, L., de la Rúa, P., Bernal, L. J., Fisa, R., Riera, C., Iborra, A., Murcia, L., Segovia, M., & Berriatua, E. Spatial distribution of human asymptomatic *Leishmania infantum* infection in southeast Spain: A study of environmental, demographic, and social risk factors. *Acta Tropica* [internet] 2015 [citado 2023 mayo 23]; 146, 127–134. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.03.017>
17. Díaz-Sáez, V., Corpas-López, V., Merino-Espinosa, G., Morillas-Mancilla, M. J., Abattouy, N., & Martín-Sánchez, J. Seasonal dynamics of phlebotomine sand flies and autochthonous transmission of *Leishmania infantum* in high-altitude ecosystems in southern Spain. *Acta Tropica* [internet] 2021 [citado 2023 abril 28]; 213. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105749>
18. 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., González, M., Murcia, L., Collantes, F., Goyena, E., Spitzova, T., Elshamat, S., & Berriatua, E. Density

- assessment and reporting for *Phlebotomus perniciosus* and other sand fly species in periurban residential estates in Spain. *Parasitology Research* [internet] 2021 [citado 2023 mayo 23]; 120(9), 3091–3103. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07270-0>
19. Risueño, J., Muñoz, C., Pérez-Cutillas, P., Goyena, E., González, M., Ortuño, M., Bernal, L. J., Ortiz, J., Alten, B., & Berriatua, E. Understanding *Phlebotomus perniciosus* abundance in south-east Spain: assessing the role of environmental and anthropic factors. *Parasites and Vectors* [internet] 2017 [citado 2023 mayo 23]; 10(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2135-3>
20. Ramezankhani, R., Sajjadi, N., Nezakati esmaeilzadeh, R., Jozi, S. A., & Shirzadi, M. R. Climate and environmental factors affecting the incidence of cutaneous leishmaniasis in Isfahan, Iran. *Environmental Science and Pollution Research* [internet] 2018 [citado 2023 mayo 23]; 25(12), 11516–11526. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S11356-018-1340-8/TABLES/3>
21. Wu J, Yunus M, Ali M, Escamilla V, Emch M. Influences of heatwave, rainfall, and tree cover on cholera in Bangladesh. *Environ Int* [internet] 2018 [citado 2023 mayo 23]; 304–11. Disponible en: [10.1016/j.envint.2018.08.012](https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.012)
22. Manciu C, Vata A, Filip-Ciubotaru F, Luca MC, Largu A, Iordan IF. Environmental changes in north-eastern Romania – A trigger factor for lyme disease. *Environ Eng Manag J*. [internet] 2019 [citado 2023 mayo 23]; 18(3):775–9. Disponible en: [10.30638/eemj.2019.071](https://doi.org/10.30638/eemj.2019.071)
23. González, E., Álvarez, A., Ruiz, S., Molina, R., & Jiménez, M. 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* [internet] 2017 [citado 2023 mayo 23]; 171, 68–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.03.023>

24. Díaz-Sáez, V., Morillas-Mancilla, M. J., Corpas-López, V., Rodríguez-Granger, J., Sampedro, A., Morillas-Márquez, F., & Martín-Sánchez, J. Leishmaniasis vectors in the environment of treated leishmaniasis cases in Spain. *Transboundary and Emerging Diseases* [internet] 2022 [citado 2023 mayo 23]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tbed.14677>
25. Gomez-Barroso, D., Herrador, Z., San Martín, J. v., Gherasim, A., Aguado, M., Romero-Maté, A., Molina, L., Aparicio, P., & Benito, A. Spatial distribution and cluster analysis of a leishmaniasis outbreak in the southwestern Madrid region, Spain, September 2009 to April 2013. *Eurosurveillance* [internet] 2015 [citado 2023 mayo 23]; 20(7). Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.7.21037>
26. Palma, D., Mercuriali, L., Figuerola, J., Montalvo, T., Bueno-Marí, R., Millet, J.-P., Simón, P., Masdeu, E., & Rius, C. Trends in the Epidemiology of Leishmaniasis in the City of Barcelona (1996–2019). *Frontiers in Veterinary Science* [internet] 2021 [citado 2023 mayo 23]; 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.653999>
27. Ntais, P., Sifaki-Pistola, D., Christodoulou, V., Messaritakis, I., Pratlong, F., Poupalos, G., & Antoniou, M. Leishmaniasis in Greece. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [internet] 2013 [citado 2023 mayo 23]; 89(5), 906. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/AJTMH.13-0070>
28. Maroli, M., Rossi, L., Baldelli, R., Capelli, G., Ferroglio, E., Genchi, C., Gramiccia, M., Mortarino, M., Pietrobelli, M., & Gradoni, L. The northward spread of leishmaniasis in Italy: evidence from retrospective and ongoing studies on the canine reservoir and phlebotomine vectors. *Tropical Medicine & International Health* [internet] 2008 [citado 2023 mayo 23]; 13(2), 256–264. Disponible en : <https://doi.org/10.1111/J.1365-3156.2007.01998.X>

ANEXO. Herramienta QuADS (Quality assessment with diverse studies).

QuADS Critería	0	1	2	3
1. Theoretical or conceptual underpinning to the research	No mention at all.	General reference to broad theories or concepts that frame the study. e.g. key concepts were identified in the introduction section.	Identification of specific theories or concepts that frame the study and how these informed the work undertaken. e.g. key concepts were identified in the introduction section and applied to the study.	Explicit discussion of the theories or concepts that inform the study, with application of the theory or concept evident through the design, materials and outcomes explored. e.g. key concepts were identified in the introduction section and the application apparent in each element of the study design.
2. Statement of research aim/s	No mention at all.	Reference to what the sought to achieve embedded within the report but no explicit aims statement.	Aims statement made but may only appear in the abstract or be lacking detail.	Explicit and detailed statement of aim/s in the main body of report.
3. Clear description of research setting and target population	No mention at all.	General description of research area but not of the specific research environment e.g. 'in primary care.'	Description of research setting is made but is lacking detail e.g. 'in primary care practices in region [x]'. .	Specific description of the research setting and target population of study e.g. 'nurses and doctors from GP practices in [x] part of [x] city in [x] country.'
4. The study design is appropriate to address the stated research aim/s	No research aim/s stated or the design is entirely unsuitable e.g. a Y/N item survey for a study seeking to undertake exploratory work of lived experiences. .	The study design can only address some aspects of the stated research aim/s e.g. use of focus groups to capture data regarding the frequency and experience of a disease.	The study design can address the stated research aim/s but there is a more suitable alternative that could have been used or used in addition e.g. addition of a qualitative or quantitative component could strengthen the design.	The study design selected appears to be the most suitable approach to attempt to answer the stated research aim/s.
5. Appropriate sampling to address the research aim/s	No mention of the sampling approach.	Evidence of consideration of the sample required e.g. the sample characteristics are described and appear appropriate to address the research aim/s.	Evidence of consideration of sample required to address the aim. e.g. the sample characteristics are described with reference to the aim/s.	Detailed evidence of consideration of the sample required to address the research aim/s. e.g. sample size calculation or discussion of an iterative sampling process with reference to the research aims or the case selected for study.
6. Rationale for choice of data collection tool/s	No mention of rationale for data collection tool used.	Very limited explanation for choice of data collection tool/s. e.g. based on availability of tool.	Basic explanation of rationale for choice of data collection tool/s. e.g. based on use in a prior similar study.	Detailed explanation of rationale for choice of data collection tool/s. e.g. relevance to the study aim/s, co-designed with the target population or assessments of tool quality.
7. The format and content of data collection tool is appropriate to address the stated research aim/s	No research aim/s stated and/or data collection tool not detailed.	Structure and/or content of tool/s suitable to address some aspects of the research aim/s or to address the aim/s superficially e.g. single item response that is very general or an open-response item to capture content which requires probing.	Structure and/or content of tool/s allow for data to be gathered broadly addressing the stated aim/s but could benefit from refinement. e.g. the framing of survey or interview questions are too broad or focused to one element of the research aim/s.	Structure and content of tool/s allow for detailed data to be gathered around all relevant issues required to address the stated research aim/s.
8. Description of data collection procedure	No mention of the data collection procedure.	Basic and brief outline of data collection procedure e.g. 'using a questionnaire distributed to staff .	States each stage of data collection procedure but with limited detail or states some stages in detail but	Detailed description of each stage of the data collection procedure, including when, where and how

			omits others e.g. the recruitment process is mentioned but lacks important details.	data was gathered such that the procedure could be replicated.
9. Recruitment data provided	No mention of recruitment data.	Minimal and basic recruitment data e.g. number of people invited who agreed to take part.	Some recruitment data but not a complete account e.g. number of people who were invited and agreed.	Complete data allowing for full picture of recruitment outcomes e.g. number of people approached, recruited, and who completed with attrition data explained where relevant.
10. Justification for analytic method selected	No mention of the rationale for the analytic method chosen.	Very limited justification for choice of analytic method selected. e.g. previous use by the research team.	Basic justification for choice of analytic method selected e.g. method used in prior similar research.	Detailed justification for choice of analytic method selected e.g. relevance to the study aim/s or comment around the strengths of the method selected.
11. The method of analysis was appropriate to answer the research aim/s	No mention at all.	Method of analysis can only address the research aim/s basically or broadly.	Method of analysis can address the research aim/s but there is a more suitable alternative that could have been used or used in addition to offer a stronger analysis.	Method of analysis selected is the most suitable approach to attempt answer the research aim/s in detail e.g. for qualitative interpretative phenomenological analysis might be considered preferable for experiences vs. content analysis to elicit frequency of occurrence of events.
12. Evidence that the research stakeholders have been considered in research design or conduct.	No mention at all.	Consideration of some the research stakeholders e.g. use of pilot study with target sample but no stakeholder involvement in planning stages of study design.	Evidence of stakeholder input informing the research. e.g. use of pilot study with feedback influencing the study design/conduct or reference to a project reference group established to guide the research.	Substantial consultation with stakeholders identifiable in planning of study design and in preliminary work e.g. consultation in the conceptualisation of the research, a project advisory group or evidence of stakeholder input informing the work.
13. Strengths and limitations critically discussed	No mention at all.	Very limited mention of strengths and limitations with omissions of many key issues. e.g. one or two strengths/limitations mentioned with limited detail.	Discussion of some of the key strengths and weaknesses of the study but not complete. e.g. several strengths/limitations explored but with notable omissions or lack of depth of explanation.	Thorough discussion of strengths and limitations of all aspects of study including design, methods, data collection tools, sample & analytic approach.

Quality Assessment for Diverse Studies (QuADS): User Guide v1.0

Step 1: Establish whether QuADS is relevant for your review

The QuADS tool is developed for use in literature reviews that include multi-method or mixed-methods research. The tool is applied to the studies that are selected for inclusion in the review based on the eligibility criteria. Whilst the tool can be applied to reviews that have a group of quantitative and a group of qualitative studies within, it is also possible to assess each group separately and then conduct a synthesised quality assessment as an alternate approach. It is important to consider the relevance of each of the available tools to your group of papers to determine which approach will allow you to optimally assess the body of work. The QuADS tool can also be used with reviews of multi- or mixed methods work and some examples are given as to how the criteria could be applied in the context of a review article.

Step 2: Agree the way in which your team will apply the QuADS criteria

Once the review team have finalised the studies to be included in the review, the team should first discuss the way in which the tool will be applied to the resultant studies. The QuADS tool requires reviewers to apply their own research knowledge and judgement in making decisions around the appropriate scoring for each study. An optimal process occurs when the reviewer team collectively discuss the QuADS criteria and how they might apply these in the context of the body of work of focus. This facilitates reviewers to develop a shared understanding of the items in the context of their review.

Step 3: Independently apply the QuADS criteria to a small group of included studies

Exploring the quality of research reporting and conduct requires an iterative process to enable the review team to consolidate a shared understanding of what high quality reporting looks like in their given field or research topic. The team members should independently try to apply the QuADS tool to the same 3-5 articles. The scores are applied on a four-point scale to enable researchers to distinguish the degree to which a criteria is met.

Step 4: Instigate reviewer discussion

Once the criteria have been applied to a small number of studies, the review team can then meet to discuss their scoring and experiences. Through this process, the team will finalise a shared understanding of how they will apply these criteria and discuss any inconsistencies or challenges in application of the criteria to particular studies or the group of studies.

Step 5: Independently apply the QuADS criteria to a further group of included studies or the remainder

Once agreement around the application of the tool to the work has been reached through steps 3 and 4, each reviewer can then apply the criteria independently to all studies in the review, or this may be a subset in the context of reviews of a high volume of papers. In the context of substantial disagreement or difficulty in applying the criteria to any given study or body of work, it may be necessary to repeat steps 3 and 4 to consolidate an understanding of how to apply the tool to the given body of work.

Step 6: Review the scores obtained across the body of work against each criteria

Once all papers have been reviewed by all reviewers, the team once again meet to discuss their scoring, any discrepancies and those discrepancies that may be resolved. The reviewers will finalise their scores and may then wish to undertake an inter-rater reliability analysis with these.

Step 7: Using the resulting data

The resulting data from the QuADS tool provides researchers an opportunity to consider the reporting of information across the body of work related to each criterion. Criteria are not weighted but some may be considered by the research team to be particularly important to their research field and these findings can be discussed narratively when writing up findings regarding the study quality assessment.

There is also no cut-off score for a study to be considered high or low quality; any cut-off would be arbitrary and not appropriate when using this tool. Through reviewing scores for each single criterion across the body of work rather than the overall scores, researchers are advised to discuss the quality assessment findings narratively and consider areas in which reporting is comprehensive or less so and why this may be.