

Enfermedades tropicales desatendidas

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Enfermedades tropicales desatendidas parasitarias

IV. Enfermedades tropicales desatendidas bacterianas

V. Enfermedades tropicales desatendidas víricas

VI. Enfermedades tropicales desatendidas transmitidas por hongos

VII. Enfermedades tropicales desatendidas causadas por toxinas

VIII. El papel del farmacéutico

IX. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) son un grupo heterogéneo de enfermedades que, como indica su nombre, son especialmente prevalentes en regiones tropicales y que tradicionalmente han quedado fuera de los planes de investigación e inversión, por lo que suponen importantes problemas de salud pública que impactan de manera desproporcionada sobre las comunidades más desfavorecidas. Con el objetivo de visibilizar estas enfermedades, fomentar el apoyo a la investigación y reconocer la labor de los profesionales que las tratan, la Organización Mundial de la Salud ha declarado el día 30 de enero como el **Día Mundial de las Enfermedades Tropicales Desatendidas**.

Aunque no existe un único criterio para considerar una enfermedad tropical como desatendida, la OMS ha elaborado un listado de una veintena de enfermedades para las que se ha desarrollado un plan de acción específico de investigación, tratamiento, prevención y control. Entre estas enfermedades predominan las ocasionadas por parásitos, como la esquistosomiasis o la sarna. Sin embargo, también se encuentran en este listado enfermedades infecciosas de origen bacteriano, vírico o fúngico, e incluso se reserva una categoría para las enfermedades causadas por mordeduras de serpiente, cuyos aspectos patogénicos pueden ser muy variables.

Entre las ETD que generan un mayor impacto sobre las poblaciones a las que afectan cabe destacar la esquistosomiasis, debido a su elevada prevalencia y a la mortalidad con la que se asocia la infección en ausencia de tratamiento. Son reseñables también, debido a la importante carga sanitaria que generan, el tracoma, principal causa de ceguera evitable, o la enfermedad de Chagas, cuyo control es especialmente complejo debido a la variedad de hospedadores que actúan como reservorio del parásito que causa la enfermedad.

No obstante, cabe destacar los grandes progresos logrados en las últimas décadas, espoleados especialmente por los esfuerzos realizados a nivel internacional por la OMS y que

también han servido de apoyo para los programas puestos en marcha en los países donde estas enfermedades son endémicas. Resultan esperanzadores, por ejemplo, los avances en el control de la dracunculosis, actualmente cercana a la erradicación, o de la tripanosomiasis africana humana y el pian, cuya transmisión se ha reducido significativamente en los últimos años.

Entre las principales estrategias para alcanzar el objetivo de eliminar las ETD como problemas de salud pública, o al menos minimizar su impacto, son la administración de quimiopprofilaxis cuando ésta esté indicada, el tratamiento de los casos –para lo cual son esenciales las donaciones de medicamentos a países endémicos coordinadas por la OMS–, el control de los vectores y la modernización de las redes de saneamiento y abastecimiento de agua potable.

En este esfuerzo es innegable la **labor de los farmacéuticos**, tanto en los países endémicos y más desfavorecidos, donde la participación de estos profesionales sanitarios en organizaciones de cooperación al desarrollo contribuye a reducir la carga de las ETD y a mejorar las condiciones de vida de la población local, como en países de altos ingresos, en los que algunas de estas enfermedades se encuentran presentes y requieren de una adecuada detección y del asesoramiento sobre el tratamiento prescrito. Por este motivo, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos se adhiere a la conmemoración de este Día Mundial con la elaboración de este informe, en el que se recogen las características principales de las distintas ETD y los avances cosechados en los últimos años, y se destaca también la labor asistencial de los farmacéuticos en su abordaje.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) son, de acuerdo a la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) “un grupo heterogéneo de más de 20 enfermedades, prevalentes principalmente en áreas tropicales, que afectan a más de mil millones de personas pertenecientes a

comunidades empobrecidas. Las causan diversos agentes patógenos, entre ellos virus, bacterias, parásitos, hongos y toxinas. Tienen consecuencias devastadoras en el ámbito social, económico y de salud para esas más de mil millones de personas”. Concretamente, las ETD consideradas por la OMS son:

Tabla 1. Enfermedades tropicales desatendidas según la OMS.

Parasitarias	Ectoparasitarias	<ul style="list-style-type: none"> • Sarna y otras ectoparasitosis
	Helmínticas	<ul style="list-style-type: none"> • Dracunculosis. • Equinococosis. • Trematodiasis de transmisión alimentaria. • Filariasis linfática. • Oncocercosis. • Esquistosomiasis. • Helmintiasis transmitidas por el suelo. • Teniasis/cisticercosis.
	Protozoarias	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Chagas. • Tripanosomiasis africana humana. • Leishmaniasis.
Bacterianas	<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera de Buruli. • Lepra. • Noma*. • Tracoma. • Pian. 	
Víricas	<ul style="list-style-type: none"> • Dengue y chikunguña. • Rabia. 	
Fúngicas	<ul style="list-style-type: none"> • Micetoma**, cromoblastomicosis y otras micosis profundas. 	
Toxínicas	<ul style="list-style-type: none"> • Envenenamiento por mordeduras de serpiente. 	

* La etiología de la noma no se conoce bien, pero se cree que la causa que la desencadena es una infección bacteriana.

** Algunos micetomas están causados por bacterias del orden Actinomycetales y se denominan genéricamente como *actinomictomas*. Los micetomas causados por hongos se denominan *eumictomas*.

Sin embargo, en base a esta definición cabe hacer dos consideraciones preliminares: en primer lugar, aunque se trata de enfermedades cuya prevalencia es superior en áreas tropicales, su expansión es en ocasiones **prácticamente global**, pudiendo afectar a buena parte de la población mundial. Además, aunque la OMS ha seleccionado 20 enfermedades prioritarias sobre las que establecer un plan de acción con objetivos específicos, el propio concepto de “enfermedad tropical desatendida” es

suficientemente abierto como para que potencialmente se puedan considerar dentro de él otras enfermedades de especial prevalencia en zonas tropicales, por ejemplo el ébola y otras enfermedades hemorrágicas virales, el zika, la leptospirosis o incluso la malaria, a pesar de que en este último caso se han destinado un mayor número de recursos y se han implementado programas de control y eliminación

específicos, motivo por el cual habitualmente se excluye del grupo de ETD¹.

En el año 2003, la OMS inició un cambio de paradigma en el abordaje de las ETD, pasando de un enfoque centrado en las enfermedades a otro centrado en las necesidades de las comunidades con menor acceso a los recursos sanitarios. Así, la OMS recomienda cinco estrategias para la prevención y el control de las ETD (OMS, 2010):

- **Quimioprofilaxis:** se considera la principal estrategia de control de las filariasis linfáticas, de la oncocercosis, de la esquistosomiasis, del tracoma y de las helmintiasis transmitidas por el suelo, debido al buen perfil de eficacia y seguridad y a la facilidad de administración de estos fármacos –fundamentalmente antihelmínticos de amplio espectro como albendazol, mebendazol, praziquantel, pirantel o dietilcarbamazina–, con una dosis única por vía oral. Aunque la posibilidad de aparición de resistencias al tratamiento es un riesgo importante, por ahora no se han descrito resistencias relevantes a los antihelmínticos en población humana, aunque sí en animales (OMS, 2023).

- **Tratamiento de los casos:** se refiere tanto a los individuos afectados como a aquellos en riesgo de infección, realizando un diagnóstico temprano, ofreciendo tratamiento eficaz y abordando las complicaciones. Se trata de la intervención de elección en aquellos casos en que no se dispone de tratamientos quimioprofilácticos. En muchos casos, los medicamentos requeridos para el tratamiento en áreas endémicas son donados por la propia OMS.

- **Control de los vectores:** un adecuado conocimiento del ciclo de vida de los agentes transmisores de las enfermedades transmitidas por vectores –tales como insectos, caracoles o crustáceos– es fundamental para intervenir de manera eficiente en la prevención de la infección. El uso de pesticidas puede ser útil, pero requiere de una adecuada gestión desde la producción hasta el manejo de los desechos y residuos. En ausencia de tratamientos efectivos, el control de los vectores fue durante

muchos años la estrategia clave de contención de las ETD. Actualmente se considera de máxima importancia la adaptación de las intervenciones a las características locales y la combinación con el resto de estrategias para conseguir la minimización de la transmisión (Wilson *et al.* 2020).

- **Abastecimiento de servicios de agua potable, saneamiento e higiene:** el acceso a fuentes de agua potable y la disponibilidad de redes de saneamiento es un problema importante en muchas zonas, especialmente de África y del sudeste asiático, pudiendo afectar a más de 2500 millones de personas. La OMS considera que la resolución de este problema es crucial y condición necesaria para la erradicación de buena parte de las ETD, además de suponer una inversión muy eficiente al ahorrar costes para los individuos y la sociedad y contribuir a una mayor productividad, estimándose que cada dólar invertido en potabilización y saneamiento de aguas en regiones afectadas por ETD permite obtener un retorno de 5 dólares (OMS, 2021a).

- **Sanidad animal:** muchas ETD presentan un componente zoonótico –por ejemplo, la cisticercosis, la equinococosis o la trematodiasis de transmisión alimentaria–. Sin embargo, el abordaje puede ser complejo debido a que las intervenciones requeridas pueden impactar en economías locales en desarrollo, muy dependientes de las actividades agrícolas y ganaderas.

Con esta nueva perspectiva, en 2007 la OMS publicó el Plan Mundial para combatir las enfermedades tropicales desatendidas 2008-2015 (OMS, 2007), con el objetivo de conseguir un control de las ETD con criterios éticos, de eficiencia y de sostenibilidad. Además, en este sentido, es importante tener en cuenta que las ETD, que afectan especialmente a las comunidades más empobrecidas de los países en desarrollo, en muchos casos generan un círculo vicioso que resulta en la persistencia de las condiciones de pobreza y a su vez dificulta el acceso a los recursos necesarios para su tratamiento y control, lo cual contribuye a

¹ A pesar de ello, otras instituciones, como *PLoS Neglected Tropical Diseases*, consideran como ETD la malaria

transmitida por vectores distintos a *Plasmodium falciparum* (como *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae*).

la perpetuación y continua reemergencia de las ETD (Manderson *et al.*, 2009). El factor de la desigualdad juega un papel relevante a este respecto, pues es posible observar un riesgo de infección sustancialmente más elevado –incluso del doble– entre las comunidades menos aventajadas dentro de sociedades ampliamente desiguales, pudiéndose observar un gradiente de riesgo al ir descendiendo en estratos socioeconómicos (Houwelling *et al.*, 2016).

En este contexto, resulta evidente la necesidad de **inversión** en la investigación de herramientas diagnósticas y de nuevos tratamientos que permitan abordar las ETD, lo que eventualmente contribuiría a favorecer el progreso social y económico en las comunidades más

afectadas. Sin embargo, la ausencia de un atractivo comercial para los laboratorios puede ser una barrera en la implementación efectiva de **programas de I+D+i** que aborden esta problemática, a pesar de las iniciativas puestas en marcha por las autoridades públicas tanto nacionales como internacionales con el objetivo de incentivar esta inversión (Robertson *et al.*, 2012). Por este motivo, la promoción de la investigación en los propios países donde estas enfermedades son endémicas es una alternativa interesante, en la medida en que los profesionales científicos pueden tener un mayor conocimiento respecto a las características propias de la zona, además de generar un impacto económico positivo (Nwaka *et al.*, 2009).

ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS PARASITARIAS

Esquistosomiasis

La esquistosomiasis es una infección producida por distintos trematodos del género *Schistosoma*. Concretamente, cuatro especies patógenas para los humanos son responsables de la gran mayoría de las infecciones: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum* y *S. meckongi*.

Se trata de una de las ETD de mayor prevalencia a nivel mundial y también es una de las más mortíferas. Se estima que la infección y las complicaciones asociadas a ella son causa de más de 200 000 muertes anuales² en el África subsahariana, con una población afectada de más de 200 millones de personas a nivel global. La infección afecta, por tanto, a zonas tropicales principalmente de África, pero también de América del Sur y Asia, asociada a la presencia de agua embalsada y a la gestión de las aguas residuales, que en las áreas endémicas

se encuentra en riesgo de contaminación con los huevos del parásito. Es común la coinfección por *S. mansoni* y *S. haematobium*.

Los huevos dan lugar a los miracidios (Figura 1), que se desarrollarán en diferentes especies de moluscos (especie-específicos), transformándose en esporoquistes. Los esporoquistes, a su vez, darán lugar a las cercarias. La transmisión se produce por penetración en la piel de las larvas (denominadas cercarias) del parásito que se encuentran en aguas infestadas. Todos los esquistosomas son hematófagos, pero se diferencian en su localización y, por tanto, también en las características de la enfermedad que producen: *S. mansoni*, *S. meckongi* y *S. japonicum* se alojan en las venas mesentéricas (esquistosomiasis intestinal) y son eliminados por las heces, mientras que *S. haematobium* se aloja en venas cercanas a la vejiga urinaria, en el plexo vesical y pélvico (esquistosomiasis urogenital) y es eliminado con la orina.

² De acuerdo a nuevas estimaciones, consideradas fiables por la OMS: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/schistosomiasis/epidemiology>. Con carácter previo se

habían estimado unas 20 000 muertes anuales, pero se consideró que estas cifras suponían una infraestimación.

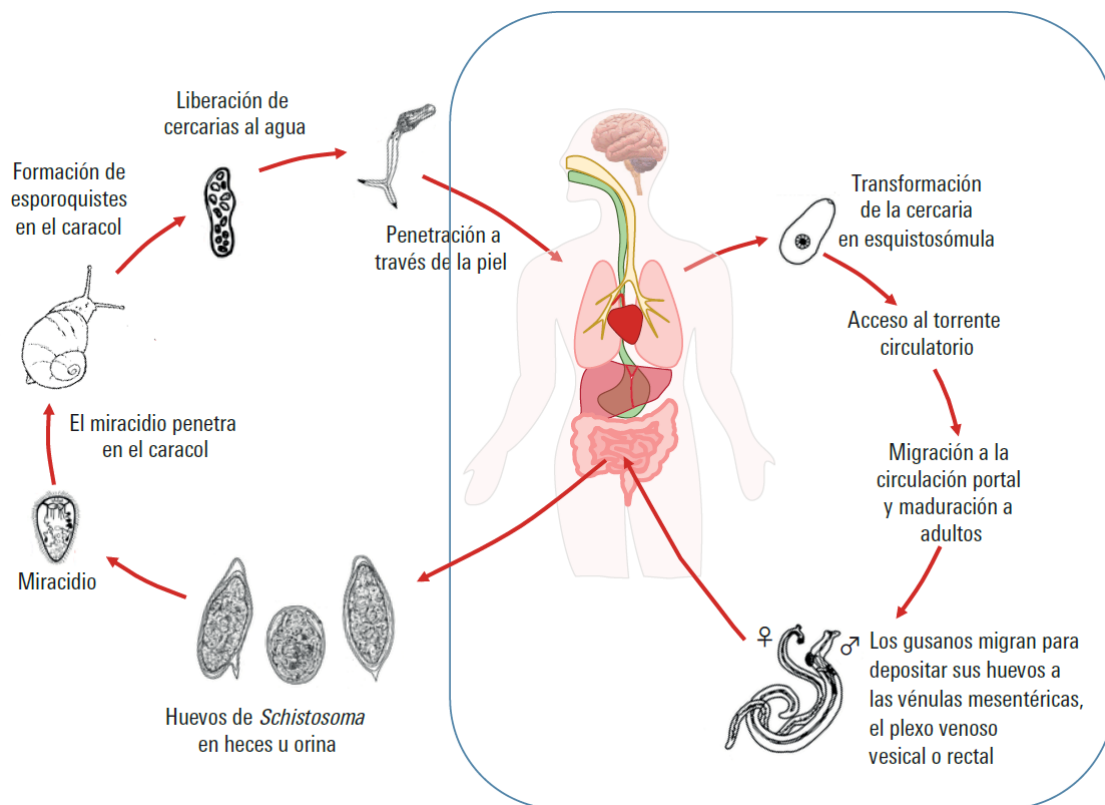


Figura 1. Ciclo biológico de *Schistosoma* spp. Tomada de (Caballero *et al.*, 2016).

La penetración de la cercaria y la migración provoca prurito y *rash* cutáneo. Una vez alcanzan su hábitat y comienza la liberación de huevos, pueden dar lugar a un cuadro agudo conocido como síndrome de Katayama (por alta exposición antigénica), que cursa con fiebre, urticaria, eosinofilia, malestar general, cefalea, escalofríos, tos, hepatoesplenomegalia, artralgias y adenopatías. En la infección crónica por *S. mansoni* y *S. japonicum*, los huevos depositados producirán esquistosomiasis intestinal, con la formación de granulomas (como respuesta inflamatoria) en la pared intestinal, o esquistosomiasis hepática con huevos en los vasos biliares que darán lugar a granulomas, fibrosis periportal, hipertensión portal, ascitis y formación de circulación colateral. En la infección crónica por *S. haematobium* observaremos hipertrofia vesical, con granulomas y calcificaciones, hematuria, disuria y obstrucción ureteral, que favorecerá la aparición de infecciones bacterianas urinarias. Además, existe relación entre la infección crónica por *S. haematobium* y el carcinoma vesical por

cambios celulares originados por la inflamación crónica.

Aunque es poco frecuente la notificación de casos fuera de las zonas endémicas, y estos generalmente son casos importados por inmigrantes o personas que han viajado a estas zonas, se han detectado casos autóctonos en Europa. Concretamente, en el año 2014 se reportaron 3 casos –dos hermanos y su padre– de infección por *S. haematobium* en ciudadanos franceses que habían viajado a Córcega en agosto de 2013 y se habían bañado en un río. El ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) emitió un informe en el que destacaba la probabilidad de que el número de casos fuera superior (ECDC, 2015), aunque el riesgo de transmisión en la isla se consideró bajo.

Leishmaniasis

La leishmaniasis es un grupo de zoonosis producidas por **al menos 20 especies del género *Leishmania***, que se transmiten al hombre y a otros mamíferos por la picadura de moscas hematófagas de los géneros *Phlebotomus* (Europa, Asia y África) y *Lutzomyia* (América). En nuestro medio se considera que el perro es el principal reservorio, aunque en diferentes áreas geográficas otras especies de mamíferos, incluido el ser humano, pueden adoptar dicho papel. La leishmaniasis puede tener diferentes presentaciones clínicas en función de la especie infectante y del estado inmunitario del hospedador: la leishmaniasis visceral (LV), la leishmaniasis cutánea (LC) y la leishmaniasis mucocutánea (LMC).

La leishmaniasis tiene una **distribución mundial** y se estima que 350 millones de personas se encuentran en riesgo de contraerla. La leishmaniasis es más prevalente en países en

vías de desarrollo, ya que se asocia a situaciones de pobreza, desnutrición, ausencia de alcantarillado, o inmunodepresión. De hecho, el 90% de los casos mundiales de LC se producen en Afganistán, Pakistán, Siria, Arabia Saudí, Argelia, Irán, Brasil y Perú, mientras que el 90% de los casos de LV se producen en la India, Bangladesh, Nepal, Sudán y Brasil.

En España, se considera una enfermedad endémica de zonas rurales o perirurales, en las que el perro actuaría como principal reservorio de la enfermedad. La especie implicada es *Leishmania infantum*, que puede producir tanto casos de LC como de LV, y que se transmite mediante dos vectores principales: *P. perniciosus* y *P. ariasi*. Aunque la incidencia de LV aumentó en las décadas de 1980 y 1990 como consecuencia de la pandemia del VIH, la generalización de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) hizo descender el número de casos hasta 0,3 por cada 100 000 habitantes (**Figura 2**).

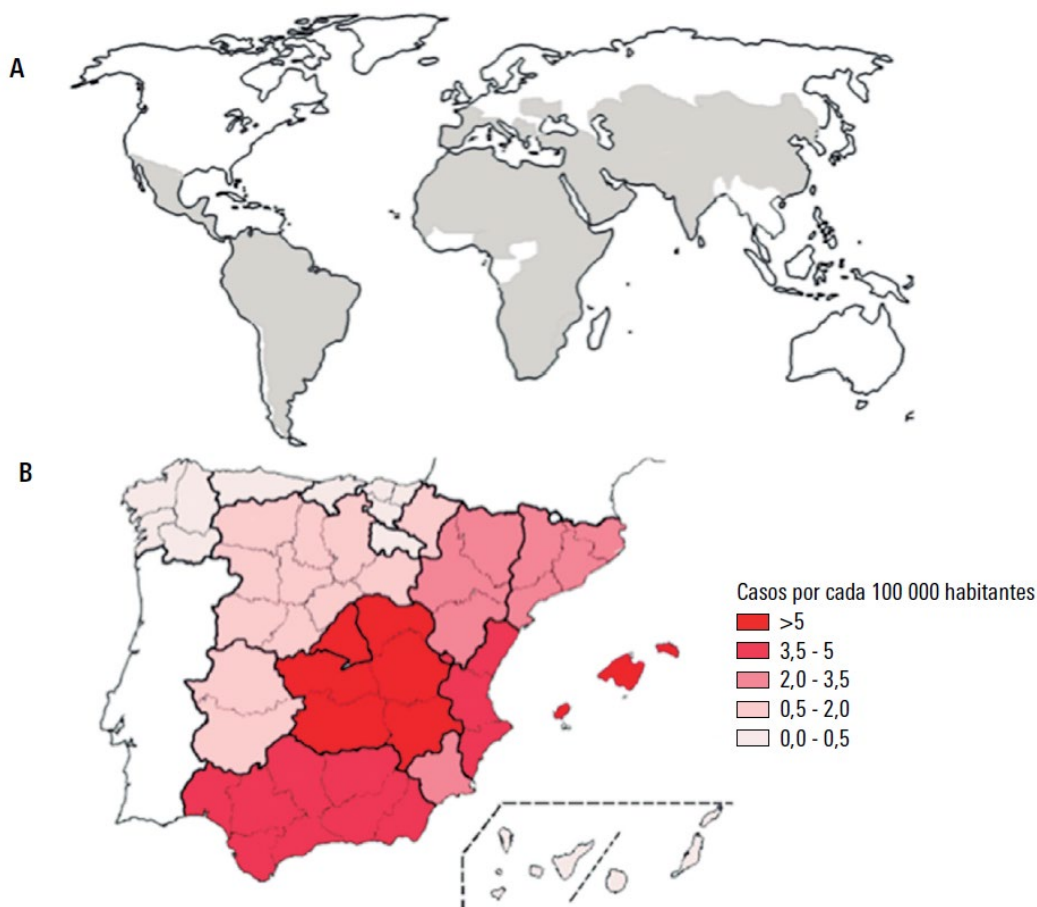


Figura 2. Distribución mundial de la leishmaniasis (A) e incidencia en España de hospitalizaciones por leishmaniasis en función del área geográfica (B). Tomada de (Caballero *et al.*, 2016).

Solo las hembras de los flebotomos son hematófagas y normalmente pican a partir del anochecer. Si una hembra pica a un mamífero infectado adquiere, junto con la sangre, macrófagos con amastigotos de *Leishmania* intracelulares. Los amastigotos se liberan en el intestino de la mosca y se diferencian en promastigotos procíclicos, que se multiplican por fisión binaria y se dirigen hacia la válvula estomodeal del insecto. Una vez allí, sufren otra diferenciación hacia promastigotos infectantes, que se inoculan en otro hospedador cuando la mosca vuelve a alimentarse. Este ciclo dura de 4 a 18 días en el vector.

En algunos mamíferos como el ser humano, los promastigotos inoculados por el vector son fagocitados por los macrófagos. Los promastigotos permanecen en el interior del fagolisosoma y se diferencian en amastigotos, que son la forma replicativa del parásito en el ser humano. Los amastigotos se liberan mediante la lisis de la célula hospedadora e infectan a otros macrófagos de las inmediaciones o pueden diseminarse e infectar a otros presentes en otros tejidos del organismo (en el caso de la LV y la LMC). Parece que el tipo de respuesta inmunitaria generada tras la infección es la que determina el grado de progresión de la enfermedad. En formas autolimitadas (infecciones asintomáticas, LC) se genera una respuesta inmunitaria eficaz dirigida por linfocitos Th1 específicos frente al parásito. Estos linfocitos secretan interferón gamma (IFN- γ) e interleucina 2 (IL-2), que activan el metabolismo oxidativo de los macrófagos necesario para eliminar a los parásitos intracelulares. Por el contrario, en las formas diseminadas (LMC, LV) se observa una inhibición de la respuesta Th1 y no se producen IFN- γ e IL-2 en respuesta a los antígenos del parásito. En su lugar se genera una respuesta Th2 que tiene como consecuencia la activación policlonal de linfocitos B, la producción de anticuerpos (ineficaces frente a formas intracelulares) y la liberación de IL-10, inhibiendo esta última las respuestas Th1. El que se produzca un tipo de respuesta u otro depende tanto de factores del parásito (cepa implicada, factores de virulencia, inóculo infectante, etc.) como de factores del hospedador (propensión genética, inmunodepresión, etc.).

En función del estado del hospedador y de la especie infectante de *Leishmania* pueden observarse diferentes cuadros clínicos, que van desde infecciones asintomáticas o autolimitadas hasta formas diseminadas que ponen en peligro la vida del paciente. Las formas clásicas de leishmaniasis son:

- **Leishmaniasis cutánea (LC):** todas las especies de *Leishmania* son capaces de producir esta forma de la enfermedad. Tras un periodo de incubación variable que puede durar de semanas a meses se produce una lesión en el punto cercano a la picadura del vector. La lesión comienza como una pápula y puede evolucionar hasta una úlcera indolora, con borde elevado y secreción serosa. Las úlceras curan espontáneamente en ausencia de tratamiento a los pocos meses, dejando una cicatriz en el enfermo.
- **Leishmaniasis mucocutánea (LMC):** esta enfermedad se produce como consecuencia de la infección por especies del complejo *L. braziliensis* (América del Sur). En un 80% de los individuos infectados se produce una metástasis de las lesiones cutáneas hacia las mucosas oral y nasal, que puede ocurrir a la vez que la LC o manifestarse meses o años después. Esta enfermedad no cura espontáneamente y puede ser fatal en ausencia de tratamiento.
- **Leishmaniasis visceral (LV):** las principales especies productoras de LV son *L. donovani* y *L. infantum*. La enfermedad se produce tras un periodo de incubación variable (semanas, meses o años) y cursa con mal estado general, fiebre, anorexia, pérdida de peso y diarrea. Los signos clínicos más característicos son hepatomegalia y esplenomegalia como consecuencia de la destrucción de las células del sistema reticuloendotelial por el parásito. Puede producirse una hiperpigmentación de la piel de manos, pies y abdomen que se conoce como kala-azar ('enfermedad negra' en hindi). En la

India y en Sudán algunos individuos pueden desarrollar lesiones dérmicas diseminadas conocidas como síndrome post kala-azar, que se produce tras el tratamiento de un episodio de LV. Esta forma de leishmaniasis es una enfermedad mortal en ausencia de tratamiento.

No existe una pauta de tratamiento universal, ya que la sensibilidad de *Leishmania* a los

distintos fármacos y la respuesta del paciente al tratamiento dependen tanto de la especie de *Leishmania* implicada en la infección como del área geográfica en la que vive el individuo infectado. Hay que tener en cuenta, además, que el tratamiento de la leishmaniasis puede resolver los síntomas clínicos, pero raramente elimina por completo al parásito de los tejidos, por lo que pueden producirse recaídas posteriores en el contexto de una inmunodepresión.

Enfermedad de Chagas

La enfermedad es causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* (Figura 3), que es transmitido por la mordedura de insectos hematófagos de la familia de los reduvidos y, específicamente, de la subfamilia de los triatominos, presentes fundamentalmente en América Latina y Central. Por tanto, la distribución se concentra en los países de esta área geográfica, aunque debido a los fenómenos migratorios se han notificado casos en muchas otras zonas, como América del Norte, Europa y Australia. Se estima que actualmente hay entre 6 y 7 millones de casos. La transmisión se produce mayoritariamente por el contacto con heces u orina contaminada del triatomo, que penetra en la piel aprovechando el rascado de la picadura. La infección también se puede producir por vía alimentaria (por ingestión alimentos contaminados con heces u orina del parásito), por vía congénita y por transfusión de sangre o trasplante de órganos contaminados.

Las manifestaciones pueden dividirse en función de la fase de la enfermedad: aguda o crónica. La fase aguda se produce debido al incremento de la parasitemia tras la infección y puede manifestarse con inflamación local en la zona de la picadura. Cuando la infección se produce a través de los ojos se observa inflamación periorbital indolora y unilateral (signo de Romana). La diseminación orgánica puede causar daño en distintos tejidos, como el cardíaco o el cerebral, pudiendo llegar a ocasionar una meningoencefalitis que puede ser fatal. No obstante, la fase aguda en muchos casos pasa desapercibida debido a la resolución de las lesiones cutáneas y, en ausencia de tratamiento, la infección pasa a una fase crónica durante la cual no se producen síntomas hasta pasadas una o varias décadas. Los síntomas de la fase crónica están relacionados con el daño orgánico que produce el parásito, frecuentemente en tejido cardíaco, digestivo y neurológico, conduciendo eventualmente a la muerte del paciente.

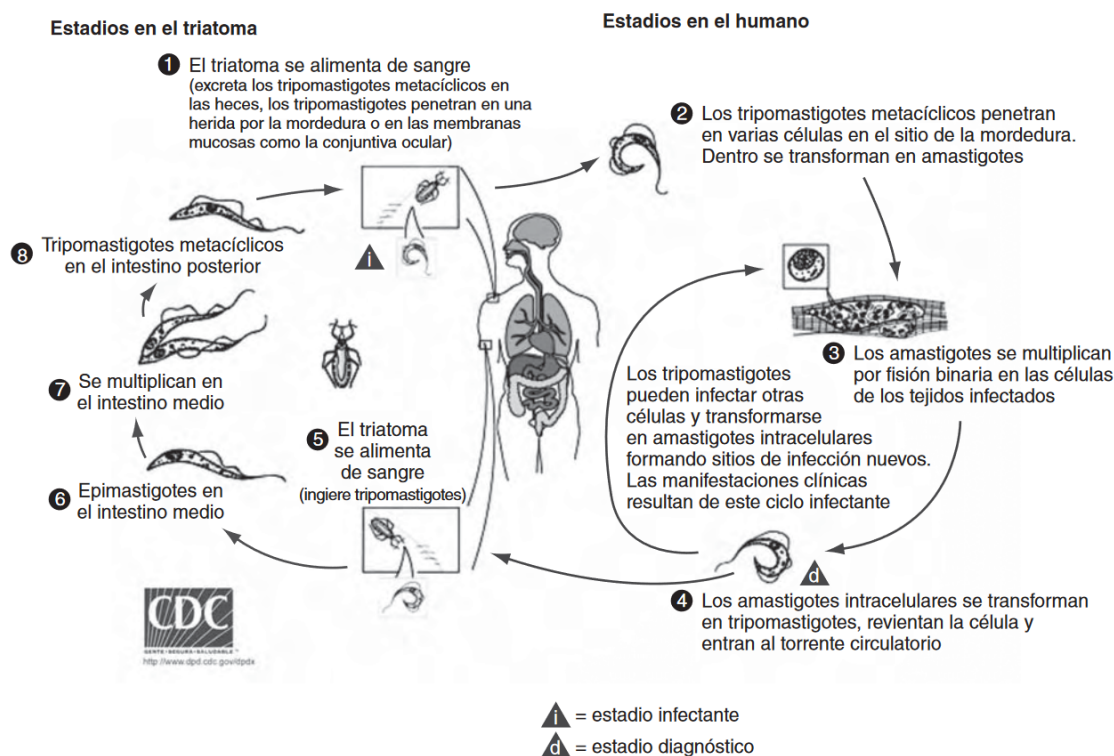


Figura 3. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*. Tomada de (Murcia *et al*, 2013).

El tratamiento consiste en el uso de los antiparasitarios benznidazol o nifurtimox durante varias semanas, además del tratamiento adicional que se requiera en función de las lesiones presentes en cada paciente.

El control de la transmisión plantea importantes retos debido a que numerosos animales,

tanto domésticos como salvajes, actúan como reservorios. Sin embargo, buena parte de los esfuerzos de contención se han centrado en el control de los vectores mediante el uso de insecticidas a nivel domiciliario y en la instrucción en prácticas higiénicas de la población que vive en zonas endémicas.

Dracunculosis

La enfermedad es producida por el helminto nematodo *Dracunculus medinensis*, presente fundamentalmente en el continente africano. La infección se produce tras la ingesta de agua o pescado poco cocinado contaminado por el parásito, de modo que tras la ingestión se liberan las larvas. Éstas maduran en la cavidad abdominal y una vez han madurado, las hembras migran por el tejido subcutáneo, generalmente en las extremidades inferiores, generando malestar y sensación de quemazón en la piel, produciendo una abertura que permite visualizar al gusano, especialmente tras la exposición al agua en lagos o charcas, momento que es

aprovechado por el parásito para depositar las larvas y completar su ciclo biológico.

A pesar de no disponer de tratamiento farmacológico³, actualmente se considera cercana a la erradicación, con 187 países considerados exentos de transmisión (OMS, 2021b) y solo 13 casos notificados en 2022, la cifra más baja registrada (OMS, 2023). El uso de temefós, un insecticida organofosforado, en aguas probablemente contaminadas, ha contribuido a la contención de los vectores.

³ El tratamiento consiste en la cuidadosa y compleja extracción del parásito a través de la herida producida en la piel. Sin embargo, con

frecuencia se produce la rotura del nematodo, de apenas uno o dos milímetros de diámetro, impidiendo la extracción completa.

Equinococosis

La equinococosis es una zoonosis parasitaria producida por tenias del género *Echinococcus*. La infestación puede manifestarse en diversas formas clínicas dependiendo de la especie concreta causante. Las más relevantes desde el punto de vista médico son la equinococosis quística o hidatidosis, provocada por *E. granulosus* y la equinococosis alveolar, producida por *E. multilocularis*. La distribución de los parásitos de este género es muy amplia, encontrándose en todos los continentes a excepción de la Antártida. Entre las zonas consideradas de alta endemicidad se encuentra la región mediterránea, incluyendo el sur y este de España.

La transmisión se produce a través de los huevos del parásito excretados por hospedadores definitivos –que son animales carnívoros, como los perros–, presentes en alimentos o agua contaminados. La hidatidosis se manifiesta en forma de quistes que pueden ser asintomáticos durante años, hasta que el tamaño de estos genera afectación en distintas zonas. La localización más habitual es la hepática. En el caso de la equinococosis alveolar, se producen quistes también de crecimiento lento que pueden provocar la muerte debido a la destrucción del tejido orgánico donde se desarrollan –frecuentemente en el hígado–.

La desparasitación de los perros u otros carnívoros domésticos con praziquantel es una de las principales medidas de prevención. El tratamiento es complejo y normalmente requiere de cirugía para extirpar la hidátide, con riesgo de rotura y diseminación de los parásitos, o la extirpación de las zonas afectadas en el caso de la forma alveolar, seguida de farmacoterapia con albendazol.

Trematodiasis alimentarias

Se trata de un grupo de enfermedades causadas por gusanos trematodos (también denominados *duelas*). Los agentes causales son las *duelas hepáticas* (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felinus*) y las *duelas Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica* y *Paragonimus spp.*, transmitidos tras la ingestión de alimentos crudos o poco cocinados

infectados por larvas. La distribución es prácticamente mundial, estando presentes en todos los continentes excepto en la Antártida.

El cuadro clínico es variable dependiendo de los aspectos patogénicos específicos de cada parásito. No obstante, todos ellos pueden generar un cuadro de malestar general y fiebre. Las clonorquiasis, opistorquiasis y fascioliasis afectan fundamentalmente al hígado, mientras que la paragonimiasis provocan principalmente daño pulmonar. En el tratamiento se utilizan los antihelmínticos praziquantel y triclabendazol. La donación de estos fármacos a países de escasos recursos ha sido una de las principales medidas de contención desarrolladas por la OMS en los últimos años.

Tripanosomiasis africana humana

El agente causal es *Trypanosoma brucei*, un complejo con varias subespecies, de entre las cuales *T. brucei gambiense* es la predominante, siendo responsable de más del 90% de los casos de la enfermedad, conocida comúnmente como *enfermedad del sueño*. Este tripanosoma es endémico en el África subsahariana, donde está presente el vector de transmisión. El contagio se produce a través de la picadura de moscas tsé-tsé (del género *Glossina*), aunque son posibles otras vías minoritarias, principalmente la vía congénita. Los tripanosomas se reproducen inicialmente en tejido subcutáneo, en sangre y en la linfa y posteriormente afectan al tejido neurológico (fase meningoencefálica), responsable de los síntomas característicos, entre los que destaca la somnolencia, junto con confusión y cambios de comportamiento.

En ausencia de tratamiento, la enfermedad resulta mortal en la mayoría de los casos. El tratamiento en las fases iniciales es pentamidina, mientras que en la fase meningoencefálica se usan eflornitina y nifurtimox. Sin embargo, cabe destacar una notable reducción de los casos, de más del 35% desde 2015. En 2021 se notificaron unos 800, frente a los más de 10 000 que se notificaban antes de 2009 (OMS, 2023). En este control ha sido fundamental la implementación de medidas de prevención del contagio, tales como el uso de mosquiteros impregnados de insecticidas y la suelta de

insectos estériles. Pero se debe mantener el esfuerzo dado el elevado número de población susceptible en el área geográfica donde están presentes los glosínidos transmisores.

Filariasis linfática

Esta enfermedad, también conocida como *elefantiasis*, es provocada por la infestación con las especies de nematodos *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* o *Brugia timori* tras la picadura de mosquitos de los géneros *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* o *Mansonia*. La distribución de los casos se encuentra fundamentalmente confinada a las zonas tropicales del continente africano, a la India y al sudeste asiático.

Aunque las infecciones pueden ser asintomáticas, el daño a los vasos linfáticos de forma crónica conduce a linfedema con engrosamiento de la piel y los tejidos de las extremidades, produciendo una **grave deformación corporal** que resulta incapacitante y estigmatizante. Se estima que hay afectadas más de 50 millones de personas

El uso masivo de tratamiento profiláctico ha permitido reducir la carga de la enfermedad y eliminarla como problema de salud pública en algunos países, como Egipto o Tailandia. Las pautas profilácticas recomendadas por la OMS incluyen el uso de albendazol dos veces al año en áreas coendémicas con loasis, el uso conjunto de albendazol e ivermectina en áreas coendémicas con oncocercosis, albendazol y dietilcarbamazina en áreas sin oncocercosis y la combinación de estos tres fármacos en áreas con otras enfermedades tropicales presentes.

Oncocercosis

El agente causal de la oncocercosis o *ceguera de los ríos* es *Onchocerca volvulus*, un nematodo transmitido por la mordedura de moscas del género *Simulium* (simúlidos). El área tropical del continente africano es la zona más afectada.

La patogenia del parásito está relacionada en buena medida con la respuesta inmunitaria del hospedador. Los gusanos adultos residen en nódulos en el tejido subcutáneo, formados

por esta respuesta inmunitaria. Los gusanos adultos producen formas larvianas (microfilarias) que se desplazan a través de la piel y los ojos y acaban muriendo, desencadenando una importante respuesta inflamatoria y síntomas cutáneos como picor y *rash*. Las lesiones oculares (queratitis punteada y queratitis esclerosante) y la ceguera parecen estar relacionadas también con la respuesta inmunitaria.

La quimioprofilaxis con ivermectina al menos una vez al año en zonas endémicas ha contribuido al control de la enfermedad. Frente a los 46 millones de personas que recibían tratamiento en 2005, en 2019 fueron más de 150 millones. Sin embargo, aunque la quimioprofilaxis permite interrumpir la transmisión, los efectos a nivel de salud pública pueden tardar 15 o más años en hacerse palpables (OMS, 2021b). Además, el tratamiento con ivermectina debe ser ajustado en zonas de coendemia con *Loa loa*, debido a que el fármaco se asocia a importantes efectos adversos en pacientes infestados por este parásito.

Sarna

La sarna o escabiosis es una infestación de la piel por el ácaro *Sarcoptes scabiei*. Se trata de una de las infestaciones de la piel más frecuentes, estando presente en todos los países y afectando a personas de cualquier estrato socioeconómico. De hecho, se estima que más de 200 millones de personas se encuentran afectadas, especialmente en América Latina y en algunas zonas del Pacífico.

El ácaro se transmite con gran facilidad por contacto directo, principalmente a través de las manos. Las hembras penetran en la epidermis, donde depositan huevos y excavan túneles que son visibles y característicos desde el punto de vista clínico. La infestación produce un **intenso picor** que puede extenderse por todo el cuerpo –por lo general, de cuello hacia abajo en adultos y en cualquier parte del cuerpo en niños– y empeora por la noche. El rascado puede conducir a complicaciones, siendo frecuentes las infecciones secundarias que pueden llegar a ser graves en ancianos y en pacientes inmunocomprometidos (Lin *et al.*, 2009).

El tratamiento de la sarna implica la administración de escabicidas, principalmente por vía tópica. El más usado en España es la permetrina al 5%, que debe cubrir todo el cuerpo y permanecer en contacto durante varias horas, repitiendo a las dos semanas para eliminar a los parásitos restantes, pues el fármaco no actúa sobre los huevos. La ivermectina por vía oral es efectiva y en ocasiones se utiliza en combinación con un escabicida tópico. La reinfección es frecuente si no se realiza un adecuado tratamiento de todas las personas convivientes.

Ascaris lumbricoides

Es un parásito de distribución mundial, llegando a prevalencias del 80% en lugares endémicos y afectando fundamentalmente a niños. La infección se produce por ingestión de huevos que contienen larvas infectivas. Una vez en el intestino delgado, se produce la liberación de la larva que atraviesa el epitelio intestinal y migra hasta los pulmones. Tras la migración pulmonar, la larva será de nuevo ingerida (deglutida con el esputo) transformándose en adulto en el intestino delgado. La migración de las larvas al pulmón da lugar a neumonitis, tos espasmódica, fiebre, eosinofilia e infiltrados pulmonares (síndrome de Löeffler).

En adultos las infecciones suelen ser asintomáticas, mientras que en niños son sintomáticas debido a la exposición constante y a la mayor carga parasitaria. La clínica incluye dolor abdominal, náuseas y vómitos que, si se cronicizan, dan lugar a cuadros malabsortivos que repercuten en su desarrollo. Las infecciones graves provocan cuadros de obstrucción intestinal, perforación y vólvulo intestinal, pudiendo causar la muerte. Las migraciones aberrantes de los gusanos adultos pueden producir diverticulitis, abscesos hepáticos, pancreatitis, colangitis y apendicitis.

Trichuris trichiura

La tricuriasis es la segunda geohelmintiasis en frecuencia, con una prevalencia estimada de 800 millones de afectados. La infección mixta por *Ascaris* y *Trichuris* es común en niños de países tropicales y subtropicales. Al igual que en la ascaridiasis, la infección se produce por

HelminCIAS transmitidas por el suelo

También se denominan *geohelmintiasis*. Se trata de un amplio grupo de parasitosis que tienen en común el hecho de que los nematodos transmisores requieren un paso previo de maduración en tierra para su transmisión, incluyendo a los **parásitos intestinales** *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*, a los **anquilostomas** o **uncinarias** *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* y a *Strongyloides stercoralis*, cuya principal vía de transmisión es la tierra, aunque no requiere de maduración previa en el suelo.

la ingestión de huevos. El adulto vive en el intestino grueso y carece de fase de migración larvaria. La clínica depende de la carga parasitaria, siendo asintomáticas las infecciones leves. Cuando son sintomáticas producen dolor abdominal, náuseas, vómitos, disentería (por el daño epitelial producido por el anclaje de los adultos a la pared) y prolapso rectal. Las infecciones crónicas van acompañadas de pérdida de peso y anemia.

Necator americanus y *Ancylostoma duodenale*

La infección ocurre por la penetración directa de larvas infectivas al entrar en contacto con tierra contaminada (habitualmente por los pies). En el caso de *Ancylostoma duodenale*, la infección puede ocurrir también por ingestión de las larvas. Debido a sus características patogénicas, se las denomina habitualmente como *larva migrans cutánea*.

Ancylostoma duodenale está presente en África, China, el continente americano y Europa; su prevalencia es mayor en trabajadores de la minería. *Necator americanus* es endémico en México, Brasil, sur de EEUU, India, China y las islas del Pacífico. Durante la migración, las larvas producen daños pulmonares (inflamación, hemorragia, síndrome de Löeffler, neumonía) y cutáneos (pápula de entrada, dermatitis, prurito e infecciones bacterianas secundarias). Los adultos de estas dos especies se encuentran en el intestino delgado, anclados en la pared intestinal, produciendo inflamación e irritación de la mucosa. Se alimentan de sangre, y tras alimentarse y desprenderse dejan lesiones sangrantes, siendo habitual la presencia de heces hemáticas. Por la pérdida de sangre y el daño epitelial, los

pacientes presentarán característicamente anemia (que puede ser grave) y también déficits nutricionales por la malabsorción.

Strongyloides stercoralis

De gran importancia para la salud pública, la strongiloidosis es una parasitosis cosmopolita prevalente en zonas tropicales, subtropicales y cálidas. Se estima que actualmente hay entre 30 y 100 millones de personas infectadas, especialmente en Brasil, Colombia y el sudeste asiático. La infección se produce por penetración activa de las larvas infectivas que se encuentran en suelos contaminados. Es común la autoinfección endógena y exógena y también la transmisión entre individuos por contacto directo, especialmente en situaciones de hacinamiento.

En la **fase aguda** podemos encontrar *rash* y prurito en la zona de entrada, eosinofilia, afectación pulmonar, dolor abdominal y diarrea. En la **fase crónica**, la mayoría de los pacientes son asintomáticos, presentando únicamente eosinofilia. En algunos casos, observamos también urticaria, *larva currens* (por migración cutánea de la larva), diarrea y obstrucción intestinal. El cuadro más grave es la **hiperinfección** por *Strongyloides*, que se observa en situaciones de inmunodepresión, con diseminación sistémica y afectación multiorgánica (incluido el SNC) con una mortalidad del 90% en ausencia de tratamiento.

Teniasis/cisticercosis

La infección por *Taenia solium* da lugar a dos cuadros clínicos bien diferenciados: la **teniasis intestinal**, por ingestión de carne de cerdo contaminada con cisticercos que darán lugar a

adultos que residen en el intestino delgado, y la **cisticercosis**, que se produce por la ingestión de huevos presentes en agua o alimentos contaminados. La mayor parte de las infecciones son asintomáticas, pero pueden producir una clínica digestiva inespecífica (dolor abdominal debido a la irritación en la zona de unión) y en infecciones graves pueden producir obstrucción mecánica. La teniasis intestinal es cosmopolita, mientras que la cisticercosis se asocia a malas condiciones higiénico-sanitarias y es endémica en México, América Central, América del Sur, África, el sudeste asiático y la India. Por su parte, *Taenia saginata* es más frecuente en el África subsahariana y Oriente Medio y produce teniasis intestinal, pero no cisticercosis.

T. solium puede llegar a vivir 25 años y alcanzar los 8 m de longitud. La clínica de las teniasis intestinales es similar: la infección se produce por ingerir carne de vaca (*T. solium*) o de cerdo (*T. saginata*) poco cocinada infectada con formas inmaduras (oncosferas) enquistadas o cisticercos. Los cisticercos dan lugar a la forma adulta, que reside en el intestino delgado.

Tras la ingestión de los huevos, la forma inmadura de *T. solium* se liberará en el intestino, atravesará el epitelio intestinal y migrará a diferentes tejidos, especialmente al SNC, los ojos y el tejido subcutáneo, transformándose en cisticerco, dando lugar al cuadro clínico conocido como cisticercosis (Figura 4). La clínica dependerá de la localización y cantidad de los cisticercos. La forma más grave es la neurocisticercosis, que puede llegar a causar la muerte (convulsiones, hidrocefalia, meningitis...). Los síntomas se relacionan con la ocupación de espacio, produciendo un aumento de la presión intracraneal.

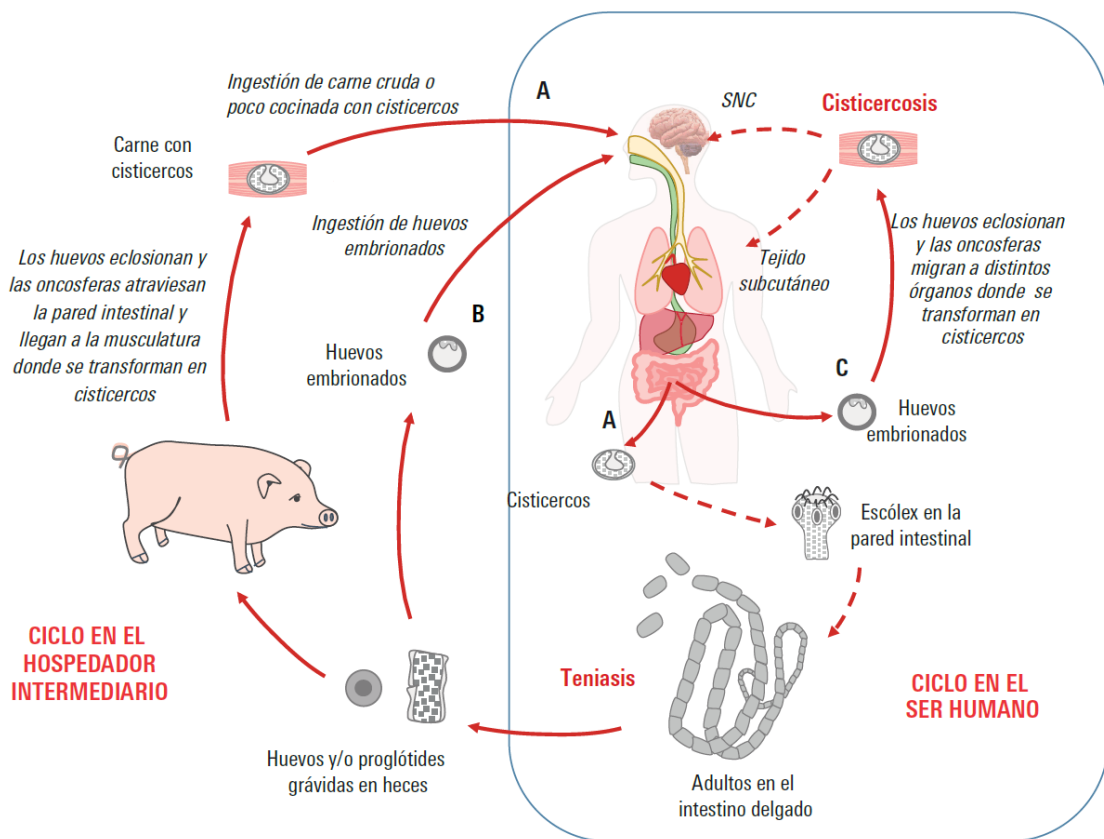


Figura 4. Ciclo biológico de *Taenia solium*. Tomada de (Caballero *et al.*, 2016).

ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS BACTERIANAS

Lepra

La lepra es una enfermedad infecciosa provocada por *Mycobacterium leprae*, un bacilo no esporulado que, como otras micobacterias, presenta una pared celular característica rica en ácidos micólicos, que le confieren una importante resistencia a desinfectantes y a las tinciones habituales, motivo por el que las micobacterias se denominan también como bacilos ácido-alcohol resistentes.

Aunque la incidencia de lepra se ha reducido muy notablemente en las últimas décadas, se siguen notificando casos en países de todos los continentes. La mayor parte de ellos, unos 200

000 en 2019, corresponden a la India, Brasil e Indonesia.

Las manifestaciones clínicas de la lepra vienen determinadas en buena medida por la respuesta inmunitaria del hospedador, pudiendo presentarse como lepra lepromatosa o como lepra tuberculoide –o en alguna forma intermedia entre estas condiciones– (Tabla 2).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas e inmunológicas de la lepra. Adaptada de (Murray *et al.*, 2006).

Características	Lepra tuberculoide	Lepra lepromatosa
Lesiones cutáneas	Escasas placas eritematosas o hipopigmentadas con centros planos y bordes elevados y bien definidos; afectación de los nervios periféricos con pérdida completa de la sensibilidad; aumento de tamaño visible de los nervios.	Muchas máculas, pápulas y nódulos eritematosos; gran destrucción de los tejidos (p. ej., cartílago nasal, huesos, orejas); afectación nerviosa difusa con pérdida sensitiva parcheada; los nervios no presentan hipertrofia.
Anatomía patológica	Infiltración de linfocitos alrededor de un centro de células epiteliales; presencia de células de Langhans; se ven pocos o ningún bacilo acidorresistente.	Predominio de macrófagos «espumosos», pocos linfocitos; no hay células de Langhans; numerosos bacilos acidorresistentes en las lesiones cutáneas y de los órganos internos.
Infectividad	Baja.	Alta.
Respuesta inmune: - Hipersensibilidad retardada - Valor de inmunoglobulinas	- Reactividad a la lepromina. - Normal.	- Ausencia de reactividad con la lepromina. - Hipergammaglobulinemia.
Eritema nodoso	Ausente.	Generalmente presente.

La transmisión se produce mediante el contacto con una persona infectada, bien a través de la inhalación de aerosoles infecciosos o por contacto cutáneo con secreciones respiratorias y exudados de las heridas. Sin embargo, el contacto debe ser estrecho y prolongado, de modo que el contacto puntual –como al dar la mano o abrazar a una persona afectada– no es causa de contagio.

El tratamiento frena la transmisión y permite curar la enfermedad. La farmacoterapia consiste en un régimen que contiene dapsona, rifampicina y clofazimina, que se mantiene durante al menos 6 o 12 meses.

La lepra se ha asociado históricamente a una importante estigmatización. Sin embargo, los esfuerzos de contención llevados a cabo tanto a nivel nacional como internacional han conseguido reducir la prevalencia en más de un 95% desde la década de los 80 del siglo XX. Entre las últimas iniciativas internacionales puestas en marcha destaca la *Estrategia Mundial Contra la Lepra 2021-2030*, centrada en la inversión en recursos para la prevención, vigilancia, acceso al tratamiento y lucha contra la estigmatización (OMS, 2020).

Úlcera de Buruli

Causada por la infección por *Mycobacterium ulcerans*, una micobacteria de la misma familia que los agentes causales de la tuberculosis y la lepra. Se desconoce el modo de transmisión, por lo que tampoco está claro qué medidas se deben tomar para la prevención. No obstante, la infección se produce en zonas con aguas estancadas o en escaso movimiento, como lagos o riberas, por lo que se hipotetiza que la transmisión puede producirse a través de vectores acuáticos –por ejemplo, insectos–. Se notifican unos 2000-2500 casos anuales.

Endémica en 33 países de África, América Latina y el Pacífico. Los casos se concentran en el **África occidental** y, en menor medida, en Australia.

La manifestación típica es en forma de úlceras que afectan especialmente a la piel y huesos de las extremidades y más raramente a otras zonas del cuerpo, como el tórax o el cuello, provocando deformaciones y un importante

grado de discapacidad en los casos graves. La enfermedad se clasifica en tres estadios según su gravedad: la enfermedad en estadio I se caracteriza por una única lesión pequeña, de menos de 5 cm de diámetro; en estadio II, se presentan lesiones ulcerativas y no ulcerativas de entre 5 y 15 cm de diámetro; las lesiones en estadio III presentan un diámetro superior a 15 cm y generalmente se asocian a afectación ósea.

El tratamiento recomendado consiste en la administración de rifampicina y claritromicina o moxifloxacino durante 8 semanas. La OMS garantiza el acceso a estos medicamentos sin coste en los países endémicos. Además, en los últimos años se han reforzado las labores de vigilancia en estos países.

Tracoma

El tracoma es la **principal causa de ceguera evitable**. La enfermedad es provocada por la infección por *Chlamydia trachomatis* y constituye un problema de salud pública en 44 países, en zonas tropicales o subtropicales del planeta.

La transmisión se produce por contacto manos-ojos, a través de secreciones oculares o nasales de personas infectadas, por fómites o a través de moscas contaminadas. El principal grupo de riesgo son niños. En el tracoma se diferencian dos fases, la aguda (en niños) y crónica (en adultos). La aguda oscila entre 5-12 días, dándose una conjuntivitis que resuelve de forma espontánea. En algunos casos se da una respuesta más grave, con un edema palpebral. Si no se trata, puede aparecer la fase crónica, con cicatrices en la conjuntiva, deformación del párpado (triquiasis) y roce de las pestañas con el globo ocular, que causa daño en la córnea y lleva a ceguera.

Gracias a los esfuerzos de contención llevados a cabo, la población expuesta ha descendido en más de un 90% desde 2002, hasta aproximadamente 125 millones de personas. Estos esfuerzos se han basado en la denominada

*estrategia SAFE*⁴ y han consistido en la administración de quimioprofilaxis, basada en azitromicina y tetraciclina en pomada oftálmica, mejoras en suministro de agua y de servicios de saneamiento y en un mayor acceso a la cirugía y al seguimiento postoperatorio (OMS, 2021b).

Pian

El pian es una **treponematosis** (infección bacteriana producida por *Treponema pallidum* subsp. *pertenue*) característica de las regiones tropicales del planeta, especialmente presente en el África central y occidental y en el sudeste asiático. Afecta sobre todo a niños menores de 15 años. La infección produce en primer lugar una herida en la piel de las extremidades inferiores, con una lesión papilomatosa que puede cursar con artralgias. En ausencia de tratamiento, la infección progresa durante meses o años generando una úlcera y afectación a nivel óseo en los huesos largos y en los huesos de los dedos de las manos, ocasionando deformación.

Como quimioprofilaxis puede emplearse azitromicina por vía oral en dosis única, fármaco que también se utiliza como tratamiento de primera línea. Como alternativa de tratamiento, puede emplearse penicilina G benzatina por vía intramuscular en dosis única. Se considera una **enfermedad erradicable** mediante el uso masivo de tratamiento quimioprofiláctico, teniendo en cuenta que no se conocen grandes reservorios y la efectividad y seguridad del tratamiento en la reducción de la transmisión (Mitjà *et al.*, 2015).

Noma

La noma o *cancrem oris* ha sido considerada como ETD por la OMS en diciembre de 2023⁵. Se trata de una enfermedad de rápido

progreso que afecta fundamentalmente a niños menores de 6 años y a pacientes inmunocomprometidos en el África subsahariana⁶.

La etiología y los aspectos fisiopatológicos de esta enfermedad todavía no son bien comprendidos, aunque se sospecha que la causa es una infección bacteriana. La enfermedad cursa con la formación de lesiones gangrenosas en la cara y la boca que generan una importante deformación y discapacidad, con dificultad para comer y hablar. La enfermedad evoluciona rápidamente y, sin tratamiento, es mortal en hasta un 90% de los casos (Maguire *et al.*, 2023).

La OMS ha establecido una clasificación de la noma en cinco estadios o fases clínicas:

- Fase 0: gingivitis (inflamación de las encías). Se considera un signo de alarma, pero no es una fase de la enfermedad como tal.
- Fase 1: gingivitis necrosante aguda.
- Fase 2: edema.
- Fase 3: gangrena.
- Fase 4: cicatrización.
- Fase 5: secuelas tales como trismo⁷, pérdida dental y cicatrices.

El tratamiento es eficaz en las primeras etapas de la enfermedad, por lo que el diagnóstico precoz es clave aunque infrecuente en la práctica debido a factores como la falta de conocimiento de la enfermedad y al estigma social asociado a ella. Éste consiste en el empleo de antibióticos, enjuagues bucales con antiséptico, nutrición adecuada (la enfermedad se asocia casi siempre con desnutrición grave) y tratamiento de las heridas.

⁴ Las siglas vienen del inglés *surgery, antibiotics, facial cleanliness, environmental improvement*. Es decir, cirugía para tratar la ceguera, uso de antibióticos para combatir la infección, limpieza facial y mejoras ambientales.

⁵ El comunicado de prensa está disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/15-12-2023-who-officially-recognizes-noma-as-a-neglected-tropical-disease>.

⁶ Aunque en menor medida, se han reportado también casos en América Latina y Asia.

⁷ Contracción involuntaria de los músculos de la mandíbula.

ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS VÍRICAS

Rabia

La enfermedad es producida por el **virus de la rabia**, un rhabdovirus transmitido principalmente por la mordedura de animales infectados (perros, en la gran mayoría de los casos), aunque más raramente también se puede adquirir la infección por inhalación –por ejemplo, en cuevas donde hay murciélagos– y por tejidos trasplantados. Los programas de **vacunación** han eliminado en la práctica la rabia en muchos países desarrollados, por lo que la mayor parte de los casos se produce en África y Asia.

En el cuadro clínico se puede distinguir una primera **fase de incubación**, asintomática o con dolor en la zona de la mordedura. Posteriormente se presenta la **fase prodrómica**, que dura entre 2-10 días, con fiebre, náuseas y síntomas inespecíficos. Finalmente, se produce la **fase neurológica**, que puede presentarse como **rabia furiosa**, con un cuadro de hiperactividad, con hidrofobia (el paciente no quiere beber por el dolor que produce) y se suele dar muerte por parada cardiorrespiratoria; también se puede dar, con menor frecuencia, como **rabia paralítica**, que produce una parálisis progresiva de la musculatura, hasta el coma y la muerte.

La enfermedad es mortal sin tratamiento. Ante cualquier sospecha, se recomienda administrar **profilaxis post-exposición**: tratamiento local de la herida (lavado de la herida para eliminar el virus, durante 15 minutos), aplicación de la vacuna y administración de inmunoglobulina antirrábica.

Dengue y chikunguña

El **virus del dengue**⁸ se clasifica dentro de la familia *Flaviviridae*, en el género *Flavivirus*. La transmisión a humanos se produce a través de

la picadura de distintas especies de mosquitos del género *Aedes* (*A. albopictus* y *A. aegypti*)⁹, cuya distribución se ha ido expandiendo desde zonas subtropicales y tropicales hacia regiones de clima moderado en todo el mundo.

Tras la entrada del virus al torrente sanguíneo como consecuencia de la picadura del mosquito se produce su introducción en las células, un proceso mediado por la **glicoproteína de la envoltura** (E) viral. La infección de las células desencadena una respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa: por un lado, se activa la producción de interferones antivirales (como el IFN- α); sin embargo, el virus del dengue tiene la capacidad de inhibir la producción de interferones y su actividad antiviral (Jones *et al.*, 2005). Además, la producción de anticuerpos frente a antígenos virales (como la proteína E o la proteína precursora de la membrana), media la lisis y la citotoxicidad celular y bloquea la capacidad del virus para penetrar en las células. Estos anticuerpos producen una inmunidad de larga duración frente a la infección posterior por un virus del mismo serotipo, pero no confieren protección frente al resto.

Aunque los niños de corta edad, especialmente los menores de un año, son el principal grupo de riesgo de dengue grave, en la población infantil la enfermedad es con frecuencia asintomática o se manifiesta con escasos síntomas. En cambio, en los adultos es más frecuente que se presente de forma sintomática. Los síntomas suelen ocurrir tras entre 4 y 7 días desde la picadura del mosquito y comienzan con una **fase febril**, caracterizada por fiebre alta (superior a 38,5°C), con dolor de cabeza, vómitos y mialgias. En esta fase se pueden presentar hemorragias (en la mucosa gastrointestinal, por ejemplo) o signos de fragilidad capilar, como petequias. La fase febril puede progresar a una **fase crítica** de entre uno y dos días de

⁸ Aunque es habitual referirse al *virus del dengue* de forma singular, se distinguen al menos cuatro serotipos distintos de este tipo de virus, denominados por lo general como DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Todos ellos son patogénicos y pueden ocasionar desde una infección asintomática hasta enfermedad grave.

⁹ Aunque este es el modo de transmisión mayoritario, se ha descrito la posibilidad de transmisión materno-fetal, que puede tener como consecuencia el parto prematuro o un bajo peso al nacer. Otras vías aún menos frecuentes incluyen la transmisión a través de derivados de la sangre, de donaciones de órganos o de transfusiones.

duración, especialmente en niños menores de un año o en pacientes inmunocomprometidos. Durante esta fase también pueden ocurrir manifestaciones hemorrágicas y un síndrome de extravasación vascular que puede conducir a sangrados, shock y fallo orgánico. Finalmente, se puede distinguir una **fase de recuperación** que dura entre dos y cuatro días en la que se resuelven la extravasación y las hemorragias, aunque otros síntomas, como la fatiga extrema, pueden mantenerse durante varias semanas.

Se asume que buena parte de los síntomas del dengue y, especialmente, del dengue grave, están relacionados con la respuesta que se desencadena en el huésped tras la infección. En este sentido, la gravedad de la enfermedad se ha vinculado con determinadas variantes genéticas –por ejemplo, las variantes alélicas HLA-A*A24 o HLA-A*B51¹⁰– y también con la activación del sistema inmunitario a través de la función de los linfocitos y de la producción de citocinas proinflamatorias y de anticuerpos. De hecho, la fiebre hemorrágica, una de las complicaciones más graves de la infección y que está relacionada con la permeabilidad capilar, se produce en buena parte de los casos con una viremia baja o incluso indetectable (Murugesan *et al.*, 2020).

La **prevención** de la infección comprende tanto las medidas orientadas a evitar el contacto con el mosquito como la vacunación. Entre las primeras, el uso de repelentes en zonas endémicas puede reducir el riesgo de picadura, mientras que también se han implementado medidas públicas de control del mosquito como el uso de insecticidas en espacios públicos, cuya eficacia se ve limitada porque en estas zonas es común que los mosquitos desarrollen su ciclo vital dentro de los hogares. Recientemente se ha autorizado en España la comercialización de una vacuna tetravalente de virus vivos atenuados (Qdenga®). A pesar de no tratarse de la primera vacuna tetravalente de virus vivos atenuados frente al dengue –pues Dengvaxia® fue autorizada por la Comisión Europea en 2018–, Qdenga® parece

superar las limitaciones de su predecesora, con una capacidad de prevención elevada frente a todos los serotipos del virus –aunque probablemente mayor frente a DENV-2– y un perfil de seguridad benigno, en el que no se ha podido identificar hasta ahora un mayor riesgo de dengue grave entre las personas vacunadas e inicialmente seronegativas, aunque esto deberá ser confirmado en análisis basados en datos del mundo real, con un número de vacunados muy superior al de los estudios clínicos.

A las personas que viajan a zonas endémicas se les recomienda el uso de repelentes y de prendas que cubran la mayor cantidad de superficie corporal posible mientras se encuentren al aire libre. En interiores, el uso de aire acondicionado y mantener ventanas y puertas exteriores cerradas pueden reducir el riesgo de contacto con los mosquitos. De hecho, el **control de los vectores** es considerado por la OMS como una de las intervenciones estratégicas básicas.

Al igual que el dengue, la **infección por el virus del Chikunguña** –un *Alphavirus*– es una enfermedad transmitida por mosquitos del género *Aedes* que provoca, entre otros síntomas, fiebre elevada y fuertes dolores articulares que pueden durar meses, aunque la mayoría de los casos son autolimitados. Se trata de una enfermedad emergente en muchos países, si bien en España no se ha documentado ningún caso autóctono¹¹ –aunque sí se han registrado casos en personas procedentes de otros países–.

En ausencia de tratamiento específico y de vacunas para la prevención, las medidas asistenciales se centran en el alivio de los síntomas, especialmente de las artralgias, que pueden ser crónicas. De cara a la **prevención**, medidas como la fumigación con insecticidas incluso en interiores y la reducción de los hábitat de los mosquitos –por ejemplo, cubriendo los depósitos de agua– pueden contribuir a evitar brotes, aunque las pruebas de la eficacia del control de los vectores son todavía limitadas.

¹⁰ Otras variantes alélicas, en cambio, parecen resultar protectoras frente a las formas graves de la enfermedad. Por ejemplo, la variante HLA-A*B52.

¹¹ La infección, en ocasiones denominada *fiebre por chikunguña*, es una enfermedad de declaración obligatoria en España.

ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS TRANSMITIDAS POR HONGOS

Micetoma, cromoblastomicosis y otras micosis profundas

Tanto los micetomas causados por hongos (eumicetomas) como las cromoblastomicosis

son infecciones fúngicas crónicas que afectan a la piel y al tejido subcutáneo. Sin embargo, estas infecciones presentan diferencias entre sí (Tabla 3).

Tabla 3. Diferencias entre el eumicetoma y las cromoblastomicosis.

	Eumicetoma	Cromoblastomicosis
Agente/s causal/es	<i>Madurella spp., Fusarium spp., Scedosporium spp.</i> , entre otros.	<i>Fonsecaea pedrosoi, Cladophialophora bantiana, Phialophora verrucosa</i> , entre otros.
Distribución geográfica	Cosmopolita, pero predominante en el denominado “cinturón del micetoma”, entre las latitudes 30°N y 15°S.	Cosmopolita, aunque predominante en regiones tropicales y subtropicales de África, Asia y América Latina.
Transmisión	Por penetración directa del agente a través de heridas en la piel. No se transmite de persona a persona.	Por penetración directa del agente a través de heridas en la piel. No se transmite de persona a persona.
Manifestaciones clínicas	Afecta especialmente a extremidades, espalda y glúteos. Se manifiesta con fístulas y un exudado con granos. La infección puede afectar a los huesos y llegar a ser mortal.	Lesiones cutáneas verrugosas, especialmente en las extremidades, que pueden llegar a limitar el movimiento. Mayor propensión a infecciones secundarias.
Tratamiento	Antimicóticos como itraconazol e intervención quirúrgica, que puede incluir resección local e incluso amputación.	Itraconazol o terbinafina por vía oral durante periodos prolongados, incluso de más de un año.

El control de estas micosis se considera complejo y su prevalencia real se desconoce. Dada

la vía de transmisión, el uso de calzado contribuiría a la prevención de los casos.

ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS CAUSADAS POR TOXINAS

Envenenamiento por mordeduras de serpiente

Las particularidades de esta ETD provocan que su abordaje se enfrente a distintos retos. En primer lugar, los aspectos toxicológicos del veneno son muy variables dependiendo del tipo de serpiente. Los venenos inoculados en la mordedura pueden tener efectos como una intensa coagulación o la prevención de la coagulación sanguínea, parálisis, destrucción local del tejido o fallo renal agudo, entre otros. No obstante, los aspectos anatomopatológicos de las mordeduras y la composición de los venenos se conocen bien.

Además, la producción de antídotos conlleva complejos procesos industriales de

fabricación y de control de la calidad que no están disponibles en todos los países, lo que limita su disponibilidad allí donde son esenciales. La OMS estima que cada año más de 5 millones de personas sufren mordeduras de serpiente, con 1,8-2,7 millones de casos de envenenamiento y más de 100 000 fallecimientos estimados, principalmente en África, América Latina y Asia.

Por tanto, ante la escasa disponibilidad de antídotos, las medidas de prevención cobran una especial importancia. Entre ellas, las mejoras a nivel domiciliario, como el sellado de huecos en techos y paredes y la disminución de comportamientos de riesgo –reduciendo así el riesgo de exposición– se consideran intervenciones estratégicas básicas por la OMS.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

El auge de los movimientos migratorios en la sociedad actual y la presencia de vectores endémicos de zonas tropicales como consecuencia del aumento de las temperaturas en España podrían motivar que los farmacéuticos comunitarios tengan que atender a un paciente con una ETD. Por ello, es importante que el farmacéutico se actualice en torno a la farmacología de estas enfermedades y respecto a los aspectos más relevantes de su patología, a fin de poder implementar una adecuada atención farmacéutica.

En contraste con lo que pueda ocurrir en otros países donde la infección representa una epidemia, en nuestro país es al menos igual de relevante la labor que pueda ejercer el **farmacéutico comunitario** respecto al potencial asistencial de la figura del farmacéutico hospitalario.

En ese sentido, cabe recordar que las farmacias comunitarias son los establecimientos sanitarios más accesibles y cercanos al ciudadano, por número, por distribución geográfica y por horarios de apertura: en España hay más de 22 000 oficinas de farmacia en las que trabajan más 50 000 farmacéuticos. Esto hace que el farmacéutico sea uno de los primeros profesionales sanitarios con los que interactúa un paciente con un problema de salud o una persona que busque un consejo sanitario. Ofrecen, pues, una oportunidad excelente para que desde la farmacia se proporcionen servicios que den respuesta a las necesidades de las personas en relación a los medicamentos y otros aspectos relacionados con la promoción de la salud.

Con la integración efectiva del farmacéutico comunitario en los equipos multidisciplinares de atención primaria (que asegure una comunicación fluida y bidireccional con el médico), se pueden identificar varias vías asistenciales enfocadas al abordaje de los pacientes con una ETD y, sobre todo, a la prevención del contagio de la enfermedad en personas que viajen a zonas de alto riesgo (turistas o inmigrantes que regresan a sus zonas de origen).

I. Contribución a la detección y diagnóstico precoz

Habida cuenta que un diagnóstico certero y temprano es fundamental en la mayoría de las ETD para instaurar un tratamiento rápido que evite complicaciones, el farmacéutico comunitario debe estar alerta para sospechar de un posible caso de enfermedad tropical, teniendo en cuenta que los síntomas pueden ser muy variables dependiendo del agente causal.

Atendiendo a su distribución, las ETD que con mayor probabilidad afectarán a la población española y, por tanto, aquellas que será más probable que atienda un farmacéutico comunitario en España, son la sarna y algunas geohelmintiasis –principalmente por *Ascaris lumbricoides* o *Trichuris trichiura*–.

Algunos síntomas de la **sarna** son característicos pero pueden pasar desapercibidos ante la falta de sospecha en la población general, debido a que, erróneamente, se suele pensar que la infestación por *Sarcoptes scabiei* se limita a personas que viven en condiciones de pobreza y hacinamiento. Entre los síntomas de sospecha se encuentran un intenso picor en todo el cuerpo –de cuello hacia abajo en adultos y en todo el cuerpo, incluida la cabeza, en niños– que empeora por la noche. Además, en la piel suele ser visible el rastro que el parásito deja al “excavar túneles” durante su desplazamiento.

Aunque muy molesta, la infestación por sarna o escabiosis se resuelve con tratamiento adecuado. Este consiste habitualmente en la aplicación de pomada con permetrina al 5% en todo el cuerpo, que en ocasiones se combina con ivermectina por vía oral. Sin embargo, el mayor riesgo de la escabiosis es la aparición de infecciones secundarias, favorecidas por el rascado y el consecuente daño sobre la piel.

En el caso de las **helmintiasis**, las infestaciones pueden ser asintomáticas o producir síntomas gastrointestinales como dolor, diarrea, náuseas o vómitos, que pueden hacer complicado sospechar desde la farmacia de estas enfermedades. En el caso de la ascariasis, la neumonitis y la tos como consecuencia de la migración del nematodo pueden servir como síntomas de sospecha en algunos casos.

II. Educación sanitaria y prevención de la enfermedad

El farmacéutico comunitario, por su cercanía al usuario de la oficina de farmacia, se encuentra en una situación privilegiada para **identificar viajeros** que prevean realizar viajes internacionales, ya que es posible que acudan a retirar medicamentos para otras patologías, a aprovisionarse de medicamentos sin receta y/o repelentes para el viaje o simplemente a solicitar consejo sanitario.

Ante esa situación, la actuación debe orientarse a una **recomendación firme de acudir a los centros especializados en Sanidad Exterior**, como los Centros de Vacunación Internacional, donde el especialista pueda realizar una mejor evaluación del riesgo en función del país y la zona de destino y aportar el asesoramiento específico sobre las medidas preventivas a llevar a cabo. Esto es especialmente aplicable a los *“viajeros con mochila o mochileros”* que visiten lugares remotos y zonas donde no se dispone de equipos apropiados de diagnóstico ni de asistencia médica, o bien pasen noches en zonas rurales. En caso de imposibilidad de acudir a dichos centros, se debería remitir al futuro viajero a las recomendaciones de viaje específicas por países que publica el Ministerio de Asuntos Exteriores en su página web (<https://www.exteriores.gob.es/es/Servicio-sAlCiudadano/Paginas/Recomendaciones-de-viaje.aspx>).

III. Optimización de la terapéutica y la profilaxis farmacológica

Por último, el farmacéutico, en su condición de profesional sanitario experto en el medicamento, debe ser garante de maximizar el beneficio clínico de los fármacos administrados en el tratamiento y en la prevención de las ETD.

Desde la oficina de farmacia debe impulsarse la **promoción de la adherencia al tratamiento** prescrito así como la motivación del futuro viajero para asegurar una completa adherencia al régimen profiláctico pautado por el médico. Las estrategias personalizadas de promoción de la adherencia deben desarrollarse con el paciente o la familia (en caso de niños), subrayando su relevancia y fomentando la

confianza de los pacientes en la administración de los fármacos. Estas estrategias pueden incluir información verbal y escrita, y recursos interactivos. Se debe recordar que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida del paciente, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. Todo ello, además, puede suponer ingresos hospitalarios y otras intervenciones sanitarias, traducándose en ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

En línea con la promoción de la adherencia, ante una dispensación de inicio (o, más infrecuente, de continuación), será importante asegurarse que el paciente conoce la información básica sobre los medicamentos que va a recibir en relación a su objetivo y mecanismo de acción, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), la pauta posológica correcta y el momento óptimo de administración, pudiendo aconsejarse la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida. En caso de que se detecten deficiencias en ese conocimiento, el farmacéutico puede y debe aportar información al respecto.

En base a la información recogida en el presente informe, el farmacéutico puede y debe contribuir a través de la prestación de servicios asistenciales a maximizar los beneficios de la farmacoterapia en el paciente con enfermedades tropicales desatendidas, tanto de los fármacos específicos como de otros que pueda recibir para el tratamiento de otras patologías, pues hay que recordar que, en la mayoría de casos, el farmacéutico comunitario conoce toda la medicación que utiliza un paciente ambulatorio, así como el uso de medicamentos sin receta, complementos alimenticios, etc. A través de un adecuado seguimiento farmacoterapéutico, el farmacéutico está en disposición de identificar y resolver posibles problemas relacionados con los medicamentos, tales como interacciones farmacológicas, contraindicaciones, reacciones adversas, duplicidades, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- **Borlase A, Prada JM, Crellen T.** Modelling morbidity for neglected tropical diseases: the long and winding road from cumulative exposure to long-term pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023; 378(1887): 20220279. DOI: 10.1098/rstb.2022.0279.
- **Caballero Pérez JD, Merino Velasco I, González González A, Martín Sainz de la Maza O.** Parasitosis. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 523-73.
- **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Rapid risk assessment: Local transmission of *Schistosoma haematobium* in Corsica, France. First update – 23 July 2015. Stockholm: ECDC; 2015.
- **Hotez PJ, Pecoul B, Rijal S, Boehme C, Aksoy S, Mwelecele M et al.** Eliminating the Neglected Tropical Diseases: Translational Science and New Technologies. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2016; 10(3): e0003895. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003895>
- **Houweling TAJ, Karim-Kos HE, Kulik MC, Stolk WA, Haagsma JA, Edeltraud JL et al.** Socioeconomic Inequalities in Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2016; 10(5): e0004546. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004546>
- **King CH, Bertino AM.** Asymmetries of Poverty: Why Global Burden of Disease Valuations Underestimate the Burden of Neglected Tropical Diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2008; 2(3): e209. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000209>.
- **Lin S, Farber J, Lado L.** A case report of crusted scabies with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(9): 1713-4. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02412.x.
- **Maguire BJ, Shrestha P, Rashan S, Shrestha R, Harriss E, Varenne B et al.** Protocol for a systematic review of the evidence-based knowledge on the distribution, associated risk factors, the prevention and treatment modalities for noma. *Wellcome Open Res.* 2023; 8(125). DOI: 10.12688/wellcomeopenres.19033.1.
- **Manderson L, Aagaard-Hansen J, Allotey P, Gyapong M, Sommerfeld J.** Social Research on Neglected Diseases of Poverty: Continuing and Emerging Themes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(2): e332. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000332>.
- **Mitjà O, Houine W, Moses P, Kapa A, Paru R, Hays R et al.** Mass treatment with single-dose azithromycin for yaws. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19; 372(8):703-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1408586.
- **Murcia L, Carrilero B, Saura D, Iborra MA, Segovia M.** Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31(Suppl 1): 26-34.
- **Murray PR, Rosenthal KS, Pfaüer MA.** Microbiología médica. Versión en español de la 5ª edición de la obra en inglés *Medical Microbiology.* Elsevier: Madrid. 2006.
- **Murugesan A, Manoharan M.** Dengue virus. En: *Emerging and reemerging viral pathogens.* Academic Press. 2020; pp. 281-359. DOI: 10.1016/B978-0-12-819400-3.00016-8.
- **Nwaka S, Ramirez B, Brun R, Maes L, Douglas F, Ridley R.** Advancing Drug Innovation for Neglected Diseases—Criteria for Lead Progression. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2009; 3(8): e440. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000440>.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a global strategy on water, sanitation and hygiene to combat neglected tropical diseases, 2021-2030. Ginebra: World Health Organization. 2021a.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Global Plan to combat neglected tropical diseases 2008-2015. Ginebra: World Health Organization. 2007.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Global report on neglected tropical diseases 2023. Ginebra: World Health Organization. 2023.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Hacia cero lepra. Estrategia mundial contra la lepra (enfermedad de Hansen) 2021–2030. Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para el Sudeste Asiático. 2020.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Poner fin a la desatención para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible: hoja de ruta sobre enfermedades tropicales desatendidas 2021-2030. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2021b.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases. Ginebra: World Health Organization. 2010.
- **Robertson AS, Stefanakis R, Joseph D, Moree M.** The impact of the US priority review voucher on private-sector investment in global health research and development. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(8): e1750. doi: 10.1371/journal.pntd.0001750.
- **Wilson AL, Courtenay O, Kelly-Hope LA, Scott TW, Takken W, Steve JT et al.** The importance of vector control for the control and elimination of vector-borne diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2020; 14(1): e0007831. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007831>.