



Fórum Micológico

Anfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis visceral

Begoña Monge-Maillo, Rogelio López-Vélez*

Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España



ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 January 2021

Accepted 6 April 2021

Available online 12 June 2021

Palabras clave:

Anfotericina B

Leishmania

Leishmaniasis

Tratamiento

RESUMEN

Este trabajo hace una revisión de la evidencia y la seguridad recogidas, hasta la fecha, del uso de la anfotericina B liposomal (AmB-L) en el tratamiento de la leishmaniasis visceral (LV). En el subcontinente indio, una dosis única de 10 mg/kg de AmB-L ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la LV por *Leishmania donovani*. En cambio, en África Oriental son necesarias dosis más altas de AmB-L, hasta 30 mg/kg, para el tratamiento de la LV por la misma especie. Para el tratamiento de la LV por *Leishmania infantum* adquirida en América y en Europa la dosis habitual de AmB-L es de 20–21 mg/kg. En pacientes coinfectados con el VIH las dosis requeridas suelen ser mayores, de hasta 60 mg/kg, y si es administrada de forma profiláctica después del tratamiento de la LV se reducen las recidivas. La AmB-L presenta sinergia con otros antiparasitarios, como la observada en el subcontinente indio con paromomicina o con miltefosina en pacientes coinfectados con el VIH en África Oriental. Por su eficacia y su perfil de seguridad la AmB-L es la primera opción terapéutica de la LV.

© 2021 Asociación Española de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Liposomal amphotericin B to treat visceral leishmaniasis

ABSTRACT

A review on the current evidence of the efficacy and security of liposomal amphotericin B (L-AmB) for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) has been performed. In the Indian subcontinent, a single dose of 10 mg/kg has shown effectiveness in the treatment of VL due to *Leishmania donovani*. In contrast, higher doses of L-AmB (up to 30 mg/kg) are required in Africa to treat a VL of the same etiology. When treating VL by *Leishmania infantum* acquired in the Americas and Europe the usual dose of L-AmB is 20–21 mg/kg. In HIV co-infected patients the required doses are usually higher, up to 60 mg/kg, and if it is administered in a prophylactic schedule after the treatment of VL relapses are reduced. L-AmB has shown synergism with other antiparasitic drugs, especially with paromomycin in the Indian subcontinent and with miltefosin in patients coinfecting with HIV in East Africa. Due to its efficacy and safety profile, L-AmB is the first therapeutic option for VL.

© 2021 Asociación Española de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Amphotericin B

Leishmania

Leishmaniasis

Treatment

La leishmaniasis es una infección causada por un protozoo flagelado del género *Leishmania* y transmitida desde el reservorio (humano u otro mamífero) a través de la picadura de un flebotomino infectado. Esta infección se clasifica clínicamente en leishmaniasis visceral (LV), leishmaniasis cutánea (LC) y leishmaniasis mucocutánea (LMC). Más de 20 especies diferentes de *Leishmania* son patógenas para el hombre, siendo *Leishmania dono-*

vani y *Leishmania infantum* las causantes de la LV. En los pacientes con inmunodeficiencia es una importante infección oportunista, especialmente en los coinfectados con el VIH, en quienes adopta una clínica atípica y diseminada, con mala respuesta al tratamiento antiparasitario⁴¹.

Varios factores como una edad por debajo de los cinco años, la inmunodeficiencia (infección por VIH, trasplante), la coexistencia de otra enfermedad de base o intercurrente (tuberculosis), la malnutrición extrema, la anemia grave, la ictericia y la presencia de ascitis o edemas se han asociado con un mal pronóstico y un

* Autor para correspondencia.

E-mail address: rogelio.lopezvelez@salud.madrid.org (R. López-Vélez).

Tabla 1

Regímenes de tratamiento de la leishmaniasis visceral con anfotericina B liposomal.

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 3-5 mg/kg/día durante 3-5 días o una única dosis de 10 mg/kg
LV por <i>L. donovani</i> en África Oriental (Etiopía, Eritrea, Kenia, Somalia, Sudán y Uganda) y Yemen ⁴¹	AmB-L 3-5 mg/kg/día durante 6-10 días hasta una dosis total de 30 mg/kg
LV por <i>Leishmania infantum</i> en los países del Mediterráneo ^{9,41}	AmB-L 3 mg/kg/día en 7 días hasta una dosis total de 21 mg/kg
Regímenes de tratamiento con AmB-L recomendados por la OPS	
LV por <i>L. infantum</i> o <i>Leishmania chagasi</i> en América ²²	AmB-L 3-5 mg/kg/día en 3-6 días con una dosis total de 20 mg/kg

AmB-L: anfotericina B liposomal; LV: leishmaniasis visceral; OMS: Organización Mundial de la Salud; OPS: Organización Panamericana de la Salud.

aumento de la mortalidad. No tratada, tiene una mortalidad superior al 95%¹.

Esencialmente hay cinco tipos de fármacos con actividad antiparasitaria para en el tratamiento de la LV: antimoniales pentavalentes (antimoniato de meglumina y estibogluconato de sodio), anfotericina B (anfotericina B desoxicolato [AmB-D] y formulaciones lipídicas), paromomicina, pentamidina y miltefosina¹⁹. De todos ellos, la anfotericina B liposomal (AmB-L), por su mayor eficacia y su menor toxicidad, es el fármaco de primera elección en las principales guías de tratamiento de la LV (tabla 1)^{28,41}.

Este trabajo recoge una revisión del tratamiento de la LV con AmB-L, con la descripción de los estudios realizados y la evidencia científica sobre su eficacia y seguridad en los casos de administración en monoterapia, en terapia combinada y en pacientes coinfectados con el VIH en las distintas regiones del mundo donde la LV es endémica.

Tratamiento de la leishmaniasis visceral con AmB-L

AmB-L en monoterapia

En la India se han probado más de diez regímenes de tratamiento diferentes con AmB-L, todos con altas tasas de curación, para el tratamiento de la LV por *L. donovani*^{31,38}. En los tratamientos de cinco días, con dosis totales de 3,7, 7,5 y 15 mg/kg, se han observado tasas de curación del 89, del 93 y del 96%, respectivamente³⁰. En los tratamientos de cuatro días con dosis totales de 20 mg/kg la eficacia ha sido del 98,8%²⁶. Otro estudio no encontró diferencias significativas al administrar dosis de 2 mg/kg/día durante siete, cinco o tres días, siendo las tasas de curación del 100% con las tres pautas³⁷. También se han estudiado esquemas de tratamiento con una sola dosis. En un estudio que comparó la eficacia de una sola dosis de 5 mg/kg frente a otra de 1 mg/kg/día durante cinco días, las tasas de curación fueron del 90 y del 93%, respectivamente²⁹. Otro estudio comparó la AmB-L en una única dosis de 15 mg/kg con la AmB-D en dosis de 1 mg/kg/día durante 20 días, y las tasas de curación fueron del 100% en ambos casos³⁸. Más recientemente se ha constatado que una dosis única de 10 mg/kg de AmB-L puede ser igual de eficaz que las pautas convencionales de AmB-D, con tasas de respuesta del 95,7 y del 96,3%, respectivamente³³.

En África Oriental la experiencia con AmB-L es mucho menor. En Sudán la administración de una dosis total de 20 mg/kg se tradujo en tasas de curación del 88%, mientras que con una dosis total de 12 mg/kg la tasa de curación fue solo del 50%²⁵. Un estudio posterior desarrollado también en Sudán concluyó que se necesitaban dosis más altas de AmB-L (dosis totales 15-49 mg/kg) para curar la LV adquirida en ese país²¹. En otro ensayo clínico

aleatorizado realizado en Etiopía y Sudán se observó que una única dosis de 10 mg/kg de AmB-L curó solo el 58% de los casos, y que incluso pautas con varias dosis de 3 mg/kg/día hasta una dosis total de 21 mg/kg solo llevaron a la curación al 85% de los casos¹¹. Por tanto, la LV producida por *L. donovani* precisa dosis más altas en África Oriental que en el subcontinente indio.

En el sur de Europa, dosis de 3-5 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis total de 20 mg/kg administradas en diferentes regímenes han mostrado una eficacia de hasta el 99-100%⁴. En Italia, un estudio con dosis totales de 15, 18 y 24 mg/kg arrojó una tasa de curación del 91, del 98 y del 100%, respectivamente⁵. En otro estudio, llevado a cabo en Grecia, se administraron 20 mg/kg de AmB-L en regímenes cortos de dos o cinco días: la tasa de curación fue del 98% en el primer caso, frente al 90% alcanzado en la pauta de cinco días³⁶. A pesar de la falta de ensayos clínicos, existe cierta evidencia acumulada en el tratamiento de la LV con AmB-L en pacientes pediátricos basada en series de casos en Europa. Estas han mostrado tasas de curación de hasta el 97% con dosis totales de 18-24 mg/kg administradas en diferentes regímenes^{8,17}. Se ha observado que la AmB-L reduce la media de días de hospitalización cuando se compara con los antimoniales¹⁰ y que es eficaz en los casos en que los antimoniales fracasaban como primera opción terapéutica¹⁶. Por todo ello, y a pesar de que no existen datos de ensayos clínicos aleatorizados, la AmB-L es considerada el tratamiento de referencia para los casos de LV en los países del Mediterráneo, tanto en adultos como en niños^{12,24}.

En América Latina la evidencia con AmB-L es menor. En Brasil, una dosis total de 20 mg/kg ha demostrado ser eficaz³. En Colombia se publicaron dos casos en los que, tras el fracaso con antimoniales pentavalentes, los pacientes respondieron al tratamiento con AmB-L en dosis de 2 mg/kg/día durante 21 días en uno de los pacientes y de 0,6 mg/kg/día durante 15 días en el segundo paciente³⁹. En el tratamiento de la LV las guías de manejo de la leishmaniasis de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomiendan con una calidad muy baja de evidencia, pero con una recomendación fuerte, la administración de AmB-L en dosis de 3-5 mg/kg/día hasta una dosis total de 20 mg/kg²².

AmB-L en terapia combinada

La terapia combinada tiene como objetivo acortar la duración del tratamiento (que reduce así los efectos secundarios y mejora el cumplimiento del tratamiento), reducir los costes, evitar el desarrollo de resistencias y mejorar las tasas de curación, sobre todo en los casos complicados.

En la India se han publicado diversos estudios sobre terapias combinadas con AmB-L. Uno de ellos mostró un discreto incremento en la eficacia al combinar diferentes pautas de miltefosina después de una sola dosis de AmB-L de 5 mg/kg/día con respecto a la monoterapia con AmB-L con una única dosis de 5 mg/kg/día (96-98% frente al 91% de eficacia)³². En otro estudio en la India donde se comparaban diferentes terapias combinadas (dosis única de AmB-L más miltefosina durante siete días o paromomicina durante 10 días, o la combinación de miltefosina más paromomicina durante 10 días) las tasas de curación no fueron inferiores al tratamiento estándar con AmB-D durante 30 días. Sin embargo, los pacientes que recibieron el tratamiento combinado presentaron menos efectos adversos que los que recibieron el tratamiento estándar³⁴. Otro estudio mostró una tasa de curación por intención de tratar del 91,9% con una dosis única de AmB-L de 5 mg/kg más miltefosina a dosis de 2,5 mg/kg/día durante 14 días³⁵.

En África Oriental (Kenia y Sudán) se llevó a cabo un ensayo clínico fase II, abierto y aleatorizado, donde se comparaban tres regímenes de tratamiento: una dosis única de 10 mg/kg de AmB-L más 10 días de estibogluconato sódico (20 mg/kg/día), una dosis única de 10 mg/kg de AmB-L más 10 días de miltefosina

(2,5 mg/kg/día) y miltefosina sola (2,5 mg/kg/día) durante 28 días. Las tasas de curación a los 210 días tras el inicio del tratamiento fueron del 87, del 77 y del 72%, respectivamente, no mostrándose lo suficientemente eficaces ninguna de las terapias combinadas estudiadas en este ensayo como para ser evaluadas en un estudio fase III⁴⁰.

AmB-L en pacientes coinfectados con el VIH

La LV en pacientes coinfectados con el VIH se caracteriza por presentar manifestaciones clínicas atípicas, por una peor respuesta terapéutica con recidivas frecuentes, especialmente en los pacientes con recuentos de linfocitos CD₄₊ inferiores a 200 células/ μ l, y por una reducción de las posibilidades terapéuticas con cada recidiva²⁰.

Hay pocos ensayos clínicos sobre la eficacia de los tratamientos en pacientes coinfectados. La mayoría se han realizado en Europa en casos de LV causados por *L. infantum* y sigue habiendo muchas preguntas sin respuesta sobre el fármaco de elección, las dosis, la duración del tratamiento, la profilaxis o la eficacia de las terapias combinadas. Se han implementado regímenes de tratamiento con AmB-L con una dosis total acumulada de aproximadamente 40 mg/kg (rango 20–60 mg/kg), con tasas variables de eficacia.

Sin embargo, la evidencia se basa solo en dos estudios realizados en la India y en Etiopía con LV por *L. donovani*. El estudio de Etiopía se realizó en una cohorte de pacientes tanto infectados por el VIH como no infectados tratados con AmB-L (dosis total 30 mg/kg). La tasa de curación fue del 60% y las recidivas fueron tratadas con estibogluconato sódico (20 mg/kg/día durante 30 días), lo que incrementó la tasa de curación hasta el 83%. Sin embargo, el 16% de estos pacientes fallecieron a consecuencia de los efectos secundarios de los antimoniales, poniendo de manifiesto el incremento de la toxicidad de estos fármacos en los pacientes VIH²³. En la India, otro estudio retrospectivo en el que se administraba AmB-L en dosis totales de 20–25 mg/kg en pautas de 4 a 15 días reportó una tasa de curación final del 85% al cabo de 1–2 años postratamiento²⁷.

A pesar de la escasa evidencia al respecto, son muchos los expertos que defienden como mejor opción las terapias combinadas, especialmente en los casos con múltiples recidivas². Se han probado diferentes terapias combinadas^{13,15}. En Etiopía se llevó a cabo un ensayo clínico abierto aleatorizado donde se comparaba el uso de AmB-L (30 mg/kg dosis total) más miltefosina (100 mg/día durante 28 días) frente a la AmB-L en monoterapia (40 mg/kg dosis total) en pacientes con LV y coinfectados con el VIH. En el día 29 tras el inicio del tratamiento se analizaba la curación microbiológica (definida como la ausencia de *Leishmania* en aspirado de bazo o médula ósea). Los pacientes con una respuesta clínica favorable pero sin curación microbiológica recibieron un segundo ciclo de tratamiento igual al ya recibido (tratamiento extendido). En la evaluación de todos los pacientes al día 58 tras el inicio del tratamiento se observó una eficacia del 55% en los pacientes bajo monoterapia frente al 88% en aquellos con el tratamiento combinado. La estrategia de tratamiento combinado de AmB-L más miltefosina ha demostrado ser el régimen terapéutico más eficaz en pacientes con LV y VIH, y se ha convertido en una de las opciones de primera línea en pacientes coinfectados en África Oriental⁶.

Tras el tratamiento de un episodio de LV en pacientes infectados por el VIH, los expertos recomiendan instaurar una profilaxis secundaria con el fin de reducir las recidivas en los pacientes con un recuento de linfocitos CD₄₊ inferior a 200 células/ μ l. Al igual que sucede con el tratamiento, el grado de evidencia para recomendar el uso de la profilaxis secundaria es limitado. Hay dudas sobre el fármaco de elección, la dosis o incluso la duración del tratamiento, aunque la mayoría de los expertos recomiendan su administración

hasta que el recuento de los linfocitos CD₄₊ supere las 200 células/ μ l y el paciente esté clínicamente estable y sin signos de recidiva durante seis meses. En España se han llevado a cabo dos ensayos clínicos. En el primero se administró AmB complejo lipídico como tratamiento de mantenimiento en una dosis de 3 mg/kg/día cada tres semanas durante 12 meses, lo que llevó a una reducción de las recidivas: el 50% de los pacientes sin profilaxis secundaria recayeron en la enfermedad, en comparación con el 22% entre los que sí la recibieron¹⁴. En el segundo estudio se administró AmB-L a una dosis de 4 mg/kg/día durante cinco días y posteriormente una dosis semanal durante cinco semanas (10 dosis en total): el 80% de los pacientes se mantuvieron libres de la enfermedad a los 12 meses de seguimiento¹⁸. Otro ensayo prospectivo llevado a cabo en Etiopía estudió la eficacia de la profilaxis con paromomicina tras el tratamiento y la curación de un episodio de LV en pacientes coinfectados con el VIH y un recuento de linfocitos CD₄₊ inferior a 200 células/ μ l. Los resultados tras un seguimiento de 12 meses mostraron que en los pacientes con profilaxis la tasa de recidivas era la misma que la de los pacientes con CD₄₊ > 200 células/ μ l y sin profilaxis secundaria⁷.

Conclusiones

La leishmaniasis es una enfermedad desatendida que afecta mayoritariamente a poblaciones más empobrecidas. Este hecho limita la posibilidad de realizar ensayos clínicos y dar solidez a las recomendaciones. Además, la variabilidad de las manifestaciones clínicas y el hecho de que la respuesta terapéutica varíe según la especie de *Leishmania* o la zona geográfica de adquisición dificultan poder extrapolar resultados y aunar recomendaciones.

La mayor experiencia y el mayor número de ensayos clínicos con la AmB-L se han desarrollado en el subcontinente indio, donde los tratamientos con una única dosis han demostrado ser eficaces en la curación de la LV por *L. donovani*. Cabría pensar que, a tenor de los resultados obtenidos en Asia, estos podrían ser extrapolables para el tratamiento de la LV por *L. donovani* en África Oriental. Sin embargo, se ha constatado que, en esos casos, son necesarias dosis más altas de AmB-L. A pesar de la falta de ensayos clínicos, la AmB-L es considerada un fármaco en primera línea para el tratamiento de la LV por *L. infantum* adquirida en Europa y, en menor grado, para el tratamiento de la LV de la misma etiología adquirida en el continente americano.

La mejora terapéutica que supone la AmB-L es más notable en los pacientes coinfectados con el VIH, ya que en ellos la toxicidad de los antimoniales parece ser mayor que en los pacientes no infectados por este virus. Además, la AmB-L resulta eficaz como profilaxis secundaria al reducir las recidivas. Este fármaco es, además, importante en los tratamientos combinados por los buenos resultados obtenidos al asociarlo con paromomicina o miltefosina en el subcontinente indio. La terapia combinada AmB-L y miltefosina es una de las opciones terapéuticas que ha obtenido mejores resultados en pacientes coinfectados con el VIH en África del este. Por su eficacia y su perfil de seguridad, la AmB-L es la primera opción terapéutica de la LV.

Conflictos de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses.

Financiación

La publicación de este artículo ha sido financiada por Gilead Sciences SL. Gilead Sciences SL no ha intervenido o influenciado en el contenido del mismo.

Bibliografía

- Abongomera C, van Henten S, Vogt F, Buyze J, Verdonck K, van Griensven J. Prognostic factors for mortality among patients with visceral leishmaniasis in East Africa: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008319.
- Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, den Boer M, Canavate C, Dedet JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: The second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:334–59.
- Berman JD, Badaro R, Thakur CP, Wasunna KM, Behbehani K, Davidson R, et al. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *Bull World Health Organ*. 1998;76:25–32.
- Davidson RN, di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: A multi-centre trial. *Q J Med*. 1994;87:75–81.
- Davidson RN, di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Gaeta GB, Pempinello R, et al. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clin Infect Dis*. 1996;22:938–43.
- Diro E, Blesson S, Edwards T, Ritmeijer K, Fikre H, Admassu H, et al. A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:e0006988.
- Diro E, Edwards T, Ritmeijer K, Fikre H, Abongomera C, Kibret A, et al. Long term outcomes and prognostics of visceral leishmaniasis in HIV infected patients with use of pentamidine as secondary prophylaxis based on CD4 level: A prospective cohort study in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:e0007132.
- Figueras Nadal MC, Garcia de Miguel MJ, Asensi Botet F, Velasco Bernardo R, Canals Baeza A, Ausin Aoiz I. Short course treatment for visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in immunocompetent patients. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:535–40.
- Gradoni L, López-Vélez, Mokni M. World Health Organization. Manual on case management and surveillance of the leishmaniasis in the WHO European Region. Disponible en: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/341970/MANUAL-ON-CASE-MANAGEMENT.FINAL.with-cover-and-ISBN.pdf.
- Kafetzis DA, Velissariou IM, Stabouli S, Mavrikou M, Delis D, Liapi G. Treatment of paediatric visceral leishmaniasis: Amphotericin B or pentavalent antimony compounds? *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:26–30.
- Khalil EA, Weldegebreel T, Younis BM, Omollo R, Musa AM, Hailu W, et al. Safety and efficacy of single dose versus multiple doses of AmBisome for treatment of visceral leishmaniasis in eastern Africa: A randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2613.
- Krepis P, Argyri I, Krepis A, Symrou A, Spyridis N, Tsoia M. Short-course regimens of liposomal amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis in children: An 11-year retrospective study at a tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:849–54.
- Laguna F, Lopez-Velez R, Soriano V, Montilla P, Alvar J, Gonzalez-Lahoz JM. Assessment of allopurinol plus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV. *J Infect*. 1994;28:255–9.
- Lopez-Velez R, Videla S, Marquez M, Boix V, Jimenez-Mejias ME, Gorgolas M, et al., and the Spanish HIV-Leishmania Study Group. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:540–3.
- Mastroianni A. Liposomal amphotericin B and rHuGM-CSF for treatment of visceral leishmaniasis in AIDS. *Infez Med*. 2004;12:197–204.
- Minodier P, Garnier JM. Childhood visceral leishmaniasis in Provence. *Arch Pediatr*. 2000;7 Suppl 3:572s–7s.
- Minodier P, Robert S, Noel G, Blanc P, Retornaz K, Garnier JM. First-line liposomal amphotericin B for pediatric visceral leishmaniasis in southern France. *Arch Pediatr*. 2005;12:1102–8.
- Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:837–42.
- Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. *Drugs*. 2013;73:1863–88.
- Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Treatment options for visceral leishmaniasis and HIV coinfection. *AIDS Rev*. 2016;18:32–43.
- Mueller M, Ritmeijer K, Balasegaram M, Koumuki Y, Santana MR, Davidson R. Unresponsiveness to AmBisome in some Sudanese patients with kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:19–24.
- Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimiento para la vigilancia y control de la leishmaniasis en las Américas. Washington DC, 2019. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50524/9789275320631_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, et al. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. *Clin Infect Dis*. 2011;53:e152–8.
- Rosenthal E, Delaunay P, Jeandel PY, Haas H, Pomares-Estran C, Marty P. Liposomal amphotericin B as treatment for visceral leishmaniasis in Europe. *Med Mal Infect*. 2009;39:741–4.
- Seaman J, Boer C, Wilkinson R, de Jong J, de Wilde E, Sondorp E, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of complicated kala-azar under field conditions. *Clin Infect Dis*. 1995;21:188–93.
- Sinha PK, Roddy P, Palma PP, Kociejowski A, Lima MA, Rabi Das VN, et al. Effectiveness and safety of liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis under routine program conditions in Bihar India. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:357–64.
- Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, Kumar N, Verma N, Mahajan R, et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis*. 2011;53:e91–8.
- Stone NR, Bicanic T, Salim R, Hope W. Liposomal amphotericin B (AmBisome®): A review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions. *Drugs*. 2016;76:485–500.
- Sundar S, Agrawal G, Rai M, Makharia MK, Murray HW. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin B: Randomised trial. *BMJ*. 2001;323:419–22.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Mishra M, Singh VR, Buffels R. Low-dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis: A multicenter study. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66:143–6.
- Sundar S, Mehta H, Suresh AV, Singh SP, Rai M, Murray HW. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: Conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis*. 2004;38:377–83.
- Sundar S, Rai M, Chakravarty J, Agarwal D, Agrawal N, Vaillant M, et al. New treatment approach in Indian visceral leishmaniasis: Single-dose liposomal amphotericin B followed by short-course oral miltefosine. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1000–6.
- Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010;362:504–12.
- Sundar S, Sinha PK, Rai M, Verma DK, Nawin K, Alam S, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: An open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:477–86.
- Sundar S, Sinha PK, Verma DK, Kumar N, Alam S, Pandey K, et al. AmBisome plus miltefosine for Indian patients with kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105:115–7.
- Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki AG, Sereti E, et al. Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:560–6.
- Thakur CP, Sinha GP, Pandey AK. Comparison of regimens of amphotericin B deoxycholate in kala-azar. *Indian J Med Res*. 1996;103:259–63.
- Thakur CP. A single high dose treatment of kala-azar with AmBisome (amphotericin B lipid complex): A pilot study. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:67–70.
- Velez ID, Colmenares LM, Munoz CA. Two cases of visceral leishmaniasis in Colombia resistant to meglumine antimonial treatment. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51:231–6.
- Wasunna M, Njenga S, Balasegaram M, Alexander N, Omollo R, Edwards T, et al. Efficacy and safety of AmBisome in combination with sodium stibogluconate or miltefosine and miltefosine monotherapy for African visceral leishmaniasis: Phase II randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004880.
- World Health Organization. WHO technical report series. Control of the leishmaniases. Report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniases. Geneva, 2010. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS.949.eng.pdf.