

## REVISIÓN

# Leishmaniasis en pacientes infectados por el VIH

M. Mercè Alsina y Àlex Llambrich Mañes

Servei de Dermatologia. Hospital Clínic. Barcelona.

Las leishmaniasis son enfermedades parasitarias debidas a la infección por protozoos flagelados del género *Leishmania*<sup>1</sup> que se transmiten por la picadura de la hembra de la familia *Psychodidae*, *Phlebotomus* sp.<sup>2</sup> en Europa y *Lutzomyia* sp. en América<sup>1,3</sup>. El parásito se encuentra en forma de amastigote (sin flagelo libre) en el interior de los macrófagos de los mamíferos infectados (reservorio). Cuando el flebótomo ingurgita la sangre de un animal parasitado, el amastigote se transforma en promastigote (con flagelo) infectivo en su interior y, posteriormente, cuando el insecto vuelve a alimentarse inocula el parásito en forma de promastigote, que penetra en los fagocitos del huésped, donde pierde el flagelo libre y se multiplica, cerrando así su ciclo biológico<sup>4</sup>. Cabe destacar que *Leishmania* es el único patógeno humano que reside exclusivamente en el fagolisosoma del macrófago<sup>5</sup>. La transmisión es rural y periurbana para las leishmaniasis zoonóticas y urbanas para las formas antroponóticas<sup>3</sup>.

El género *Leishmania* cuenta con no menos de 30 especies, la mayoría de las cuales son responsables de enfermedades humanas con tasas de morbilidad variables, con tropismo visceral y cutáneo o mucocutáneo<sup>6,7</sup>. Las leishmaniasis se producen en las regiones templadas y tropicales del planeta, que son las áreas donde vive *Phlebotomus*. Se consideran endémicas en 88 países de los cuatro continentes. Más del 90% de los casos de leishmaniasis cutáneas se detectan en Afganistán, Arabia Saudí, Argelia, Brasil, Irán, Perú, Siria y Sudán, y un porcentaje similar de leishmaniasis viscerales se describen en Bangladesh, India, Brasil, Nepal y Sudán<sup>8</sup>.

Las leishmaniasis cutáneas en Europa son producidas principalmente por *Leishmania tropica* y *L. major*, mientras que en América son debidas a los complejos *Leishmania braziliensis* y *L. mexicana*. Las leishmania-

sis mucocutáneas son producidas por el complejo *L. braziliensis* y la visceral por el complejo *L. donovani*<sup>1</sup>. El complejo *L. donovani* está constituido por *L. donovani* y *L. infantum* en Europa y por *L. chagasi* en América<sup>9</sup>.

### Impacto mundial

Se calcula que cerca de 360 millones de personas viven en las áreas geográficas donde tiene lugar la transmisión activa del parásito<sup>3</sup> y que existen 12 millones de casos de leishmaniasis: la incidencia anual es de 1,5-2 millones de nuevos casos de leishmaniasis cutánea y 500.000 casos de visceral<sup>10</sup>.

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba a finales del año 2000 que 36 millones de personas estaban infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), dos tercios de los cuales vivían en las zonas endémicas de leishmaniasis.

### La cuenca mediterránea

La leishmaniasis es hipoendémica en los países de la cuenca mediterránea y, entre ellos, España, donde se calcula que existen 0,3 casos/100.000 habitantes<sup>3</sup>. En nuestro país, *Leishmania infantum* es la causante de las leishmaniasis cutánea y visceral<sup>3,11</sup>. La transmisión es rural y periurbana, la infección es zoonótica, y el perro es el reservorio principal<sup>8</sup>.

Hasta 1985, fecha en la que se publicó el primer caso de infección conjunta por *Leishmania* y VIH<sup>12</sup>, el 70% de los casos de leishmaniasis visceral se diagnosticaba en niños menores de 15 años<sup>13</sup>. En la actualidad, el 75% de los pacientes son adultos, y el 50-60% de los mismos son pacientes infectados por el VIH<sup>11,14</sup>.

En nuestro país *L. infantum* es la cuarta causa más frecuente de enfermedad parasitaria que afecta a los pacientes seropositivos para el VIH, después de *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* y *Cryptosporidium parvum*<sup>15</sup>. Se calcula que en el sudoeste de Europa, entre un 2 y un 9% de todos los pacientes con sida desarrollarán una leishmaniasis visceral<sup>16</sup>.

El prototipo del paciente seropositivo con leishmaniasis visceral en España sería el de un adulto varón, entre la cuarta y quinta décadas de la vida, adicto a las drogas por vía parenteral<sup>15,17,18</sup>, lo que concordaría con la hipótesis que sugiere que la coinfección en estos pacientes es debida a la transmisión por el uso de jeringas contaminadas<sup>3</sup>.

Desde 1990 el número de casos de coinfección *Leishmania*/VIH ha ido en aumento. Por ello, en 1994 se estableció una red de vigilancia dirigida a monitorizar la coinfección, constituida inicialmente por 13 centros. Esta red de vigilancia incluye actualmente 28 centros de 13 países, la mayoría de los cuales se encuentran en Europa. Por este motivo, de los 1.700 casos de coinfección *Leishmania*/VIH referidos a la OMS hasta junio de 1998, 1.400 procedían de los países del sudoeste de Europa (España, Francia e Italia).

Diversos estudios han intentado establecer la prevalencia de la coinfección. Alvar et al<sup>3</sup> recogen cuatro estudios realizados en España en este sentido. En Madrid



**Figura 1.** Lesiones papulosas en paciente con infección por el VIH en estadio IV-C con diagnóstico de leishmaniasis visceral.

y Palma de Mallorca, el 17% de 111 pacientes febriles VIH positivos tenían amastigotes en la médula ósea. En otro estudio, los autores encontraron una frecuencia del 7 y el 14% en 57 y 50 pacientes febriles seropositivos, respectivamente. En un trabajo realizado en Sevilla, de 107 sujetos seropositivos se encontró una prevalencia del 13% y un 5,6% de ellos presentaba una leishmaniasis visceral. En un segundo grupo de 121 pacientes VIH positivos de Granada con síntomas relacionados con la leishmaniasis visceral, la prevalencia fue del 16%.

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) la incidencia de la leishmaniasis visceral en los pacientes infectados por el VIH ha disminuido. En Barcelona, se ha detectado que el número de casos por 100 personas/año ha disminuido desde 0,8 casos persona/año en 1986 hasta 0,12 casos persona/año en 1999<sup>19</sup>.

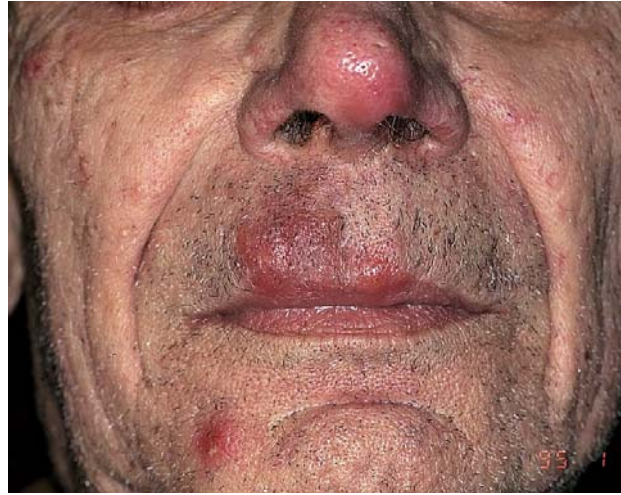
## CLÍNICA

La leishmaniasis visceral y el sida son enfermedades que se potencian mutuamente<sup>3</sup>. Por un lado, la leishmaniasis visceral acelera rápidamente la aparición del sida y recorta la expectativa de vida del paciente. Por otro lado, el sida estimula la extensión de la leishmaniasis visceral en las áreas endémicas.

La mayoría de las leishmaniasis viscerales se presenta en pacientes seropositivos en estadios avanzados de la enfermedad, con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/ $\mu\text{L}$ <sup>14,18</sup>, y alrededor del 50% tiene criterios de sida<sup>6,18,20</sup>.

El tiempo de incubación de la enfermedad es variable. En los pacientes inmunocompetentes oscila entre 2 y 6 meses<sup>3</sup> e incluso 10 meses<sup>2</sup>. En los pacientes inmunodeprimidos se estima que debe ser más corto, aunque no se conoce con exactitud<sup>3</sup>.

La leishmaniasis visceral es la forma clínica más frecuente, y los órganos diana son la médula ósea, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. La asociación a la infección por el VIH ha dado lugar a formas de disemi-



**Figura 2.** Lesiones papulonodulares faciales de larga evolución como primera manifestación de leishmaniasis visceral.

nación atípicas de la leishmaniasis, su presencia se ha descrito en el tracto digestivo (mucosa gástrica, duodenal, rectal y páncreas), respiratorio (pulmón y laringe) y en la piel<sup>14,15,21,22</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis visceral en los pacientes seropositivos no son sustancialmente diferentes de las que presentan los sujetos inmunocompetentes<sup>15,23</sup>. El 75% presenta la tríada clínica clásica de fiebre, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, que la presentan alrededor del 100% de los individuos, síndrome constitucional con astenia y pérdida de peso (70-90%), esplenomegalia (54-90%), hepatomegalia (34-85%) y anemia, leucopenia y trombocitopenia (50-100%)<sup>3,18</sup>.

Sin embargo, la leishmaniasis puede dar manifestaciones clínicas atípicas, con síntomas vagos, hepatoesplenomegalia ligera o ausente<sup>18,24</sup>, alteraciones analíticas leves y serología negativa<sup>4</sup>. En estos casos, el diagnóstico puede ser difícil de realizar, dadas las diferentes infecciones oportunistas que coexisten en estos pacientes. De hecho, en un estudio realizado por Laguna et al<sup>15</sup>, un 19% de los pacientes fueron diagnosticados de manera fortuita mientras se descartaba la existencia de otras infecciones oportunistas. El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con la tuberculosis diseminada, las micobacterias atípicas y el linfoma<sup>3</sup>. Otras enfermedades que se debe tener en cuenta son la fiebre tifoidea, la angiomatosis bacilar, la infección diseminada por citomegalovirus, la histoplasmosis, la coccidiomicosis y la enfermedad diseminada por *Toxoplasma gondii* o *Pneumocystis carinii*<sup>15</sup>.

La lesión cutánea única es poco frecuente en los pacientes seropositivos (2-3%)<sup>16</sup>. Esta puede preceder la forma visceral en varios meses, ser concomitante (8-12%)<sup>25,26</sup> o incluso aparecer tras una forma visceral previamente tratada, por diseminación de una forma latente, en lo que se conoce como *leishmaniasis dérmica post Kala-azar* (15%). No existe una forma cutánea característica de la leishmaniasis cutánea en los pacientes infectados





**Figura 3.** Úlcera herpética refractaria a tratamiento antiherpético en paciente en estadio IV-C en la que se observó abundantes cuerpos de *Leishman* en el estudio anatomopatológico.

por el VIH. Se han descrito úlceras persistentes semejantes a las úlceras del botón de Oriente<sup>27,28</sup>, que pueden afectar a la mucosa nasal<sup>27</sup> y oral<sup>2</sup>, máculas<sup>28,30,31</sup>, pápulas (fig. 1)<sup>28,31-34</sup>, placas<sup>31,32</sup>, nódulos (fig. 2)<sup>33,35,36</sup>, lesiones del tipo dermatomiositis<sup>31</sup> y formas cutáneas difusas<sup>34</sup>, entre otras. Sin embargo, el hecho de que se haya observado su presencia en piel sana<sup>31,34,36-38</sup>, así como en lesiones de sarcoma de Kaposi<sup>15,36-42</sup>, herpes simple (fig. 3)<sup>43,44</sup> y angiomatosis bacilar<sup>28</sup>, hace dudar del papel que desempeña el parásito en el desarrollo de las lesiones cutáneas descritas.

### DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

La coinfección *Leishmania*/VIH comporta dificultades diagnósticas específicas. Todos los casos en los que se sospecha una leishmaniasis deberían confirmarse mediante la demostración del parásito, lo que no sólo nos proporcionaría el diagnóstico sino que además permitiría comprobar la respuesta al tratamiento.

Cuando existe lesión cutánea, el examen de los tejidos obtenidos mediante biopsia y teñidos con la tinción de Giemsa es aún la técnica empleada con más frecuencia para visualizar el parásito<sup>9</sup>. Otro método diagnóstico es el cultivo de las muestras<sup>5</sup>. El cultivo se realiza en agar sangre de conejo, donde la leishmania crece en 5-

20 días a 24 °C como promastigotes<sup>2</sup>. Dado que *Leishmania infantum* se ha encontrado en cortes histológicos y cultivado en piel aparentemente sana de pacientes con coinfección, algunos autores sugieren que es aconsejable la búsqueda sistemática del parásito en tejido cutáneo siempre que se sospeche una leishmaniasis visceral<sup>6</sup>.

Para el diagnóstico de la leishmaniasis visceral, el aspirado de médula ósea se considera el procedimiento más simple y más seguro. El examen directo de la muestra con la tinción de Giemsa no es lo suficientemente sensible, ya que hasta un 40% de leishmaniasis viscerales pueden informarse erróneamente como negativas. En cambio, con la realización conjunta del examen directo y el cultivo se consigue diagnosticar hasta el 85% de los casos<sup>18</sup>. También se ha observado que el examen microscópico de la sangre periférica permite el diagnóstico de una alta proporción de leishmaniasis viscerales en pacientes inmunodeprimidos<sup>45,46</sup>, lo que aumenta la sensibilidad hasta el 67% cuando se realiza el cultivo<sup>47</sup>.

La sensibilidad y la especificidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha dado diferentes resultados dependiendo del área geográfica estudiada; así, en diferentes estudios publicados la sensibilidad ha sido del 60-80% y la especificidad, de un 50%<sup>5</sup>.

Los estudios serológicos de la leishmaniasis visceral en estos pacientes no proporcionan buenos resultados, ya que no son demasiado específicos<sup>47,48</sup> y sólo entre un 25 y un 50% de los pacientes presentan serologías positivas<sup>5,11,16,18</sup>.

Se observan mejores resultados con el uso de técnicas altamente sensibles, como el ELISA con un grado de sensibilidad de hasta el 78%<sup>6,25,26,49</sup>, el test de aglutinación directa<sup>50</sup>, el Western blot<sup>47,51,52</sup> y la inmunofluorescencia indirecta, con un 40-90% de títulos significativos<sup>51,53,54</sup>. La combinación de dos o más técnicas serológicas aumenta significativamente la sensibilidad de la detección de anticuerpos, y ha sido recomendada por algunos autores<sup>26,51,55,56</sup>. A pesar de ello, hasta en un 20% de los pacientes pueden hallarse resultados negativos en todas las técnicas serológicas comentadas<sup>56</sup>.

En las leishmaniasis cutáneas y mucocutáneas, si hay dudas diagnósticas pueden emplearse las intradermoreacciones, que revelan la presencia de una hipersensibilidad celular retardada. El principal inconveniente de esta técnica es que en pacientes inmunodeprimidos tiene una baja sensibilidad<sup>5</sup>.

Molina et al<sup>57</sup> han empleado la técnica de xenodiagnóstico con *Phlebotomus perniciosus* colonizado, con lo que consiguen una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de la leishmaniasis visceral en pacientes seropositivos. Sin embargo, esta técnica no está al alcance de la mayoría de los laboratorios, por lo que no se emplea habitualmente para el diagnóstico.

### TRATAMIENTO

Aún está por determinar cuál es el mejor fármaco, la dosis óptima y la duración adecuada del tratamiento de la leishmaniasis visceral en los pacientes seropositivos.

La dificultad del tratamiento en estos pacientes seropositivos radica en el elevado porcentaje de fracasos terapéuticos y en las frecuentes recidivas que presentan<sup>4,58</sup>. Según el estudio de Pintado et al<sup>18</sup> la tasa de curaciones con los tratamientos disponibles actualmente es de un 54% entre los pacientes VIH positivos frente al 89% en los VIH negativos, y la tasa de recidivas es de un 46% en los VIH positivos frente a un 7% en los VIH negativos.

Los compuestos antimoniales pentavalentes habían sido los fármacos de primera línea para las leishmaniasis desde 1940. El estibogluconato sódico (Pentostam<sup>®</sup>) con una concentración antimonial de 100 mg/ml y el antimonio metilglutamina (Glucantime<sup>®</sup>) con una concentración de 85 mg/ml<sup>59</sup> son generalmente muy efectivos en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en los pacientes inmunocompetentes y presentan un perfil de eficacia y toxicidad parecidos<sup>1,5</sup>; además, son activos frente a todas las subespecies de *Leishmania*. Aunque su modo de acción es desconocido, se sabe que inhiben la glucólisis y la oxidación de los ácidos grasos del parásito<sup>59</sup>. Se han descrito resistencias primarias en la India, y frecuentes recidivas en el continente africano, debidas posiblemente al uso de dosis subterapéuticas y a duración insuficiente del tratamiento<sup>5,26</sup>.

Las dosis aconsejadas son de 20 mg/kg/día durante 21 días en los pacientes inmunocompetentes y de un mes en los seropositivos<sup>5</sup>. Sin embargo, mientras la respuesta en los inmunocompetentes es de alrededor del 90%, en los pacientes coinfectados este porcentaje no supera el 80% (entre un 33 y un 81% según la zona geográfica que se consulta). Tiene la desventaja añadida de que debe administrarse por vía parenteral y puede producir cardiotoxicidad, pancreatitis química y hepatotoxicidad, además de mialgias o artralgias, cefalea, náuseas, prurito y sabor metálico<sup>2,60,61</sup>.

Otro fármaco que se ha usado para el tratamiento de la leishmaniasis visceral es la amfotericina B<sup>2</sup>. Existen diversos trabajos realizados con un número limitado de pacientes seropositivos en los que se refieren respuestas satisfactorias. En estudios comparativos con antimonio metilglutamina y amfotericina B se comprobó que la eficacia de ambos tratamientos era similar, con una tasa de curación de alrededor del 60%. Sin embargo, se considera una medicación de segunda línea debido a sus efectos secundarios, principalmente la nefrotoxicidad y la anemia<sup>18</sup>.

Mejores resultados y menor toxicidad se han obtenido con la amfotericina B en forma liposomal. La tasa de curación es superior al 80%, aunque persisten las recaídas, que se observan en el 25-60% de los casos. En nuestro ámbito, se ha convertido en el fármaco de primera línea para la leishmaniasis visceral, a pesar de su elevado coste. La dosis total recomendada es de 40 mg/kg repartida en 10 dosis, aunque algunos autores han demostrado que tres tandas de 5 mg/kg/día cada 5 días seguidos de igual dosis cada 30 días como tratamiento de mantenimiento también son efectivas y simplifican y mejoran el tratamiento recomendado por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>62</sup>.

Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes VIH positivos con resultados muy variables son la pentamidina<sup>15</sup>, el alopurinol, la combinación de antimoniales con aminosidina<sup>63</sup> o alopurinol y la combinación de derivados azólicos con alopurinol, entre otros<sup>5</sup>. Últimamente, estudios en fase de investigación con la administración de miltefosina por vía oral han conseguido una respuesta del 100%<sup>64</sup>.

El principal problema de la leishmaniasis visceral en los pacientes con infección por el VIH es la tendencia a la recidiva, que generalmente responde bien al tratamiento con los fármacos citados, administrando cursos prolongados junto con un incremento de las dosis recomendadas<sup>18</sup>.

Se han realizado distintos estudios para valorar la eficacia de una profilaxis secundaria para evitar o retardar las recidivas de la enfermedad, utilizando pautas mantenidas con antimoniales, amfotericina B, alopurinol, pentamidina<sup>65</sup>, derivados azólicos y otros, y no se ha llegado a establecer una pauta óptima. Algunos de los estudios, como el de Pintado et al<sup>18</sup>, sugieren la eficacia de la profilaxis secundaria, pero son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para confirmarlo.

El futuro del tratamiento de las leishmaniasis quizá radique en la introducción de las vacunas específicas contra el parásito. En la actualidad se están estudiando diferentes preparados con resultados esperanzadores<sup>66</sup>.

## EVOLUCIÓN

La coinfección leishmaniasis/VIH puede modificar la historia natural del sida, ya que se ha comprobado que la leishmaniasis activa se asocia con una activación prolongada de las células Th2 y un incremento de la replicación viral<sup>3</sup>. Además, se ha comprobado que entre un 44 y un 75% de los pacientes seropositivos con recaídas frecuentes de la leishmaniasis desarrollarán sida en los meses siguientes al diagnóstico de la leishmaniasis visceral<sup>18</sup>. Por otro lado, la carga viral del VIH también puede influir en la respuesta al tratamiento de la leishmaniasis visceral<sup>67</sup>.

Las causas de muerte y los factores pronósticos varían de un estudio a otro y dependen en gran medida del grupo de pacientes estudiado. En general, la principal causa de muerte en estos pacientes es la aparición de otras infecciones oportunistas<sup>15</sup>, mientras que los factores pronósticos bien conocidos son el tratamiento antirretroviral y la cifra de linfocitos CD4<sup>15,18</sup>.

Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad, la leishmaniasis visceral en pacientes infectados por el VIH seguía un curso recidivante, con un 52% de recidivas en un período comprendido entre un mes y 3 años, con un número de recidivas entre una y cuatro. La mortalidad durante el primer episodio de leishmaniasis visceral era del 10-90%<sup>3,18,24</sup>, y el tiempo medio de supervivencia variaba de 4 a 12 meses, con una probabilidad de supervivencia a los 12 meses de un 60%, aproximadamente<sup>3</sup>. Después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad se ha ob-



servado una mejoría significativa de los pacientes tratados, y se ha conseguido un tiempo de supervivencia media superior a los 5 años<sup>18</sup>. Sin embargo, aún sigue detectándose una elevada tendencia a las recidivas.

La profilaxis secundaria parece ser eficaz en la prevención de la recidiva de la leishmaniasis y en el aumento del tiempo de supervivencia media en algunas series, y es necesaria la realización de estudios prospectivos aleatorizados que lo confirmen.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol 2000;25:363-70.
- Catania S, Aiassa C, Tzahtzougou S, Catania N, Tucciarone L, Antimi A, et al. Visceral leishmaniasis treated with liposomal amphotericin B. Ped Inf Dis J 1999;18:73-4.
- Alvar J, Cañavate C, Gutiérrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. Clin Microbiol Rev 1997;10:298-319.
- Davidson RN. Practical guide for the treatment of leishmaniasis. Drugs 1998; 56:1009-18.
- Berman JD. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis 1997;24:684-703.
- Dedet JP, Lambert M, Pratlong F. Leishmanioses et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Presse Med 1995;24:1036-40.
- World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Expert Committee. WHO Tech Rep Scr 1990;793:27.
- Desjeux P. Information on the epidemiology and control of the leishmaniasis by country and territory. Report n.º. 27. Geneva: World Health Organization, 1991.
- Herwaldt BL. Leishmaniasis. Lancet 1999; 354:1191-9.
- WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1. Leishmaniasis and Leishmania/HIV co-infection.
- Alvar J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: the Spanish example. Parasitol Today 1994;10:160-3.
- De la Loma A, Alvar J, Martínez E, Blázquez J, Alcalá A, Nájera R. Leishmaniasis or AIDS? Trans R Soc Trop Med Hyg 1985;79:421-2.
- Botet J, Portús M. La leishmaniasis en la España peninsular. Revisión histórica-co-bibliográfica (1912-1985). Rev Sanid Hig Pública 1993;67:255-66.
- Ara M, Maíllo C, Peón G, Clavel A, Cuesta J, Grasa MP, et al. Visceral leishmaniasis with cutaneous lesions in a patient infected with human immunodeficiency virus. Br J Dermatol 1998;139:114-7.
- Laguna F, García-Samaniego J, Soriano V, Valencia E, Redondo C, Alonso MJ, et al. Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: Report of five cases and review. Clin Infect Dis 1994;19:48-53.
- World Health Organization. Report on the consultative meeting on Leishmania/HIV co-infection. WHO/LEISH/95.35, p. 1-14. Geneva: World Health Organization, 1995.
- Pineda JA, Gallardo JA, Macías J, Delgado J, Regordán C, Morillas F, et al. Prevalence of and factors associated with visceral leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus type 1-infected patients in Southern Spain. J Clin Microbiol 1998;36:2419-22.
- Pintado V, Martín-Rabadán P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and Non- HIV-Infected Patients. A comparative study. Medicine 2001;80:54-73.
- Tortajada C, Pérez-Cuevas JB, Moreno A, et al. Declining incidence and better outcome of visceral leishmaniasis in the era of HAART. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, february, 2001.
- Altés J, Salas A, Riera M, Udina M, Galmés A, Balanzat J, et al. Visceral leishmaniasis another HIV-associated opportunistic infection? Report of eight cases and review of the literature. AIDS 1991;5:201-7.
- Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, Jablonowski H, Just G, Stoeckl A, et al. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for Leishmania donovani. Arch Pathol Lab Med 1996;120:189-98.
- Alonso MJ, Muñoz E, Picazo A, Abad MM, Gómez F, Roldán M, et al. Duodenal leishmaniasis diagnosed by biopsy in two HIV-positive patients. Pathol Res Pract 1997;193:43-7.
- Jeannel D, Tuppin P, Brucker G, Danis M, Gentilini M. Imported and autochthonous kala-azar in France. BMJ 1991;303:356-8.
- Berenguer J, Moreno S, Cercenado E, Bernaldo de Quirós JCL, García de la Fuente A, Bouza E. Visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). Ann Intern Med 1989;111:129-32.
- Montalbán C, Calleja JL, Erice A, Laguna F, Clotet B, Podzamezer D, et al. Visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. J Infect 1990;21:261-70.
- Rosenthal E, Marty P, Poizot-Martin I, Reynes J, Pratlong F, Lefeuvre A, et al. Visceral leishmaniasis and HIV-1 co-infection in southern France. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995;89:159-62.
- Carbonell J, Canovas DL, Soler R, Más S. Leishmaniasis en ORL. An Otorrinolaringol Ibero-Am 1995;22:139-49.
- Herrera E, Bosch RJ, Fernández F, De Troya M, Sánchez P. The presence and significance of Leishmania in mucocutaneous biopsies from HIV+ patients with visceral leishmaniasis. Eur J Dermatol 1996;6:501-4.
- Barberá JR, Capdevilla JA, Fontova MJ, Ocaña L. Leishmaniasis oral en un paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1994; 103:477.
- Molina I, Ramón D, Jordá E, et al. Leishmaniasis con diseminación cutánea en el curso de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Actas Dermatofisiol 1990;81:669-71.
- Daudén E, Peñas PF, Ríos L, Jiménez MI, Fraga J, Alvar J, et al. Leishmaniasis presenting as a dermatomyositis-like eruption in AIDS. J Am Acad Dermatol 1996;35:316-9.
- Alarcón R, García C, Daudén E, Guerra A, Vanaclocha F. Leishmaniasis cutánea post-Kala azar en paciente con inmunodeficiencia adquirida. Actas Dermatofisiol 1987;78:475-7.
- Botella R, Sanmartín O, Febrer MI, Aliaga A, Salavert M, Roig P, et al. Leishmaniasis cutaneovisceral: una nueva infección oportunista en pacientes infectados por VIH. Med Cut ILA 1990;18:119-23.
- Belda A, Díaz F, Martínez B, Gonzalvo E, Antón V, Redón J. Leishmaniasis visceral y SIDA. A propósito de dos casos con diseminación cutánea. Ann Med Intern (Madrid) 1994;11:398-400.
- Scaglia M, Malfitano A, Douville H, Sacchi P, Gatti S, Gradoni L, et al. Dermal and visceral leishmaniasis due to Leishmania infantum with a new isoenzyme pattern: report of a case involving a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1996;22:376-7.
- Perrin C, Taillan B, Hofman P, Mondain V, Lefichoux Y, Michiels JF. Atypical cutaneous histological features of visceral leishmaniasis in acquired immunodeficiency syndrome. Am J Dermatopathol 1995;17:145-50.
- Yebra M, Segovia J, Manzano L, Vargas JA, Bernaldo de Quirós L, Alvar J. Disseminated-to-skin kala-azar and the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1988;108:490-1.
- Taillan B, Marty P, Schneider S, Telle H, Fuzibet JG, Rosenthal E, et al. Visceral leishmaniasis involving a cutaneous Kaposi's sarcoma lesion and free areas of skin. Eur J Med 1992;1:255.
- Smith D, Gazzard B, Lindley RP, Darwash C, Reed C, Bryceson ADM, et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) in a patient with AIDS. AIDS 1989;3:41-3.
- Romeu J, Milla F, Batlle M, Sirera G, Ferrándiz C, Carreras A, et al. Visceral leishmaniasis involving lung and a cutaneous Kaposi's sarcoma lesion. AIDS 1991;5:1272.
- Gallejo MA, Aguilar A, Plaza S, Gómez JM, Burgos F, Agud JL. Kaposi's sarcoma with an intense parasitization by Leishmania. Cutis 1996;57:103-5.
- Abajo P, Buezo GF, Fraga J, Sanz J, Daudén E. Leishmaniasis and Kaposi's sarcoma in a HIV-infected patient. Am J Dermatopathol 1997;19:101-3.
- España A, Hermida JM, Montilla P, Buzón L. Leishmaniasis cutánea y sistémica con infección por virus herpes en un paciente con SIDA. Rev Clin Esp 1990;187:437.
- Barrio J, Lecona M, Cosin J, Olalquiaga FJ, Hernanz JM, Soto J. Leishmania infection occurring in herpes zoster lesions in a HIV-patient. Br J Dermatol 1996;134:164-6.
- Martínez P, De la Vega E, Laguna F, Soriano V, Puente S, Moreno V, et al. Diagnosis of visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals using peripheral blood smears. AIDS 1993;7:227-30.
- Medrano FJ, Jiménez-Mejías E, Calderón E, Regordán C, Leal M. An easy and quick method for the diagnosis of visceral leishmaniasis in HIV-1-infected individuals. AIDS 1993;13:1399.
- López-Vélez R, Laguna F, Alvar J, Pérez-Molina JA, Molina R, Martínez P, et al. Parasitic culture of buffy coat for diagnosis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. J Clin Microbiol 1995;33:937-9.
- Medrano FJ, Cañavate C, Leal M, Rey C, Lissen E, Alvar J. The role of serology in the diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients co-infected with human immunodeficiency virus type-1. Am J Trop Med Hyg 1998;59:155-62.
- World Health Organization. Leishmania/HIV co-infection. Report of 965 cases. Wkly Epidemiol Rec 1999;74:365-75.
- Meredith SE, Kroon NC, Sondorp E, Seaman J, Goris MG, Van Igen CW, et al. Leish-kit, a stable direct agglutination test based on freeze-dried antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis. J Clin Microbiol 1995;33:1742-5.
- Gari TM, Lelievre A, Marty P, Le Fichoux Y. Contribution of serological test to the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88:301-2.
- Mary C, Lamoroux D, Dunan S, Quilici M. Western blot analysis of antibodies to Leishmania infantum antigens: Potential role of the 14-KD and 16-KD antigens for diagnosis and epidemiologic purposes. Am J Trop Med Hyg 1992;47:764-71.
- Dereure J, Reynes J, Pratlong F, Lamaury I, Rioux JA, Janbon F, et al. Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients in the south of France. Bull WHO 1995; 73:245-6.
- Gradoni L, Scalone A, Gramiccia M. HIV-Leishmania coinfection in Italy: serological data as indication of the sequence of acquisition of the two infections. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993;87:94-6.
- Nigro L, Vinci C, Romano F, Russo R. Comparison of the indirect immunofluorescent antibody test and the direct agglutination test for the serodiagnosis of

- visceral leishmaniasis in HIV-infected subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:832-5.
56. Piarroux R, Gambarelli F, Dumon H, Fontes M, Dunan S, Mary C, et al. Comparison of PCR with direct examination of bone marrow aspiration, myeloculture, and serology for the diagnosis of visceral leishmaniasis in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1994;32:746-9.
  57. Molina R, Cañavate C, Cercenado E, Laguna F, López-Vélez R, Alvar J. Indirect serodiagnosis of visceral leishmaniasis in 10 HIV-infected patients using *Phlebotomus perniciosus*. *AIDS* 1994;8:277-9.
  58. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta R, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in mediterranean visceral leishmaniasis: a multicentre trial. *Q J Med* 1994;87:75-81.
  59. Gilles HM, editor. Protozoal diseases. London: Arnold, 1999.
  60. Antezana G, Zeballos R, Mendoza P, Lyeve P, Valda L, Cárdenas I, et al. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86:31-3.
  61. Gasser RA, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grögl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonials agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1994;18:83-90.
  62. Canora J, Escobar T, Martínez MA, Castillo R, Martínez A, Muñoz L, et al. Tratamiento de la coinfección VIH-Leishmaniasis visceral (VIH-LV) con un nuevo régimen de anfotericina B liposomal (AMB-L). XVI Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Almería; noviembre, 1999.
  63. Peters BS, Fish D, Golden R, Evans DA, Bryceson AD, Pinching AJ. Visceral leishmaniasis in HIV-infection and AIDS: clinical features and response to therapy. *Q J Med New Ser* 1990;283:1101-11.
  64. Sundar S, Rosenkaimer F, Makharia MK, Goyal AK, Mandal AK, Voss A, et al. Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. *Lancet* 1998;352:1821-3.
  65. Ribera E, Ocaña I, De Otero J, Cortés E, Gasser E, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med* 1996;100:496-501.
  66. Khalil EAG, El Hassan AM, Zijlstra EE, Mukhtar MM, Ghalib HW, Bregma M, et al. Autoclaved *Leishmania major* vaccine for prevention of visceral leishmaniasis: a randomised, double-blind, BCG-controlled trial in Sudan. *Lancet* 2000;356:1565-9.
  67. Berhe N, Wolday D, Hailu A, Abraham Y, Ali A, Gebre-Michael T, et al. HIV viral load and response to antileishmanial chemotherapy in co-infected patients. *AIDS* 1999;13:1921-5.