

Leishmaniasis visceral asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Vicente Pintado y Rogelio López-Vélez

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

La leishmaniasis visceral (LV) se ha convertido en una complicación relativamente frecuente de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en nuestro medio¹⁻⁶. En los últimos cinco años, la introducción de la terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA) está cambiando significativamente la epidemiología y el pronóstico de esta infección. Por este motivo creemos interesante revisar los principales aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de la LV asociada a la infección por VIH en la era de la TARGA.

¿Cuál es la epidemiología de la leishmaniasis visceral asociada al sida?

La LV es una infección endémica aunque de baja prevalencia en el área mediterránea. Su incidencia anual en España se ha estimado en 0,3 casos por cada 100.000 habitantes, aunque en ciertas regiones puede ser mayor². Desde mediados de los ochenta se ha convertido en una frecuente complicación de la infección por VIH, de tal forma que la coinfección VIH-*Leishmania* es la principal causa del aumento de incidencia global de leishmaniasis en el área mediterránea. El sida constituye en la actualidad el principal factor de riesgo para la LV en España, como demuestra el hecho que dos terceras partes de los casos diagnosticados en los últimos 10 años en la Comunidad de Madrid se han asociado a la infección por VIH³.

Hasta 1999 se han comunicado más de 1.400 casos de coinfección VIH-*Leishmania*. España es el país con mayor número de enfermos coinfectados, con aproximadamente un 60% del total de casos mundiales⁶. Dado que la LV no se ha considerado enfermedad indicadora de sida, hasta hace pocos años existían pocos datos sobre su incidencia en pacientes con infección por VIH. Se estima que un 2%-9% de los enfermos de sida en el sur de Europa desarrollan LV durante la evolución de su enfermedad⁶. Resultados similares se han observado en España en función del área geográfica, siendo mayor su incidencia en Andalucía (4,2%-8,5%)^{7,8} y Baleares (6%)⁹, pero menor en Levante (4,3%)¹⁰ o Madrid (2,1%-2,7%)^{3,4,11}.

En los últimos años se ha observado una progresiva disminución en la incidencia de casos de coinfección tras

la introducción de la TARGA^{12,13}. Aunque se ha descrito la aparición de LV en pacientes con sida durante el tratamiento con TARGA¹⁴, no se ha demostrado que esta terapia favorezca el desarrollo de enfermedad en pacientes con leishmaniasis subclínica¹⁵, por lo que es previsible que en los próximos años continúe esta tendencia decreciente. Este fenómeno, paralelo al de otras infecciones asociadas al VIH, apoya el papel oportunista de la LV en el sida.

¿En qué pacientes infectados por VIH aparece la leishmaniasis visceral?

La LV suele presentarse en pacientes con inmunodepresión avanzada. Entre el 33% y el 78% han sido diagnosticados previamente de sida y el recuento medio de linfocitos CD4+ es inferior a 200/μl en el 62%-100% de los casos. De forma ocasional puede presentarse como primera infección oportunista en pacientes asintomáticos y/o con grados menores de inmunodeficiencia^{1,2}. La mayoría de las coinfecciones han aparecido en adultos infectados por VIH-1, aunque se han detectado también en infectados por VIH-2 y en niños. *Leishmania infantum* es la especie aislada con mayor frecuencia en la cuenca mediterránea pero también se han descrito infecciones producidas por *L. donovani*, *L. braziliensis*, *L. aethiopica*, *L. tropica* o *L. major* en otras áreas geográficas².

Las características demográficas de los pacientes coinfectados reflejan la epidemiología del sida en el área mediterránea. En consecuencia, la mayoría son varones (70%-100%) y su edad media oscila entre los 27 y los 38 años. El principal factor de riesgo para la infección por VIH suele ser el consumo de drogas por vía intravenosa (entre 50% y 100%, según las series), pero puede aparecer en otros colectivos como homosexuales, heterosexuales y receptores de hemoderivados¹. La mayor frecuencia de coinfección en consumidores de drogas por vía parenteral detectada en algunas series ha hecho plantear la hipótesis de una posible transmisión de la infección entre adictos, secundaria al hábito de compartir las jeringuillas¹⁶. Aunque este dato puede simplemente reflejar la gran proporción de consumidores infectados por VIH en nuestro medio, existe cada vez más evidencia sobre la posibilidad de esta forma de transmisión interhumana.

¿Cuál es la patogenia de la coinfección VIH-*Leishmania*?

La inmunidad celular es el principal sistema de defensa frente a *Leishmania* de tal forma que sólo una pequeña proporción de los individuos infectados desarrolla en-

Correspondencia: Dr. Vicente Pintado Gavía.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar km 9,1.
28034 Madrid.
e-mail: vpintado@hrc.insalud.es.

Manuscrito recibido el 00-0-2001; aceptado el 00-0-2001

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 353-357

fermedad activa. Por el contrario, la frecuencia de LV en pacientes con sida es mucho mayor que en la población general y que en otros grupos de inmunodeprimidos¹.

Dado que la mayoría de las coinfecciones aparecen en individuos con importante deterioro inmunológico, se piensa que esta alteración de la inmunidad celular facilita el desarrollo de la leishmaniasis mediante dos mecanismos: a) por reactivación de una infección latente previa, y b) por evolución a enfermedad activa más frecuente y precoz tras la primoinfección^{2,17}.

La hipótesis de la reactivación se basa en el antecedente de LV previa, descrito en un 4%-33% de las coinfecciones^{17,18}, así como en la aparición de LV en pacientes inmunodeprimidos residentes en áreas no endémicas, años después de haber visitado áreas endémicas¹⁹. La segunda hipótesis se basa en la mayor frecuencia de coinfección entre los consumidores de drogas por vía intravenosa comunicada en algunos estudios, lo cual sugiere la posible transmisión parenteral del parásito a través de las jeringuillas. Este ciclo alternativo de transmisión, definido como "artificial, epidémico y antroponótico", ha sido propuesto recientemente por Alvar et al¹⁶. Esta teoría podría también explicar los casos de LV causadas por cepas dermatrópicas de *L. infantum*, la gran variabilidad de zimodemas del parásito, así como las infecciones producidas por flagelados no patógenos, descritos en pacientes infectados por VIH^{1,2}. En lo que respecta a la secuencia de adquisición, existen datos de que la LV asociada al sida puede producirse tanto por primoinfección²⁰ como por reactivación de una infección latente²¹, siendo necesarios nuevos estudios que permitan aclarar esta cuestión.

¿Cuáles son sus manifestaciones clínicas y analíticas?

Se ha sugerido que la presentación clínica de la LV en el inmunodeprimido puede ser diferente a la del inmunocompetente, con ausencia de fiebre, visceromegalias o pancitopenia. Sin embargo, la mayoría de los infectados por VIH presentan las manifestaciones clásicas de la enfermedad como fiebre (67%-100%), hepatomegalia (49%-100%), esplenomegalia (65%-100%) y cuadro constitucional (30%-90%)¹⁻³. En dos estudios comparativos se ha observado que la presentación clínica es prácticamente similar en el paciente con infección por VIH y en el inmunocompetente^{3,9}. Hay que recordar que la LV puede cursar como fiebre de origen desconocido y varios estudios han demostrado que puede ser la causa de este síndrome en un 7%-23% de los pacientes con sida. Con menor frecuencia la LV puede cursar con adenopatías (12%-57%) o afectación cutánea (8%-18%). La leishmaniasis cutánea o mucocutánea aislada es poco frecuente y representa menos del 2%-5% de las leishmaniasis asociadas al sida^{1,2}.

Algunos estudios han destacado la presentación atípica de la LV asociada al sida, entendiendo como tal la ausencia de clínica habitual o la afectación de órganos infrecuentes^{6,22}. Se han descrito casos de afectación diseminada, gastrointestinal, pulmonar, laríngea, renal, peritoneal, articular y cerebral. Sin embargo, aunque con escasa frecuencia, la mayoría de las llamadas formas "atípicas" se han descrito previamente en inmunocompe-

tentes por lo que son necesarios estudios comparativos más amplios que permitan determinar si tales manifestaciones son más frecuentes en los enfermos de sida que en la población general^{1,3}. Hay que recordar que muchos pacientes coinfectados presentan otras infecciones oportunistas simultáneas que pueden enmascarar la clínica de la LV y dificultar su diagnóstico.

La pancitopenia es característica de la LV y aparece en un 35%-82% de los pacientes; la mayoría presenta anemia (77%-100%), leucopenia (75%-95%) o trombopenia (70%-92%)^{1,2}. Algunos estudios han observado que la frecuencia y grado de citopenia son mayores en pacientes con sida^{3,9}, lo que puede explicarse por la frecuente afectación hematológica multifactorial típica de la enfermedad. El aumento policlonal de inmunoglobulinas por activación de linfocitos B es un fenómeno habitual en la infección por VIH y *Leishmania* por lo que la hipergammaglobulinemia característica de la LV es un dato de escaso valor en el diagnóstico diferencial de las coinfecciones.

¿Cómo se diagnostica la enfermedad?

El aspirado esplénico es el método más sensible para el diagnóstico de la LV pero el riesgo de complicaciones graves, como la rotura esplénica, hace que la experiencia con esta técnica sea escasa en Europa. Aunque su sensibilidad en pacientes infectados por VIH alcanza el 85%-100%⁴, la médula ósea ha sido, sin embargo, la muestra más utilizada en las coinfecciones. La sensibilidad de la observación directa del aspirado, de la biopsia y del cultivo medular oscila entre el 62%-93%, 38%-80% y 50%-100%, respectivamente, siendo estos resultados similares a los del inmunocompetente¹⁻³. La baja rentabilidad del aspirado, documentada en algunas series^{3,4}, parece deberse a la hipoplasia medular característica del sida avanzado. La alta sensibilidad del mielocultivo, que puede ser la única muestra positiva en un alto porcentaje de casos^{3,18}, ha hecho que se recomiende su realización rutinaria en pacientes con infección por VIH. En conclusión, la técnica diagnóstica de elección de la LV asociada al VIH es el aspirado con cultivo de médula ósea, que permite detectar otras posibles causas de fiebre prolongada como micobacteriosis, micosis y tumores^{5,10,23}.

La alta sensibilidad de técnicas no invasoras como la observación directa de la sangre periférica (50%-53%)¹¹, y el cultivo de la capa leucocitaria de sangre periférica (25%-89%)²⁴, se ha documentado en varios estudios. Sin embargo, otros autores han obtenido peores resultados y su rentabilidad es aún inferior en las recidivas. La menor sensibilidad diagnóstica de las biopsias hepática, ganglionar o cutánea ha sido evaluada en estudios previos^{1,6}. Finalmente, se han comunicado excelentes resultados con técnicas experimentales como el xenodiagnóstico indirecto, la concentración leucocitaria de sangre periférica y las técnicas de biología molecular¹, pero en la actualidad no son aplicables a la práctica clínica habitual.

Un hallazgo característico de la LV asociada a la infección por VIH es la baja sensibilidad de la serología, positiva en sólo el 22%-57% de los enfermos¹. Estos datos contrastan con los de la población general y otros grupos de inmunodeprimidos, en los que la serología convencional con inmunofluorescencia o hemaglutinación es posi-

tiva en el 87%-95% de los casos. Se han observado mejores resultados con otras técnicas más sensibles como ELISA, Western blot, inmunoblot y pruebas de inmunofluorescencia indirecta experimentales. La combinación de varias técnicas como Western blot, ELISA, inmunofluorescencia o aglutinación directa puede aumentar la sensibilidad, por lo que algunos autores recomiendan esta práctica en los pacientes con infección por VIH en los que se sospeche LV. No hay que olvidar, sin embargo, que hasta un 20% de los enfermos pueden presentar resultados negativos con todas las técnicas²⁵. El deterioro inmunológico secundario al VIH hace que la respuesta humoral frente a *Leishmania* esté disminuida, como sucede en otras infecciones. Esta respuesta es muy variable en las coinfecciones y no parece depender del grado de inmunodepresión, del estado clínico del sida o la evolución de la LV.

¿Cuál es el tratamiento de elección?

A pesar del gran número de publicaciones sobre el tema, el fármaco de elección, la dosis más adecuada y la duración del tratamiento en las coinfecciones no han sido establecidos. Independientemente de la pauta utilizada, una característica de las coinfecciones es su pobre respuesta al tratamiento, que oscila entre el 38% y el 87%, siendo similar la tasa de respuesta parasitológica (38%-81%)^{1,2}. La mayoría de los trabajos publicados han sido retrospectivos y no han utilizado criterios uniformes para evaluar la respuesta por lo que es difícil sacar conclusiones sobre la eficacia de los diferentes tratamientos. La presencia simultánea de otras infecciones, el fallecimiento precoz o la pérdida de seguimiento son factores que dificultan la valoración de la respuesta en estos enfermos. A pesar de estas limitaciones, la experiencia acumulada permite recomendar tres pautas, que se resumen en la tabla 1.

Antimoniales pentavalentes

Los antimoniales pentavalentes (AP) constituyen el tratamiento de primera elección de la LV en el inmunocompetente²⁶ y esta terapia ha sido la más utilizada en las coinfecciones. La mayor parte los estudios han utilizado 20 mg de antimonio de meglumina (Sb^v) kg/día, con una dosis máxima de 850 mg/día en adultos, durante 3-4 semanas, habiéndose obtenido una respuesta favorable en el 50%-100% de los casos. Desde 1996, la Organización Mundial de la Salud recomienda 20 mg/kg/día, sin límite diario de dosis, durante 30 días, y esta pauta parece ser más eficaz en las coinfecciones^{11,27}. En el único ensayo prospectivo y aleatorizado sobre tratamiento de la LV asociada al VIH publicado hasta la actualidad, que

comparaba AP (20 mg de Sb^v/kg/día) con anfotericina B (0,7 mg/kg/día), ambos durante 4 semanas, se observó una eficacia similar de ambas pautas²⁸. La respuesta inicial al tratamiento con AP y anfotericina fue de 66% y 62%, respectivamente. Una similar tasa de respuesta a ambos fármacos (58% y 61%) ha sido comunicada en otro estudio retrospectivo reciente³. La combinación de AP con alopurinol o interferón- γ puede ser eficaz en casos refractarios, pero en la actualidad la experiencia con estos fármacos es todavía escasa para recomendar su empleo¹.

Anfotericina B

La anfotericina B (AnB) ha sido utilizada como tratamiento alternativo en varias series, con dosis totales que han oscilado entre 15 y 25 mg/kg, con las que se obtiene una respuesta favorable en el 61%-100% de los pacientes^{1,3,4,11,23}. Como ya se ha comentado, en un ensayo que utilizó una dosis total de 20 mg/kg se obtuvo respuesta en el 62% de los casos²⁸. De acuerdo con estos resultados, la AnB puede considerarse en la actualidad, junto a los antimoniales, como un fármaco de primera elección para la LV asociada al sida.

Anfotericinas lipídicas

La AnB liposomal se ha mostrado muy eficaz en algunas series. Sin embargo, a pesar de los excelentes resultados iniciales, con tasas de respuesta de 80%-90%^{29,30}, estudios posteriores han mostrado que la mayoría de los pacientes recaen a largo plazo^{31,32}. Aunque en el futuro la AnB liposomal puede constituir el tratamiento de primera elección de la LV asociada al sida, su elevado precio actual constituye un factor limitante para su uso generalizado. En el único ensayo realizado en coinfecciones con AnB en complejo lipídico (dosis total 15-30 mg/kg) se ha observado una tasa de respuesta algo inferior (33%-42%)³³.

El habitual fracaso terapéutico ha condicionado el empleo de múltiples tratamientos alternativos, entre los que se encuentran pentamidina, aminosidina, ketoconazol, alopurinol en monoterapia asociado a fluconazol o itraconazol y muchos otros, con resultados dispares, por lo que en la actualidad no pueden considerarse pautas de primera elección¹.

Son pocos los estudios sobre la toxicidad del tratamiento en las coinfecciones, pero existe evidencia de que los efectos adversos de los AP son más frecuentes y graves en enfermos con sida que en la población general^{3,34}. La toxicidad pancreática de los AP ha sido descrita en individuos inmunocompetentes y en infectados por VIH, incluyendo casos de pancreatitis aguda fatal^{4,34}. En un reciente estudio prospectivo, la frecuencia de eventos adversos de AP y AnB fue similar (55% y 60%, respectivamente)²⁸. Los enfermos tratados con AP tuvieron mayor toxicidad cardíaca y pancreática, mientras que la insuficiencia renal y la anemia fueron más frecuentes con AnB. Es importante destacar que un 7%-28% de los enfermos que reciben AP o AnB presentan efectos secundarios graves que obligan a su suspensión.

¿Cómo se tratan y previenen las recaídas?

Una peculiaridad de la LV asociada al sida es su tendencia a la recidiva, que se produce en el 25%-61% de los

TABLA 1. Pautas de tratamiento de la leishmaniasis visceral asociada a la infección por VIH

Fármaco	Dosis	Duración (dosis total)
Antimonio de meglumina	20 mg/kg/día	28 días
Anfotericina B	0,7 mg/kg/día	28 días (20 mg/kg)
Anfotericina B liposomal	4 mg/kg/día	10 días (40 mg/kg)

enfermos. La recaída suele ser precoz y la mayoría de los enfermos la presentan antes de un año. La aparición de recaída no parece depender de la presentación clínica de la LV, del estadio clínico de la infección por VIH ni del grado de inmunodepresión¹⁻³. Algunos estudios han mostrado que el curso recidivante de la LV en las coinfecciones se relaciona con ciertos factores como la serología positiva frente a *Leishmania* en el episodio inicial¹⁷, el sexo femenino³⁵, el tratamiento incompleto de episodio inicial³⁵, la aparición de una primera recaída³⁶ y la ausencia de profilaxis secundaria de la leishmaniasis^{3,35,36}. La presentación clínica y la rentabilidad de los diferentes procedimientos diagnósticos en las recaídas son prácticamente iguales a los de los episodios iniciales³.

Tratamiento

Han sido muchos los fármacos utilizados en las recidivas (AP a dosis superiores, asociados a alopurinol o interferón- γ , AnB, AnB liposomal, etc.)³. La eficacia de los tratamientos en esta situación no ha sido suficientemente evaluada, pero la respuesta a AP y AnB parece similar a la de los episodios iniciales y cualquiera de las pautas indicadas para el tratamiento del episodio inicial puede ser eficaz en las recaídas¹. Desafortunadamente, en algunos pacientes la LV adopta un curso crónico, con múltiples recidivas a pesar de diferentes tratamientos y pautas de profilaxis secundaria.

Profilaxis secundaria

La elevada tasa de recaídas de las coinfecciones ha condicionado el empleo de distintas terapias de profilaxis secundaria, aunque por el momento se desconoce cuál es la pauta de elección. Se ha comunicado la experiencia con múltiples fármacos como AP, AnB liposomal, alopurinol, pentamidina y derivados azólicos, pero en forma de casos aislados y estudios abiertos, por lo que los resultados son poco valorables¹. En un estudio retrospectivo se observó que la probabilidad de recaída al año de los pacientes tratados con AP (850 mg/mes), alopurinol (900 mg/día), y de los que no recibieron profilaxis era de 7%, 79% y 97%, respectivamente³⁶. En otro estudio se observó que una pauta mensual de AP o AnB liposomal reducía significativamente la tasa de recidivas frente a los que no recibían profilaxis³. A falta de estudios prospectivos que determinen cuál es la pauta más adecuada, parece recomendable utilizar algún tipo de profilaxis secundaria en estos enfermos, siendo AP y AnB liposomal los fármacos que se han mostrados más útiles en esta situación^{3,36,37}.

Se ha comunicado recientemente que la introducción de TARGA permite suspender a la profilaxis secundaria en aquellos pacientes que alcanzan un nivel de linfocitos CD4+ superior a 200/ml³⁷. Sin embargo, otros trabajos no han demostrado que este tratamiento consiga evitar las recidivas, que aparecen en un 20%-70% de los enfermos a pesar de una adecuada respuesta inmunológica y virológica^{3,38,39}.

¿Cuál es su mortalidad y de qué depende?

Uno de los aspectos diferenciales de la LV asociada al sida es su diferente evolución clínica, caracterizada por su alta mortalidad y corta supervivencia. La mortalidad

global de las coinfecciones oscila entre el 24% y el 60%, siendo destacable su elevada mortalidad precoz (10%-27% en el primer mes tras el diagnóstico)¹⁻⁴. La mayoría de los enfermos no fallecen a consecuencia de la LV, sino por otros procesos oportunistas o complicaciones del tratamiento. La infección por *Leishmania* induce en los pacientes infectados por VIH una alteración de la respuesta inmunológica que condiciona un aumento de la replicación del virus, un descenso de los linfocitos CD4+ y la progresión del sida¹. La inmunodeficiencia secundaria a la interacción VIH-*Leishmania* parece modificar la historia natural de la infección por VIH, como demuestra que aproximadamente la mitad de los enfermos coinfectados desarrolle sida en los meses siguientes al diagnóstico de la LV³.

La supervivencia media de los pacientes coinfectados es corta y oscila entre 3 y 25 meses, siendo la probabilidad de supervivencia al año del 60%. Entre los factores de mal pronóstico se encuentra el diagnóstico previo de sida^{4,17,40}, la presencia de graves enfermedades relacionadas¹¹, el bajo recuento de linfocitos CD4+^{3,11,35}, el grado de trombopenia en el momento del diagnóstico⁴, el curso crónico-recidivante de la LV¹⁷ y la ausencia de profilaxis secundaria frente a la LV^{3,35}. Se ha observado que la supervivencia de los pacientes con infección por VIH con LV pero sin sida es similar a la de los pacientes con sida pero sin LV^{4,35}, lo que destaca el significado pronóstico de la LV en estos enfermos. En un estudio reciente se ha observado que el tratamiento antirretrovírico influye significativamente sobre la supervivencia, como sucede con la mayoría de las infecciones oportunistas asociadas al sida. La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con TARGA, monoterapia/biterapia con análogos de nucleósidos y de los que no recibieron tratamiento antirretrovírico fue de 1,5, 19 y 66 meses, respectivamente⁴¹.

¿Debería considerarse la leishmaniasis visceral criterio diagnóstico de sida?

Desde la descripción de las primeras series de coinfección, la posible inclusión de la LV como enfermedad indicadora de sida ha sido materia de debate. Su mayor incidencia y el diferente curso clínico en los individuos coinfectados, caracterizado por la mala respuesta al tratamiento, tendencia a la recidiva, alta mortalidad y corta supervivencia, ha hecho que varios autores y el Comité Europeo de la Organización Mundial de la Salud hayan propuesto incluir a la LV entre los criterios diagnósticos de sida^{3,4,6,10,40}.

Los criterios habitualmente utilizados para considerar un proceso oportunista como indicador de sida han sido la existencia de una estrecha relación epidemiológica con el VIH, su aparición en presencia de inmunodepresión avanzada, su diferente curso clínico y su mayor morbimortalidad en los pacientes infectados por VIH⁴². Todas estas características se cumplen en las coinfecciones, según demuestra un reciente estudio comparativo entre individuos infectados por VIH e inmunocompetentes³. Aunque el importante impacto de la TARGA sobre la epidemiología y el pronóstico de la LV asociada al sida parece restar importancia a esta discusión, la inclusión

de la LV entre las infecciones oportunistas indicadoras de sida debería ser considerada por el momento una cuestión abierta.

Bibliografía

- Pintado V, López-Vélez R. HIV-associated visceral leishmaniasis. *Clin Microbiol Infect* 2001 (en prensa).
- Alvar J, Canavate C, Gutiérrez SB, 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.
- Pintado V, Martín-Rabadán P, Rivera M, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: a comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 54-73.
- López-Vélez R, Pérez-Molina J, Guerrero A, Baquero F, Villarrubia J, Escribano L, et al. Clinico-epidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in an area of Madrid, Spain. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 436-443.
- World Health Organization. *Leishmania/HIV* co-infection, south-western Europe, 1990-1998. Retrospective analysis of 965 cases. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74: 365-375.
- World Health Organization. *Leishmania/HIV* co-infection. Epidemiological analysis of 692 retrospective cases. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 49-54.
- Delgado M, García MA, Martos F, Reguera JM, Jiménez F, Colmenero J. Características clínicas y evolutivas de la leishmaniasis visceral en pacientes con infección por VIH. *An Med Interna* 1997; 14: 506-510.
- Medrano FJ, Hernández J, Jiménez E, Pineda JA, Rivero A, Sánchez A. Visceral leishmaniasis in HIV-1-infected individuals: a common opportunistic infection in Spain? *AIDS* 1992; 6: 1499-1503.
- Reus S, Sánchez R, Portilla J, Boix V, Priego M, Merino E, et al. Leishmaniasis visceral: estudio comparativo de pacientes con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 515-520.
- World Health Organization. Report on the consultative meeting on *Leishmania/HIV* co-infection. 1995; Geneva, Switzerland. World Health Organization. WHO/LEISH/95.35: 1 p. 1995.
- Laguna F, Adrados M, Alvar J, Soriano V, Valencia ME, Moreno V, et al. Visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 898-903.
- López-Vélez R, Casado J, Pintado V. Decline of a visceral leishmaniasis epidemic in HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 270-271.
- Tumbarello M, Tacconelli E, Bertagnolio S, Cauda R. Highly active antiretroviral therapy decreases in the incidence of visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals. *AIDS* 2000; 14: 2948-2949.
- Jiménez-Expósito M, Alonso-Villaverde C, Sarda P, Masana L. Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients with non-detectable HIV-1 viral load after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 14: 152-153.
- De la Rosa R, Pineda JA, Delgado J, Macías J, Morillas F, Martín SJ, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on the outcome of sub-clinical visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 633-635.
- Alvar J, Gutiérrez SB, Pachón I, Calbacho E, Ramírez M, Vallés R, et al. AIDS and *Leishmania infantum*. New approaches for a new epidemiological problem. *Clin Dermatol* 1996; 14: 541-546.
- Montalbán C, Calleja JL, Erice A, Laguna F, Clotet B, Podzamczar D, et al. Visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. Co-operative Group for the Study of Leishmaniasis in AIDS. *J Infect* 1990; 21: 261-270.
- Berenguer J, Moreno S, Cercenado E, Bernaldo de Quirós JC, García de la Fuente A, Bouza E. Visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1989; 111: 12-132.
- Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, Jablonowski H, Just G, Stoehr 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: 189-198.
- Gradoni L, Scalone A, Gramiccia M. HIV-*Leishmania* co-infection in Italy: serological data as an indication of the sequence of acquisition of the two infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 94-96.
- Kubar J, Marty P, Lelievre A, Quaranta JF, Staccini P, Caroli BC, et al. Visceral leishmaniasis in HIV-positive patients: primary infection, reactivation and latent infection. Impact of the CD4+ T-lymphocyte counts. *AIDS* 1998; 12: 2147-2153.
- Rosenthal E, Marty P, Del Giudice P, Pradier C, Ceppi C, Gastaut JA, et al. HIV and *Leishmania* coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of *Leishmania*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1093-1095.
- Rosenthal E, Marty P, Poizat MI, 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: 159-162.
- 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: 937-939.
- 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 diagnosis of visceral leishmaniasis in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 746-749.
- Gradoni L, Bryceson A, Desjeux P. Treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 191-197.
- Laguna F, López-Vélez R, Soriano V, Montilla P, Alvar J, González J. Assessment of allopurinol plus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV. *J Infect* 1994; 28: 255-259.
- Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre CJ, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-*Leishmania* Study Group. *AIDS* 1999; 13: 1063-1069.
- Russo R, Nigro LC, Minniti S, Montineri A, Gradoni L, Caldeira L, et al. Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Infect* 1996; 32: 133-137.
- Laguna F, Torre CJ, Moreno V, Villanueva JL, Valencia E. Efficacy of intermittent liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 711-712.
- Davidson R, Russo R. Relapse of visceral leishmaniasis in patients who were coinfecting with human immunodeficiency virus and who received treatment with liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 560.
- López-Dupla M, Gil A, Lavilla P, Pintado V, Valencia E, Martínez MP, et al. Efficacy of liposomal amphotericin B in the treatment and secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV infected patients: report of two cases. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 657-659.
- Laguna F, Videla S, Jiménez ME, and the Spanish HIV-*Leishmania* Study Group. Amphotericin B lipid complex vs meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a multicenter, open-label with blinded centralized randomisation and parallel clinical trial (abstract 33). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 2001.
- Delgado J, Macías J, Pineda JA, Corzo JE, González MM, de la Rosa R, et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 766-769.
- Pasquau F, Ena J, Sánchez R, the Mediterranean Group of *Leishmania/HIV* Study. *Leishmania* and HIV infection: a collaborative study of 228 cases in a Spanish Mediterranean area (abstract TuOrB357). 13th International AIDS Conference, Durban, South Africa, 2001.
- Ribera E, Ocaña I, de Otero J, Cortés E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med* 1996; 100: 496-501.
- Berenguer J, Cosín J, Miralles P, López J, Padilla B. Discontinuation of anti-*Leishmania* prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 14: 2948-2950.
- Casado J, López-Vélez R, Pintado V, Quereda C, Antela A, Moreno S. Relapsing visceral leishmaniasis in HIV-infected patients undergoing successful protease inhibitor therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 202-205.
- Villanueva JL, Alarcón A, Bernabeu-Wittel M, Cordero E, Prados D, Regordán C, et al. Prospective evaluation and follow-up of European patients with visceral leishmaniasis and HIV-1 coinfection in the era of the highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 798-801.
- Ribera E, Cucurull E, Ocaña I, Vallespi T, Gasser I, Juste C. Leishmaniasis visceral en pacientes con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 73-79.
- Pintado V, Moreno S, Miralles P, Pérez-Tascón M, García JJ, Bouza E. Prolonged survival after highly active antiretroviral therapy (HAART) in AIDS-associated visceral leishmaniasis (abstract WePeA4025). 13th International AIDS Conference, Durban, South Africa, 2001.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 1-19.