

Tratamiento de corta duración de la leishmaniasis visceral con anfotericina B liposómica en pacientes inmunocompetentes

M^aC. Figueras Nadal^a, M^aJ. García de Miguel^b, F. Asensi Botet^c, R. Velasco Bernardo^d, A. Canals Baeza^e e I. Ausín Aoiz^f

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil Vall D'Hebron. Barcelona. ^bServicio de Pediatría. Hospital la Paz. Madrid. ^cServicio de Pediatría. Hospital La Fe. Valencia. ^dServicio de Pediatría. Hospital Virgen de La Salud. Toledo. ^eServicio de Pediatría. Hospital General de Alicante. ^fGilead Sciences, S.L. Madrid. España.

Introducción

La leishmaniasis visceral es una enfermedad endémica en el sur de Europa y los antimoniales pentavalentes han constituido su tratamiento clásico. Sin embargo, la aparición de fracasos terapéuticos, la larga duración del tratamiento y su toxicidad, han condicionado la introducción de nuevas terapias, como la anfotericina B liposómica (ABL). En este estudio se evalúa la eficacia y seguridad de ABL a una dosis máxima de 4 mg/kg/día los días 1 a 5 y 10.

Pacientes y métodos

Estudio abierto, prospectivo y observacional realizado en 13 hospitales en España. El diagnóstico de leishmaniasis visceral se basó en la visualización de amastigotes de *Leishmania* sp. en el aspirado o promastigotes de *Leishmania* sp. en el cultivo de médula ósea o serología positiva, junto con la presencia de cuadro clínico compatible.

Resultados

Se trataron 32 niños inmunocompetentes de edades comprendidas entre 7 meses y 7 años. Todos tuvieron una rápida respuesta clínica y el aspirado de médula ósea a los 21 días fue normal en el 100 % de los 24 pacientes en quienes se realizó. En 8 niños la eficacia se evaluó por la respuesta clínica. Se detectaron dos recidivas, con lo que se logró la curación de 18 pacientes (90,0 %) y del 87,5 % de los pacientes con documentación microbiológica de la enfermedad. No se produjeron acontecimientos adversos.

Conclusiones

Una dosis total de 24 mg/kg de ABL administrada en 6 dosis a lo largo de 10 días, es eficaz y segura en el trata-

miento de la leishmaniasis visceral y permite además reducir la estancia hospitalaria.

Palabras clave:

Anfotericina B liposómica. Leishmaniasis visceral. Tratamiento médico. Kala-azar. Leishmania infantum.

SHORT COURSE TREATMENT FOR VISCERAL LEISHMANIASIS WITH LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS

Introduction

Visceral leishmaniasis is endemic in southern Europe. Traditional treatment consists of pentavalent antimonial compounds. However, treatment failures, the treatment's long duration, and toxicity have led to the introduction of new therapies, such as liposomal amphotericin B (LAB). In this study we evaluate the safety and efficacy of LAB at a maximum dose of 4 mg/kg/day on days 1, 2, 3, 4, 5, and 10.

Patients and methods

A prospective, observational, open study was conducted in 13 Spanish centers. The diagnosis of visceral leishmaniasis was based on visualization of *Leishmanias* sp. in bone marrow aspirate or culture or positive serology together with compatible clinical symptoms.

Results

Thirty-two immunocompetent children aged from 7 months to 7 years were treated. All the children had rapid

Conflicto de intereses: Este estudio no ha recibido ayudas económicas de compañías farmacéuticas ni de instituciones públicas.

Correspondencia: Dra. I. Ausín Aoiz.
Gilead Sciences, S.L.
Agustín de Foxá, 27, 9^a 28036 Madrid. España.
Correo electrónico: iausin@gilead.com

Recibido en marzo de 2003.
Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

clinical response and bone marrow aspirate performed on day 21 was normal in the 24 patients (100 %) who underwent this procedure. In the remaining eight children efficacy was assessed by clinical response. Two relapses were observed. Cure was achieved in 18 patients (90.0 %) and in 87.5 % of the patients with microbiological confirmation of the disease. No adverse events were detected.

Conclusions

A total dosage of 24 mg/kg of liposomal amphotericin B administered in 6 doses within 10 days is safe and effective for the treatment of visceral leishmaniasis and reduces the length of hospital stay.

Key words:

Liposomal amphotericin B. Visceral leishmaniasis. Drug therapy. Kala-Azar. Leishmania infantum.

INTRODUCCIÓN

El término leishmaniasis engloba las diferentes entidades clínicas causadas por la infección de las distintas especies de *Leishmania* sp. Su distribución geográfica es amplia, y es endémica en la India, Asia, Sudamérica y área mediterránea, si bien el 90 % de los casos se concentran en 5 países (India, Bangladesh, Nepal, Sudán y noreste de Brasil). En total se estiman alrededor de 500.000 casos nuevos cada año con 41.000 muertes recogidas en el año 2000¹. La leishmaniasis visceral o kala-azar se caracteriza porque está causada por diferentes especies según el área geográfica: *L. donovani* en la India y África, *L. infantum* en la región mediterránea y *L. chagasi* en América del sur y América central.

En España está causada por *L. infantum* y presenta máxima incidencia en las provincias del litoral mediterráneo y algunas del interior como Cáceres, Toledo y Madrid. Suele afectar principalmente a niños y su mayor reservorio lo constituye el perro, en el que la completa erradicación de la enfermedad es prácticamente imposible. En una zona endémica como es la provincia de Alicante, la incidencia de leishmaniasis fue de 0,81 casos anuales por 100.000 habitantes entre 1982 y 1994².

Moral y Moya² obtuvieron datos sobre la prevalencia de la infección por *Leishmania* sp. en un estudio piloto en población asintomática realizado en dos pequeñas poblaciones rurales. En este estudio se obtuvo un 40 % de positividad global, con un 11 % de positividad en el grupo de población menor de 15 años de edad. La viabilidad de esta infección viene determinada sobre todo por la respuesta inmunológica del huésped³, si bien la mayoría de las infecciones por *L. infantum* son subclínicas y autolimitadas.

El desarrollo de la enfermedad se produce cuando no existe eliminación espontánea del parásito, por depresión del sistema inmunológico⁴, y se caracteriza por la presencia de fiebre prolongada, hepatosplenomegalia, deterioro del estado general, anemia, leucopenia e hipergammaglobulinemia. Los derivados antimoniales han constituido el tratamiento de primera elección de la leishmaniasis visceral

hasta la actualidad. Estos fármacos se han utilizado con dosis y duración de tratamiento variables en diferentes países^{5,6}. Presentan como inconvenientes la larga duración de la pauta terapéutica, su toxicidad⁷ y en los últimos años una mayor incidencia de fracasos terapéuticos^{8,9}. Esta situación ha motivado la necesidad de fármacos alternativos como la anfotericina B liposómica (ABL), que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la leishmaniasis visceral¹⁰. Se han presentado diversas comunicaciones que aportan resultados satisfactorios utilizando pautas cortas de tratamiento^{8,9,11,12}, que aportan la ventaja de permitir una notable reducción de la estancia hospitalaria. Así pues, ante la posibilidad de una terapia de menor hospitalización realizamos un estudio multicéntrico para evaluar en nuestros pacientes la eficacia y seguridad de ABL administrada en una dosis máxima de 4 mg/kg/día los días 1 a 5 y 10.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional, abierto y multicéntrico con la participación de 13 hospitales de diversas provincias españolas, que se inició en enero de 1997 y se terminó en marzo de 2001.

Población de estudio

Niños entre 0 y 14 años de edad, diagnosticados de leishmaniasis visceral por visualización directa de amastigotes de *Leishmania* sp. mediante tinción de Giemsa o presencia de promastigotes de *Leishmania* sp. en cultivo de aspirado de médula ósea o detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) (> 1/80) o análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (> 0,80).

Criterios de exclusión

Se identificaron los siguientes: a) tratamiento previo o concomitante con anfotericina B, derivados antimoniales u otros fármacos utilizados en el tratamiento de la leishmaniasis visceral durante el año anterior a su inclusión en el estudio; b) inmunosupresión.

Criterios de eficacia

Se definió la curación como ausencia de amastigotes de *Leishmania* sp. viables en el aspirado de médula ósea o promastigotes de *Leishmania* sp. en el cultivo de médula ósea realizado el día 21 de tratamiento y ausencia de recaída en los 6 meses de seguimiento, junto con evolución clínica satisfactoria. El fracaso terapéutico se definió como la presencia de amastigotes de *Leishmania* sp. viables en el aspirado de médula ósea o promastigotes de *Leishmania* sp. en cultivo de médula ósea realizado el día 21, tras recibir la pauta de tratamiento descrita. La recaída se definió como reaparición de sintomatología compatible (no justificada por otra patología), junto con presencia de amastigotes de *Leishmania* sp. en aspirado o promastigo-

tes de *Leishmania* sp. en cultivo de médula ósea o elevación significativa (4 veces) del título de anticuerpos a partir del día 21. El fracaso terapéutico o la aparición de una recaída suponía el fin del estudio, iniciando el investigador la pauta de tratamiento que considerara oportuna.

Criterios de seguridad

Para evaluar la incidencia de efectos secundarios se recogieron todos los signos y síntomas no relacionados con la enfermedad y aparecidos una vez iniciado el tratamiento y hasta 48 h después de su término. También se recogieron las reacciones anómalas ocurridas durante la infusión del fármaco.

Régimen de tratamiento

Consistía en ABL en una dosis máxima de 4 mg/kg/día los días 1 a 5 y 10, alcanzándose una dosis total de 24 mg/kg. Se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se infundió durante 30-60 min en un 5% de dextrosa por vena periférica.

Evaluaciones basal y de seguimiento

Al iniciarse el estudio se recogieron los datos de identificación del paciente (iniciales, sexo, edad y peso). Se llevó a cabo un control clínico-analítico al inicio del estudio, a los 4-10 y 21 días y a los 3, 6 y 12 meses, en el que se recogieron datos referentes a temperatura rectal y/o axilar, estado general, hepatosplenomegalia, hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), transaminasas glutámicoalacética (GOT) y glutámico-pirúvica (GPT), creatinina y urea séricas, ionograma, albúmina y gammaglobulinas, ferritina y colesterol. Se realizó un aspirado de médula ósea para la identificación de amastigotes de *Leishmania* sp. mediante la tinción de Wright-Giemsa o mediante cultivo los días 1 y 21. Se realizó un estudio serológico para *Leishmania* sp. mediante ELISA o IFI los días 1 y 21 además de serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) previo al inicio del estudio.

Finalización del estudio

El estudio se finalizó si se había completado el período de tratamiento y los 6 meses de seguimiento, o bien en caso de fracaso terapéutico, recaída, acontecimiento adverso grave, fallecimiento o abandono del estudio.

TABLA 1. Seguimiento serológico y microbiológico

Demostración de parasitación por <i>Leishmania</i> sp.	Día 0 (%)	Día 21 (%)
Visualización de amastigotes	27/31 (87,1)	0/18 (0)
Cultivo de aspirado de médula ósea	3/8 (37,5)	0/14 (0)
Test anti- <i>Leishmania</i> (IFI o ELISA)	21/26 (80,8)	15/24 (62,5)

ELISA: análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas; IFI: inmunofluorescencia indirecta.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos clínico-analíticos se utilizó el test de McNemar. Se utilizó el sistema estadístico SPSS 10.0 para Windows®.

RESULTADOS

Descripción de la población

Se incorporaron al estudio 32 niños inmunocompetentes, 14 de ellos varones, con edades comprendidas entre 7 y 84 meses y una edad media de 26,03 meses. La mayor parte de los casos se concentró preferentemente en hospitales de la provincia de Barcelona (9 casos), seguida de los de las provincias de Madrid (6 casos) y Valencia (6 casos). El resto de los casos se diagnosticó en la cuenca mediterránea y en la provincia de Toledo, esta última con 4 casos.

Todos los pacientes presentaban sintomatología compatible con leishmaniasis visceral. Se detectaron amastigotes de *Leishmania* sp. en el aspirado de médula ósea en 27 (87,1%) de los 31 pacientes en los que se realizó y se obtuvo crecimiento de promastigotes de *Leishmania* sp. en 3 de los 8 cultivos de médula ósea realizados. La serología (IFI o ELISA) fue positiva en 21 (80,8%) de los 26 pacientes en los que se realizó esta prueba (tabla 1).

Evaluación de la eficacia

A los 21 días se repitió el aspirado de médula ósea a 24 niños sin que se visualizaran amastigotes ni crecimiento de promastigotes de *Leishmania* sp. en ninguno de ellos. En los otros 8 niños la eficacia de tratamiento fue evaluada por la respuesta clínica. No se produjo fracaso terapéutico en ningún caso (tabla 2).

TABLA 2. Evaluación de la técnica diagnóstica utilizada

Técnica diagnóstica utilizada	Día 0	Día 21		
		Fracaso (%)	Curación (%)	Recidiva (%)
Visualización de amastigotes y/o cultivo de aspirado de médula ósea	27	0/27 (0,0)	14/16 (87,5)	2/16 (12,5)
Serología	5	0/5 (0,0)	4/4 (100)	0/4 (0,0)
Total	32	0/32 (0,0)	18/20 (90,0)	2/20 (10,0)

A los 3 meses de seguimiento 2 pacientes recidivaron y presentaron sintomatología compatible con leishmaniasis visceral y elevación del título de anticuerpos hasta 4 veces el valor basal, si bien no se efectuó aspirado de médula ósea.

Se obtuvieron datos de seguimiento a los 3 meses de 27 pacientes, y a los 6 y 12 meses de 20 y de 18, respectivamente.

Se consiguió la curación de 18 pacientes (90,0%) de los 20 que acudieron a control a los 6 meses (tabla 3), y en los 14 pacientes en los que la enfermedad se había documentado microbiológicamente la eficacia fue del 87,5% (tabla 2). Todos los niños mejoraron rápidamente. Como se observa en la figura 1 la fiebre desapareció en 30 de 31 pacientes a los 4 días y la hepatosplenomegalia, presente al inicio en todos ellos, sólo se observó en el 43,3% de los niños a las 3 semanas. La anemia, también presente en todos, había desaparecido en más de la mitad a las 3 semanas de tratamiento (tabla 3).

Evaluación de la seguridad

No se presentaron reacciones adversas relacionadas con la infusión, como fiebre, escalofríos, exantema, náuseas o vómitos ni tampoco toxicidad bioquímica.

DISCUSIÓN

Es bien conocido que los antimoniales, desde su introducción como tratamiento específico de la leishmaniasis en 1912, han sido hasta la actualidad el tratamiento de primera línea de esta enfermedad. Los antimoniales pentavalentes disponibles: antimonio de N-metil glucamina y estibogluconato sódico, se consideran equivalentes en cuanto a eficacia y seguridad. Ambos han demostrado su actividad *in vitro* frente a *Leishmania* sp. aunque su mecanismo de acción no ha sido bien establecido. Su administración es tanto por vía intramuscular como intravenosa, a una dosis única diaria de 20 mg/kg durante 28 días consecutivos. Se han referido diversos efectos secundarios de intensidad variable, durante su administración: dolor a la

TABLA 3. Seguimiento clinicoanalítico

	Aumento GOT/GPT	Anemia	Leucopenia	Trombopenia	Aumento VSG/PCR	Aumento gammaglobulinemia	Disminución albuminemia
Día 0	17/32	32/32	18/32	28/32	31/31	7/11	12/28
Día 4	13/30	27/30	6/30*	24/30	26/26	5/7	13/27
Día 10	7/26*	19/30*	1/30*	3/30*	23/23*	4/7	2/26*
Día 21	1/28*	12/31*	0/31*	1/31*	21/26*	7/11	0/27*
Mes 3	1/23*	3/26*	1/25*	2/26*	0/23*	2/8	0/18*
Mes 6	1/19*	0/19*	0/19*	0/19*	0/14*	0/9*	1/16*
Mes 12	0/15*	0/16*	1/15*	0/16*	0/13*	2/7	0/15*

*Comparado con día 0, p < 0,05.

GOT: transaminasa glutamicoxalacética; GPT: transaminasa glutamicopirúvica; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

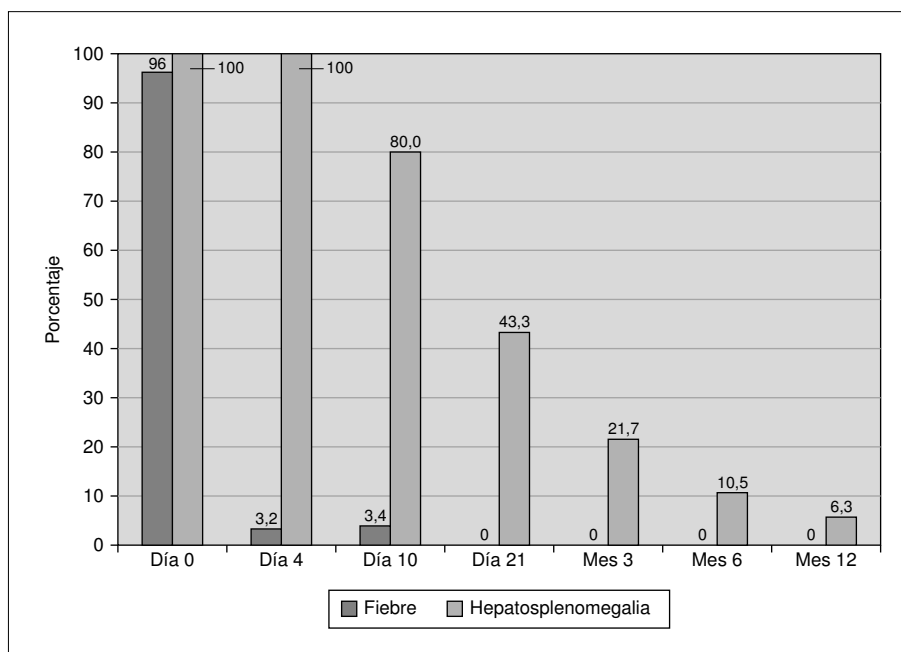


Figura 1. Evolución de la fiebre y la hepatosplenomegalia.

inyección, fiebre, cefalea, diarrea, vómitos, abdominalgia, tos paroxística, artralgias, mialgias, exantema. Sin embargo, su mayor inconveniente reside en su potencial toxicidad, especialmente cardíaca¹³, de aparición tardía, provocada por la acumulación del fármaco y que puede llegar a ser grave, por lo que el tratamiento debe realizarse inexcusablemente en régimen hospitalario con un estrecho seguimiento y monitorización. Se ha descrito también toxicidad pancreática¹⁴, hepática y neurológica¹⁵. Dicha toxicidad, que puede afectar a más de la mitad de los pacientes tratados¹⁶, obliga a la interrupción del tratamiento¹⁷.

Así pues, la presencia de efectos tóxicos, la intolerancia y la aparición de resistencias en el tratamiento con antimoniales, llevaron a considerar la introducción de nuevas terapias. Así, se ensayó el tratamiento con antimoniales asociado a alopurinol, a paramomicina y a pentamidina, sin obtenerse beneficios destacables.

También se utilizó como tratamiento alternativo anfotericina B en formulación convencional, un antileishmaniático eficaz pero con importante toxicidad. Más tarde, y con la finalidad de evitar la toxicidad, se introdujeron las formulaciones lipídicas. Así pues, ABL se reservaba inicialmente como tratamiento de rescate en casos de fracaso o recidiva tras tratamiento con antimoniales o cuando éstos determinaban toxicidad. Sin embargo, las pautas de tratamiento eran prolongadas representando un coste económico importante. En 1991, Davidson et al¹⁰ presentaron el primer uso clínico de ABL para dicha indicación y en 1996 establecieron la eficacia de un tratamiento de corta duración con el mismo fármaco: 6 dosis de 3 mg/kg a lo largo de 10 días¹¹. El mismo autor demostró la eficacia de este régimen en el tratamiento del kala-azar infantil¹⁸. Estas pautas de tratamiento demostraron la eficacia y seguridad de tratamientos más cortos, que aportaron importantes ventajas frente a la pauta de tratamiento convencional, fundamentalmente la importante disminución de los días de ingreso. Finalmente, en 1997, ABL fue el primer fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) americana para el tratamiento de la leishmaniasis visceral¹⁹.

En nuestro estudio se demuestra la eficacia de ABL a una dosis máxima de 4 mg/kg/día, administrada los días 1 a 5 y 10, lográndose la curación del 90,0% de los niños y del 87,5% de los que presentaban documentación microbiológica, obteniéndose además una rápida mejoría en todos ellos. Cabe destacar que sólo se produjeron dos recidivas, observadas a los 3 meses de seguimiento y cuya curación se logró administrando la misma pauta corta de ABL descrita. No hubo ningún fracaso terapéutico. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Davidson et al¹¹, que utilizaron la misma pauta de tratamiento en 10 pacientes inmunocompetentes del área mediterránea, siete de ellos niños. Todos ellos se curaron después de 1 año de seguimiento, sin que aparecieran fracasos terapéuticos ni de recidivas. En nuestro estudio los niños tole-

raron muy bien el tratamiento y no presentaron reacciones adversas ni reacciones relacionadas con la infusión.

Recientemente, Syriopoulou et al²⁰ han presentado un estudio realizado en 41 niños tratados con dos dosis consecutivas de 10 mg/kg/día cada una de ABL obteniendo una eficacia del 97,5%. Estos resultados se compararon con los obtenidos en otros dos estudios. En uno de ellos participaron 30 niños y se les administró también ABL, pero a una dosis de 4 mg/kg/día durante 5 días, obteniéndose una eficacia del 90,0%. Cabe destacar que en ambos casos se obtuvieron porcentajes de eficacia muy elevados, similares a los observados en nuestro estudio. Estos hallazgos permiten sugerir que la dosis administrada en el día 10 podría no ser necesaria para la curación de la leishmaniasis visceral y que una dosis total acumulada de 20 mg/kg/día sería suficiente en estos pacientes, tal y como sugieren Davidson et al¹¹, si bien estos autores consideran que esta dosis total acumulada se debe administrar en al menos 5 dosis durante un intervalo de 10 días.

Por tanto, creemos que la administración de ABL en pauta corta puede presentarse como régimen de primera elección en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes ya que, además de ser una alternativa eficaz y segura, permite una hospitalización más corta e incluso su administración en régimen de hospital de día. Esta última ventaja sugeriría una mejora en la calidad de vida del paciente y sus familiares, así como una reducción de los costes hospitalarios generados con el tratamiento convencional por una estancia más prolongada, si bien habría que llevar a cabo estudios diseñados específicamente para evaluar estos parámetros. Queda también pendiente determinar cuál sería la pauta corta más eficaz para el tratamiento de dicha enfermedad en pacientes pediátricos inmunocompetentes.

La utilización de ABL queda, sin embargo, limitada por su coste en los países en desarrollo, en donde se dan el mayor número de casos de la enfermedad, por lo que prosigue la investigación de nuevos fármacos y se estudia la posibilidad de tratamiento con dosis única de ABL en este ámbito²¹.

Agradecimientos

Agradecemos a M. Boronat, J.M. Bertrán (Hospital Vall d'Hebron), L. Ciria (Hospital Son Dureta), C. Fortuny (Sant Joan de Déu), L. Santos (Hospital Marina Alta), J. de la Cruz (Hospital Ciudad de Jaén), F. Muñoz (Hospital General de Catalunya), R. Cullel (Hospital Universitario Joan XXIII), M. J. Mellado (Hospital Carlos III) y T. Vallmanya (Hospital Arnau de Vilanova), su participación en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft S, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: Current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501.

2. Moral L, Moya M. ¿Qué ha sido de la leishmaniasis? An Esp Pediatr 1998;49:5-10.
3. Bogdan C, Gessner A, Solbach A, Rollinghoff M. Invasion, control and persistence of *Leishmania* parasites. Curr Opin Immunol 1996;8:517-25.
4. Carvalho E, Texeiro RS, Warren JJ. Cell mediated immunity in visceral leishmaniasis: Reversible immunosuppression during acute infection. Infect Immun 1981;33:498-502.
5. Gradoni L, Bryceson A, Desjeux P. Treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. Bull World Health Organ 1995;73:191-7.
6. WHO (1990). Control of the leishmaniasis. Tech Rep Ser N793, Genève.
7. Delalla F, Pelizzer G, Gradoni L, Vespignani M, Franzetti M, Stecca C. Acute pancreatitis with the administration of meglumine antimoniate for the treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 1993;16:730-1.
8. Thakur CP, Pandey AK, Sinha GP, Roy S, Behbehani K, Oliario P. Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India: A randomized dose-finding study. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996;90:319-22.
9. Seaman J, Boer C, Wilkinson R, De Jong J, De Wilde E, Sondorp E, et al. Liposomal amphotericin B in the treatment of complicated kala-azar under field conditions. Clin Infect Dis 1995;21:188-93.
10. Davidson RN, Croft SL, Dcott A, Maini M, Moody AH, Bryceson ADM. Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. Lancet 1991;337:1061-2.
11. 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. Clin Infect Dis 1996;22:938-43.
12. Smith OP, Hann IM, Coxz H, Novelli V. Visceral leishmaniasis: Rapid response to Ambisome treatment. Arch Dis Child 1995;73:157-9.
13. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendation for treating leishmaniasis with Pentostan and review of pertinent clinical studies. Am J Trop Med Hyg 1992;46:296-306.
14. Gasser RA Jr, Magill AJ, Osler CN, Franke ED, Grogg M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. Clin Infect Dis 1994;18:83-90.
15. Brummitt CF, Porter JAH, Herwaldt BL. Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis 1996;22:878-9.
16. Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chaison JF. Placebo controlled clinical trial of Pentostan vs ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J Infect Dis 1992;163:528-34.
17. Hepburn NC, Nolan J, Fenn L, Herd RM, Neilson JM, Sutherland GR, et al. Cardiac effects of sodium stibogluconate: Myocardial, electrophysiological and biochemical studies. Q J Med 1994;87:465-72.
18. Di Martino L, Davidson RN, Giacchino R, Scotti S, Raimondi F, Castagnola E. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. J Pediatr 1997;131:271-7.
19. Meyerhoff A, US Food and Drug Administration Approval of Ambisome for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 1999;28:42-8.
20. Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki A, 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.
21. Sundar S, Agrawal G, Madhukar R, Makharia K, Murria HW. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low liposomal amphotericin B: Randomized trial. BMJ 2001;323:419-22.