

VI

Escuela de Verano de Residentes de Medicina Interna

25-28 de Junio de 2014

Hotel Beatriz. Toledo



Borja de Miguel Campo
R5 de Medicina Interna
H. U. 12 de Octubre (Madrid)



Motivo de consulta

Fiebre y síndrome miccional

Antecedentes personales

- Varón de 72 años
- No alergias
- HTA y DL. No DM.
- Exfumador (IPA 60 paquetes/años)

A. MÉDICOS:

- Trombopenia crónica inmune (Ac. antiplaquetarios IgM +), estudiada en 1993
- Hernia de hiato
- Síndrome depresivo

A. QUIRÚRGICOS:

- RTU por HBP. Fractura MSI.

Antecedentes personales

TRATAMIENTO HABITUAL:

- Losartan/hidroclorotiazida 100/25mg 1-0-0
- Venlafaxina retard 150mg 0-0-1
- Simvastatina 20mg 0-0-1
- Omeprazol 20mg 1-0-0

SITUACIÓN BASAL: Excelente

Enfermedad actual:

- Cuadro de una semana de:
 - Fiebre (38-38.5°C) con escalofríos y tiritona
 - Disuria con tenesmo (sin polaquiuria)
- Ambulatoriamente: Cefuroxima → Cefixima
- No síndrome constitucional ni datos de organofocalidad

Enfermedad actual:

En Urgencias:

- E.F: T^a 39.6°C (TA 144/61 mmHg FC 95 lpm). Exploración física anodina
- PPCC:
 - Bioq^a: Creatinina 1.33, GPT 91, GOT 113, GGT 73, FA 61, LDH (hemólisis), bilirrubina 0.4, PCR 2.93 mg/dl
 - Hemograma: Leucocitos 3300, Hb 14.6, plaquetas 72000
 - Orina: normal

Se extraen HC (x4) y UC → Ceftriaxona + ertapenem

Persisten picos febriles → ingresa en planta de Medicina Interna.

Enfermedad actual:

Reinterrogado:

- Dispepsia leve postingesta
- Natural de Toledo
- No exposiciones epidemiológicas de interés, aunque reconoce salidas al campo

Exploración física:

T^a 38.4 °C TA 122/56 mmHg FC 80 lpm PR 16 rpm

Buen aspecto general. Color roteado y bien perfundido. Bien nutrido, hidratado y accesibles. No existen adenopatías en territorios

PIEL Y FANERA

LOCOMOTOR: S

CyC: Isocoria y no proptos. Pupillas temporales normales. Oto: Fonos rítmicas y simétricas, sin soplos. PVY: Sin soplos ni extratonos.

TORAX: AC: Auscultación normal. AP: murmullo respiratorio seco bibasal.

ABDOMEN: No circunfusión abdominal. Palpación: no doloroso a la palpación. No masas ni ruidos peritoneales. PPRB: Ruidos hidroaéreos presentes. Auscultación abdominal normal. Ruidos intraabdominales.

MMII: No edemas. No signos de TVP. Pulsos pedios presentes y simétricos.

MMSS: Sin hallazgos

Día +1

+1

Hemoglobina	13.7
VCM	86
Reticulocitos	19.300
Plaquetas	90.000
Leucocitos	3.000
Neutrófilos	1.800
Linfocitos	900
Monocitos	200
Eosinófilos	0
Basófilos	0

+1

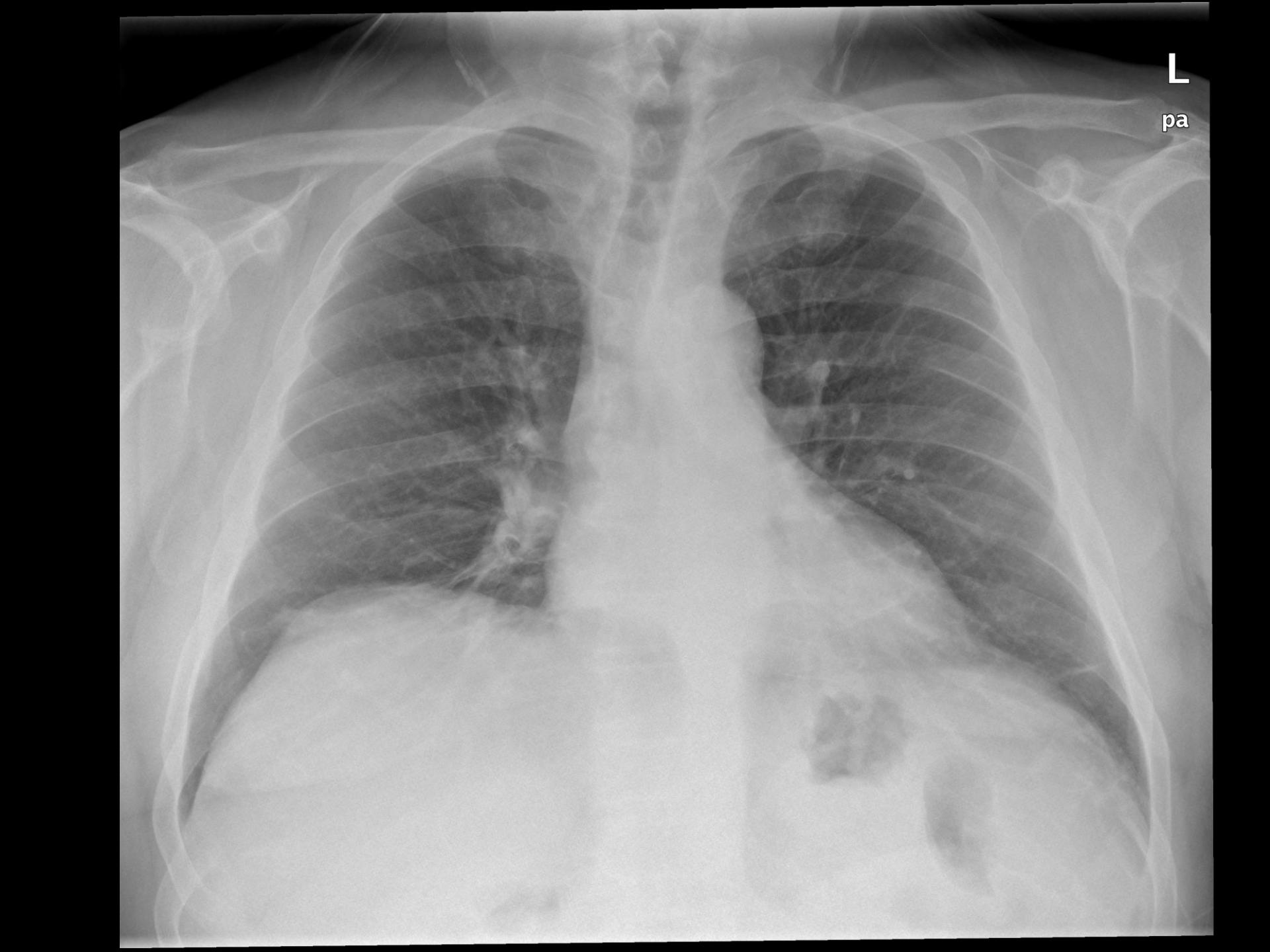
INR	1.04
TTPa	29.4
Fibrinógeno	0
AP	93%

Glucosa	84
Creatinina	1.13
Ácido Úrico	5.2
Calcio	9.1
Fósforo	1.8
Sodio	135
Potasio	4.23
Cloro	102
Proteínas Totales	6.34
Albúmina	3.57
Bilirrubina	0,3
Gamma-GT	86
Fosfatasa Alcalina	68
LDH	517
AST (GOT)	77
ALT (GPT)	76
PCR	4.5

Hierro	19
Ferritina	2037
Transferrina	226
TIBC	318
IST	5,96%

Colesterol	153
Trigliceridos	289
HDL	13
LDL	81

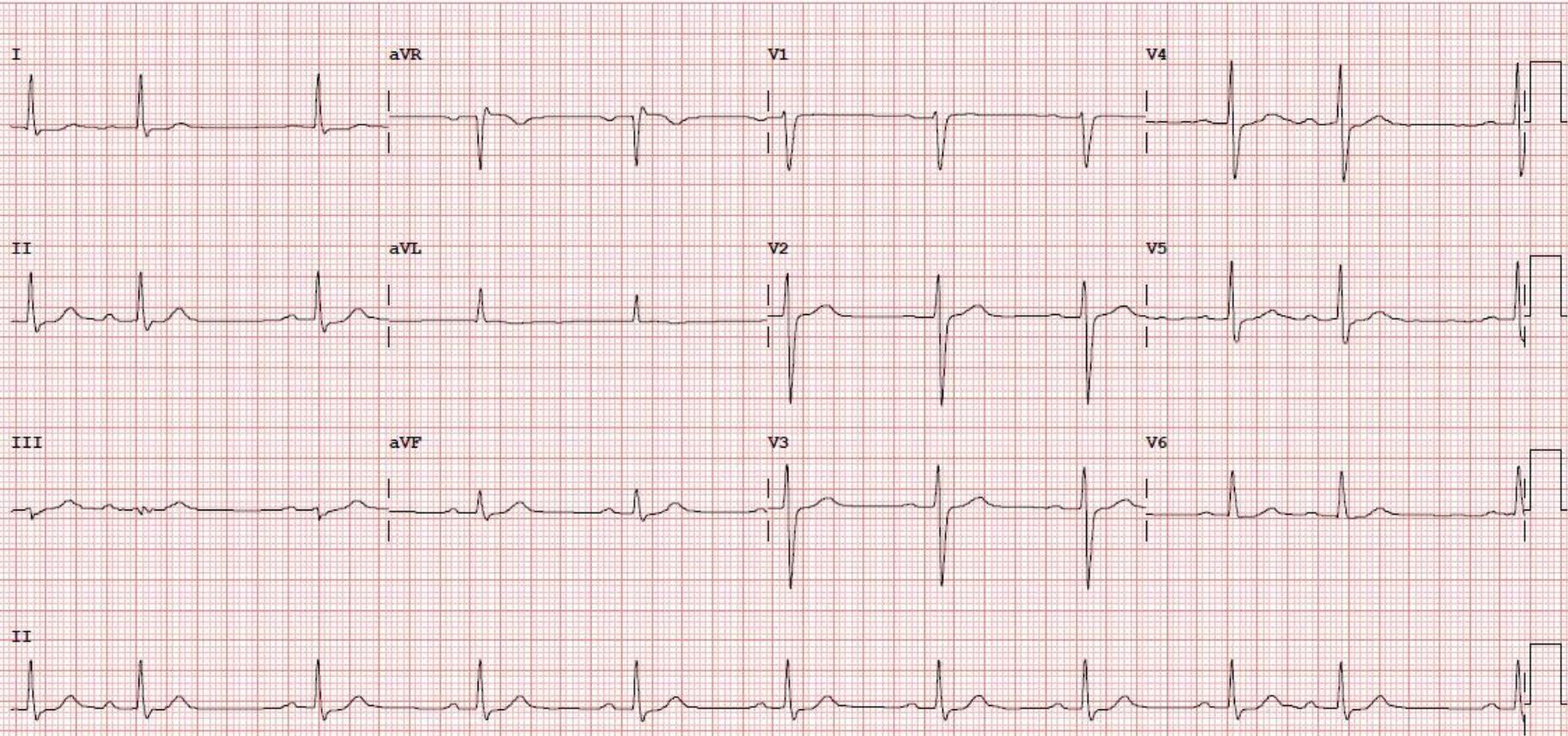
TSH	0,6
T4 Libre	0,3

A black and white lateral chest X-ray image. The image shows the rib cage, heart silhouette, and lungs. There is a small 'L' marker in the top right corner and a 'pa' marker below it.

L

pa





Dispos:

Veloc: 25 mm/s

Miemb: 10 mm/mV

Prec.: 10,0 mm/mV

F 50~ 0,15-100 Hz

PH100B CL

P?



Día +1

* ↑ transaminasas
leve

* LDH 500

* Urocultivo
estéril

* **Febril**



* HC x2

* Ceftriaxona + ertapenem
→ Meropenem



* ↑ transaminasas
leve

* LDH 500

* Urocultivo
estéril

* **Febril**

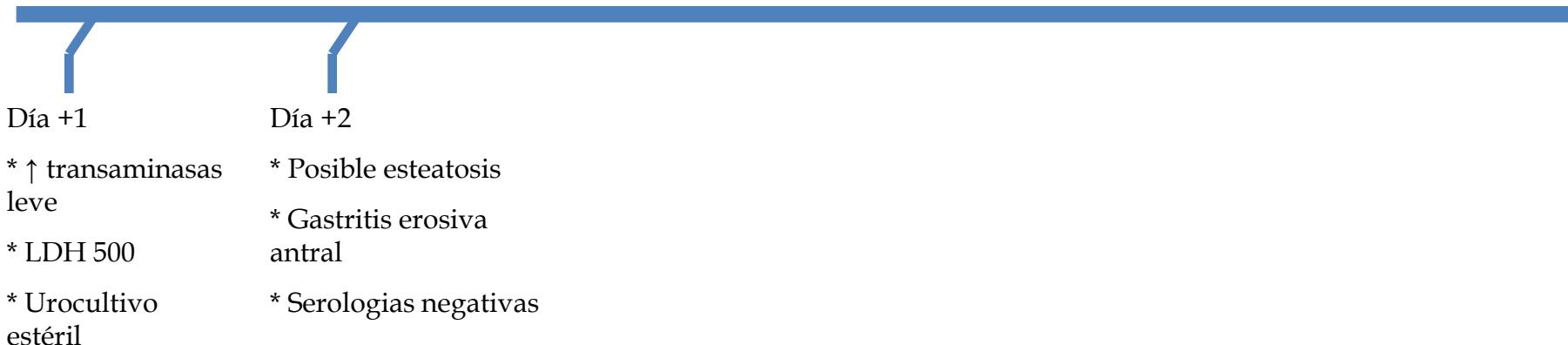


* HC x2

* Ceftriaxona + ertapenem
→ Meropenem

Día +2

- Ecografía: ↑ecogenicidad hepática (esteatosis)
- Gastroscopia: HH. Gastritis erosiva antral
- Serologías: CMV IgG (+), VHA IgG (+), VEB IgG (+). Resto negativo (VHB, VHC, VIH)



*** Febril**



* HC x2

* Ceftriaxona + ertapenem

→ Meropenem

←———— Fiebre (37.5 - 38.5°C) —————→



* ↑ transaminasas
leve
* LDH 500
* Urocultivo
estéril

*** Febril**



* HC x2
* Ceftriaxona + ertapenem
→ Meropenem

←———— Fiebre (37.5 - 38.5°C) —————→

* Possible esteatosis
* Gastritis erosiva
antral
* Serologias negativas

Día +3

	+1
Hemoglobina	13.7
VCM	86
Reticulocitos	19.300
Plaquetas	90.000
Leucocitos	3.000
Neutrófilos	1.800
Linfocitos	900
Monocitos	200
Eosinófilos	0
Basófilos	0

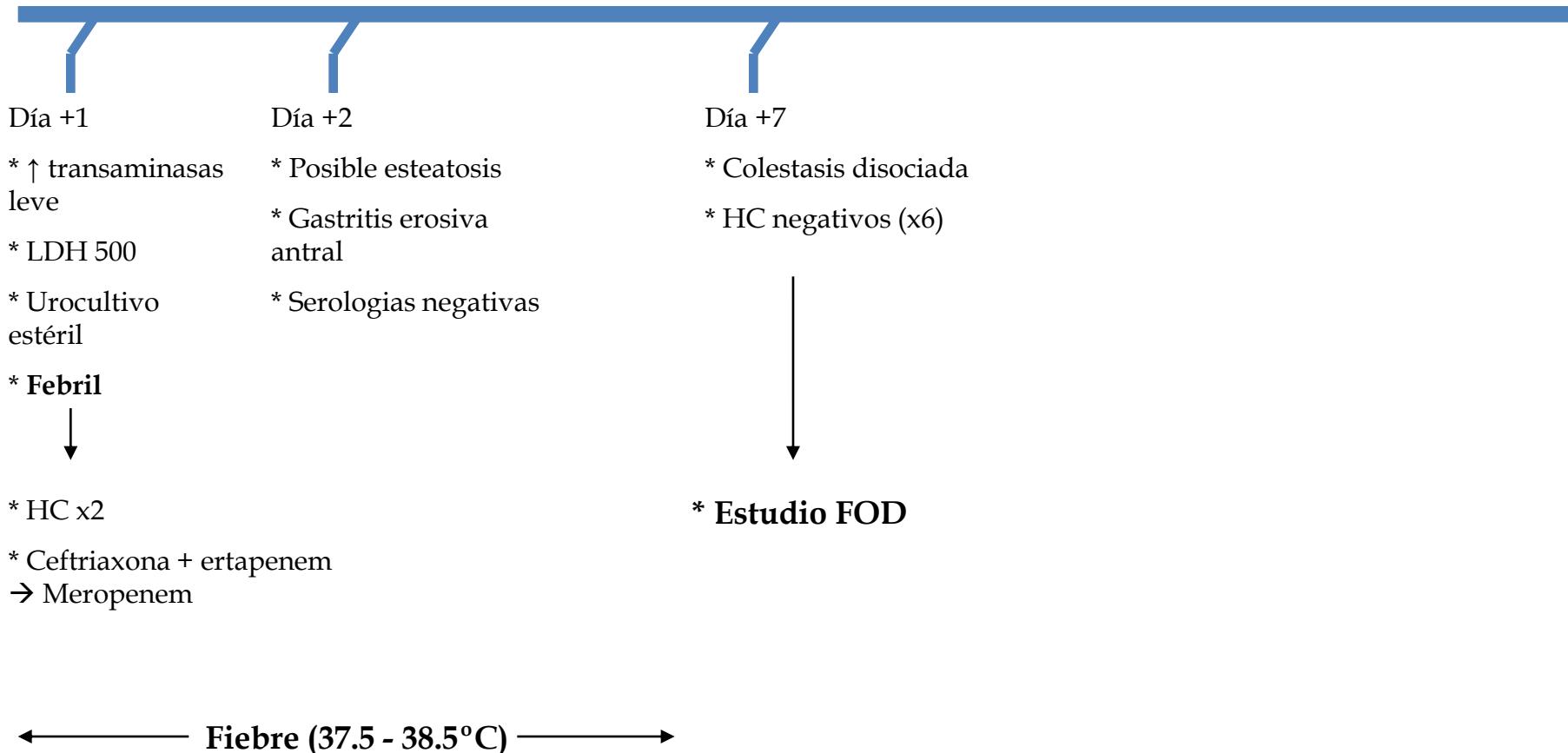
Glucosa	84
Creatinina	1.13
Ácido Úrico	5.2
Calcio	9.1
Fósforo	1.8
Sodio	135
Potasio	4.23
Cloro	102
Proteínas Totales	6.34
Albúmina	3.57
Bilirrubina	0,3
Gamma-GT	86
Fosfatasa Alcalina	68
LDH	517
AST (GOT)	77
ALT (GPT)	76
PCR	4.5

Día +3

	+1	+7
Hemoglobina	13.7	12.8
VCM	86	85
Reticulocitos	19.300	13.100
Plaquetas	90.000	119.000
Leucocitos	3.000	3.900
Neutrófilos	1.800	2.000
Linfocitos	900	1.700
Monocitos	200	100
Eosinófilos	0	0
Basófilos	0	0

Glucosa	84	73
Creatinina	1.13	0.96
Ácido Úrico	5.2	4.8
Calcio	9.1	9.3
Fósforo	1.8	2.2
Sodio	135	140
Potasio	4.23	4.98
Cloro	102	107
Proteínas Totales	6.34	6.52
Albúmina	3.57	3.43
Bilirrubina	0,3	0.45
Gamma-GT	86	1129
Fosfatasa Alcalina	68	293
LDH	517	1223
AST (GOT)	77	348
ALT (GPT)	76	275
PCR	4.5	7.2

Frotis s.p.: sin hallazgos de interés



FOD

Fiebre de origen desconocido (Petersdorf & Beeson, 1961):

- $> 38.3^{\circ}\text{C}$ en varias ocasiones
- Duración ≥ 3 semanas
- Ausencia diagnóstico tras 1 semana estudio hospitalario

Tipos principales:

- FOD clásica
- FOD neutropénica
- FOD hospitalaria
- FOD en paciente VIH

Clasificación de Durack y Street de la fiebre de origen desconocido.

FOD clásica	<ul style="list-style-type: none">- Temperatura corporal $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en varias determinaciones, ≥ 3 semanas de evolución.- Diagnóstico etiológico incierto tras un estudio de 3 días en un centro hospitalario, o en 3 consultas ambulatorias.
FOD nosocomial	<p>Paciente hospitalizado que está recibiendo atención «aguda», con:</p> <ul style="list-style-type: none">- Temperatura corporal $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en varias determinaciones.- Ausencia de infección o incubación de la misma en el momento del ingreso.- Ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de exploraciones adecuadas (incluyendo incubación, al menos durante 48 horas, de los cultivos microbiológicos).
FOD neutropénica	<p>Paciente con recuento de neutrófilos $<500/\text{mcl}$ (o en el que se prevé que ello ocurra en 1 o 2 días), con:</p> <ul style="list-style-type: none">- Temperatura corporal $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en varias determinaciones.- Ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de exploraciones adecuadas (incluyendo incubación, al menos durante 48 horas, de los cultivos microbiológicos).
FOD asociada al VIH	<p>Paciente con infección por VIH confirmada, con:</p> <ul style="list-style-type: none">- Temperatura corporal $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en varias determinaciones.- Durante más de 4 semanas en el enfermo ambulatorio, o más de 3 días en el hospitalizado.- Ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de estancia hospitalaria, o de 3 visitas extrahospitalarias, a pesar de exploraciones adecuadas (incluyendo incubación, al menos durante 48 horas, de los cultivos microbiológicos).

Causas de fiebre de origen desconocido clásica en adultos.

a) Enfermedades infecciosas (16%).

- **Tuberculosis** (especialmente las formas extrapulmonares; en España, es la causa infecciosa más frecuente de FOD, con predominio de las formas diseminadas).
- **Abscesos**. Destacan:
 - 1) Hepáticos piógenos (secundarios a foco biliar, apendicular, diverticular). En el absceso amebiano, la serología es positiva en el 95% de los casos.
 - 2) Esplénicos: generalmente secundarios a embolización desde una endocarditis infecciosa.
 - 3) Renal o penirrenal: pueden cursar con urocultivo negativo.
 - 4) Otras localizaciones: como dentarios o del área ORL.
- **Endocarditis infecciosa** (cabe destacar los casos de endocarditis con cultivos negativos, debidas a un microorganismo difícil de cultivar, como *Bartonella quintana*, bacterias del grupo HACEK, especies de *Legionella*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci* y hongos).
- **Osteomielitis** (debe descartarse ante el antecedente de colocación de prótesis).
- **Micosis sistémicas** (en especial la histoplasmosis; si coexiste cefalea, estudiar LCR en busca de *Cryptococcus neoformans*).
- **Malaria** (en especial en cuadros asincrónicos).
- **Brucellosis**.
- **Leishmaniasis visceral**.
- **Fiebre tifoidea**.
- **Sinusitis**.
- **Colangitis**.
- **Prostatitis**.
- **Malacoplaquia renal**.
- **Babesiosis**.

b) Neoplasias (7%).

- Linfomas Hodgkin y no Hodgkin (causa neoplásica más frecuente de FOD, sobre todo cuando están avanzados) y leucemias.
- Neoplasias sólidas (carcinoma de células renales, hepatocarcinoma, adenocarcinoma de colon con bacteriemias espontáneas por *S. bovis* o *E. coli* o el carcinoma renal).
- Síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple.
- Mixoma auricular.

c) Conectivopatías (22%).

- Poliarteritis nodosa.
- Enfermedad de Still del adulto.
- Arteritis de células gigantes.
- Lupus eritematoso sistémico.

d) Miscelánea (4%).

- Enfermedades granulomatosas (Crohn; sarcoidosis; hepatitis granulomatosa idiopática).
- Enfermedad hepática activa.
- Trastornos hereditarios (enfermedad de Fabry; fiebre episódica o periódica, fiebre mediterránea familiar, síndrome de hiper-IgD, síndrome periódico vinculado con receptores del factor de necrosis tumoral; criourticaria familiar, síndrome de Muckle-Wells).
- Fiebre facticia/simulada.
- Enfermedad tromboembólica (tromboembolismo recurrente pelviano; tromboembolismo pulmonar).
- Fiebre por fármacos (sobre todo los antimicrobianos –en particular los betalactámicos y la vancomicina–, los agentes cardiovasculares –p. ej., quinidina–, los antineoplásicos y los que actúan en el sistema nervioso central –p. ej., fenilhidantoína–). El rash y eosinofilia son infrecuentes.
- Trastornos endocrinos (tiroiditis subaguda, hipertiroidismo, feocromocitoma).
- Hematomas (pelviano, retroperitoneal).
- Fibrosis retroperitoneal.

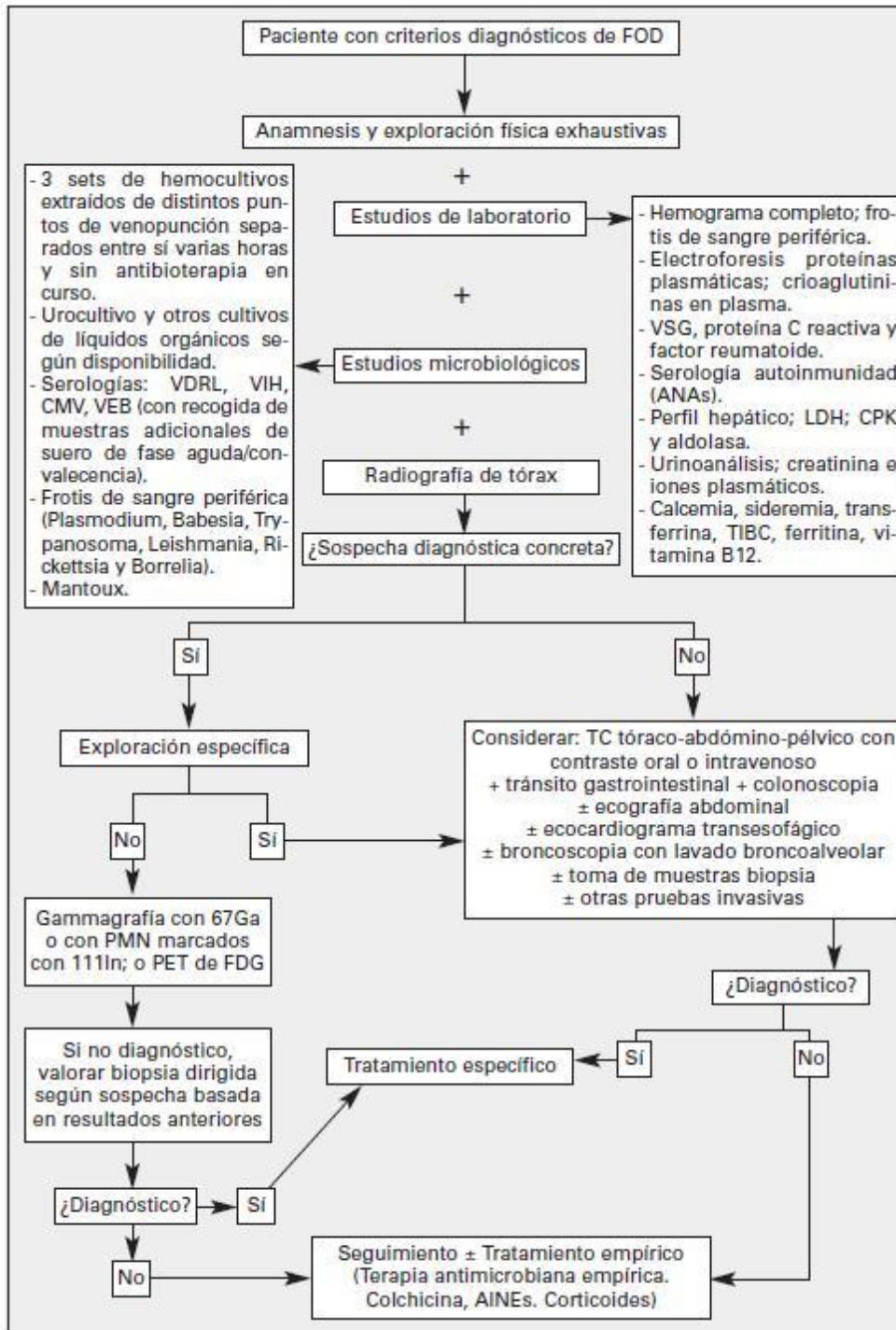
e) Casos sin diagnóstico: (hasta el 51%).

Less common diagnoses of fever of unknown origin

Infections	Malignancies	Miscellaneous
Amebic liver abscess	Atrial myxoma	Behcet's disease
Brucellosis	Aleukemic leukemia	Chronic fatigue syndrome
Chronic active hepatitis	Colon carcinoma	Disorders of temperature regulation (neurologic and dermatologic)
Cytomegalovirus	Kaposi's sarcoma	Drug fever
Dental abscesses	Lung cancer	Environmental (metal and polymer fume fevers)
Diskitis	Multiple myeloma	Factitious fever
Epididymitis	Sarcoma	Familial
Fascioliasis	Systemic diseases	Mediterranean fever
Gonococcal arthritis	Allergic granulomatous angiitis	Neuroleptic malignant syndrome
Herpes simplex encephalitis	Antiphospholipid syndrome	Periodic fever
Infectious mononeuropathy	Granulomatous hepatitis	Pulmonary emboli
Kala azar	Hypersensitivity vasculitis	Retroperitoneal hematomas
Filarisis	Inflammatory bowel disease	Thyroiditis
Kikuchi's disease	Panaortitis	
Lyme disease	Reactive arthritis (formerly Reiter's syndrome)	
Babesiosis	Sarcoidosis	
Anaplasmosis/ehrlichiosis		
Prostatitis		
Pyelonephritis		
Pyometria		
Rheumatic fever		
Sinusitis		
Typhoid fever		
Whipple's disease		



¿Por dónde empezar?





¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido en este paciente ?

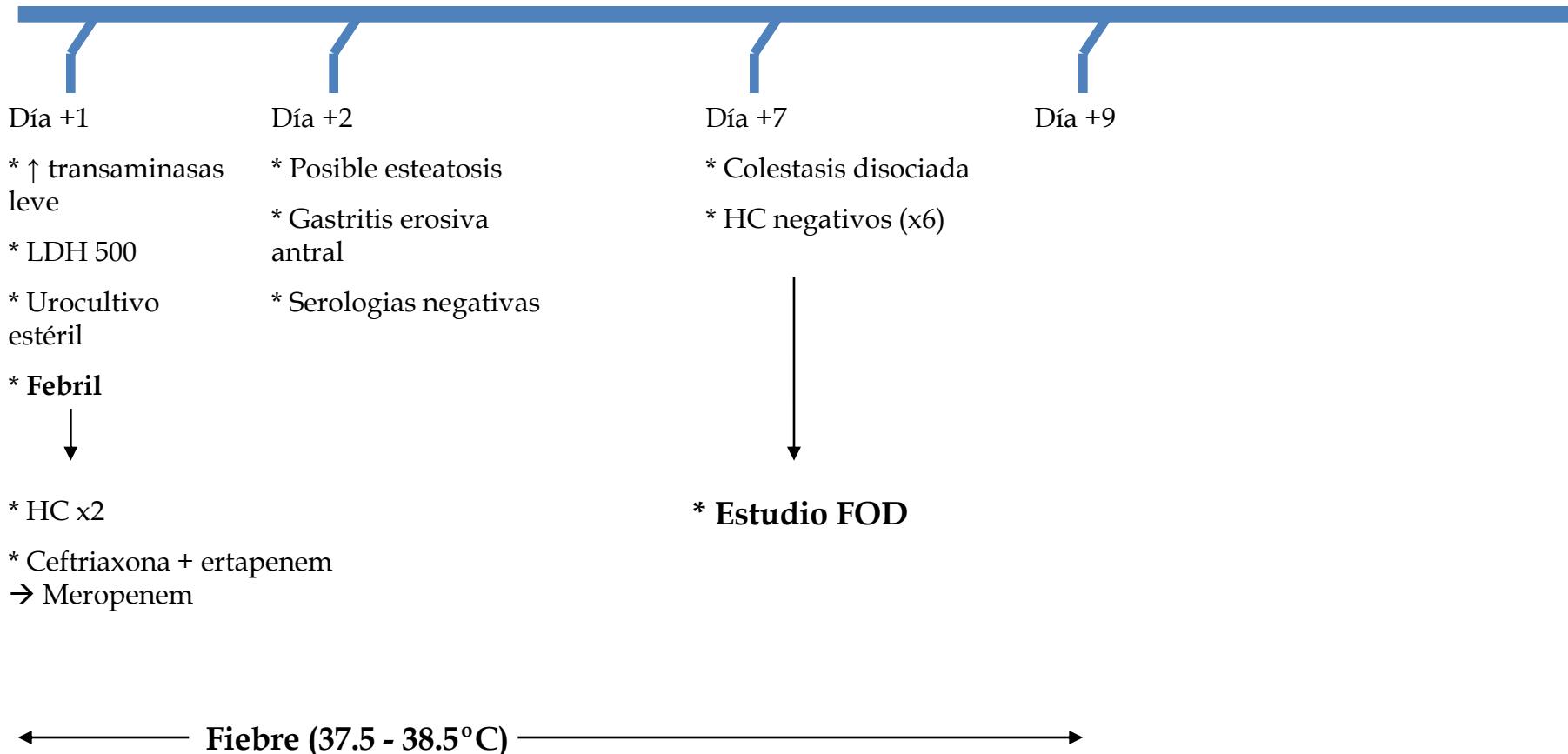
Diagnóstico diferencial

- Linfoma
- Tuberculosis
- Conectivopatías/vasculitis
- Otras infecciones
- Tumores sólidos

[...]



¿Qué pruebas pediríais
inicialmente ?



Día +9

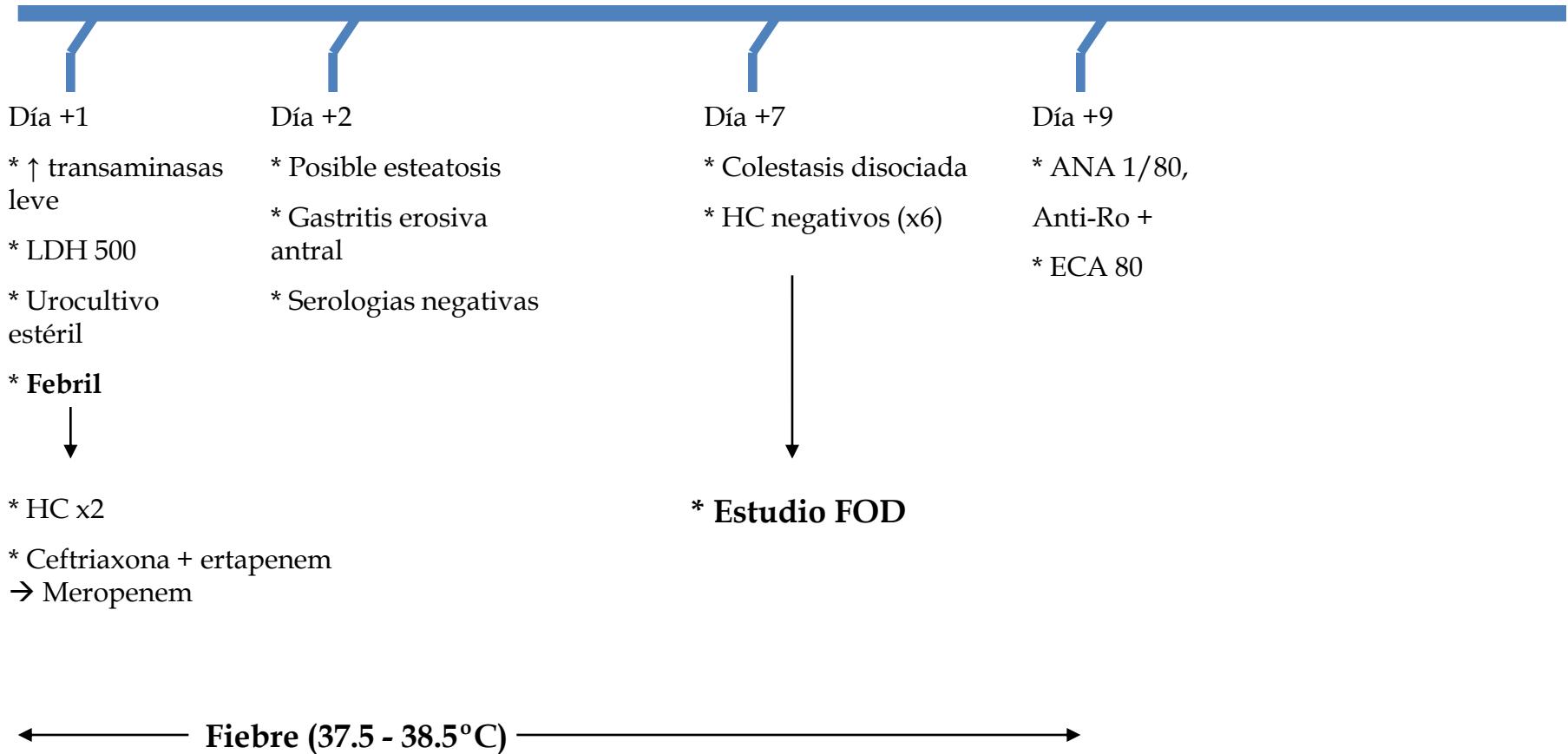
- ANA (+) (1/80)
- Anti DNA (-)
- Anti SSA/Ro (+)
- Anti SSA/Ro52 (-)
- Anti SSA/Ro60 (+)
- Anti SSB/La (-)
- Anti RNP (-)
- Anti RNP-A (-)
- Anti RNP 68 (-)
- Anti Prot.
Centromérica B (-)
- Anti TOPO-I/SCL-70 (-)
- Anti JO-1/HRS (-)
- Anti Ribosomal P (-)
- Anti Sm (-)
- Anti SM-RNP (-)
- Anti Cromatina (-)
- Anti Mieloperoxidasa (-)
- Anti Proteinasa 3 (-)
- P-ANCA (-)
- C-ANCA (-)
- Anti-PCC (-)
- Anti Mb Glomerular (-)
- AMA (-)
- ECA: 82 (normal < 50)

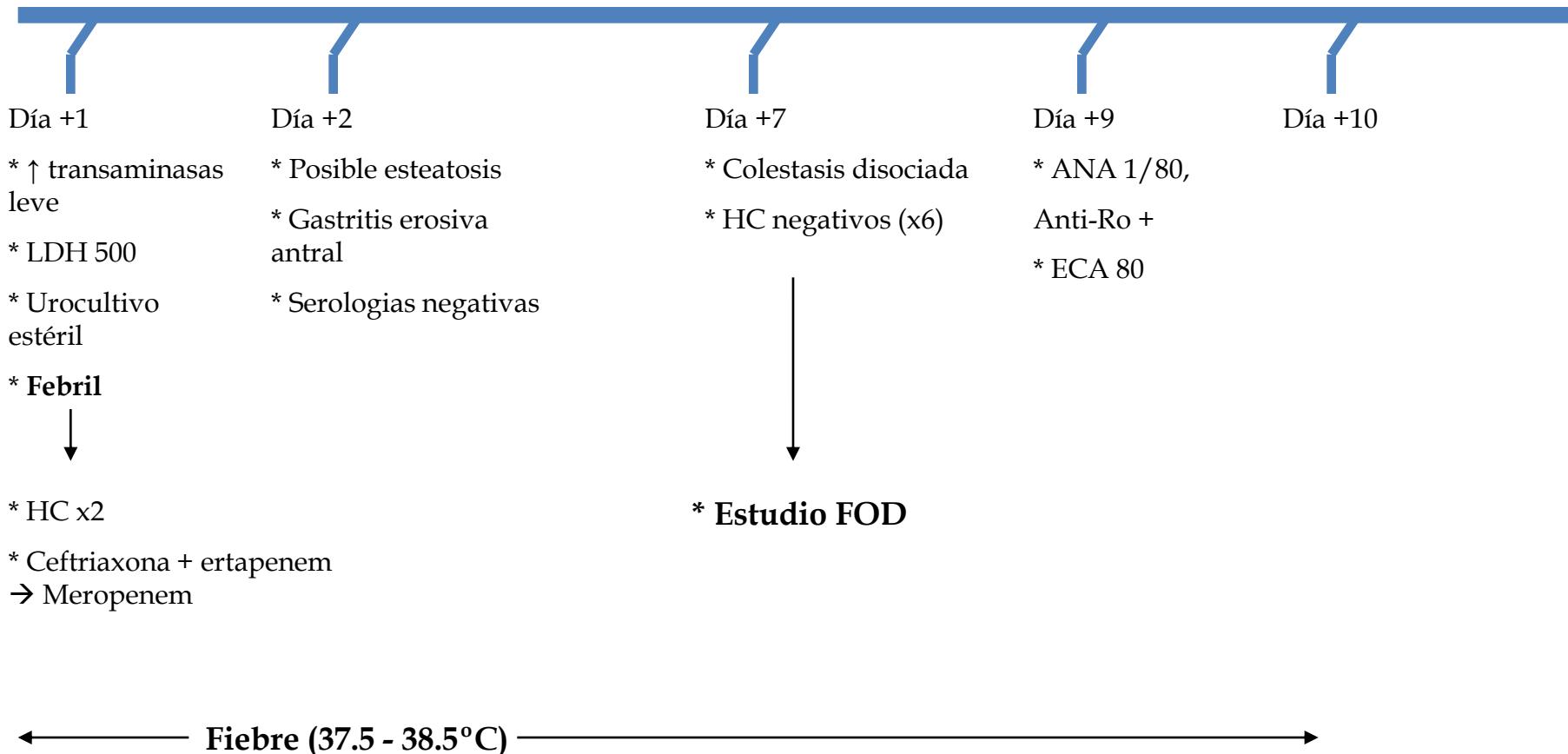
Día +9

- ANA (+) (1/80)
- Anti DNA (-)
- Anti SSA/Ro (+)
- Anti SSA/Ro52 (-)
- Anti SSA/Ro60 (+)
- Anti SSB/La (-)
- Anti RNP (-)
- Anti RNP-A (-)
- Anti RNP 68 (-)
- Anti Prot.
Centromérica B (-)
- Anti TOPO-I/SCL-70 (-)
- Anti JO-1/HRS (-)
- Anti Ribosomal P (-)
- Anti Sm (-)
- Anti SM-RNP (-)
- Anti Cromatina (-)
- Anti Mieloperoxidasa (-)
- Anti Proteinasa 3 (-)
- P-ANCA (-)
- C-ANCA (-)
- Anti-PCC (-)
- Anti Mb Glomerular (-)
- AMA (-)
- ECA: 82 (normal < 50)

Día +9

- Complemento: C₃ 147, C₄ 36
(normales)
- Inmunofijación en sangre:
 - IgG: 1990
 - IgA 386
 - IgM 228





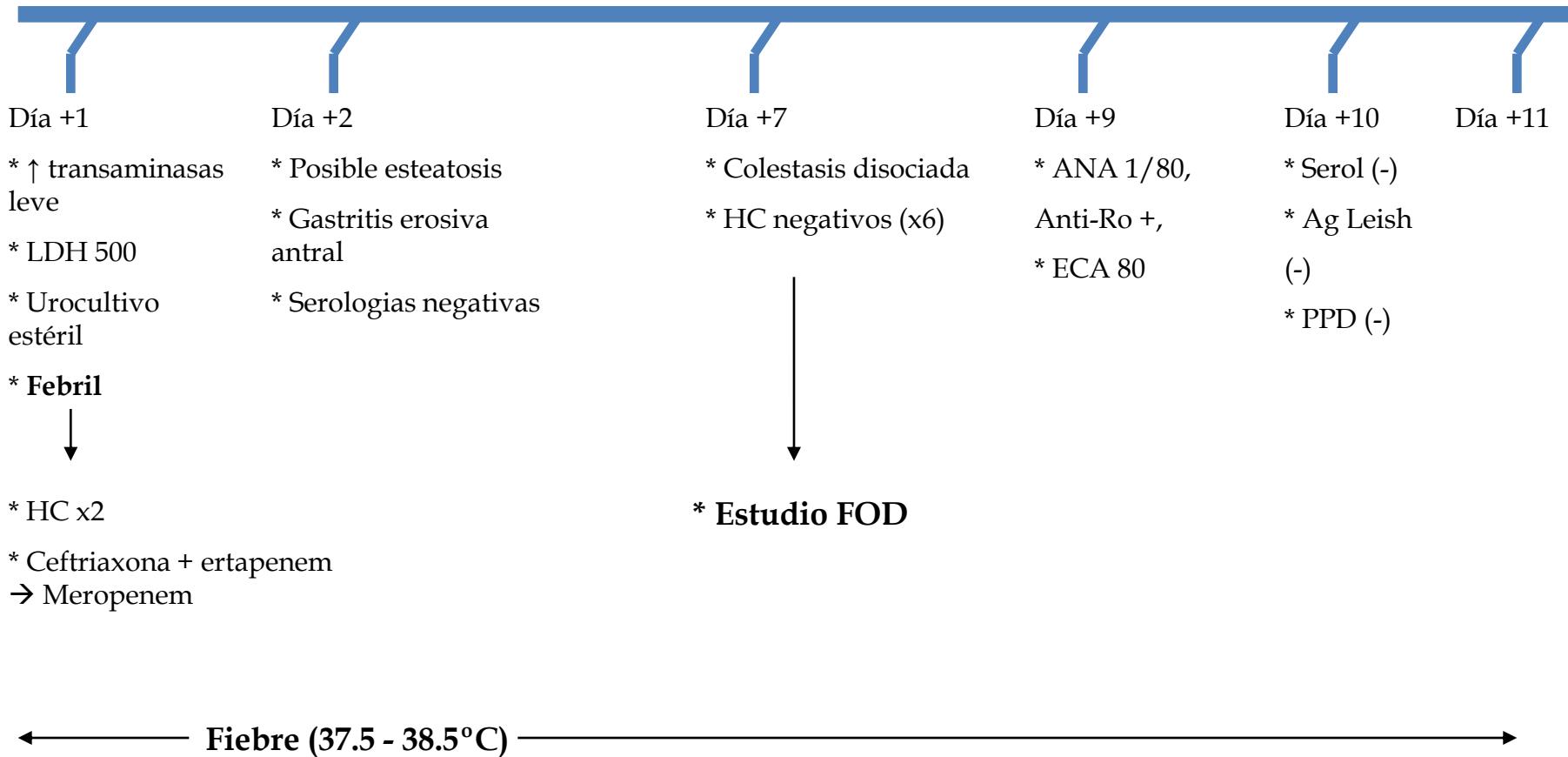
Día +10

Serologias:

- M. pneumoniae IgM (-)
- Treponema IgG (-)
- Rosa Bengal (-)

Mantoux (PPD): (-)

Antigenuria Leishmania: (-)



Día +11

	+1	+7
Hemoglobina	13.7	12.8
VCM	86	85
Reticulocitos	19.300	13.100
Plaquetas	90.000	119.000
Leucocitos	3.000	3.900
Neutrófilos	1.800	2.000
Linfocitos	900	1.700
Monocitos	200	100
Eosinófilos	0	0
Basófilos	0	0

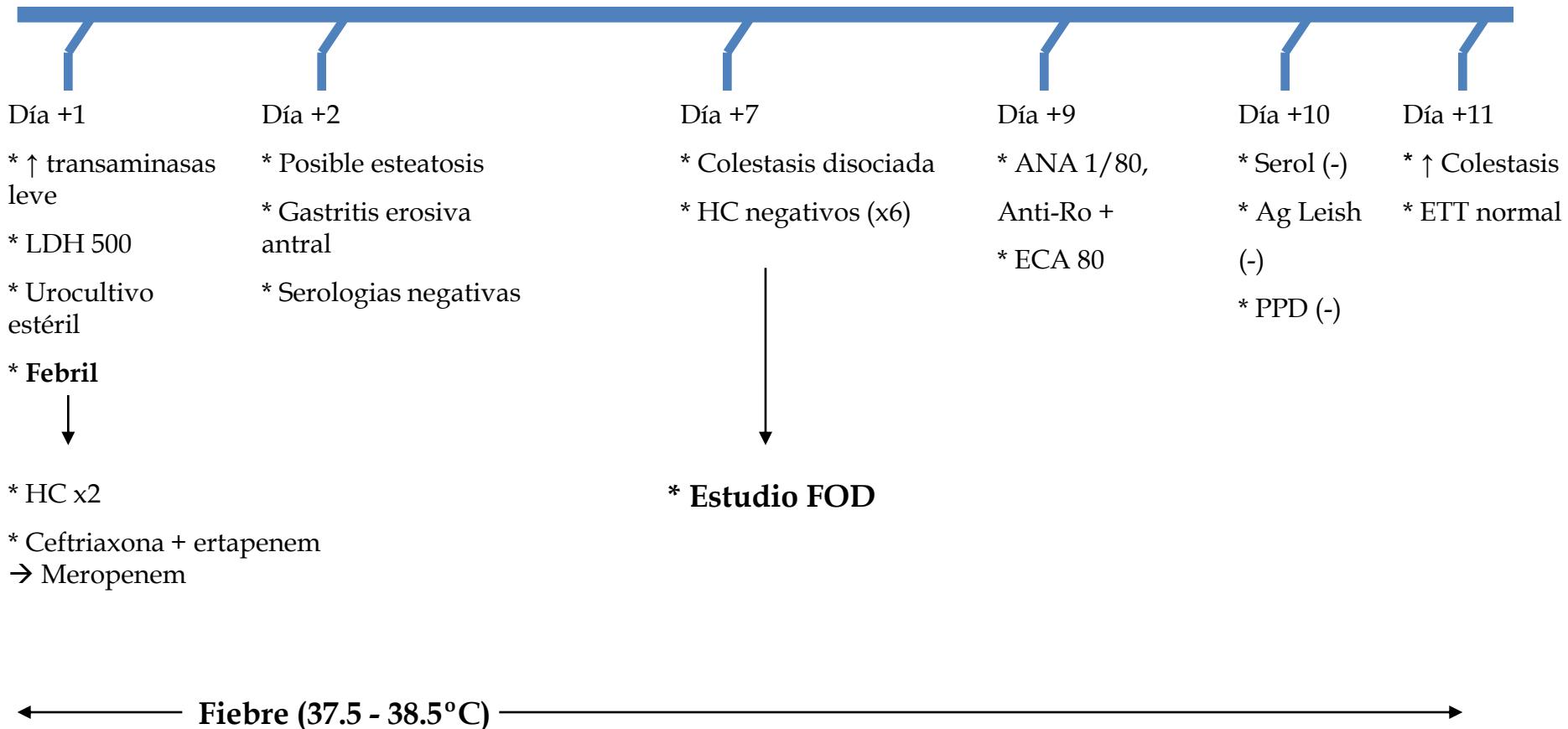
Glucosa	84	73
Creatinina	1.13	0.96
Ácido Úrico	5.2	4.8
Calcio	9.1	9.3
Fósforo	1.8	2.2
Sodio	135	140
Potasio	4.23	4.98
Cloro	102	107
Proteínas Totales	6.34	6.52
Albúmina	3.57	3.43
Bilirrubina	0,3	0.45
Gamma-GT	86	1129
Fosfatasa Alcalina	68	293
LDH	517	1223
AST (GOT)	77	348
ALT (GPT)	76	275
PCR	4.5	7.2

Día +11

	+1	+7	+11
Hemoglobina	13.7	12.8	12.2
VCM	86	85	84.3
Reticulocitos	19.300	13.100	
Plaquetas	90.000	119.000	157.000
Leucocitos	3.000	3.900	3.900
Neutrófilos	1.800	2.000	1.700
Linfocitos	900	1.700	1.900
Monocitos	200	100	300
Eosinófilos	0	0	0
Basófilos	0	0	0

Glucosa	84	73	81
Creatinina	1.13	0.96	0.82
Ácido Úrico	5.2	4.8	0
Calcio	9.1	9.3	0
Fósforo	1.8	2.2	0
Sodio	135	140	137
Potasio	4.23	4.98	4.57
Cloro	102	107	104
Proteínas Totales	6.34	6.52	6.58
Albúmina	3.57	3.43	3.2
Bilirrubina	0,3	0.45	0.51
Gamma-GT	86	1129	1537
Fosfatasa Alcalina	68	293	351
LDH	517	1223	1112
AST (GOT)	77	348	291
ALT (GPT)	76	275	251
PCR	4.5	7.2	3.9

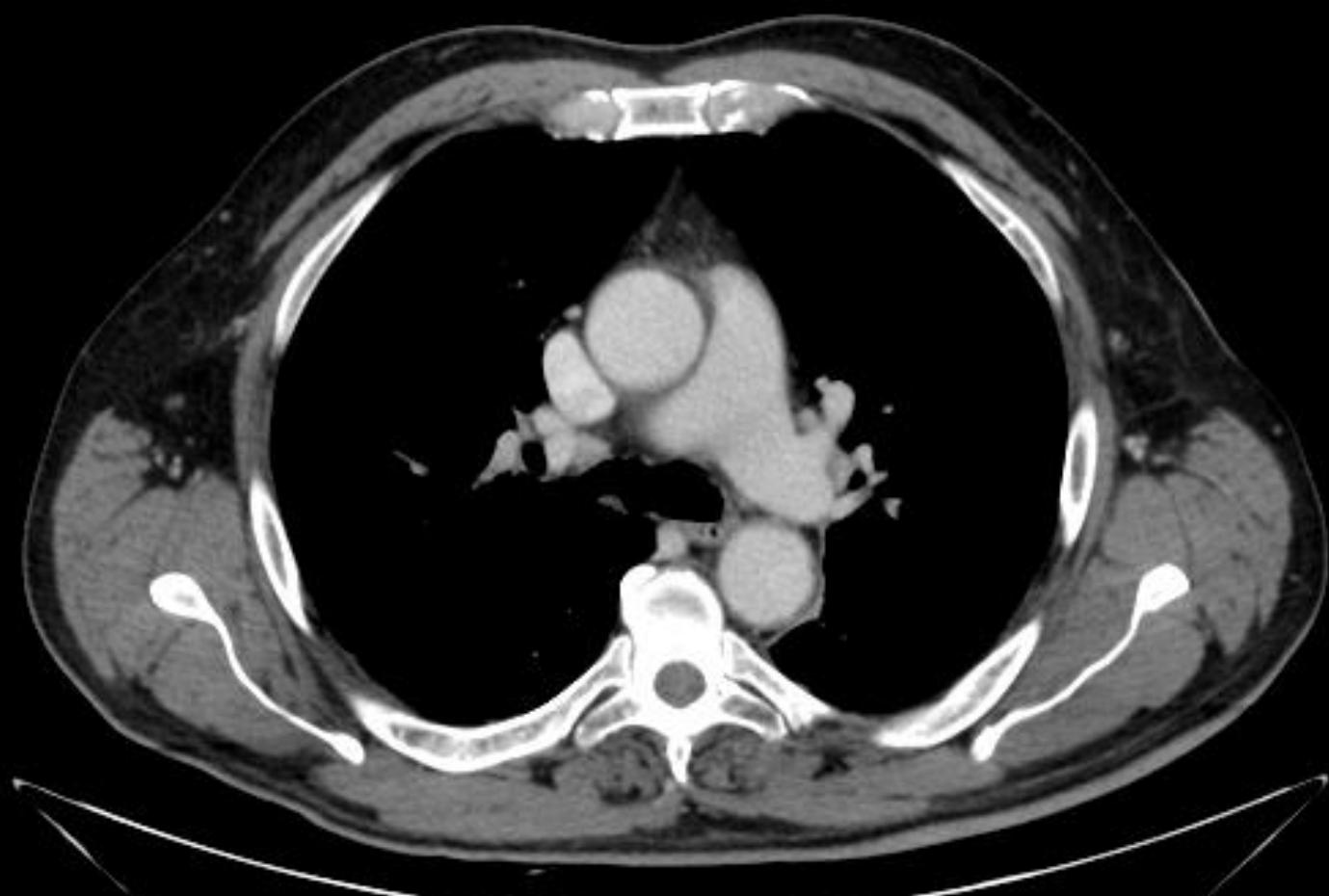
Ecocardiograma TT:
 normal

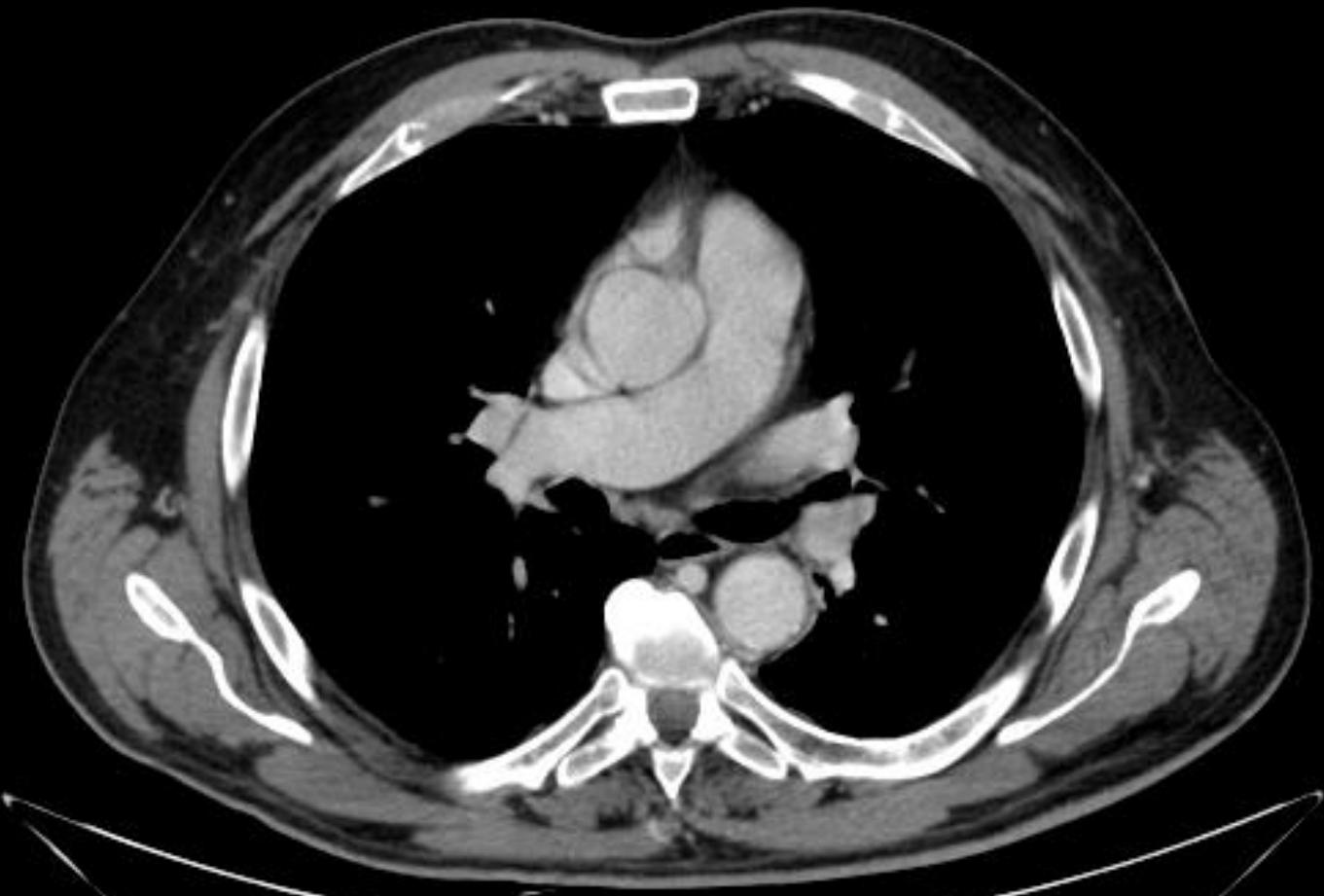




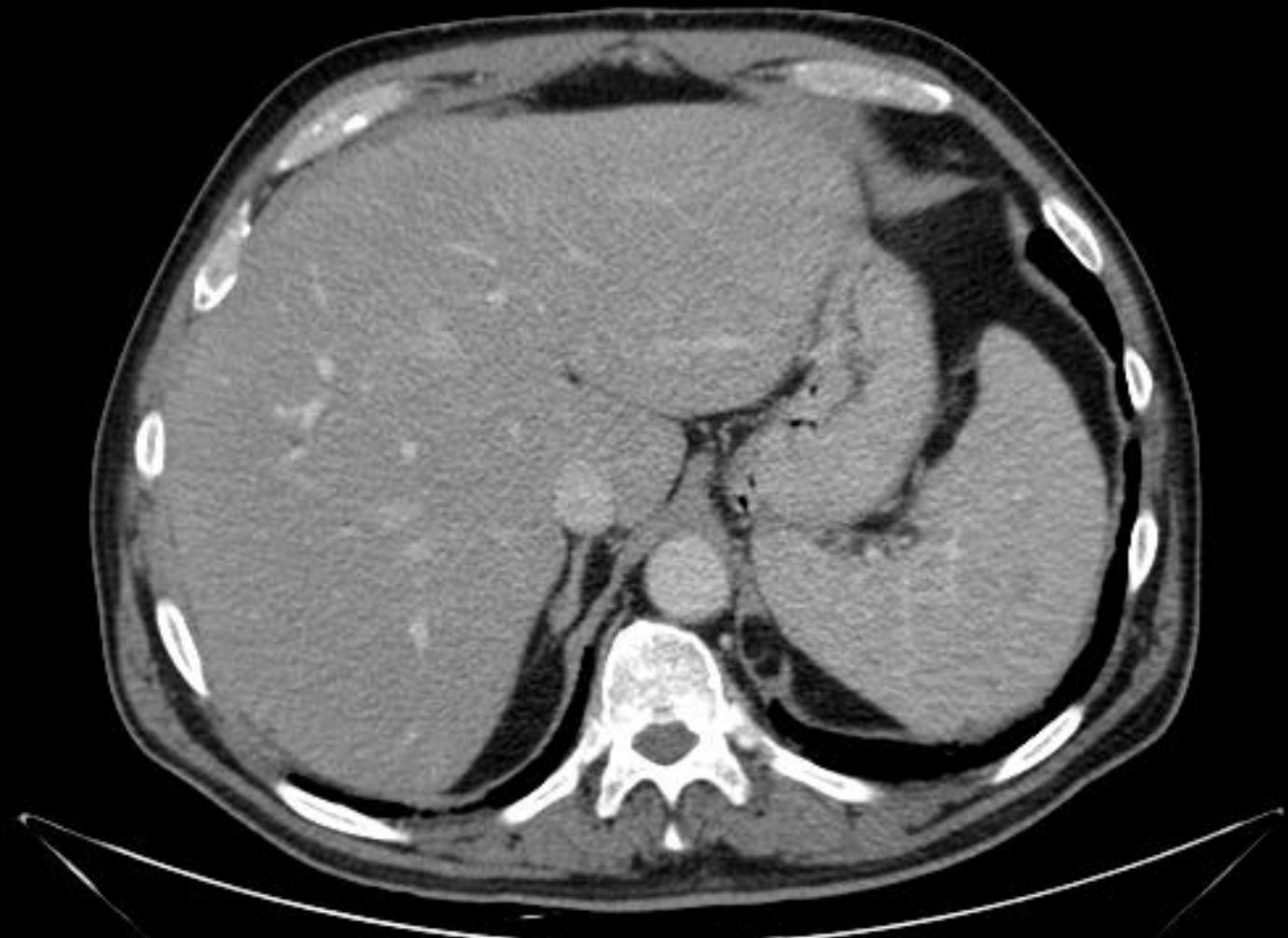
← Fiebre (37.5 - 38.5°C) →



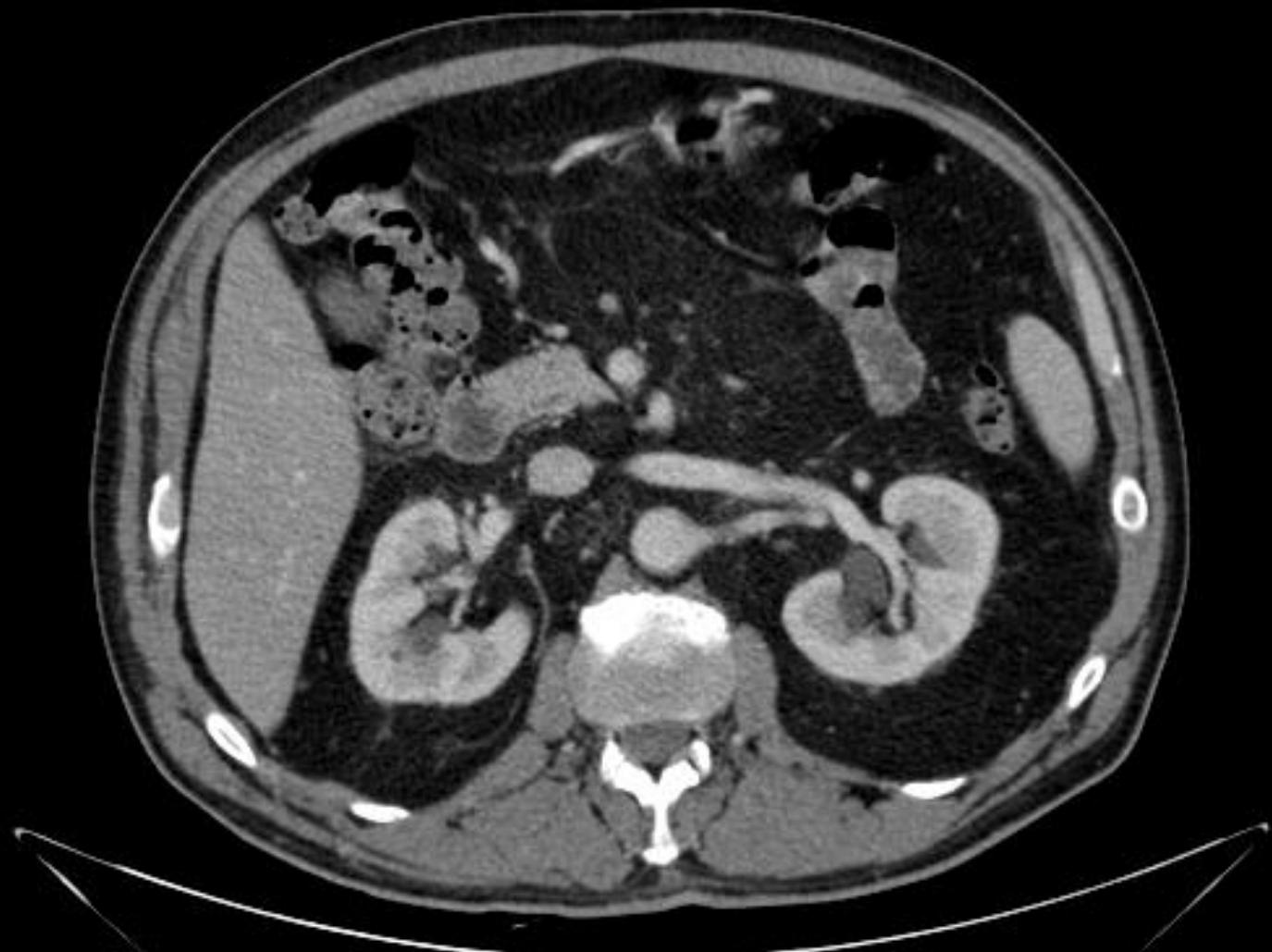






















Día +12

TC corporal: Hepatomegalia sin LOEs.
Resto normal

Aspirado-biopsia de médula ósea:

- Citología e IF: mínimos cambios reactivos. No LNH
- Muestras a anatomía patológica, microbiología



Día +12

* TC: irrelevante

* AMO: normal

← Fiebre (37.5 - 38.5°C) →



* TC: irrelevante

* AMO: normal

Día +13

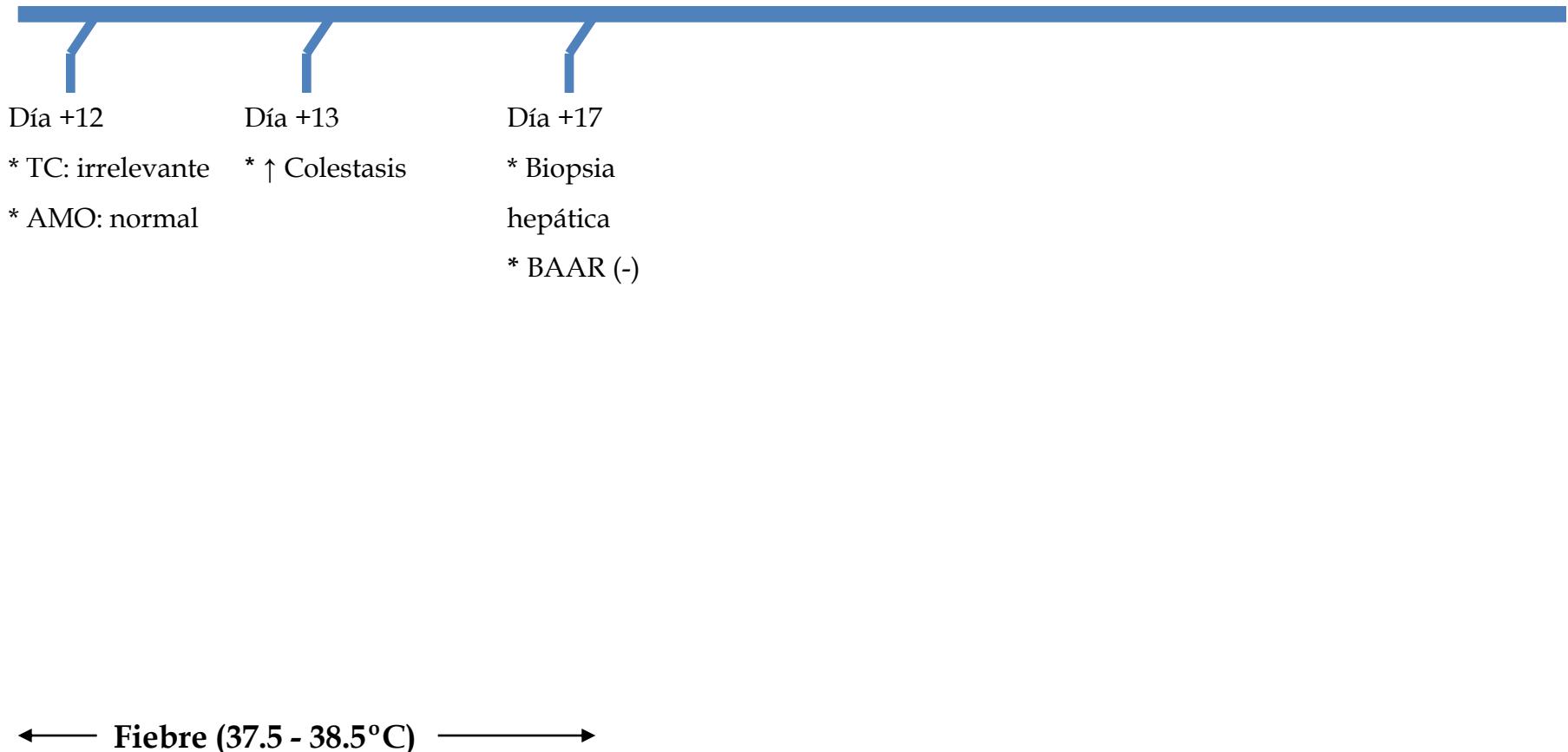
	+1	+7	+11
Hemoglobina	13.7	12.8	12.2
VCM	86	85	84.3
Reticulocitos	19.300	13.100	
Plaquetas	90.000	119.000	157.000
Leucocitos	3.000	3.900	3.900
Neutrófilos	1.800	2.000	1.700
Linfocitos	900	1.700	1.900
Monocitos	200	100	300
Eosinófilos	0	0	0
Basófilos	0	0	0

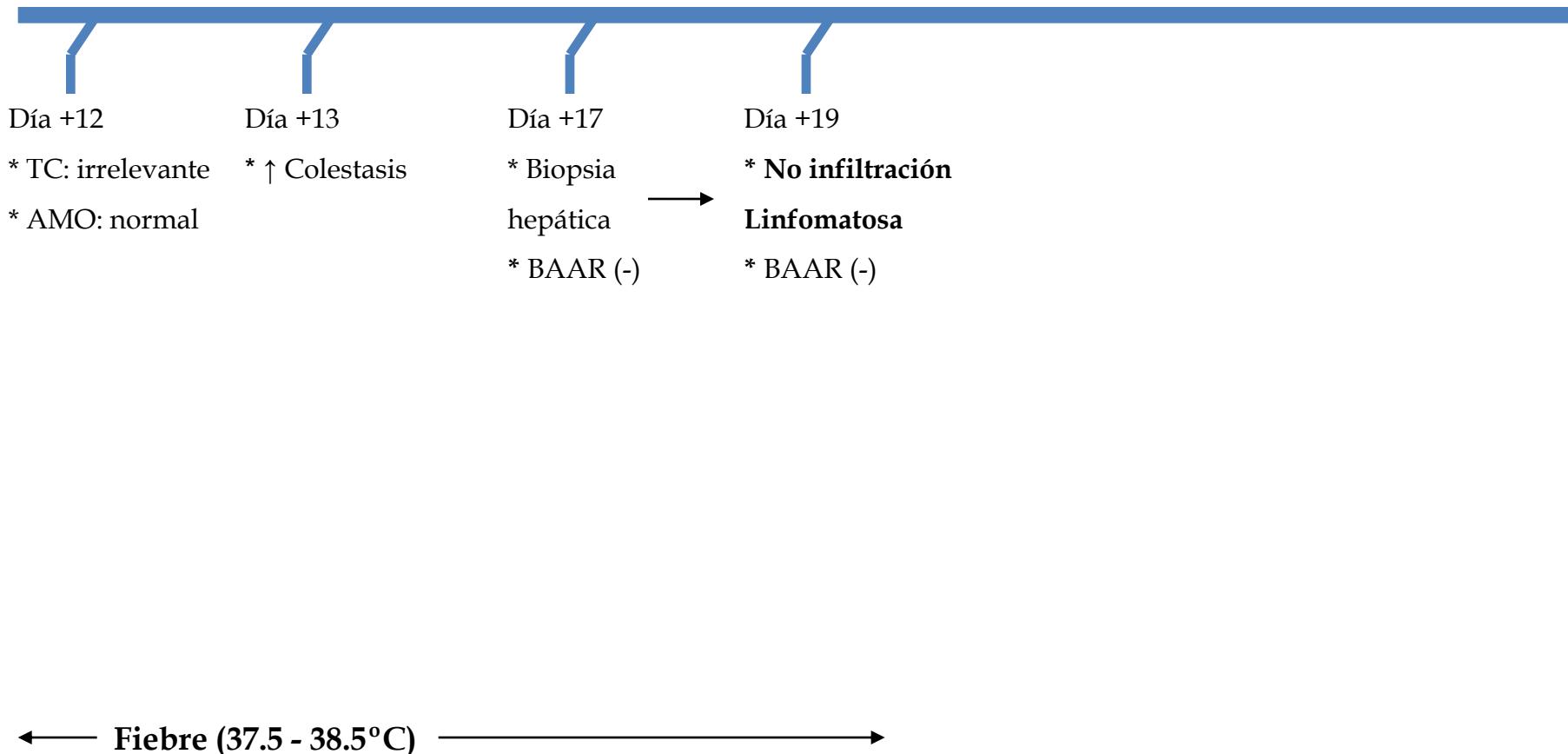
Glucosa	84	73	81
Creatinina	1.13	0.96	0.82
Ácido Úrico	5.2	4.8	0
Calcio	9.1	9.3	0
Fósforo	1.8	2.2	0
Sodio	135	140	137
Potasio	4.23	4.98	4.57
Cloro	102	107	104
Proteínas Totales	6.34	6.52	6.58
Albúmina	3.57	3.43	3.2
Bilirrubina	0,3	0.45	0.51
Gamma-GT	86	1129	1537
Fosfatasa Alcalina	68	293	351
LDH	517	1223	1112
AST (GOT)	77	348	291
ALT (GPT)	76	275	251
PCR	4.5	7.2	3.9

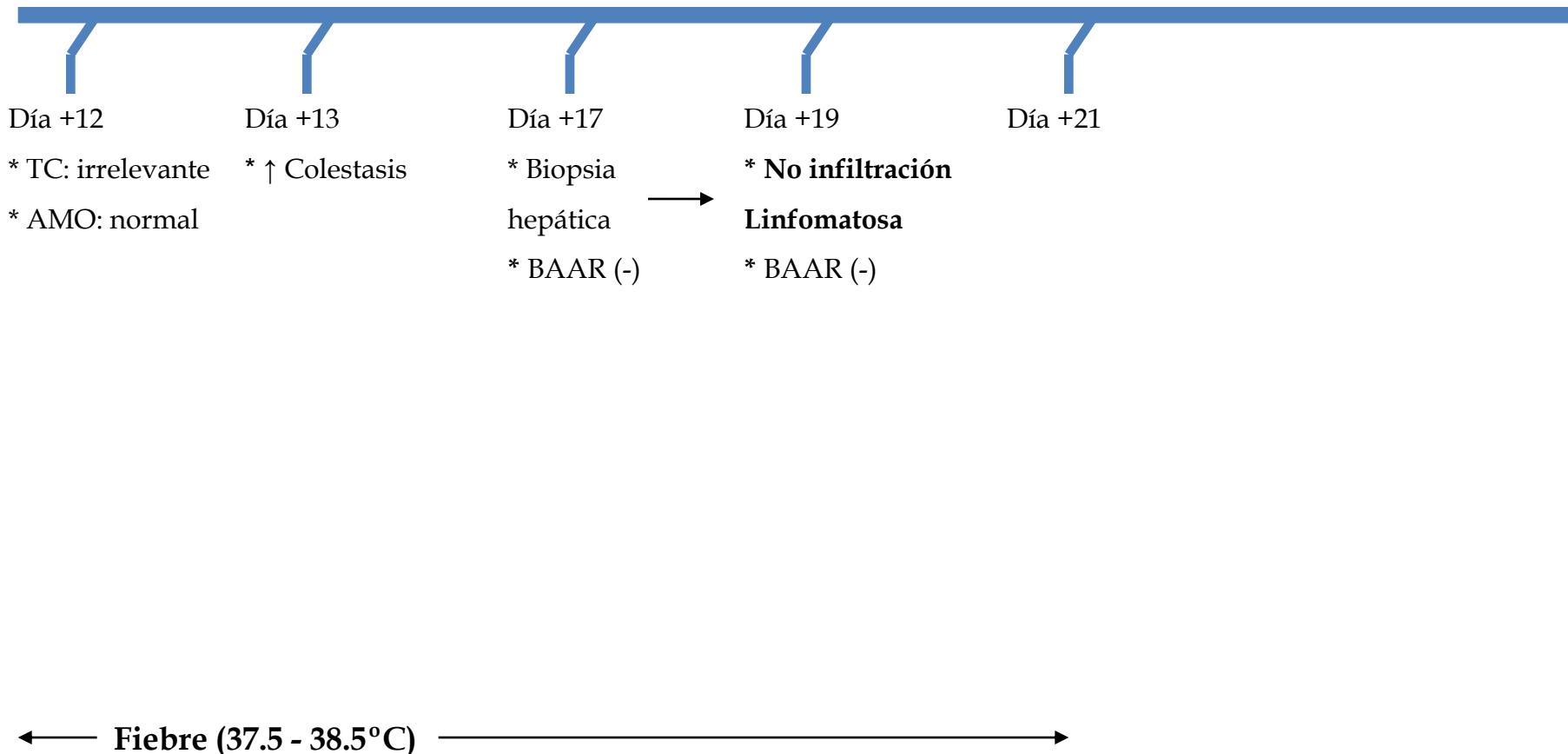
Día +13

	+1	+7	+11	+13
Hemoglobina	13.7	12.8	12.2	12.4
VCM	86	85	84.3	83.9
Reticulocitos	19.300	13.100		
Plaquetas	90.000	119.000	157.000	155.000
Leucocitos	3.000	3.900	3.900	4.400
Neutrófilos	1.800	2.000	1.700	2.000
Linfocitos	900	1.700	1.900	2.000
Monocitos	200	100	300	300
Eosinófilos	0	0	0	0
Basófilos	0	0	0	0

Glucosa	84	73	81	81
Creatinina	1.13	0.96	0.82	0.78
Ácido Úrico	5.2	4.8	0	4.7
Calcio	9.1	9.3	0	0
Fósforo	1.8	2.2	0	0
Sodio	135	140	137	137
Potasio	4.23	4.98	4.57	4.54
Cloro	102	107	104	105
Proteínas Totales	6.34	6.52	6.58	6.66
Albúmina	3.57	3.43	3.2	3.4
Bilirrubina	0,3	0.45	0.51	0.46
Gamma-GT	86	1129	1537	1622
Fosfatasa Alcalina	68	293	351	337
LDH	517	1223	1112	923
AST (GOT)	77	348	291	244
ALT (GPT)	76	275	251	212
PCR	4.5	7.2	3.9	2.1

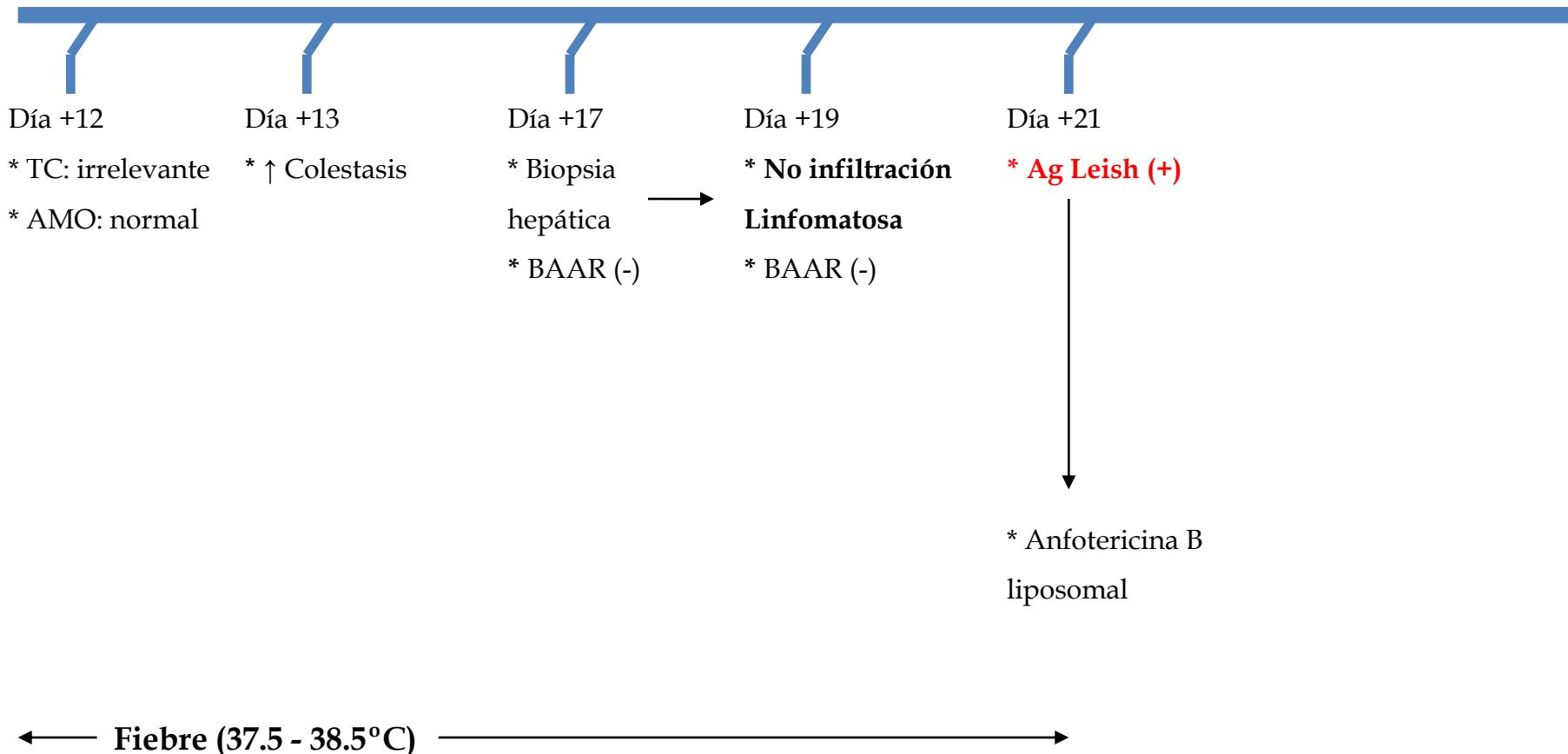


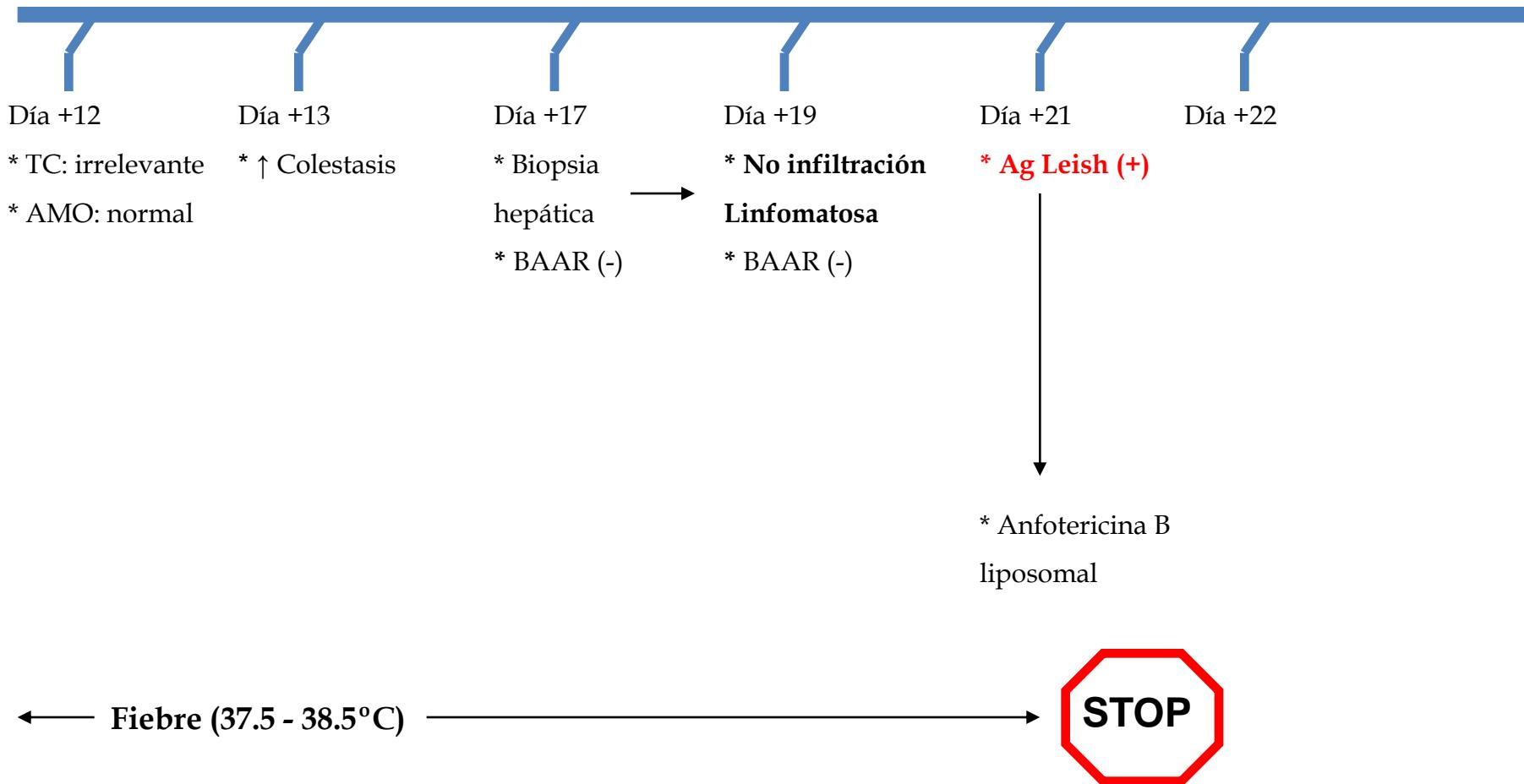




Día +21

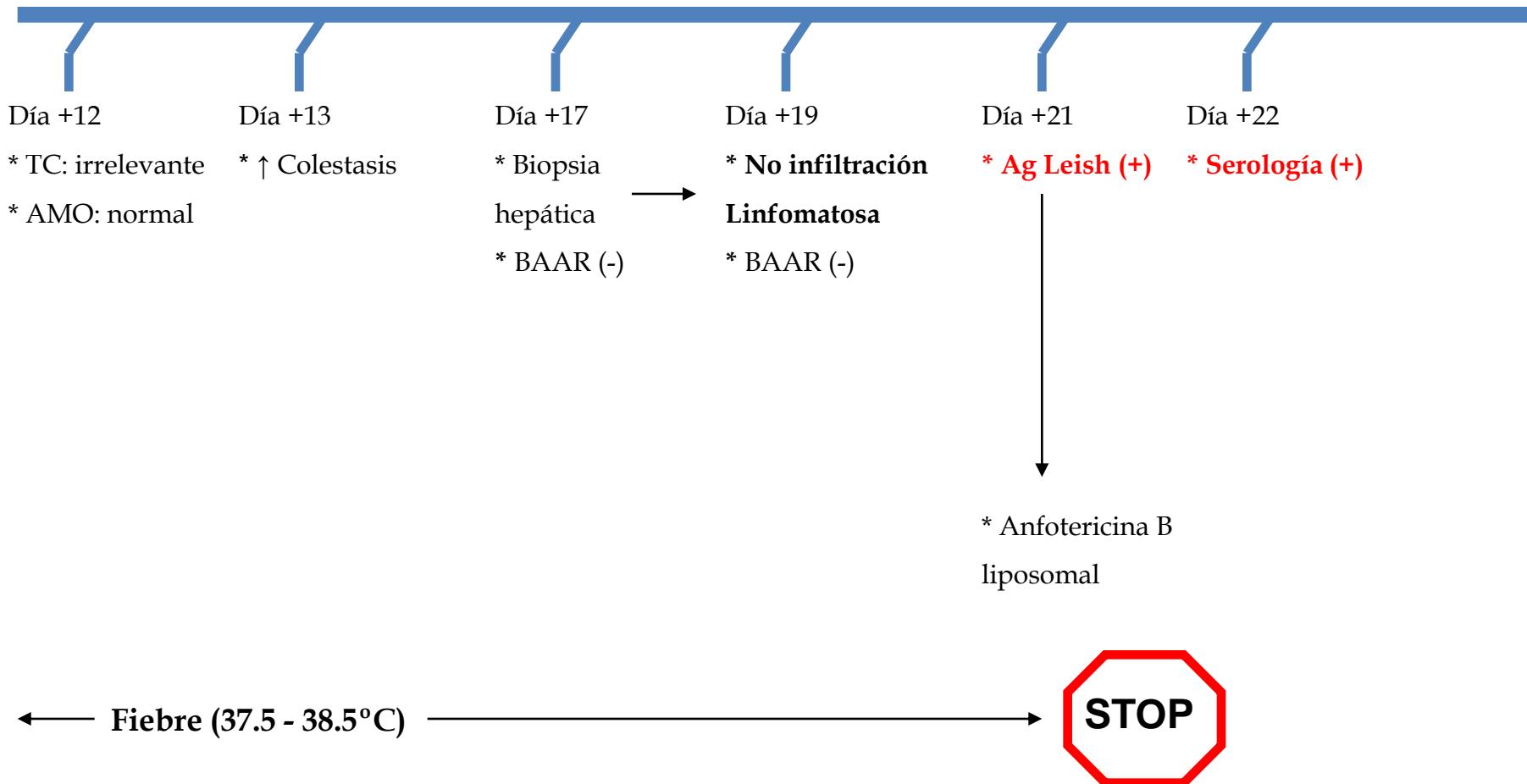
Antigenuria Leishmania: (+)

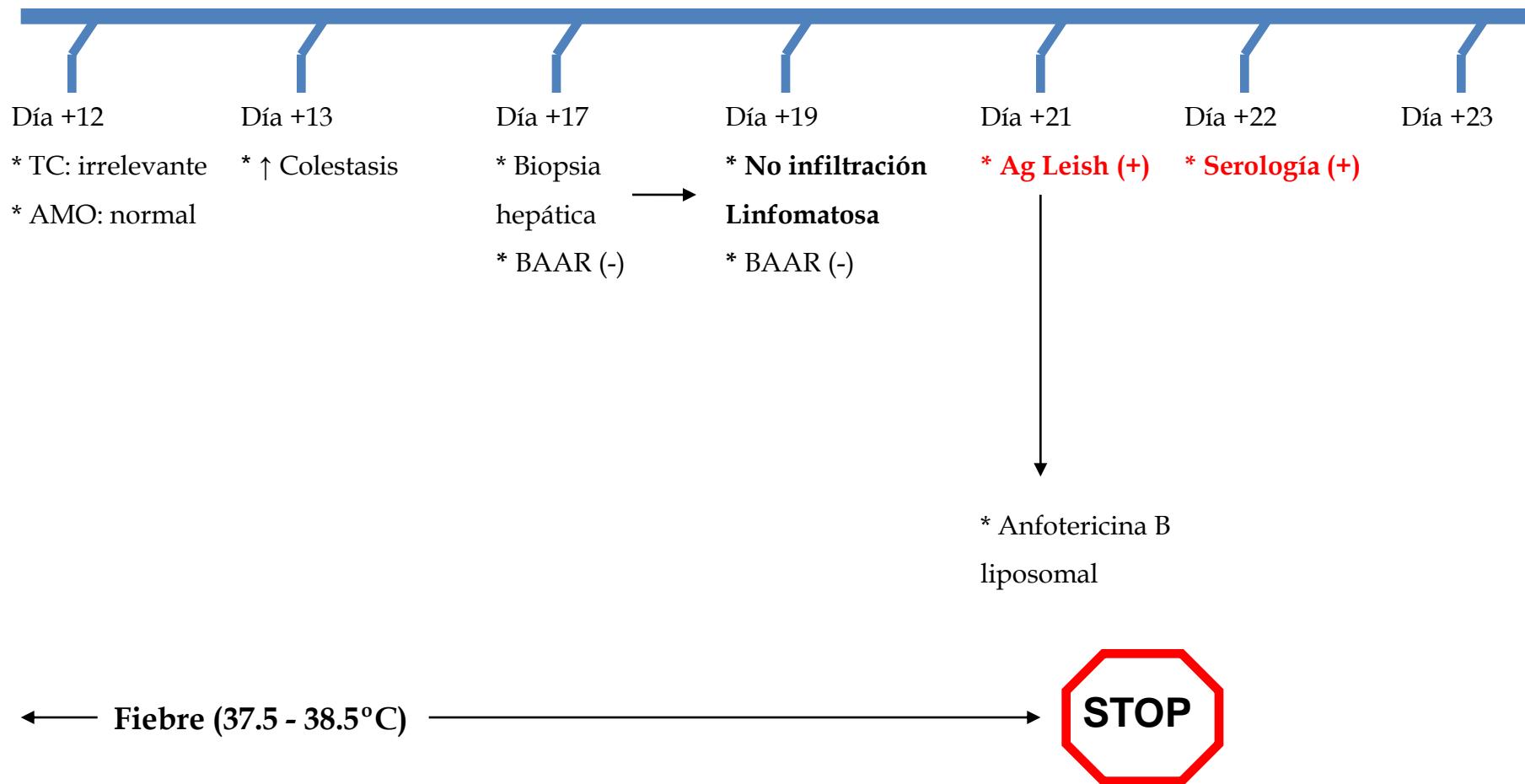




Día +22

Serología plasmática
Leishmania : (+)





Día +23

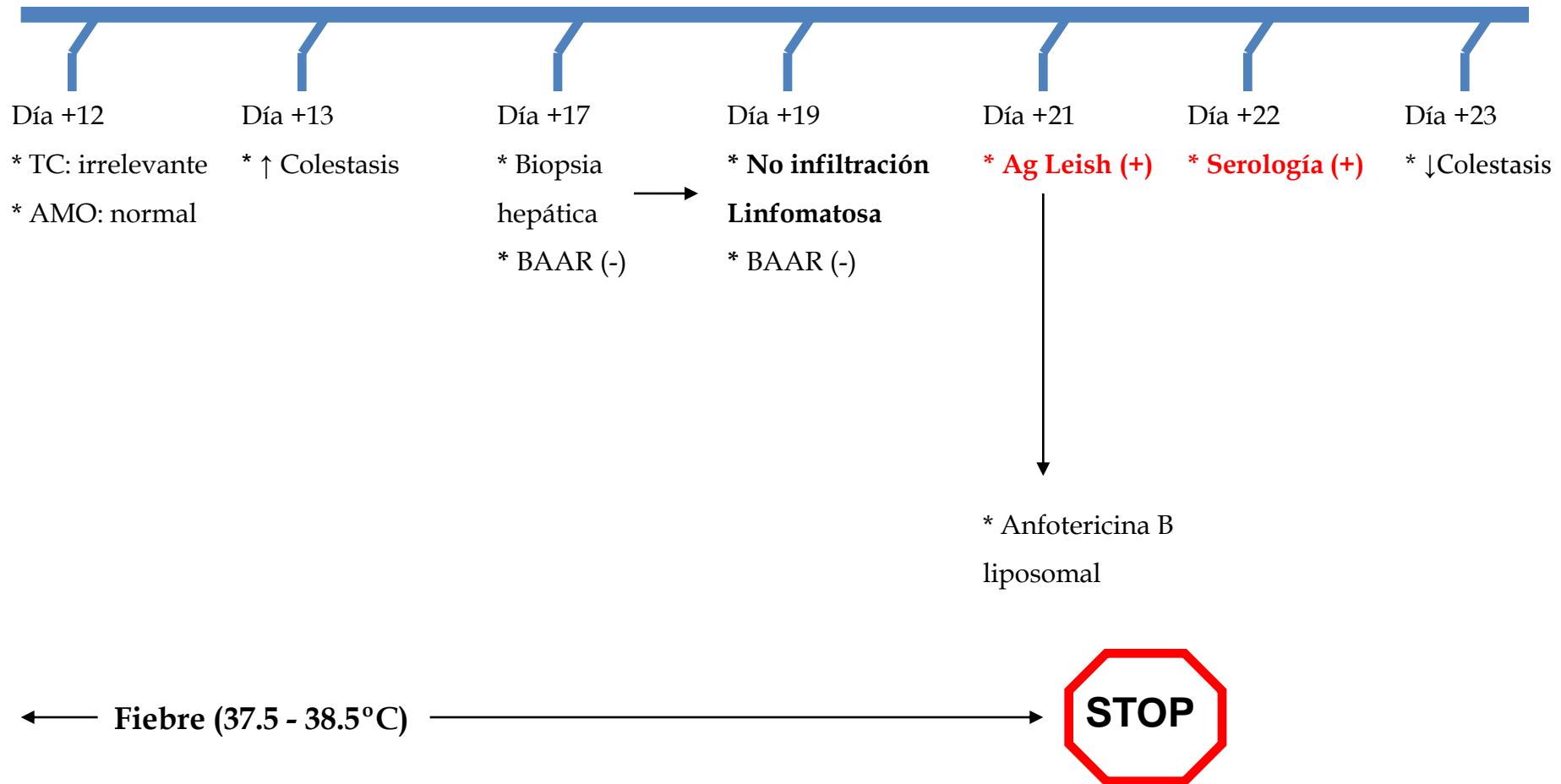
	+1	+7	+11	+13
Hemoglobina	13.7	12.8	12.2	12.4
VCM	86	85	84.3	83.9
Reticulocitos	19.300	13.100		
Plaquetas	90.000	119.000	157.000	155.000
Leucocitos	3.000	3.900	3.900	4.400
Neutrófilos	1.800	2.000	1.700	2.000
Linfocitos	900	1.700	1.900	2.000
Monocitos	200	100	300	300
Eosinófilos	0	0	0	0
Basófilos	0	0	0	0

Glucosa	84	73	81	81
Creatinina	1.13	0.96	0.82	0.78
Ácido Úrico	5.2	4.8	0	4.7
Calcio	9.1	9.3	0	0
Fósforo	1.8	2.2	0	0
Sodio	135	140	137	137
Potasio	4.23	4.98	4.57	4.54
Cloro	102	107	104	105
Proteínas Totales	6.34	6.52	6.58	6.66
Albúmina	3.57	3.43	3.2	3.4
Bilirrubina	0,3	0.45	0.51	0.46
Gamma-GT	86	1129	1537	1622
Fosfatasa Alcalina	68	293	351	337
LDH	517	1223	1112	923
AST (GOT)	77	348	291	244
ALT (GPT)	76	275	251	212
PCR	4.5	7.2	3.9	2.1

Día +23

	+1	+7	+11	+13	+23
Hemoglobina	13.7	12.8	12.2	12.4	11.7
VCM	86	85	84.3	83.9	82.8
Reticulocitos	19.300	13.100			
Plaquetas	90.000	119.000	157.000	155.000	208.000
Leucocitos	3.000	3.900	3.900	4.400	4.500
Neutrófilos	1.800	2.000	1.700	2.000	1.900
Linfocitos	900	1.700	1.900	2.000	2.100
Monocitos	200	100	300	300	500
Eosinófilos	0	0	0	0	100
Basófilos	0	0	0	0	0

Glucosa	84	73	81	81	81
Creatinina	1.13	0.96	0.82	0.78	0.86
Ácido Úrico	5.2	4.8	0	4.7	0
Calcio	9.1	9.3	0	0	0
Fósforo	1.8	2.2	0	0	0
Sodio	135	140	137	137	141
Potasio	4.23	4.98	4.57	4.54	4.36
Cloro	102	107	104	105	106
Proteínas Totales	6.34	6.52	6.58	6.66	6.79
Albúmina	3.57	3.43	3.2	3.4	3.56
Bilirrubina	0,3	0.45	0.51	0.46	0.61
Gamma-GT	86	1129	1537	1622	925
Fosfatasa Alcalina	68	293	351	337	206
LDH	517	1223	1112	923	437
AST (GOT)	77	348	291	244	73
ALT (GPT)	76	275	251	212	75
PCR	4.5	7.2	3.9	2.1	0.4





Día +26

Día +26

	+1	+7	+11	+13	+23
Hemoglobina	13.7	12.8	12.2	12.4	11.7
VCM	86	85	84.3	83.9	82.8
Reticulocitos	19.300	13.100			
Plaquetas	90.000	119.000	157.000	155.000	208.000
Leucocitos	3.000	3.900	3.900	4.400	4.500
Neutrófilos	1.800	2.000	1.700	2.000	1.900
Linfocitos	900	1.700	1.900	2.000	2.100
Monocitos	200	100	300	300	500
Eosinófilos	0	0	0	0	100
Basófilos	0	0	0	0	0

Glucosa	84	73	81	81	81
Creatinina	1.13	0.96	0.82	0.78	0.86
Ácido Úrico	5.2	4.8	0	4.7	0
Calcio	9.1	9.3	0	0	0
Fósforo	1.8	2.2	0	0	0
Sodio	135	140	137	137	141
Potasio	4.23	4.98	4.57	4.54	4.36
Cloro	102	107	104	105	106
Proteínas Totales	6.34	6.52	6.58	6.66	6.79
Albúmina	3.57	3.43	3.2	3.4	3.56
Bilirrubina	0,3	0.45	0.51	0.46	0.61
Gamma-GT	86	1129	1537	1622	925
Fosfatasa Alcalina	68	293	351	337	206
LDH	517	1223	1112	923	437
AST (GOT)	77	348	291	244	73
ALT (GPT)	76	275	251	212	75
PCR	4.5	7.2	3.9	2.1	0.4

Día +26

	+1	+7	+11	+13	+23	+26
Hemoglobina	13.7	12.8	12.2	12.4	11.7	12.3
VCM	86	85	84.3	83.9	82.8	82.5
Reticulocitos	19.300	13.100				
Plaquetas	90.000	119.000	157.000	155.000	208.000	233.000
Leucocitos	3.000	3.900	3.900	4.400	4.500	3.900
Neutrófilos	1.800	2.000	1.700	2.000	1.900	1.900
Linfocitos	900	1.700	1.900	2.000	2.100	1.600
Monocitos	200	100	300	300	500	400
Eosinófilos	0	0	0	0	100	100
Basófilos	0	0	0	0	0	0

Glucosa	84	73	81	81	81	78
Creatinina	1.13	0.96	0.82	0.78	0.86	1.1
Ácido Úrico	5.2	4.8	0	4.7	0	6.5
Calcio	9.1	9.3	0	0	0	10.6
Fósforo	1.8	2.2	0	0	0	2.5
Sodio	135	140	137	137	141	139
Potasio	4.23	4.98	4.57	4.54	4.36	4.27
Cloro	102	107	104	105	106	103
Proteínas Totales	6.34	6.52	6.58	6.66	6.79	7.21
Albúmina	3.57	3.43	3.2	3.4	3.56	3.94
Bilirrubina	0,3	0.45	0.51	0.46	0.61	0.59
Gamma-GT	86	1129	1537	1622	925	774
Fosfatasa Alcalina	68	293	351	337	206	184
LDH	517	1223	1112	923	437	243
AST (GOT)	77	348	291	244	73	35
ALT (GPT)	76	275	251	212	75	48
PCR	4.5	7.2	3.9	2.1	0.4	0

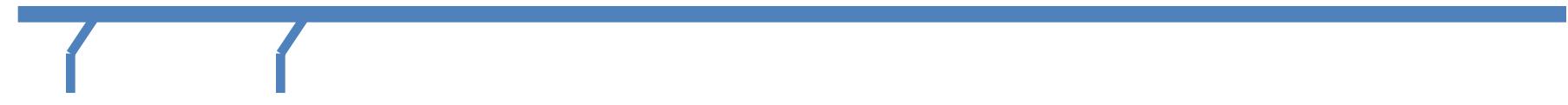


Día +26

* ↓Colestasis



* ↓Colestasis

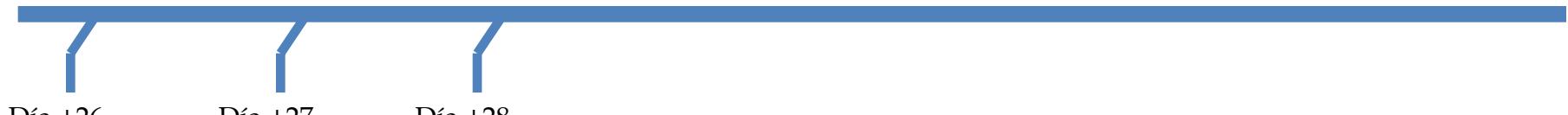


Día +26

Día +27

* ↓Colestasis

* PCR TBC (-)



* ↓Colestasis

Día +27

* PCR TBC (-) ALTA

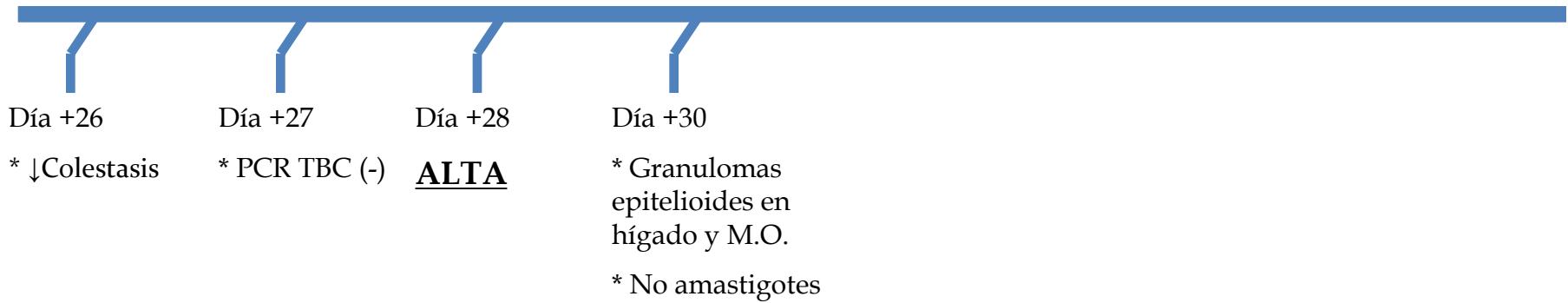
Día +28

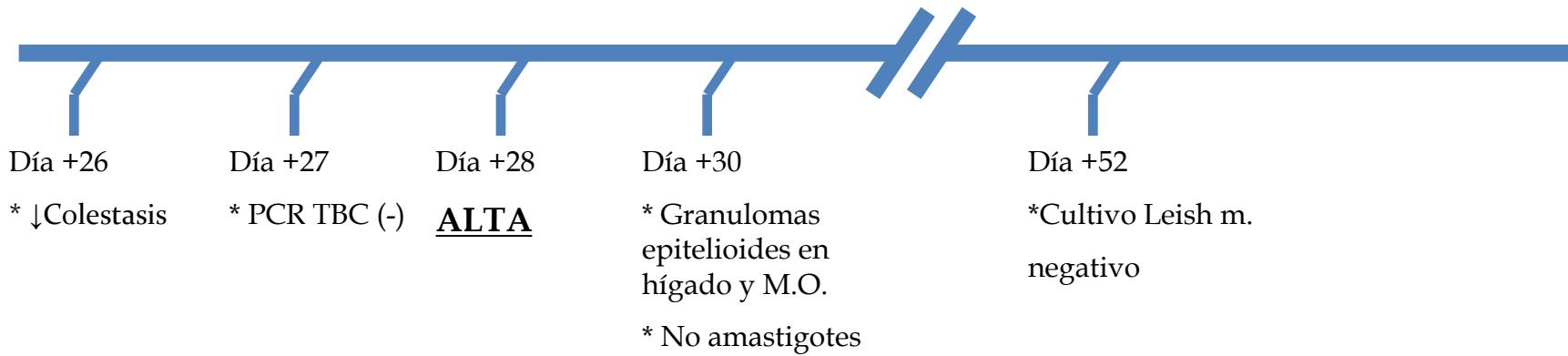


* ↓Colestasis

* PCR TBC (-)

ALTA





Revisión

	+1	+7	+11	+13	+23	+26
Hemoglobina	13.7	12.8	12.2	12.4	11.7	12.3
VCM	86	85	84.3	83.9	82.8	82.5
Reticulocitos	19.300	13.100				
Plaquetas	90.000	119.000	157.000	155.000	208.000	233.000
Leucocitos	3.000	3.900	3.900	4.400	4.500	3.900
Neutrófilos	1.800	2.000	1.700	2.000	1.900	1.900
Linfocitos	900	1.700	1.900	2.000	2.100	1.600
Monocitos	200	100	300	300	500	400
Eosinófilos	0	0	0	0	100	100
Basófilos	0	0	0	0	0	0

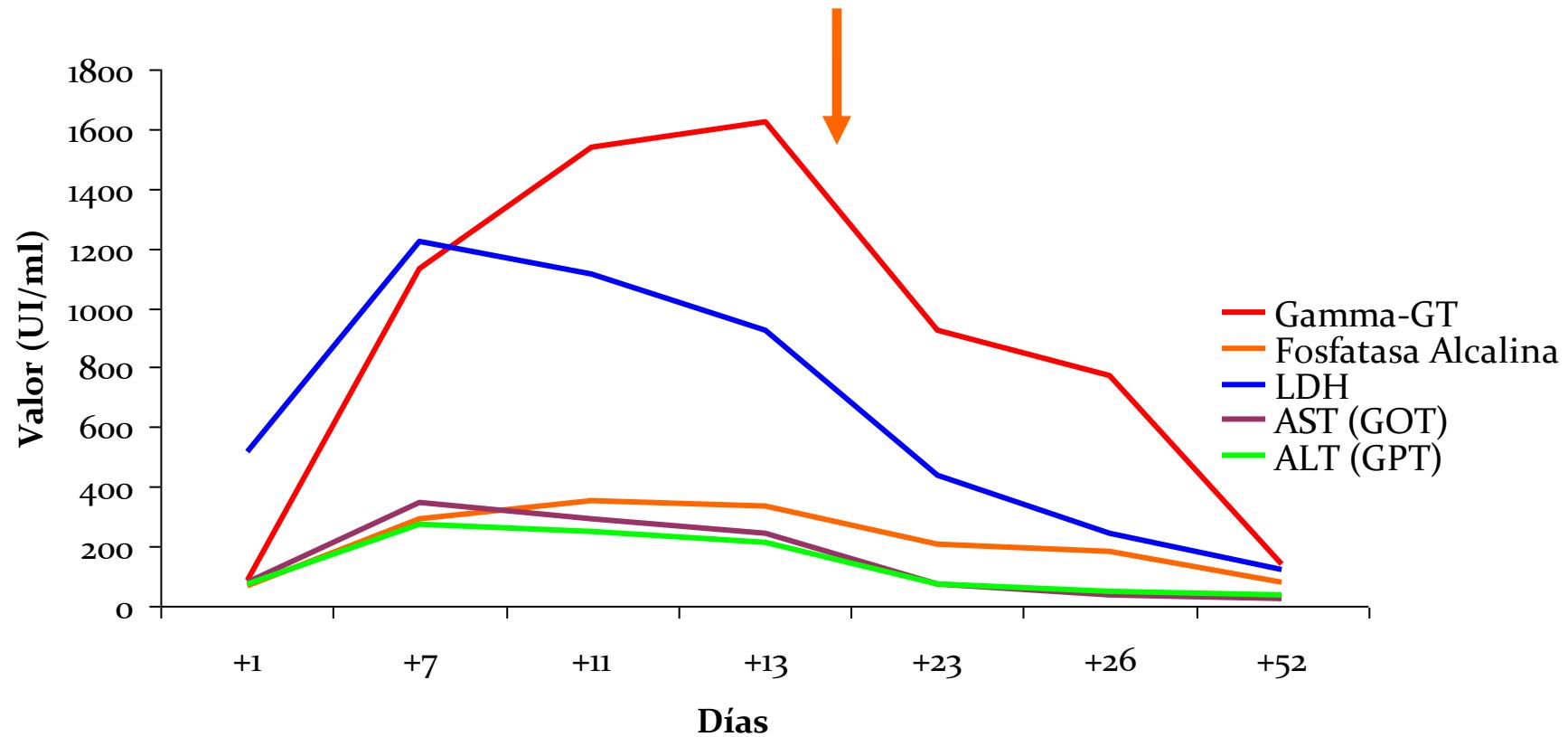
Glucosa	84	73	81	81	81	78
Creatinina	1.13	0.96	0.82	0.78	0.86	1.1
Ácido Úrico	5.2	4.8	0	4.7	0	6.5
Calcio	9.1	9.3	0	0	0	10.6
Fósforo	1.8	2.2	0	0	0	2.5
Sodio	135	140	137	137	141	139
Potasio	4.23	4.98	4.57	4.54	4.36	4.27
Cloro	102	107	104	105	106	103
Proteínas Totales	6.34	6.52	6.58	6.66	6.79	7.21
Albúmina	3.57	3.43	3.2	3.4	3.56	3.94
Bilirrubina	0,3	0.45	0.51	0.46	0.61	0.59
Gamma-GT	86	1129	1537	1622	925	774
Fosfatasa Alcalina	68	293	351	337	206	184
LDH	517	1223	1112	923	437	243
AST (GOT)	77	348	291	244	73	35
ALT (GPT)	76	275	251	212	75	48
PCR	4.5	7.2	3.9	2.1	0.4	0

Revisión

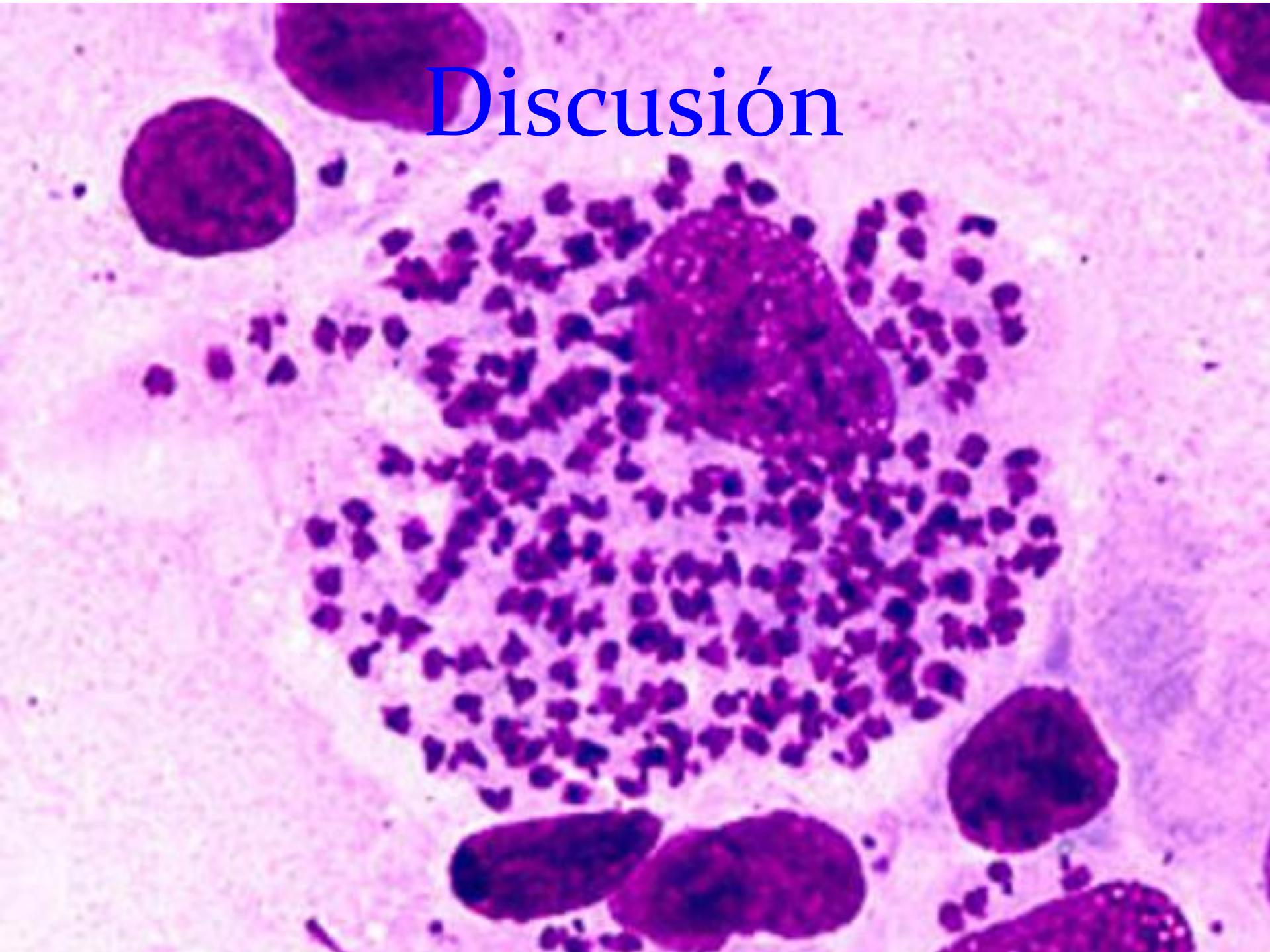
	+1	+7	+11	+13	+23	+26	+52
Hemoglobina	13.7	12.8	12.2	12.4	11.7	12.3	12.2
VCM	86	85	84.3	83.9	82.8	82.5	84.3
Reticulocitos	19.300	13.100					
Plaquetas	90.000	119.000	157.000	155.000	208.000	233.000	181.000
Leucocitos	3.000	3.900	3.900	4.400	4.500	3.900	5.100
Neutrófilos	1.800	2.000	1.700	2.000	1.900	1.900	2.800
Linfocitos	900	1.700	1.900	2.000	2.100	1.600	1.600
Monocitos	200	100	300	300	500	400	500
Eosinófilos	0	0	0	0	100	100	200
Basófilos	0	0	0	0	0	0	0

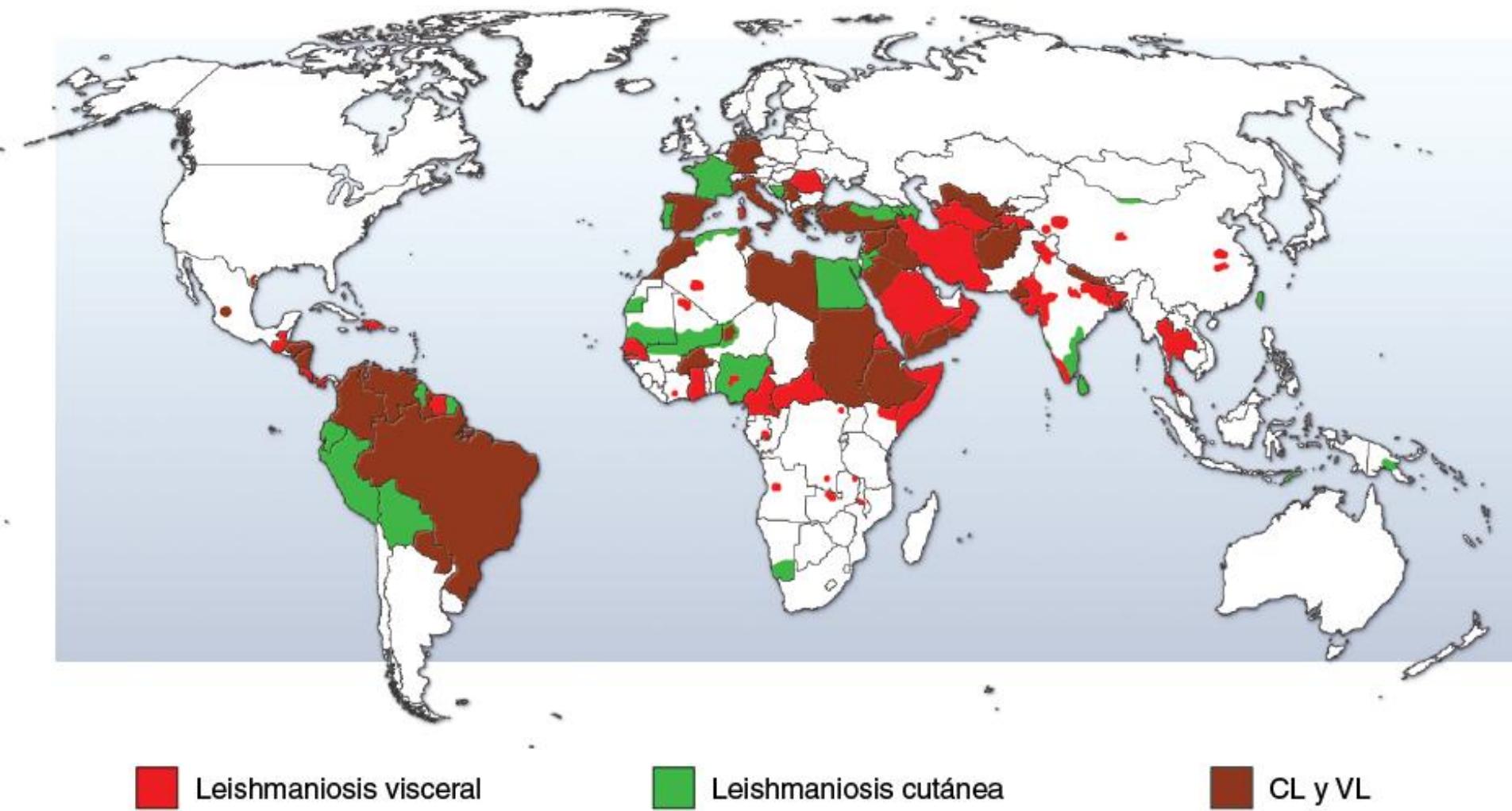
Glucosa	84	73	81	81	81	78	81
Creatinina	1.13	0.96	0.82	0.78	0.86	1.1	1.49
Ácido Úrico	5.2	4.8	0	4.7	0	6.5	7.7
Calcio	9.1	9.3	0	0	0	10.6	11.4
Fósforo	1.8	2.2	0	0	0	2.5	3.6
Sodio	135	140	137	137	141	139	140
Potasio	4.23	4.98	4.57	4.54	4.36	4.27	4.18
Cloro	102	107	104	105	106	103	104
Proteínas Totales	6.34	6.52	6.58	6.66	6.79	7.21	7.04
Albúmina	3.57	3.43	3.2	3.4	3.56	3.94	4.27
Bilirrubina	0,3	0.45	0.51	0.46	0.61	0.59	0.42
Gamma-GT	86	1129	1537	1622	925	774	142
Fosfatasa Alcalina	68	293	351	337	206	184	81
LDH	517	1223	1112	923	437	243	122
AST (GOT)	77	348	291	244	73	35	24
ALT (GPT)	76	275	251	212	75	48	37
PCR	4.5	7.2	3.9	2.1	0.4	0	0

Anfo-B liposomal



Discusión





■ Leishmaniosis visceral

■ Leishmaniosis cutánea

■ CL y VL

©: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
HARRISON Principios de Medicina Interna, 18a edición: www.harrisonmedicina.com
Right © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.

Microorganismo, región endémica	Síndrome clínico	Especie	Vector	Reservorio
Complejo <i>L. donovani</i>				
Sur de Asia	VL, PKDL	<i>L. donovani</i>	<i>Phlebotomus argentipes</i>	Seres humanos
Sudán, Somalia, Etiopía, Kenia, Uganda	VL, PKDL	<i>L. donovani</i>	<i>P. orientalis, P. martini</i>	Seres humanos, roedores en Sudán, caninos
Cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente, Asia central, China	VL, CL	<i>L. infantum</i>	<i>P. perniciosus, P. ariasi</i>	Perros, zorros, chacales
Medio Oriente, Arabia Saudita, Yemen	VL	<i>L. donovani</i>	<i>P. perniciosus, P. ariasi</i>	Perros, zorros, chacales
Centroamérica y Sudamérica	VL, CL	<i>L. infantum</i>	<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Zorros, perros, zarigüeyas
Azerbaiyán, Armenia, Georgia, Kazakhstán, Kirguistán, Tajikistán, Turkmenistán, Uzbekistán	VL	<i>L. infantum</i>	<i>P. turanicus</i>	Humanos, perros, zorros
<i>L. tropica</i>				
India occidental hasta Turquía, regiones del norte y este de África	CL, leishmaniosis recidivante	<i>L. tropica</i>	<i>P. sergenti</i>	Seres humanos

L. major

Oeste y centro de Asia, norte de África y África subsahariana CL *L. major* *P. papatasi, P. duboscqi* Ratas del Nilo, roedores

Kazakhastán, Turkmenistán y Uzbekistán CL *L. major* *P. papatasi, P. duboscqi* Gerbos

L. aethiopica

Etiopía, Uganda, Kenia CL, DCL *L. aethiopica* *P. longipes, P. pedifer* Damanes

Subespecie *Viannia*

Perú, Ecuador CL, ML *L. (V.) peruviana* *Lutzomyia verrucarum, L. peruvensis* Roedores silvestres

Guyana, Surinam, Guyana Francesa, Ecuador, Brasil, Colombia, Bolivia CL, ML *L. (V.) guyanensis* *L. umbratilis* Perezosos, oso hormiguero, zarigüeya

América Central, Ecuador, Colombia CL, ML *L. (V.) panamensis* *L. trapidoi* Perezosos

Centroamérica y Sudamérica CL, ML *L. (V.) braziliensis* Especies de *Lutzomyia*, *L. umbratilis*, *Psychodopygus wellcomei* Roedores selváticos, animales peridomésticos

Complejo *L. mexicana*

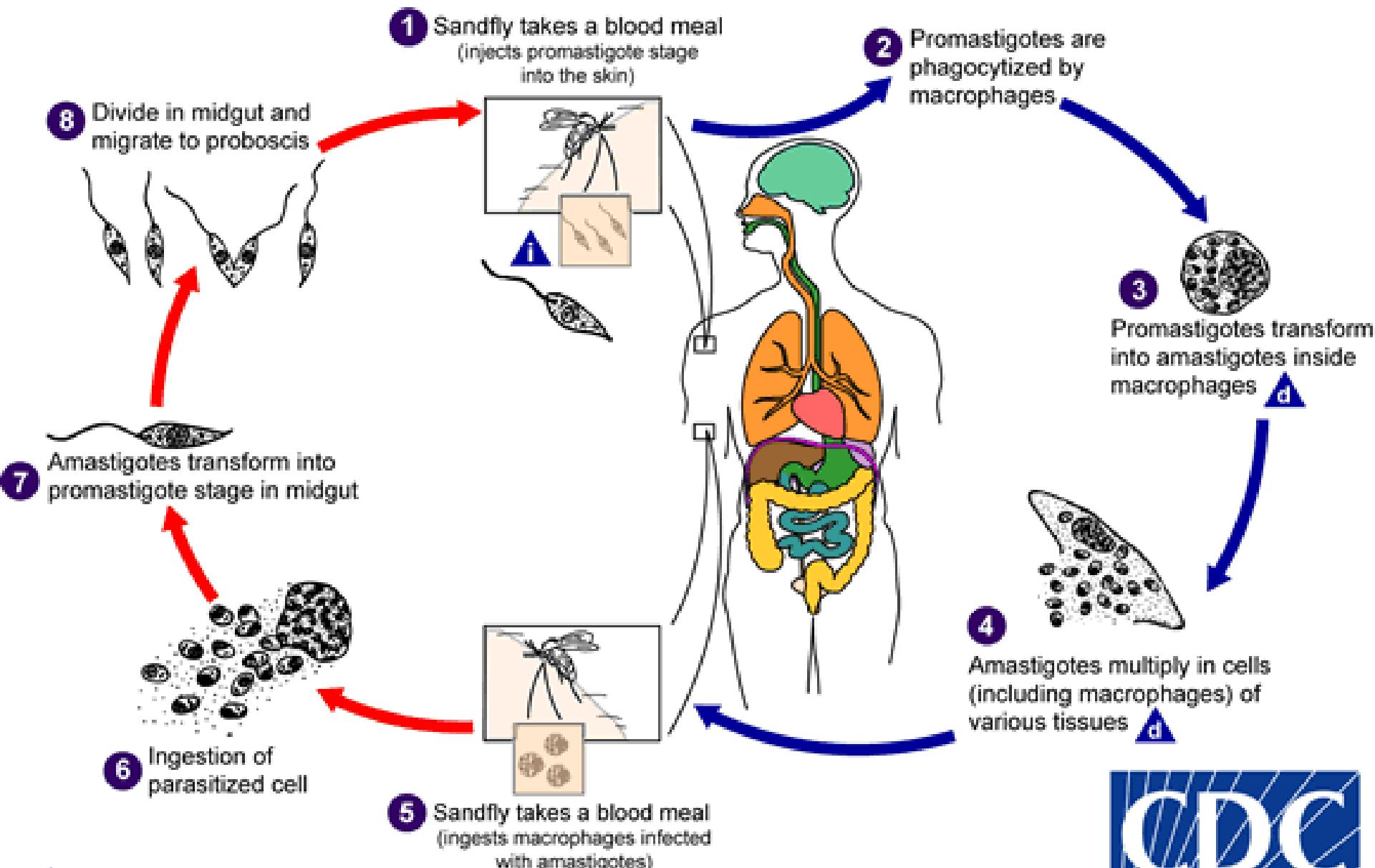
Centroamérica y norte de Sudamérica CL, ML, DCL *L. amazonensis* *L. flaviscutellata* Roedores selváticos

CL, ML, DCL *L. mexicana* *L. olmeca* Variedad de roedores selváticos y marsupiales

CL, DCL *L. pifanoi* *L. olmeca* Variedad de roedores selváticos y marsupiales

Sandfly Stages

Human Stages



¿ Cúando debemos sospechar Leishmania ?

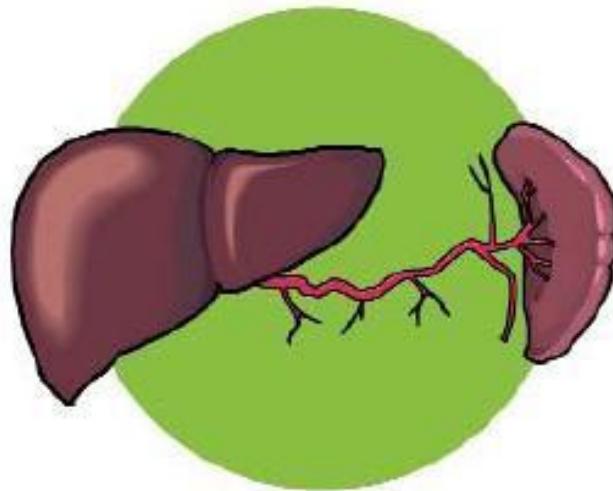
$$E = k \frac{Q_1 Q_2}{r^2} \frac{\omega_1}{\omega_2 + \omega_1} \vec{S} = \frac{1}{r^2} (\vec{E} \times \vec{B}) \quad R = \frac{(n-1)}{(n+1)}$$

$$\sin(k_x - \omega t) \quad \beta = \frac{\omega_1}{\omega_2} (\alpha + \mu) + \delta \quad \phi = \frac{2\pi \sin \vartheta}{\lambda} \quad E =$$

$$4 \log \frac{T_{ef}}{K} + 2 \log \frac{R}{R_a} - 4 \log \frac{T_0}{K} \quad \phi = \frac{2\pi \sin \vartheta}{\lambda} \quad E =$$



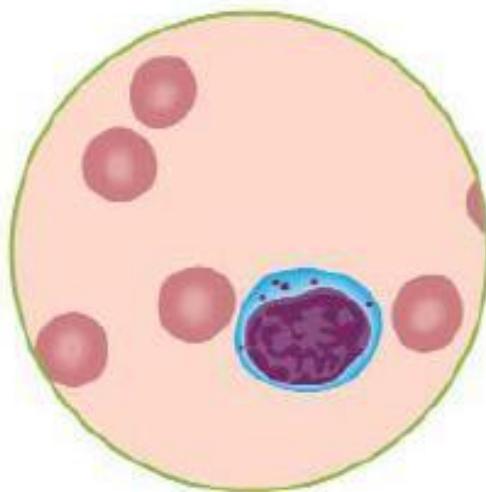
*Infiltración de
médula ósea
por amascigotes*



*Hepatosplenomegalia
e hiperesplenismo*



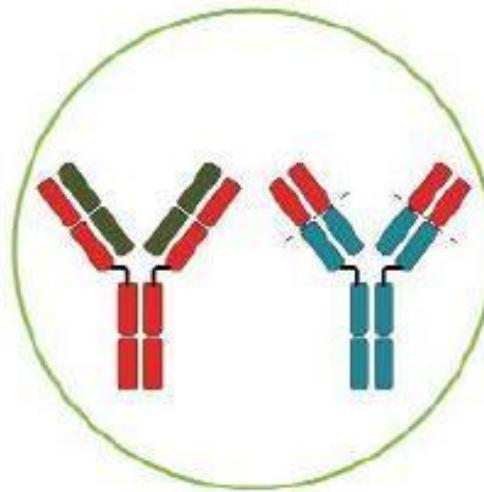
*Fiebre nocturna y
adenopatías*



Pancitopenia



*Hiperpigmentación acral
(fiebre negra)*



*Hipergammaglobulinemia
policlonal*

¿ Qué pruebas pedirías para el diagnóstico ?

¿Es frecuente que la antigenuria y el cultivo de médula ósea sea negativo para Leishmania?

Diagnóstico

- Serología:
 - IFI, ELISA, aglutinación directa, ICT (rK₃₉)
 - Resultados variables
 - Alta S (>90%), menor E
- Antígeno urinario (aglutinación KAtex latex):
 - S < 70%, E > 90%
 - Rápida negativización
- PCR:
 - Tejidos > sangre

Diagnóstico

- Histología:
 - Amastigotes
 - S: médula (60-90%), ganglios (50%), bazo (>95%)
- Cultivo:
 - NNN
 - S del 60-85%

A low-magnification light micrograph of tissue sections stained with hematoxylin. The image shows a dense cellular infiltrate with several distinct, well-formed granulomas. These granulomas are composed of concentric layers of epithelioid cells and multinucleated giant cells, often containing central areas of caseous necrosis. Interspersed between the granulomas are areas of lymphocytic infiltration and some areas of more diffuse, single-cell infiltration.

¿ Se asocia la leishmanisis a
la formación de
granulomas ?

Leishmania y granulomas

- Reportes casos, series pequeñas

Khanlari B¹, Bodmer M, Terracciano L, Heim MH, Fluckiger U, Weisser M.
Hepatitis with fibrin-ring granulomas. Infection. 2008 Aug;36(4):381-3.

Yazici P¹, Yeniay L, Aydin U, Taşbakan M, Ozütemiz O, Yilmaz R. Visceral leishmaniasis as a rare cause of granulomatosis hepatitis: a case report. Turkiye Parazitol Derg. 2008;32(1):12-5.

Chandra H¹, Chandra S, Kaushik RM. Visceral leishmaniasis with associated common, uncommon, and atypical morphological features on bone marrow aspirate cytology in nonendemic region. J Trop Med. 2013;2013:861032.



¿ Es frecuente la
Leishmaniasis en
inmunocompetentes ?

VI Leishmania e inmunodepresión

Escuela de Verano
de Residentes de Medicina Interna

- Tanto en inmunocompetentes como inmunosupresión
- > Riesgo: VIH, trasplantados

Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and Non-HIV-Infected Patients

A Comparative Study

VICENTE PINTADO, M.D., PABLO MARTÍN-RABADÁN, M.D.,
MARÍA LUISA RIVERA, M.D., SANTIAGO MORENO, M.D., AND EMILIO BOUZA, M.D.

- 120 casos en 24 años
- 66% eran VIH

TABLE 2. Clinical features of the first episode of visceral leishmaniasis in 112 patients

Clinical Features*	HIV-Infected (n = 73) No. (%)	Non-HIV-Infected (n = 39) No. (%)	Total (n = 112) No. (%)
Duration of symptoms (wk)	6.3 (1-48)	6.1 (1-44)	6.2 (1-48)
Fever	65 (89)	38 (97.4)	103 (91.9)
Fever of unknown origin	35 (47.9)	15 (38.4)	50 (44.6)
Constitutional symptoms	37 (50.6)	17 (43.5)	54 (48.2)
Hepatomegaly	59 (80.8)	30 (76.9)	89 (79.4)
Splenomegaly†	59 (80.8)	38 (97.4)	97 (86.6)
Lymphadenopathy	9 (12.3)	1 (2.5)	10 (8.9)
Other symptoms	56 (76.7)	24 (61.5)	80 (71.4)
Gastrointestinal	27 (39.9)	17 (43.5)	44 (39.2)
Respiratory	31 (42.4)	7 (17.9)	38 (33.9)
Cutaneous	6 (8.2)	0 (0)	6 (5.3)

*Fever of unknown origin, fever lasting more than 3 weeks that remained undiagnosed after 1 week of inpatient study; constitutional symptoms, asthenia, anorexia, and significant weight loss (>10%); cutaneous symptoms, skin lesions of leishmaniasis.

†p < 0.05.

TABLE 3. Analytical data of the first episode of visceral leishmaniasis in 112 patients

Hematologic Data*	HIV-Infected (n = 73) No. (%)	Non-HIV-Infected (n = 39) No. (%)	Total (n = 112) No. (%)
Anemia	63 (86.3)	38 (97.4)	101 (90.1)
Leukopenia†	68 (93.1)	25 (64.1)	93 (83)
Lymphocytopenia†	59 (80.8)	10 (25.6)	69 (61.6)
Thrombocytopenia†	65 (89)	29 (74.3)	94 (83.9)
Hypergammaglobulinemia	24/51 (47)	15/36 (41.6)	39/87 (44.8)

*Anemia, hemoglobin <12 g/dL; leukopenia, leukocytes <4,500/mm³; lymphocytopenia, lymphocytes <1,000/mm³; thrombocytopenia, platelets <150,000/mm³; hypergammaglobulinemia, gammaglobulin level ≥ 2.5 g/dL.

†p < 0.05.

TABLE 4. Diagnostic methods of *Leishmania* infection in 112 patients*

Diagnosis	HIV-Infected	Non-HIV-Infected	Total
Bone marrow			
Aspirate	49/73 (67.1)	31/39 (79.4)	80/112 (71.4)
Biopsy	14/37 (37.8)	7/20 (35)	21/57 (36.8)
Culture	39/62 (62.9)	8/12 (66.6)	47/74 (63.5)
Blood culture	5/20 (25)	0/2 (0)	5/22 (22.7)
Biopsy			
Skin	6/7 (85.7)	NP	6/7 (85.7)
Liver	0/4 (0)	NP	0/4 (0)
Lymph node	1/3 (33)	NP	1/3 (33)
Other tissues†	1/5‡ (20)	0/1 (0)	1/6 (16.6)
Spleen aspirate	0/1 (0)	1/1 (100)	1/2 (50)
Serology§	36/72 (50)	28/35 (80)	64/107 (59.8)

Abbreviations: NP = not performed.

*Number of positive tests / number of tests performed (%).

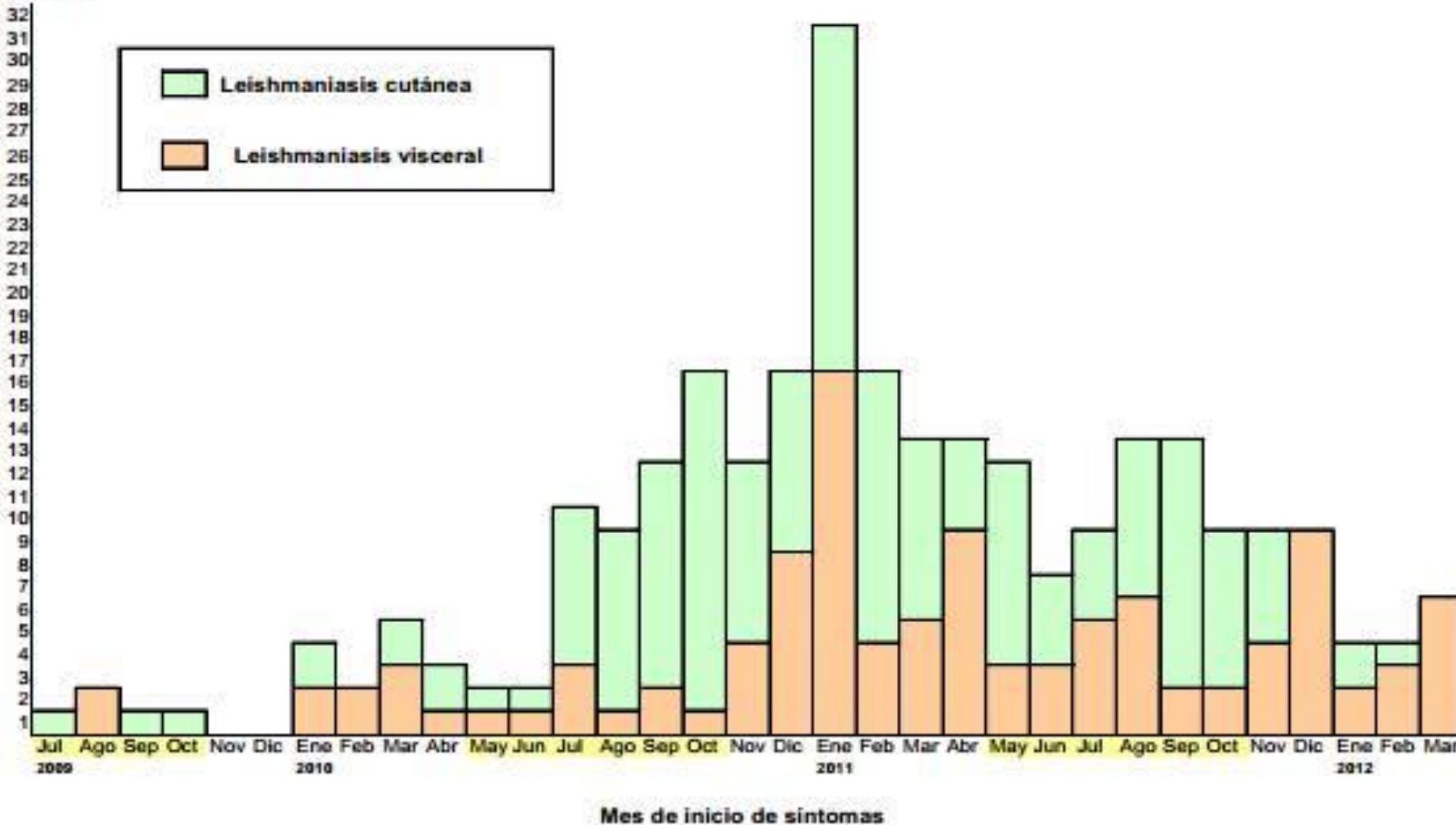
†Esophageal (2), gastric (2), pericardial (1), and pulmonary (1) biopsy.

‡Pulmonary leishmaniasis was diagnosed by lung biopsy.

§p <0.05.

- Respuesta < VIH (59% Vs 89%)
- Recaídas > VIH (46% Vs 7.5%)

Nº de casos



BROTE COMUNITARIO DE LEISHMANIASIS EN LA ZONA SUROESTE DE LA COMUNIDAD DE MADRID, 2009-2012.

Technique	Tissue/fluid	Immunosuppression	Sensitivity (%)	Invasiveness	Feasibility (field use)
Microscopy	Blood	HIV	50	+	+
	Spleen	HIV	>95	+++	+
	Bone marrow	HIV	67–94	++	+
	Lymph node	HIV	53–65	++	+
	Bone marrow	SOT	98	++	+
	Bone marrow	Other	100	++	+
Culture	Bone marrow	HIV	70–81.3	++	+
		SOT	82.0	++	+
IFAT	Blood	HIV	67	+	+
	Serum	HIV	48–75	+	+
		SOT	92	+	+
		Other	100	+	+
DAT	Serum	HIV	87.80	+	++
PCR	Blood	HIV	72–100	+	+
	Bone marrow	HIV	82–100	++	+
Latex agglutination test	Urine	HIV	48–85.7	-	++
rK39 dipstick	Serum	HIV	46.6–93.9	+	++

DAT, direct agglutination test; HIV, human immunodeficiency virus; IFAT, indirect fluorescent antibody test; SOT, solid organ transplant.

van Griensven J¹, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. Clin Microbiol Infect. 2014 Apr;20(4):286-99.

Bibliografía

- Boelaert M1, Verdonck K, Menten J, Sunyoto T, van Griensven J, Chappuis F, Rijal S. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 20;6:CD009135. [Epub ahead of print]
- Pintado V1, 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 (Baltimore). 2001 Jan;80(1):54-73.
- Ribera E1, Cucurull E, Ocaña I, Vallespí T, Gasser I, Juste C. Leishmaniasis visceral en pacientes con infección VIH. Enferm Infect Microbiol Clin. 1995 Feb;13(2):73-9.
- Bern C, Weller PF, Baron EL. Clinical manifestations and diagnosis of visceral leishmaniasis. From: UpToDate (2014)
- van Griensven J1, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. Clin Microbiol Infect. 2014 Apr;20(4):286-99.
- Aguilar Rodríguez F, Bisbal Pardo O, Gómez Cuervo C, Lagarde Sebastián M, Maestro de la Calle G, Pérez-Jacoiste Asín MA, Pérez Ordoño L, Vila Santos J. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica; Hospital Universitario 12 de Octubre. 7^a ed. Madrid. Editorial MSD (edición propia); 2012.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL. Harrison: Principios de Medicina Interna. 17^a ed. México DF. Editorial Mc-Graw Hill Interamericana Editores; 2009
- Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 15^a ed. Editorial Elsevier; 2006
- Servicio Madrileño de Salud, Dirección General de Atención Primaria. Informe: Brote comunitario de Leishmaniasis en la zona suroeste de la comunidad de Madrid, 2009-2012. Disponible en:
<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%20Brote+Leishmaniasis+2009-12.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1310973741904&ssbinary=true>

Bibliografía

- Boelaert M1, Rijal S, Regmi S, Singh R, Karki B, Jacquet D, Chappuis F, Campino L, Desjeux P, Le Ray D, Koirala S, Van der Stuyft P. A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2004 Jan;70(1):72-7.
- Islam MZ1, Itoh M, Mirza R, Ahmed I, Ekram AR, Sarder AH, Shamsuzzaman SM, Hashiguchi Y, Kimura E. Direct agglutination test with urine samples for the diagnosis of visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2004 Jan;70(1):78-82.
- Garrote JI1, Gutiérrez MP, Izquierdo RL, Dueñas MA, Zarzosa P, Cañavate C, El Bali M, Almaraz A, Bratos MA, Berbel C, Rodríguez-Torres A, Domingo AO. Seroepidemiologic study of Leishmania infantum infection in Castilla-Leon, Spain. Am J Trop Med Hyg. 2004 Oct;71(4):403-6.
- De Almeida Silva L1, Romero HD, Prata A, Costa RT, Nascimento E, Carvalho SF, Rodrigues V. Immunologic tests in patients after clinical cure of visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2006 Oct;75(4):739-43.
- Moreno A1, Marazuela M, Yebra M, Hernández MJ, Hellín T, Montalbán C, Vargas JA. Hepatic fibrin-ring granulomas in visceral leishmaniasis. Gastroenterology. 1988 Oct;95(4):1123-6.
- Marazuela M1, Moreno A, Yebra M, Cerezo E, Gómez-Gesto C, Vargas JA. Hepatic fibrin-ring granulomas: a clinicopathologic study of 23 patients. Hum Pathol. 1991 Jun;22(6):607-13.
- Khanlari B1, Bodmer M, Terracciano L, Heim MH, Fluckiger U, Weisser M. Hepatitis with fibrin-ring granulomas. Infection. 2008 Aug;36(4):381-3. Epub 2007 Oct 9.
- Yazici P1, Yeniay L, Aydin U, Taşbakan M, Özütemiz O, Yilmaz R. Visceral leishmaniasis as a rare cause of granulomatosis hepatitis: a case report. Turkiye Parazitol Derg. 2008;32(1):12-5.
- Chandra H1, Chandra S, Kaushik RM. Visceral leishmaniasis with associated common, uncommon, and atypical morphological features on bone marrow aspirate cytology in nonendemic region. J Trop Med. 2013;2013:861032



Gracias por la
atención