



Leishmaniasis Visceral

Unidad 3 - Diagnóstico Clínico y Diferencial



☰ Resumen

📖 Unidad 3

📄 Clase 6

🎓 Introducción

📄 Manifestaciones clínicas

📄 Infección asintomática

📄 Factores de riesgo para muerte

📄 Niveles de Evidencia

📄 Puntajes de las variables del modelo clínico y del modelo clínico y de laboratorio

📄 Diagnóstico Diferencial

📄 Características de la Coinfección LV-VIH



Unidad 3

Clase 6 - Leishmaniasis visceral:

Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial

Objetivos:

Conocer e identificar las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis visceral, los factores asociados al mayor riesgo de muerte, así como también las principales enfermedades que hacen diagnóstico diferencial con la leishmaniasis visceral (LV).

Contenido

- ✎ Introducción
- ✎ Manifestaciones clínicas de la leishmaniasis visceral
- ✎ Modelos pronósticos clínico y de laboratorio para la identificación de factores de riesgo de gravedad
- ✎ Coinfección LV/VIH
- ✎ Diagnóstico diferencial



Introducción

Empecemos por recordar algunos de los puntos importantes para el mejor entendimiento de las manifestaciones clínicas de la LV.

En la unidad 2, de inmunopatogenia, han sido abordados los mecanismos de control de la infección y las condiciones que favorecen el desarrollo de la LV. Ahora vamos a recordar algunos puntos de la etiopatogenia, que son importantes para una mejor comprensión de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.



Interacción huésped-parásito

- 1. Para que ocurra la infección es necesaria la inoculación de formas promastigotes metacíclicas en la dermis del huésped;
- 2. Algunas formas promastigotes son lisadas por elementos de la respuesta inmune inespecífica, tales como el sistema complemento y las especies reactivas tóxicas de oxígeno (RTO).
- 3. Linfocitos T y B participan en la respuesta específica, produciendo citocinas e inmunoglobulinas y los macrófagos son considerados células efectoras de la respuesta inmune contra *Leishmania*.

Cuando ocurre la respuesta inmune eficaz, como ha sido descrito arriba (1, 2, 3) puede haber control de la replicación del parásito y consecuente resolución de la enfermedad. Esto se observa en pacientes infectados y asintomáticos.

Cuando el parásito escapa de la respuesta inmune, ocurre replicación del mismo y consecuentes manifestaciones clínicas de la LV, pudiendo evolucionar con gravedad.



Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación puede variar entre 10 días y 24 meses, en promedio de 2 a 6 meses.

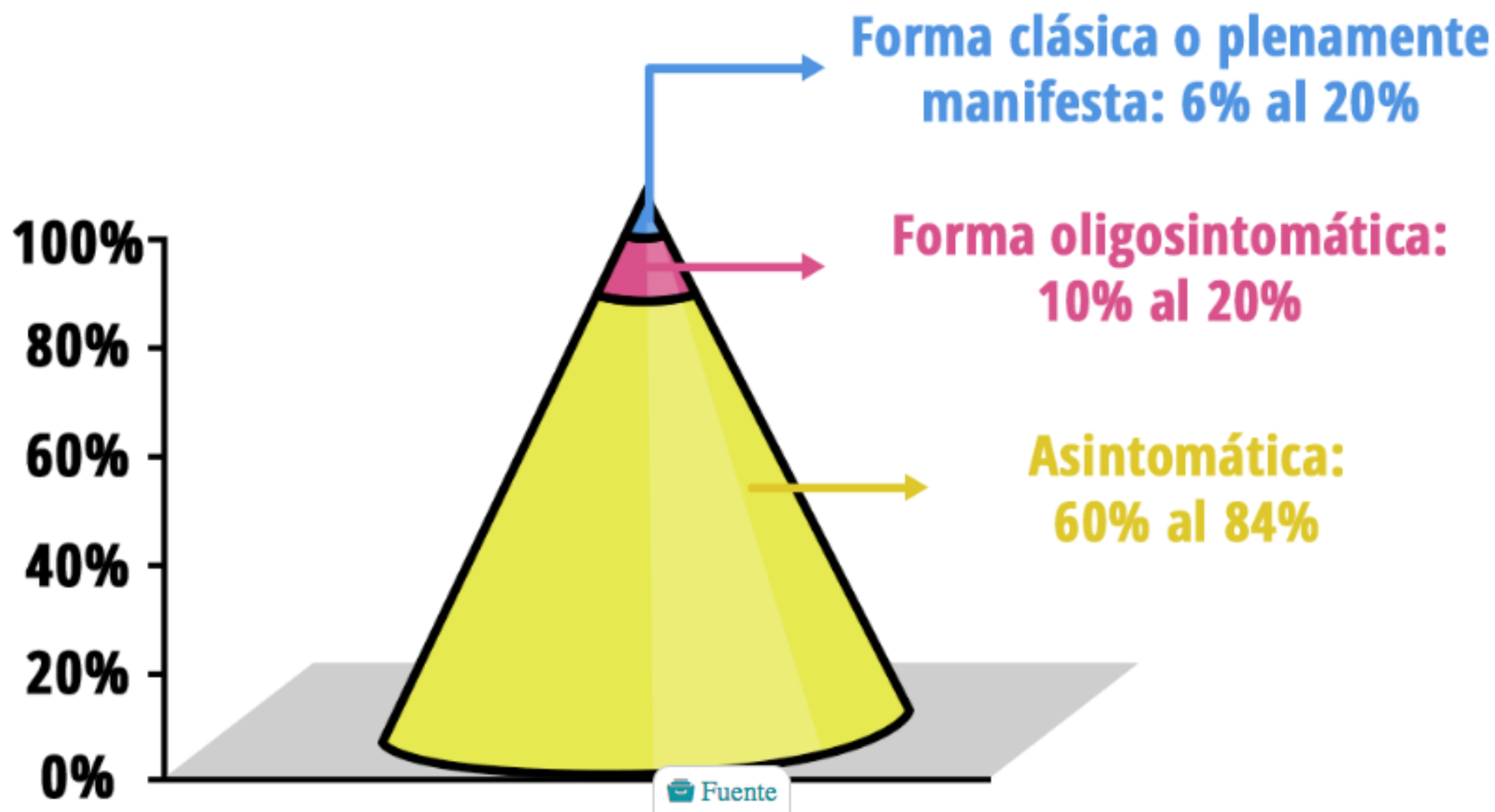
Después de la infección, la LV puede evolucionar con infección asintomática o manifestarse con un cuadro clínico discreto, moderado o grave, siendo caracterizada por diferentes periodos.

Las manifestaciones varían de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad.

En área de transmisión de la LV solamente una pequeña parte de los infectados desarrollan la enfermedad plenamente manifiesta, considerando que la mayoría cursa con infección asintomática, en conformidad con lo observado en el *slide* que se muestra a continuación.



Proporción de pacientes infectados, según clasificación clínica



(adaptado de Badaró et al, 1986)



🗨️ Ahora que usted ya conoce la clasificación clínica de la LV vamos a abordar en los próximos *slides* las características clínicas y de laboratorio de los periodos de evolución de la enfermedad.



Infección asintomática



Se encuentra en las áreas de transmisión de LV y se caracteriza por ausencia de signos y síntomas clínicos y demostración de infección por *Leishmania infantum* (syn: *L. chagasi*) por medio de la prueba de Montenegro o serología;

Los títulos de los anticuerpos antileishmania pueden ser bajos o negativos y la prueba de Montenegro ser positiva;

La infección asintomática es descrita en estudios epidemiológicos realizados en áreas de transmisión de la enfermedad.

No se debe notificar ni tratar.

Periodo inicial

Caracterizado por fiebre asociada a palidez cutáneo mucosa, hepatomegalia y esplenomegalia (< 4 cm) discretas. Puede haber tos y diarrea.

En este periodo la serología para leishmania generalmente es positiva.

Este periodo puede evolucionar para infección asintomática o, con el empeoramiento de los síntomas establecerse la enfermedad.

En este periodo la LV se puede confundir con otros procesos infecciosos que cursen con síntomas semejantes.



Periodo de Estado



Se caracteriza por la persistencia de la fiebre asociada a la pérdida de peso progresiva, caída del estado general, anorexia, palidez cutáneo mucosa más intensa, aumento del volumen abdominal y de la hepatoesplenomegalia.

Algunos pacientes pueden presentar progresión rápida de los signos y síntomas y de las alteraciones de laboratorio inespecíficas de forma aguda.

En este periodo la serología generalmente es positiva.

Este periodo puede evolucionar con signos y síntomas de gravedad de la enfermedad que elevan la letalidad.

 Fuente

Se destaca que el examen clínico con esmero, principalmente la palpación del hígado y el bazo es de suma importancia para la sospecha diagnóstica.

Ahora que usted ya sabe cómo la LV se manifiesta clínicamente y sabiendo que la letalidad de la enfermedad es elevada, es importante conocer los factores asociados al mayor riesgo de muerte por LV.

**Mire ahora en detalles como
hacer el examen clínico**



Factores de riesgo para muerte



Los factores asociados al mayor riesgo de muerte fueron identificados por análisis univariados y puntuados por el nivel de evidencia.

La definición de los factores de riesgo fue fundamentada por el nivel de evidencia, en conformidad con los criterios establecidos por los centros de medicina basada en evidencias del *National Health Service* de Inglaterra.

En el próximo *slide* presentamos la clasificación de los niveles de evidencia.

Niveles de Evidencia

- ✎ **Nivel A:** estudios experimentales u observacionales de mejor consistencia.
- ✎ **Nivel B:** estudios experimentales u observacionales de menor consistencia.
- ✎ **Nivel C:** relatos de casos o estudios no controlados.
- ✎ **Nivel D:** opinión sin evaluación crítica basada en consensos, estudios fisiológicos o modelos animales.



 Fuente

“ El conocimiento de los niveles de evidencia es importante para comprender cuándo el factor de riesgo debe ser fuertemente considerado.

Basado en el nivel de evidencia, vea en el *slide* que a continuación se muestra, los factores asociados a muerte por LV.

”

Tabla 1 – Factores asociados a muerte por leishmaniasis visceral y el nivel de evidencia

Factores asociados	Nivel de evidencia (referencia)
Edad inferior a 1 año	B (1)
Edad superior a 40 años	B (1)
Infección bacteriana	B (1, 2, 3, 4, 5)
Recidiva o reactivación de la LV	D
Presencia de diarrea o vómitos	B (1, 4, 6)
Edema	B (1)
Fiebre más de 60 días	B (7, 8)
Ictericia	B (1, 4)
Fenómenos hemorrágicos	B (1, 5, 9, 10)
Señales de toxemia	B (1)
Desnutrición grado III (marasmo/kwashiorkor)	C (1, 4)
Comorbilidades	B (1, 4)
Leucocitos $< 1.000/\text{mm}^3$ y $> 7.000/\text{mm}^3$	D (1)
Neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$	D (3)
Plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$	B (1)
Hemoglobina $\leq 7.0 \text{ g/dL}$	B (1, 4, 7, 9)
Creatinina sérica por encima del valor de referencia para la edad	D
Actividad de protrombina $< 70\%$ o INR $> 1,14$	D (5)
Bilirrubina por encima del valor de referencia	B (1, 8)
Enzimas hepáticas (ALT/AST) por encima de cinco veces el mayor valor de referencia	D (5)
Albúmina $< 2.5 \text{ g/dL}$	D (7)

Nota: ¹Referencias - 1) COSTA, 2007; 2) GUERREIRO et al., 1985; 3) ANDRADE, 1990; 4) SANTOS y COSTA, 2002; 5) QUEIROZ et al., 2004; 6) SEAMAN et al., 1996; 7) ABDELMOULA, 2003; 8) WERNECK et al., 2003; 9) HASHIM et al., 1994; 10) COLLIN, 2004.

Factores asociados al riesgo de muerte



Con el objetivo de definir mejor los factores asociados al riesgo de muerte por LV han sido desarrollados modelos de pronósticos contruidos a partir de variables clínicas y de laboratorio para dos grupos de pacientes:

✎ < 2 años

✎ ≥ 2 años

Fuente



Vea en los dos *slides* que a continuación se presentan, los modelos contruidos con los puntajes atribuidos a los factores descritos.

Tabla 2 - Modelos de pronóstico contruidos por la suma de variables clínicas o de variables clínicas y de laboratorio, ponderadas por la fuerza de la asociación estadística para la muerte de pacientes con edad igual o mayor de 2 años diagnosticados con leishmaniasis visceral – Teresina Piauí, Brasil , 2005-2008

Variable	Peso de la variable en el modelo clínico	Peso de la variable en el modelo clínico y de laboratorio
Edad		
2 - 20 años	-	-
20 - 40 años	1	1
>40 años	2	2
Sangramiento		
1 - 2 sitios	1	1
3 - 4 sitios	2	2
5 - 6 sitios	3	3
Sida	2	3
Edema	1	1
Ictericia	1	1
Disnea	1	1
Infección bacteriana	1	1
Leucocitos por debajo de 1.500/mm ³	-	2
Plaquetas por debajo de 50.000/mm ³	-	3
¹ Insuficiencia renal	-	3
Puntaje máxima	11	20

Nota: ¹tasa de filtración glomerular por debajo de 60 mL/min/m² o creatinina sérica sobre los niveles superiores para la edad.

Fuente: Dorcas Lamounier Costa – UFPI Brasil

Tabla 3 - Modelos de pronóstico contruidos por la suma de variables clínicas o de variables clínicas y de laboratorio, ponderadas por la fuerza de la asociación estadística, para la muerte de pacientes menores de 2 años de edad con diagnóstico de leishmaniasis visceral – Teresina, Piauí, Brasil 2005-2008

Variable	Peso de la variable en el modelo clínico	Peso de la variable en el modelo clínico y de laboratorio
Edad		
< 12 meses	1	1
> 12 meses	0	0
>Sangramiento		
1 - 2 sitios	1	1
3 - 4 sitios	2	2
5 - 6 sitios	4	4
Edema	1	2
Ictericia	1	-
Disnea	1	1
1 AST o ALT arriba de 100 UK/L	-	3
Puntaje máxima	08	11

 Fuente

Nota: ¹AST – aspartato aminotransferasa; ALT – alanina aminotransferasa

Fuente: Dorcas Lamounier Costa – UFPI Brasil

Puntajes de las variables del modelo clínico y del modelo clínico y de laboratorio

A partir del análisis de este modelo se han definido puntajes basados en criterios clínicos y criterios clínicos y de laboratorio y se ha definido un parámetro que identifica a los pacientes que presentan riesgo aumentado de muerte por LV, como se describe a continuación.



Predictores de Letalidad

Evaluación e identificación de mayor riesgo de gravedad

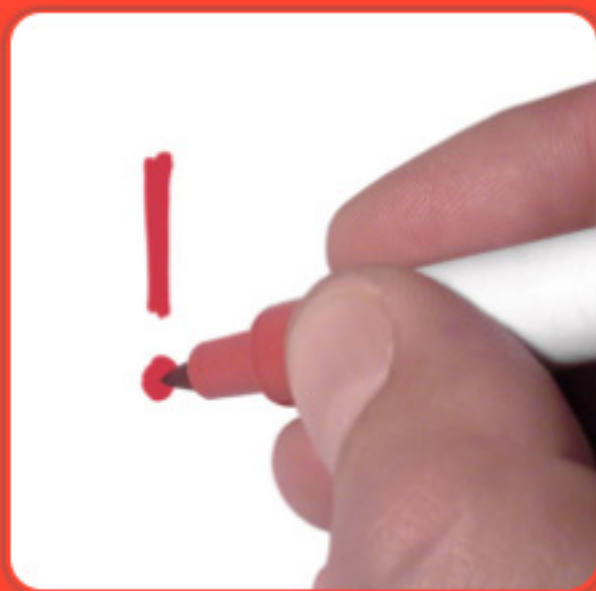
Riesgo de muerte mayor si:

- ✎ Puntajes:
 - ✎ Clínico ≥ 4
 - ✎ Clínico + laboratorio ≥ 6
- ✎ Hospitalización preferencial



 Fuente

! ATENCIÓN



Por ser una enfermedad grave y con elevada letalidad, la LV se debe diagnosticar y tratar a la brevedad posible, así como identificar los factores de riesgo para muerte.

Siendo así, la aplicación de las puntuajes es fundamental para la definición del lugar del tratamiento (ambulatorio u hospitalario) y la droga a ser utilizada.

🗨 Cuando no haya habido confirmación diagnóstica de la LV, se deben considerar otras enfermedades que puedan presentar manifestaciones clínicas semejantes.



Diagnóstico diferencial



Antes de que sepamos respecto de las principales enfermedades que hacen diagnóstico diferencial de la LV es importante conocer las diferencias clínicas y de laboratorio de los diferentes periodos de la enfermedad.

Esta comprensión es fundamental para que se haga el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que presenten un cuadro clínico semejante a los diferentes periodos de la LV.

Diagnóstico Clínico

Cuadro comparativo de la evolución clínica de la leishmaniasis visceral

Evolución clínica		
Manifestaciones Clínicas	Periodo Inicial	Periodo de Estado
Fiebre	Presente	Presente
Adelgazamiento	Ausente	Moderado
Palidez	Discreta	Moderada
Hepatomegalia	Discreta	Moderada
Esplenomegalia	Discreta	Moderada
Manifestaciones Hemorrágicas	Ausente	Incomún

Forma Oligosintomática - manifestaciones clínica semejantes al periodo de corta duración

Cuadro comparativo de la evolución clínica de la leishmaniasis visceral respecto a los exámenes de laboratorio complementarios

Evolución clínica		
Laboratorio Complementario	Periodo Inicial	Periodo de Estado
Anemia	Discreta	Moderada
Leucopenia con neutropenia	Ausente	Presente
Plaquetopenia	Ausente	Presente
Hiperglobulinemia	Discreta	Elevada

Forma Oligosintomática - sin alteraciones de laboratorio (excepto VHS alto e hiperglobulinemia)

Diagnóstico Diferencial

Queda claro que el diagnóstico diferencial depende del periodo evolutivo de la LV.

Vea a continuación las principales enfermedades que presentan un cuadro semejante a la LV en sus diferentes periodos.

Periodo Inicial

- Se puede confundir con enfermedades infecciosas sistémicas que presenten fiebre asociada a la esplenomegalia o hepatomegalia discretas. Se destaca el síndrome mono-like, que comúnmente presenta *rash* cutáneo.
- En este periodo, la anamnesis y la historia epidemiológica ayudan en la sospecha diagnóstica.

Periodo de Enfermedad Manifiesta

- Leucemia
- Malaria
- Esquistosomiasis asociada o no a la enterobacteriosis septicémica prolongada
- Enfermedad de Chagas aguda



Diagnóstico Diferencial

“ Ahora que usted conoce las principales enfermedades que son consideradas en el diagnóstico diferencial de la LV, vamos a repasar las particularidades de cada una de ellas, las que nos ayudan en la sospecha clínica de estas enfermedades cuando están presentes en pacientes con un cuadro clínico semejante a la LV. ”

Diagnóstico Diferencial

Leucemia:

Fiebre y hepatoesplenomegalia están presentes, pero las adenomegalias suelen ser de gran tamaño.

Este síndrome clínico es el que más se confunde con la LV, principalmente cuando está presente en niños y adultos mayores. Anemia, plaquetopenia y leucopenia pueden estar presentes, entre tanto puede haber leucocitosis y reacción leucemoide.



Diagnóstico diferencial



Malaria:

Comúnmente ocurre fiebre elevada con periodicidad definida, asociada a escalofríos. Puede haber anemia y plaquetopenia. La esplenomegalia es más frecuente después de varios episodios de malaria.

Enfermedad de Chagas aguda:

Ocurre fiebre elevada asociada a la hepatoesplenomegalia pudiendo ser semejante a la LV, entre tanto miocarditis aguda y rash cutáneo están frecuentemente asociados.

Esquistosomiasis hepatoesplénica:

Normalmente no hay fiebre y la hepatomegalia es más evidente que la esplenomegalia. La Fiebre, generalmente ocurre cuando hay enterobacteriosis prolongada asociada a la esquistosomiasis.

Diagnóstico diferencial

“ Ahora que usted ya conoce las principales enfermedades con que hace diagnóstico diferencial con LV, usted debe estar atento cuando haya pacientes que presenten principalmente hepatoesplenomegalia asociada a la fiebre en área de no ocurrencia autóctona de la LV, pues además de las enfermedades mencionadas, se debe pensar en la LV. ”

Comorbilidades

Algunas condiciones clínicas asociadas a la LV son extremadamente preocupantes pues inducen a un desenlace menos favorable.

Una de estas condiciones es la coinfección con VIH, debido al aumento progresivo en la prevalencia, como se ha visto en la unidad 1.

Esta comorbilidad con VIH-Sida interfiere directamente en la respuesta terapéutica y en la letalidad de la LV.

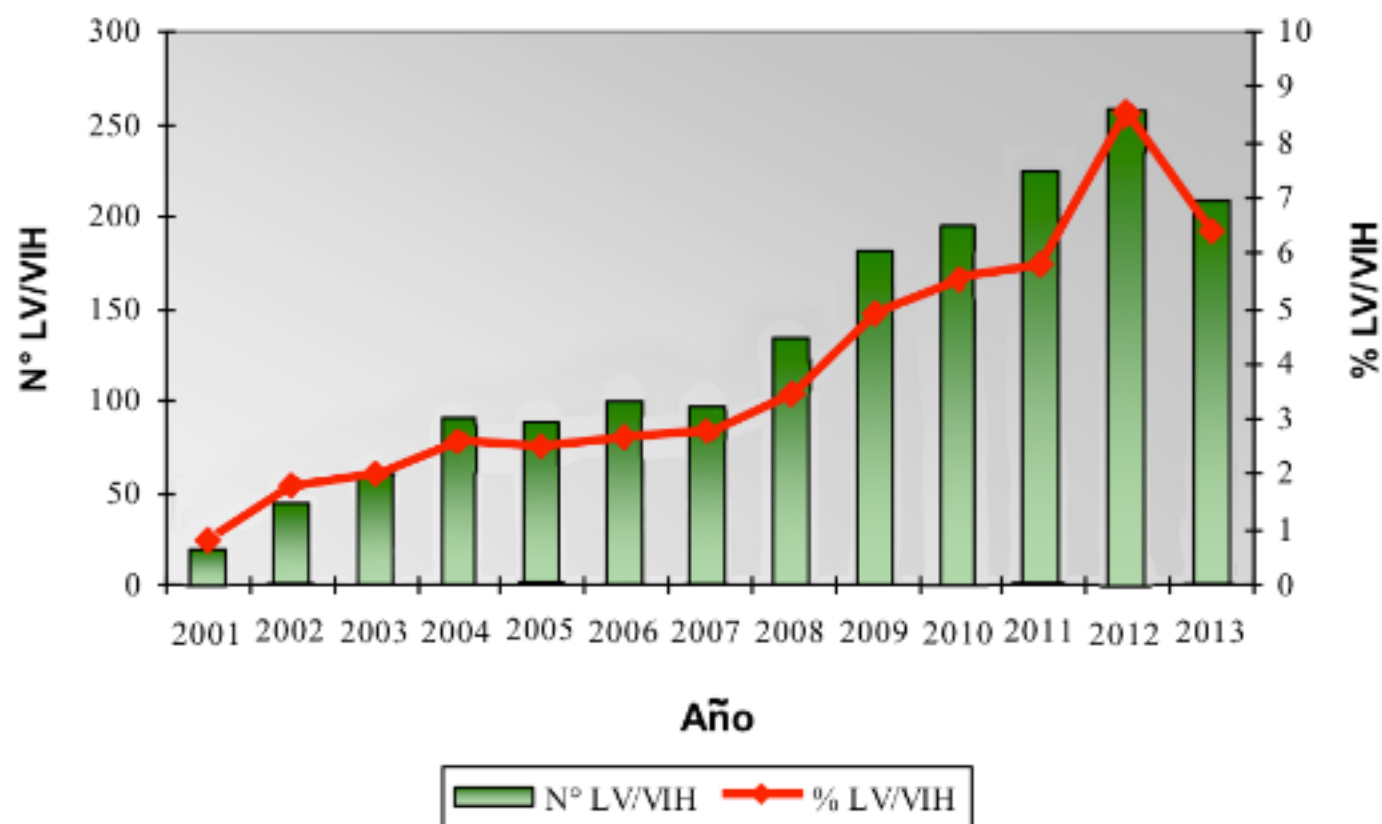
Vea a continuación un poco más acerca de la coinfección LV/VIH



La OMS considera la coinfección LV-VIH emergente debido a su magnitud y trascendencia.

Este gráfico muestra un aumento en el número de casos y la proporción de infectados LV/VIH en Brasil, país que representa 97% de los casos de LV en las Américas, en los últimos años.

Casos y porcentual de coinfección LV y VIH por municipio de residencia, Brasil, 2001 a 2013



Fuente

Fuente: Secretaria de Vigilancia en Salud/Ministerio de Salud de Brasil

Características de la Coinfección LV/VIH

La coinfección es más prevalente en adultos de sexo masculino.

La tríada: fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia está presente, entre tanto manifestaciones atípicas pueden ocurrir con mayor frecuencia, tales como:

- ✎ Compromiso cutáneo;
- ✎ Manifestaciones del tracto gastrointestinal (diarrea); y
- ✎ Compromiso pulmonar (tos).

Hay menor sensibilidad de las pruebas serológicas, que detectan anticuerpos.

Ocurren mayores tasas de letalidad y recaídas.

Hay asociación frecuente con otras infecciones oportunistas.



Características de la Coinfección LV-VIH

En pacientes con LV se debe siempre ofrecer la prueba anti-VIH.

En paciente con infección por VIH se debe investigar la LV en las siguientes situaciones:

- ✎ Paciente con hepatomegalia y citopenia, asociada o no a fiebre;
- ✎ Paciente con esplenomegalia y citopenia, asociadas o no a fiebre.



Síntesis

La LV presenta diferentes periodos clínicos evolutivos.

Hepatomegalia, esplenomegalia y fiebre son los signos y síntomas más comunes.

Algunos de los principales factores asociados al mayor riesgo de muerte son:

- ✎ Infección bacteriana;
- ✎ Sangrado;
- ✎ Ictericia;
- ✎ Edema; y
- ✎ Edad < 12 meses y > 50 años.

Puntaje clínica ≥ 4 y puntaje clínica y de laboratorio ≥ 6 son predictores de mayor riesgo de muerte.

Las principales enfermedades de diagnóstico diferencial son:

- ✎ Malaria;
- ✎ Enfermedad de Chagas Aguda;
- ✎ Esquistosomiasis; y
- ✎ Leucemia.

La coinfección LV/VIH es emergente e induce a mayor recaída y letalidad por la LV.



Consideraciones finales



En esta unidad usted revisó las manifestaciones clínicas de la LV en sus fases evolutivas, identificó los principales factores asociados al mayor riesgo de muerte por LV, conoció las particularidades de las principales enfermedades que se pueden confundir con la LV y comprendió la importancia de la coinfección LV/VIH.

Para consolidar mejor el conocimiento adquirido responda a los ejercicios de fijación a continuación.

✓ Actividades de fijación

Ejercicios:

Realizadas las lecturas y el estudio de esta Unidad, le invitamos a poner en práctica el aprendizaje haciendo los ejercicios propuestos.

- ✎ Escogencia Múltiple
- ✎ Verdadero o Falso
- ✎ Correlación y Enumeración

Esperamos que esta Unidad haya sido importante para su conocimiento y sus prácticas... Y esperamos que pueda continuar profundizando en las temáticas de este campo de acción.

