



Leptospirosis

Módulos Técnicos
Serie de documentos monográficos



RJ.000436

Módulo Técnico dirigido al médico y otros profesionales de la salud, que frente a esta enfermedad necesiten información sistematizada en clínica, diagnóstico y procedimientos de vigilancia epidemiológica que sea útil para las acciones de prevención y control de estos daños.

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Alejandro Aguinaga Recuenco

Ministro

Dr. Alejandro Mesarina Gutiérrez

Vice Ministro

OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Dr. Percy Minaya León

Director General

Dr. Roberto Del Aguila Vásquez

Director Ejecutivo de Vigilancia y Evaluación Epidemiológica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Eduardo Falconí Rosadio

Jefe

Dra. Nora Reyes Puma

Sub-Jefa

ISBN: 9972-820-07-6
Depósito legal: 1501412000-0954

©Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología.
Camilo Carrillo 402, Jesús María, Lima, Perú.
Telf.: 330-3403 / Fax: 433-5428
Postmaster@oge.sld.pe

©Instituto Nacional de Salud.
Cápac Yúpanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú.
Telfs.: 471-9920 471-3254 / Faxes: 471-7443 471-2529
Postmast@ins.sld.pe

Se autoriza su reproducción total o parcial siempre y cuando se cite la fuente.



PROYECTO CONJUNTO DE
LA OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA (OGE)
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)
DEL MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ.

ELABORACIÓN Y REDACCIÓN

Víctor Alberto Laguna Torres.

Oficina General de Epidemiología
Médico Infectólogo por la Universidad Nacional de San Marcos, Perú.
Magíster en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
por la Universidad Nacional de Brasilia, Brasil.

COLABORARON EN LA REVISION Y CORRECCION DE TEXTOS:

Martha Gleny Araujo,
Bióloga, Instituto Nacional de Salud.

Víctor Suárez,
Médico Infectólogo, Instituto Nacional de Salud.

Jorge Gómez,
Médico especialista en Medicina General Integral, Oficina General de Epidemiología.

Manuel Céspedes,
Biólogo, Instituto Nacional de Salud.

Ana M. Morales,
Médica Infectóloga, Oficina General de Epidemiología.

COMITE EDITOR:

Dr. César Náquira Velarde

Dr. Hernán Sanabria Rojas

Dra. Rosa Nuñez-Melgar Yáñez

M.Sc Silvia Seraylán Ormachea

Q.F. Rosa Nalvarte Estrada.

LEPTOSPIROSIS

Módulo Técnico

Índice

Victor Alberto Laguna Torres
Médico Infectólogo, OGE

INTRODUCCIÓN	7
Historia de la enfermedad.	
Breve reseña en el mundo.	
Reseña de la enfermedad en el país.	
Datos históricos.	
II. MICROBIOLOGÍA	10
Características microbiológicas del agente etiológico. Generalidades. Clasificación microbiológica.	
Desarrollo en medios de cultivo.	
Estructura antigénica.	
III. PATOGENIA / FISIOPATOLOGÍA	12
Mecanismo de patogenia. Teorías. Lesión renal , hepática, fenómenos hemorrágicos, aparato cardiovascular y pulmonar.	
IV. ANATOMÍA PATOLÓGICA	18
Patología renal y hepática en la leptospirosis.	
V ASPECTOS CLÍNICOS	20
Manifestaciones.	
Formas clínicas.	
Síndromes.	
Esquemas de tratamiento. Criterios de internamiento. Evolución.	
Presentación en animales.	

VI. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	29
Fuente de Infección y modo de transmisión	
Reservorio.	
Factores de riesgo.	
Distribución Geográfica.	
Situación epidemiológica en el país.	
Ciclos de transmisión.	
DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	36
Generalidades. Uso de pruebas de campo. Pruebas rápidas.	
Obtención de la muestra. Serología. Bacteriología.	
Diagnóstico en la fase séptica o de leptospiremia. Descripción breve de la metodología.	
Diagnóstico en la fase inmune o de leptospiruria. Descripción breve de la metodología.	
Prueba de aglutinación macroscópica.	
Prueba de ELISA IgM y ELISA IgG.	
Prueba de aglutinación microscópica.	
VIII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	41
Bases para el diagnóstico diferencial.	
IX. PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA	43
Sistema de información.	
Definiciones de caso.	
Manejo de muestras. Flujograma de manejo de muestras.	
X. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL	45
Medidas de prevención. Vacunación. Quimioprofilaxis.	
Medidas de control. Acciones ante la presencia de casos. Tratamiento.	
XI. ANEXOS	48
Ficha de investigación Nº 1 Ficha de investigación Nº 2. Ficha de estudio de Caso Control.	
Ficha de envío de muestra.	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

I Introducción

História de la Enfermedad

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica causada por espiroquetas que tiene una amplia distribución en el mundo. Afecta tanto a humanos como a animales, siendo el hombre un hospedero accidental que adquiere la infección directamente al contacto de la piel y membranas mucosas, con orina, sangre o tejidos de animales contaminados. Indirectamente, puede ser, a través del contacto con agua o suelo húmedo, contaminado por orina de animales infectados.

Se puede manifestar como una infección asintomática, como un estado gripal o puede desarrollar manifestaciones hemorrágicas y asociarse con meningismo, ictericia e insuficiencia renal.

Es conocida como enfermedad de Weil, enfermedad de los porqueros, fiebre de los arrozales, fiebre de los cañavecales y otros nombres locales, como enfermedad de Stuttgart (perros).⁴⁸

Probablemente Lacereaux ("Leçons de la pitié") hizo en 1802, la primera descripción clínica de leptospirosis, mientras que en 1883, Landarouzi describió un caso típico con ictericia y hemorragias denominándolo tifus hepático ("typhus hépatique grave ou bénin").

Tres años después, en 1886, Mathieu en Francia y Weil en Alemania, describen cuadros agudos febriles con ictericia y manifestaciones de agresión renal. Goldschmidt en 1887 propuso el nombre de Enfermedad de Weil.²⁶

Es en 1914 que los japoneses Inada e Ido encuentran una espiroqueta en el hígado de cobayos infectados con sangre de enfermos mineros febriles. En el cobayo aparecieron fenómenos hemorrágicos y es por esta razón que los investigadores japoneses llamaron al agente encontrado *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*. El mismo equipo japonés encontró la relación de este microorganismo con las ratas de desague y al estudiarlas encontraron que el 40% de esas ratas eran portadoras de la *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*.

En 1917 y 1918 Noguchi estudió varias muestras aisladas en diferentes lugares y propuso la creación del género leptospira.

En un hospital de Lima en 1917, Arce y Ribeyro describieron el primer caso de leptospirosis en el Perú.⁴

En los años siguientes se aislaron y diagnosticaron varios casos en humanos. Durante una epidemia de fiebre amarilla se consiguió aislar cepas de leptospirosis que en ese momento fueron denominadas L. icteroides por que eran diferentes a la L. *icterohaemorrhagiae*.⁴

En el Perú, el Instituto Nacional de Salud Pública inició los estudios epidemiológicos en animales. Entre 1955 y 1957 Herrer¹ estudió perros y gatos infectados por leptospirosis y encontró que el 46,4% de los 444 perros estudiados de Lima y Callao presentaban anticuerpos con títulos positivos. Además en 26 de

los 435 perros (6,4%) en los que consiguió hacer cultivo de triturado de riñón, se aisló al microorganismo. En aquella muestra se encontró como serotipo predominante a la *L. canícola* con 84,5%, seguida de la *L. icterohemorragiae* con 11,6% asimismo, el 1,4% de los perros examinados presentaron resultados positivos a la observación al campo oscuro.

Este estudio inicial en nuestro país, mostró que un animal que se mantiene en cotidiano contacto con el hombre, como es el perro, puede ser fuente de infección del humano. Sin embargo, debido a que la cepa canícola ocasiona infecciones oligosintomáticas; éstas pueden pasar desapercibidas por el clínico.

Con profundo interés continuaron los estudios de la leptospirosis en nuestro país y nuevamente Herrer y Liceras² mostraron en 1960 sobre la base de cultivo de riñón, que las ratas (*Rattus norvergicus*) que infestaban los mercados de abastos de la ciudad de Lima presentaban una incidencia de infección entre 38,3% y 54,5% dependiendo del mercado estudiado.

En aquella oportunidad se identificó que el 49% de las ratas del Mercado Central de Lima estaban infectadas por *Leptospira icterohaemorrhagiae* y al correlacionar estos hallazgos con infección en humanos,³ sólo se encontró anticuerpos positivos, en 3 de 112 (2,7%) personas examinadas en dicho mercado. El serotipo encontrado en esas personas fue canícola a diferencia del serotipo *icterohaemorrhagiae* esperado. Esta incongruencia en los resultados fue interpretada como consecuencia de no haber usado antígeno proveniente de cultivos de cepas aisladas de las mismas ratas. De las

tres personas positivas dos eran de raza china quienes se dedicaban al expendio de carnes.

La distribución de la infección se identificó a escala nacional y el microorganismo fue aislado en 19 departamentos del Perú. En 1962 se aislaron leptospires de 20 serogrupos identificándose 43 serovares.⁴ Inclusive, se aisló *Leptospira bataviae* en una perra de Lima y en su respectiva dueña. Las características de esta enfermedad en Lima y Callao⁵ fueron analizadas entre 1965 y 1972. En el Callao⁷ por ejemplo, encontraron que el 90,63% de los perros estudiados estaban infectados con leptospires del grupo canícola y el 6,66% con leptospires del género *icterohaemorrhagiae*.

En Tingo María, (Huánuco) entre 1974 y 1975 se encontró 11 de 57 (19%) muestras humanas con anticuerpos contra leptospira. De igual manera vacunos, cerdos, cabras y perros presentaron anticuerpos positivos. Se aislaron hasta 6 cepas de leptospires en vacunos y cerdos. Ninguna de las cepas aisladas resultó virulenta ni produjo ictericia en los cebayos inoculados.⁸

En lo que respecta a los animales silvestres el mismo autor encontró que *Phyllander opossum* y *Didelphis marsupialis* eran reservorios importantes de leptospires.⁹

Hasta 1975 los estudios se realizaban principalmente en ratas de desagües de Lima; pero a partir de ese año se pasó a estudiar animales de la sierra y selva peruana encontrándose índices de infección de hasta 100% y muchos serovares nuevos.⁴ Inclusive en 1973 y 1977 se estudió la infección en ofidios provenientes

de Amazonas y Loreto habiéndose encontrado dos crotálidos con anticuerpos para los serogrupos Andamana, Panama, Pomona, Australis y Semaranga.⁴ En 1981 se aislaron leptospires del serogruppo Ballum de ratones blancos de laboratorio con índices de infección tan altos como 78% mostrando que la manipulación de estos animales puede ser un factor de riesgo.⁴

En los últimos dos años han sido identificados anticuerpos contra leptospira (46%) en dos intervenciones. Una por el personal del NAMRID¹⁰ en 3 comunidades a lo largo del río Nanay, (1997) por intermedio de pruebas rápidas (DIP-STICK°). Y otra en el distrito de Lagunas, Sullana, Piura donde personal del MINSA a partir de la notificación de pacientes con fiebre y mialgias encontró que 06 de 29 (20%) muestras (IgM ELISA) fueron positivas a leptospirosis (1998).¹¹

En Mayo de 1998 a partir de un brote caracterizado por tos, fiebre y malestar general en la localidad de Tipishiari, (La Convención) Cusco; personal del MINSA identificó 23 muestras positivas a leptospirosis siendo 16 por IgM ELISA y el resto por IgG.^{12 13}

En julio de 1998 personal de la Oficina General de Epidemiología, del Programa de Zoonosis, Instituto Nacional de Salud y personal de salud de Quillabamba ingresaron a Koribeni en el distrito de Echarate, provincia de La Convención-Cusco, con el fin de realizar un estudio de seroprevalencia de infección por leptospira en humanos y en animales domésticos. Se obtuvo 164 sueros de humanos asintomáticos de los cuales 41 mostraron anticuerpos contra leptospires. En

doce canes se encontró también serología positiva.¹⁴

Los serovares predominantes en esa localidad fueron *Autumnalis* (31%) *Djasiman* (11%) *Bataviae* (9,25%). Esto llamó la atención debido a que el género *Autumnalis* es prevalente en Norte América. En los canes se repitió la predominancia del mismo género en 27,8%, no encontrándose el serovar canícola en los 33 canes estudiados. Todos los cultivos fueron negativos.

En 1999 en Lambayeque (Oficio N° 09560-99 CTAR Lam-DRSAL/Epi) personal de la DISA y egresados de la Universidad "Pedro Ruiz Gallo" diseñaron una intervención a fin de determinar la seroprevalencia en los distritos de Oyotún y Picci. Fueron obtenidas aproximadamente 200 muestras en las cuales se encontraron anticuerpos contra leptospires en 44 (22%) personas. Estos resultados son todavía a preliminares. Asimismo en Lambayeque, en 1998 un estudio en 79 personas hecho por el Instituto Peruano de Seguridad Social (hoy EsSALUD) en personal de la Empresa de Saneamiento de Lambayeque (EPSEL) encontró 11 (13,9%) personas con aerología positiva (datos no publicados).

En el Perú, esta enfermedad no es de notificación inmediata y no hay reportes serológicos continuos. Muchas veces, clínicamente,¹⁵ se hace el diagnóstico de otras enfermedades y solo por laboratorio se llega al diagnóstico certero de la leptospirosis.

II Microbiología

Características microbiológicas del Agente Etiológico

Generalidades

En 1962, la subcomisión de Taxonomía de las leptospirosis de la Organización Mundial de la Salud¹⁶⁻¹⁸ acordó dividir a estas bacterias en dos especies: *interrogans* y *biflexa*, basándose en su comportamiento bioquímico, en la capacidad de infectar animales, resistencia a la acción de los iones de cobre bivalentes, en sus características biológicas y en las exigencias de cultivo.

La unidad de agrupación taxonómica es el serovar o serotipo. Los serovares son agrupados por sus afinidades antigenicas.

Las leptospirosis se clasifican entre las bacterias de la siguiente manera:

ORDEN	<i>Spirochaetales</i>
FAMILIA	<i>Treponemataceae</i>
GENERO	<i>Leptospira</i>
ESPECIES	<i>interrogans</i> - 23 serogrupos - más de 200 serovares <i>biflexa</i>

Las leptospirosis son espiroquetas enrolladas¹⁷ estrechamente, delgadas, flexibles de 5-15 um de longitud, que pertenecen a las dos grandes especies¹⁸ mencionadas; siendo la biflexa de características saprofita. En la especie *interrogans* se agrupan las leptospirosis patógenas clasificadas en grupos a través de sus serotipos y subserotipos que presentan características comunes.

Las leptospirosis son microorganismos helicoidales que están constituidos por un cuerpo citoplasmático y un axostilo que se disponen en forma espiral.¹⁸ Una membrana envolvente recubre ambas estructuras. El axostilo consiste en dos filamentos axiales que se insertan en la extremidad del cuerpo citoplasmático, por medio de botones terminales. Esta organela es la encargada de la motilidad de la leptospirosis.¹⁸ Tiene un activo movimiento de rotación pero no se le conocen flagelos.¹⁷

Al microscopio de campo oscuro puede observarse que una de las extremidades termina en gancho. Tiene de 6 a 12 micras de largo por 100 milimicras de diámetro. Es tan delicada que en el campo oscuro puede aparecer solo como una cadena de cocos diminutos. No se tinge con facilidad¹⁷ pero puede impregnarse con plata.

Todas son muy sensibles a la desecación, al calor y al frío excesivo; así como a las variaciones del pH no tolerando el medio ácido. El pH óptimo para su multiplicación es 7,2-7,4. En el agua salada no sobreviven, al contrario de los largos períodos que pueden permanecer en el agua dulce, principalmente si se encuentra almacenada (hasta 180 días¹⁶). En la leche las leptospirosis no sobreviven salvo que ésta esté diluida en agua, a la razón de 1:20 o más.¹⁸

En el frío puede sobrevivir hasta 100 días a -20°C. Es importante mencionar que la pasteurización no destruye a las leptospiras lo que indica que es necesaria la ebullición para cumplir con su destrucción. A los 10 segundos muere con 100°C y solo a los 10 minutos si la temperatura es de 56°C.

La orina ácida es letal para las leptospiras y por eso es necesario alcalinizarla si se pretende aislarla de la orina de un enfermo. En el medio ácido pierde su motilidad tan rápido como en 15 minutos.

En suelo húmedo sobreviven por largo tiempo mientras que en suelo seco la sobrevida es corta.

Desarrollo en medios de cultivo

Son fácilmente cultivables en medios artificiales. Los medios de Fletcher, Korthoff y Schüffner son los mas empleados¹⁸. La base de esos medios está constituida por suero de conejo diluido, agar, peptona, caldos simples y sales. La membrana corioalantoidea de huevos embrionados¹⁷ de gallina puede también ser utilizada para el cultivo de leptospiras.

Las colonias crecen mejor en aerobiosis a 30°C donde desarrollan colonias redondas de 1-3 mm de diámetro en 6-10 días.¹⁷

Las leptospiras obtienen su energía de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga y no pueden utilizar aminoácidos o carbohidratos como fuentes energéticas importantes. El recurso principal para la obtención del nitrógeno son las sales de amonio.

Las leptospiras crecen en varias líneas de células cultivadas *in vitro*, principalmente fibroblastos, y donde se aprecia el efecto citopatogénico.

Estructura Antigénica

Las cepas de leptospiras aisladas del hombre o animales están relacionadas serológicamente y tienen reactividad cruzada en las muestras serológicas. Esto muestra un considerable entrecruzamiento en la estructura antigénica, por lo que es necesario efectuar reacciones cuantitativas y estudios de absorción de anticuerpos para el diagnóstico serológico específico.¹⁷

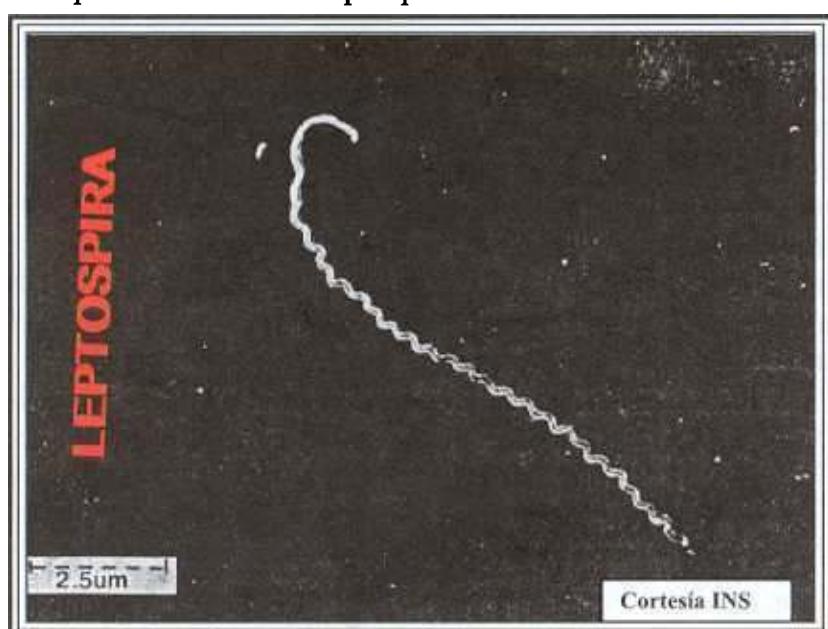


FIG. N° 1

III Patogenia / Fisiopatología

Ingrresa por piel o mucosas, se distribuye por todo el organismo, incluyendo el SNC y el humor acuoso.

La fisiopatología parece ser debida a una toxina, pero no se aisló ninguna toxina que explique las alteraciones que caracterizan la enfermedad.

Se ha aislado un lipopolisacárido pero no se ha demostrado que contribuya a la patogenicidad.

La diátesis hemorrágica no es por disminución de protombina o trombocitopenia.

Se evidencia una vasculitis severa y daño endotelial.

Las alteraciones hepáticas son debidas a lesión directa.

Mecanismo de patogenia

- Después de la penetración por la piel, la leptospira patógena, invade la corriente sanguínea y se disemina por todo el cuerpo incluyendo el Sistema Nervioso Central y el humor acuoso. Parece ser que existe tropismo por algunos órganos como el hígado, riñones, corazón y músculo esquelético. La patogenicidad de este microorganismo estaría ligada a su presencia física en las lesiones. Esto ha sido observado en procesos patogénicos provocados experimentalmente.¹⁹

La penetración puede producirse, también por las mucosas sobre todo la ocular o mucosa nasal. No muy frecuentemente la piel íntegra puede servir como puerta de entrada, salvo que la exposición al agua sea prolongada.

La movilidad que el microorganismo posee, así como su hialuronidasa lo capacitan para penetrar en los tejidos.

Se piensa que toxinas y enzimas producidas por la leptospira contribuirían en su patogenicidad, mas éstas hasta ahora no han sido aisladas.

Los síntomas clínicos y la anatomo-patología de esta enfermedad sugieren la presencia de una endotoxina. Varios laboratorios han aislado una sustancia lipopolisacárida que en realidad no se ha demostrado que contribuya en la patogénesis de la leptospirosis.

La fisiopatología de la enfermedad es poco conocida y es probable que se deba a la acción directa del microorganismo, a las toxinas producidas o liberadas después de su lisis, o sea secundaria a la lesión capilar seguida de anoxia tisular. En realidad, parece que están en juego varios mecanismos fisiopatológicos que actuarían complementariamente.

El poder invasivo de las leptospiras puede estar relacionado a su constitución, estructura química y antigenica. Sus propiedades físicas pueden jugar papel importante.

Brito y colaboradores²⁰ utilizando técnicas de inmunoelectromicroscopia, confirman la posible participación de antígenos (leptospiras) en el proceso de lesión de la célula del hospedero que se inicia por la interacción de la bacteria con proteínas de la superficie de la membrana celular, culminando con la penetración y posterior agresión celular. La participación directa del agente infeccioso parece, por lo tanto, desempeñar función destacada en la génesis de la lesión celular, que comienza con un fenómeno de adhesión específica y que se complementa con la invasión celular. Para estos autores, aparte de la especificidad de la interacción bacteria - célula, hay una relación significativa entre intensidad de adhesión y patogenicidad del microrganismo.

- Asociada a la agresión de las células parenquimatosas, el endotelio capilar es lesionado con intensidad, probablemente por la acción de las citotoxinas. De Brito y cols. observaron en la célula endotelial de capilares del pulmón, riñón y diafragma, alteraciones mitocondriales y del retículo endoplasmático, semejantes a las detectadas en los hepatocitos. Con la evolución natural de estos fenómenos, se instala un cuadro de anoxia tisular que agrava y perpetua el proceso lesivo de las formas graves de leptospirosis, conside-

rado por De Brito²⁰ mas una vasculitis infecciosa que enfermedad de un órgano o tejido específico. Un punto de vista semejante es sostenido por Barbosa¹⁹ al afirmar que se trata de una enfermedad general que determina una lesión capilar básica- pancapilaritis sistémica.

Las lesiones endoteliales han sido comprobadas por la microscopía electrónica, principalmente en mitocondrias y retículo endoplasmático. Las mitocondrias se encuentran dilatadas mientras que el retículo endoplasmático está aumentado en su tamaño. Todos estos fenómenos precederían a la lesión final, la necrosis celular.

El lipopolisacárido aislado de la leptospira, llamado L-LPS, parece actuar intensamente en el desencadenamiento de graves fenómenos inflamatorios, que agrede a la célula endotelial y liberan citoquinas y potentes compuestos vasoactivos.

En estudios realizados con cobayos sacrificados secuencialmente, se observa la presencia de las leptospiras inicialmente en la luz de los capilares y posteriormente atravesando sus paredes y alcanzando el intersticio renal, en íntima relación con los hallazgos histopatológicos descritos por la mayoría de los autores.

Con la localización de las leptospiras en los órganos y tejidos, se establece un cuadro clínico cuya gravedad es variable. Las formas graves pueden presentar intenso compromiso hepato-renal que puede terminar en el óbito.

En el Riñón

Las anomalías de la función renal pueden ser profundas y desproporcionadas con respecto a los cambios histológicos observados en el riñón. El compromiso renal puede manifestarse en una amplia gama de grados²¹ que incluye desde simples alteraciones del sedimento urinario hasta cuadros gravísimos de insuficiencia renal aguda. Este último compromiso representa la principal causa de óbito.

La insuficiencia renal es primariamente el resultado del daño tisular y es habitual encontrar leptospiras en la luz tubular.⁴² La causa principal de la lesión tubular parece ser la hipoxemia o algún efecto tóxico directo de las leptospiras. Las alteraciones inflamatorias en el riñón pueden observarse en los estadios más tardíos del desenvolvimiento de la lesión renal y en un caso se asociaron con inmuno complejos circulantes y depósitos de componentes del complemento y cuerpos electrodensos en los glomérulos sugestivos de glomerulonefritis por inmuno complejos. La hipovolemia y la hipotensión causadas por la pérdida de volumen intravascular como resultado de lesión endotelial, pueden contribuir al desenvolvimiento de la insuficiencia renal.

Las lesiones renales parecen iniciarse dentro de los glomérulos durante la migración de las leptospiras, luego surgen las alteraciones túbulo intersticiales causadas también por la migración de dentro de los capilares peritubulares para el intersticio y túbulos, responsabilizándose por el compromiso renal que puede va-

riar de simple disminución de la función glomerular hasta insuficiencia renal.

En el Hígado

La ictericia es la manifestación principal de las alteraciones hepáticas. Ocurre en los casos mas graves y se debe primariamente a la disfunción hepatocelular, habitualmente sin necrosis. El daño hepático en apariencia es subcelular y las leptospiras rara vez se observan en el hígado.

En los casos graves la ictericia es muy intensa y tiene su mecanismo de producción todavía en discusión. Sin embargo parecen importantes la hemólisis, el daño hepatocelular y la colestasis intrahepática. La insuficiencia renal y la reabsorción de hemorragias parecen factores coadyuvantes. Para algunos autores la disminución funcional de la célula hepática representa el factor primordial en el proceso.

La ictericia sería resultante de la agresión hepática aunque la necrosis hepatocelular no sea prominente, concordando con los valores poco elevados de las transaminasas séricas. De Brito²⁰ por medio de microscopía electrónica hepática admite que los defectos básicos se encuentran en la captación (lesión del polo sinusoidal), conjugación (deplección de los gránulos de ribonucleína) y la excreción de la bilirrubina (alteraciones mitocondriales de los ductos biliares), con predominancia de la lesión en la última fase.

La ictericia en los casos graves es muy intensa, y puede presentar una coloración anaranjada, por lo que se le deno-

mina cúprica o rubínica. Ella se produce por la asociación entre la impregnación bilirrubínica, amarilla y la dilatación é hiperpermeabilidad vascular que resulta en congestión y hemorragia.

Los fenómenos hemorrágicos, responsables en gran medida por la severidad de la enfermedad parecen ser secundarios sobretodo de la agresión capilar. Las lesiones capilares que son demostradas en los trabajos de Brito²⁰ muestran que la espiroqueta o sus productos actúan sobre la pared vascular.

La plaquetopenia ha sido reconocida como factor causal básico, aunque para Edwards²² y Domn su presencia, así como de la hipoprotrombinemia, representen factores más agravantes que determinantes. Asimismo, la trombocitopenia se ha asociado con falla renal. Además, ha sido referida en algunas situaciones la existencia de un Síndrome de coagulación intravascular diseminada, que no es valorizada por algunos como Edwards²² mas sí por otros; como Higgins, que estudiaron experimentalmente la diátesis hemorrágica en la leptospirosis. En síntesis, la mayoría de los autores concuerda que la lesión vascular asociada a la plaquetopenia constituye la principal causa de las hemorragias.

El sangrado puede resultar de disturbios de los factores de la coagulación o de las lesiones vasculares. En la leptospirosis han sido descritas alteraciones en los factores de coagulación, secundarias a deficiencias en la síntesis hepática o al consumo en áreas de lesión endotelial.

Para Macedo,²⁸ aunque hayan limitados conocimientos sobre los disturbios hemorrágicos en la enfermedad, parece estar en juego la capilaridad. La plaquetopenia también es considerada en la génesis de los fenómenos hemorrágicos, siendo frecuentemente encontrada en las formas graves de la enfermedad. La agresión capilar parece representar el factor primordial en este proceso, cuyo sustrato de lesión es comprobada a la microscopía óptica y electrónica. Estas observaciones sugieren que las respuestas iniciales de la célula endotelial son la tumefacción acompañada de dilatación del retículo endoplasmático y el aumento de volúmen de las mitocondrias con aberturas de las uniones intercelulares, culminando con la necrosis celular como respuesta final.

El compromiso endotelial puede iniciar la adhesión y la agregación plaquetaria, activando los mecanismos de coagulación y fibrinólisis .

Algunos autores alertan sobre la posible participación de la reacción de Jarisch-Herxheimer²⁴ como uno de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con las formas graves de la enfermedad. Para ellos, la presencia de una sustancia "endotoxin-like" en la espiroqueta estimularia a la producción de citocinas entre ella el factor de necrosis tumoral (FNT). Este FNT, cuyo papel es decisivo en la mediación de la respuesta inflamatoria induce a la producción de otras citocinas de importancia en este proceso, tales como interleucina 1y 6 (IL-1 e IL-6).

Muchas enfermedades infecciosas están siendo investigadas a fin de describir

los cambios fisiopatológicos que ocasiona la enfermedad. En esos términos, el FNT y las interleuquinas, han sido citadas varias veces. Sin embargo resulta difícil aún encontrar el camino exacto, debido a que muchas de estas citocinas estimulan la secreción de algunas sustancias y por otro lado inhiben a otras lo que dificulta los estudios.

En el aparato cardiovascular pueden aparecer manifestaciones tan simples como alteraciones en el trazado electrocardiográfico o hasta graves complicaciones clínicas seguidas de muerte.

Varios factores son incriminados como responsables por la agresión miocárdica, entre ellos la acción directa de las leptospirosis o sus productos tóxicos, las alteraciones inmunopatológicas y las metabólicas.

De Brito, en un estudio experimental demuestra la existencia de antígeno de leptospira en la luz y adosado a la pared de vasos miocárdicos, fortaleciendo la idea de que el microorganismo lesionaría directamente a la célula endotelial, occasionando anoxia y muerte de la fibra miocárdica.

La agresión pulmonar que se manifiesta en su forma más grave por un cuadro de neumonía hemorrágica, parece relacionarse con la acción directa de una toxina sobre la pared capilar. Las lesiones son observadas con mayor frecuencia en la periferia y bases pulmonares como

consecuencia de la abundancia de capilares y mayor vigor de los movimientos respiratorios de esas áreas.

Esta grave agresión pulmonar puede en la realidad resultar en una reacción de Herxheimer, desencadenada por la liberación de lipopolisacáridos de la pared celular de la leptospira.

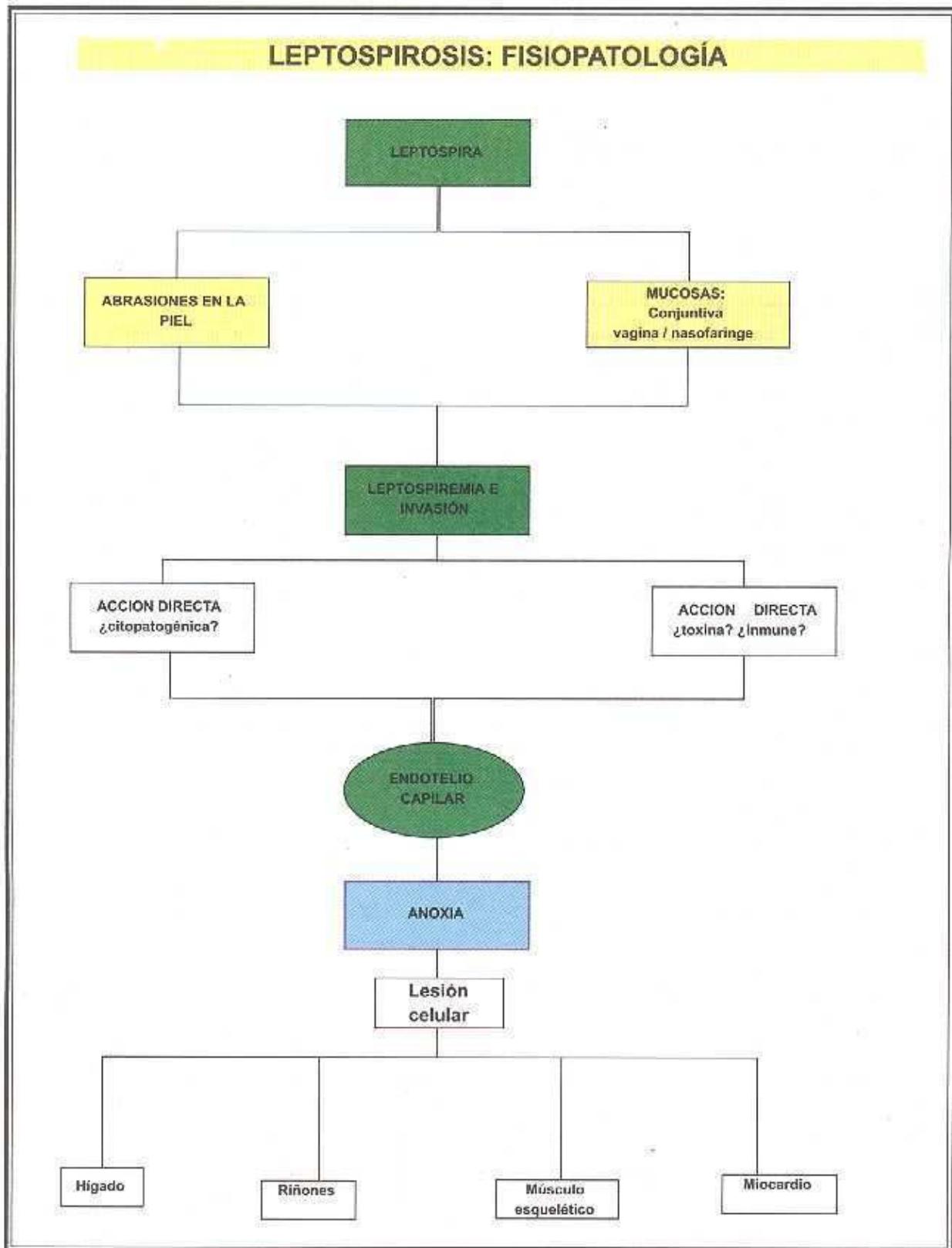
El compromiso de otros órganos como las suprarrenales, páncreas, cerebro y meninges parece obedecer a los mismos mecanismos lesionales.

La anemia de intensidad variable, es frecuente en las formas graves y puede aparecer aún en la ausencia de sangrado. Entre los mecanismos de producción se mencionan las hemorragias, hemólisis, la insuficiencia renal y el estado toxémico.

La uveítis, considerada como un hallazgo clínico frecuente en las leptospirosis, parece resultar de fenómenos inmunológicos posiblemente debidos a una reacción de hipersensibilidad del tipo retardado.

Resumiendo; las alteraciones encontradas en la leptospirosis según algunos son consecuencia de la acción directa del microorganismo íntegro o degradado y de sus productos que actuando sobre membranas celulares (parenquimales o endoteliales), en un primer momento determinan - disturbios funcionales de la membrana que pueden culminar posteriormente con la muerte celular.

FIG. N° 2



IV Anatomía Patológica

Patología renal en la leptospirosis

El cuadro renal es predominante en la leptospirosis y hasta hace poco tiempo la causa principal de la mortalidad. Las lesiones anatomo-patológicas básicas son la necrosis tubular aguda y la nefritis intersticial a veces con la presencia del microorganismo en el parénquima.

La necropsia demuestra riñones aumentados de volumen, superficie externa lisa y al corte se evidencia la cortical muy gruesa con intensa impregnación biliar, límites precisos, médula congestiva, con estrías hemorrágicas. En algunos casos es posible observar petequias en la pelvis y sangre en la luz uretral. La histología revela una combinación de nefritis intersticial focal y necrosis tubular aguda, también focal. Los glomérulos presentan moderada hipercelularidad a predominio de las células axiales y en algunos espacios urinarios se observan depósitos hialinos reticulados, interpretados como de origen proteico. La nefritis intersticial está representada por acumulos de mononucleares, particularmente linfocitos, histiocitos y eosinófilos, acompañados de intenso edema y vasodilatación con congestión y tumefacción endotelial. La necrosis tubular está representada por grupos de túbulos principalmente dis-

tales, dilatados y revestidos por células epiteliales bajas y de citoplasma basofílico. En la luz, a veces se observan cilindros hialinos. La biopsia renal en la leptospirosis humana demostró esencialmente los mismos hallazgos pero en menor intensidad. De la misma manera que en el hígado, hay antígenos con aspecto de filamentos alargados y pueden ser demostrados por técnicas de inmunohistoquímica en el intersticio renal, tanto en la cortical como en la medular, pero sobretodo en el límite córtico-medular, donde la dilatación de los vasos y la nefritis intersticial son particularmente prominentes.

Varios estudios experimentales han demostrado las principales alteraciones en el órgano. Para algunos investigadores, la nefritis intersticial representa la lesión más precoz. Tal vez la principal. Esta lesión expresaría la reacción del riñón a las leptospirosis o sus productos. Para otros, el daño tubular es el gran responsable por la insuficiencia renal aguda. Algunos estudios clínico-patológicos demostraron una limitada correlación entre la extensión de la necrosis tubular y la intensidad de la insuficiencia renal.

Se señala que habría una acción si-

multánea de la leptospira sobre la microcirculación renal y los túbulos debido a que no hay evidencias morfológicas de precedencia de las lesiones vasculares sobre las tubulares.

Patología del hígado en la leptospirosis

En la microscopía óptica sobresalen la colestasis, con trombos biliares, dilatación y tortuosidad del árbol biliar y lesiones hepáticas. Alteraciones que tienen una localización centrolobular predominante. También se presentan regeneración hepatocitaria, alteración de la estructuración sinusoidal y proliferación kupfferiana. Las lesiones del hepatocito son evidenciables a la ultramicroscopía y son de carácter inespecífico. Se asemejan a las encontradas en la hepatitis viral y en la colestasis medicamentosa, lesionan-

do diversas organelas hepáticas, como microvellosidades de los polos biliar y sinusoidal, membrana celular, capilar biliar, retículo endoplasmático, mitocondrias, etc.

El cuadro hepático de la leptospirosis raramente llega a la necrosis. El compromiso hepatocelular parece ser sobretodo en la función de la excreción biliar.

Las células de Kupffer se presentan aumentadas de volumen e hiperplásicas fagocitando pigmento biliar.

El perfil histopatológico y clínico laboratorial señala la existencia de un cuadro obstructivo intra-hepático con la participación de componente parenquimatoso que es demostrado por la microscopía óptica y electrónica.

V Aspectos Clínicos

La leptospirosis presenta cuadros clínicos diversos, conforme al tropismo del agente, intensidad de la infección y posiblemente de las condiciones inmunitarias del hospedero. Entre los signos y síntomas, algunos son comunes a todas las formas clínicas.¹⁸

La leptospirosis es una típica enfermedad bifásica.²⁵

Este comportamiento bifásico se desarrolla en los dos tipos de presentaciones que tiene esta enfermedad: la forma anictérica y la segunda, más grave, en la forma ictérica. Sin embargo, clínicamente el comportamiento bifásico puede no ser objetivado.

El período de incubación es de 7-12 días (máximo de 2 a 20 días¹⁸). Esto se ha podido estudiar después de exposición accidental o el tiempo transcurrido después de una inmersión.²⁵

Enseguida comienza la primera fase que es la llamada fase séptica que dura alrededor de 4-7 días. Es la fase donde las características principales pueden ser "gri-
pales". En esta fase se puede aislar a las leptospirosis de la sangre, del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la mayoría de los tejidos.^{25 26}

Posteriormente aparece una etapa intercalar donde inclusive puede el paciente presentarse afebril por uno o dos días.

Luego aparece la segunda fase que es llamada de fase inmune, donde caracte-
rísticamente las leptospirosis desaparecen

de la sangre y LCR siendo posible hallarlas en el riñón, orina y humor acuoso. Algunas veces puede aislarse a las leptospirosis hasta 24 horas después de aparecida la ictericia (en las formas ictéricas).

En esta fase que dura de 4 a 30 días se desarrollan los anticuerpos circulantes presentándose la afectación renal, hepática, meningitis, uveítis.²⁶

Entre los pacientes con leptospirosis el 90% presenta la forma anictérica que es la más leve de la enfermedad mientras que entre 5-10% tiene la forma grave de la leptospirosis, con ictericia.²⁶ Esta última es la llamada enfermedad de Weil o Síndrome de Weil. Se admite que el 60-70%¹⁸ de los pacientes presentan manifestaciones diagnosticadas como gripe o resfriado y solo se identifican mediante estudios serológicos. Se ha encontrado evidencia serológica de infección en aproximadamente 15% de las personas que trabajan en mataderos y en veterinarios.²⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

- 1 Leptospirosis Anictérica. En la fase séptica la enfermedad se caracteriza por ser de inicio súbito con fiebre remitente alta, cefalea persistente, mialgias intensas, y dolor abdominal. Además, malestar general y astenia.^{15 27} Esta es la forma leve de la leptospirosis. Estos signos y síntomas se mantienen por 4-7 días.²⁶ De manera general no hay muertes en esta fase. Puede suceder que no pase a la fase inmune. Los pacientes en esta fase están agu-

damente enfermos, febriles y con bradicardia relativa además de normotensos.²⁵ Asimismo puede aparecer alteración del sensorio en el 25% de ellos.

La cefalea es intensa y su presencia y severidad puede anunciar que se inicia la meningitis.²⁶

Suele ser frontal, ocasionalmente bitemporal y occipital. Responde mal a los analgésicos, siendo el dolor muy intenso. Puede asociarse, con menor frecuencia,²⁵ a dolor retrobulbar. Las mialgias comprometen a la región paraespinal, el abdomen y el cuello pero característicamente a los músculos gemelos de las pantorrillas.²⁷ El dolor es intenso y se acompaña de hiperestesia cutánea²⁵ (causalgia). La asociación de vómitos, dolor abdominal y náuseas ocurren hasta en el 95% de los pacientes (esto es muy inespecífico).

La hepato (<15%) y la esplenomegalia (< 22%) son poco frecuentes en la forma anictérica.^{26 27}

Lo más frecuente en la fase séptica es la sensibilidad muscular y las manifestaciones oculares como hemorragias conjuntivales, fotofobia y dolor ocular.²⁶ El signo más característico podría ser el de la hiperemia conjuntival²⁵, que le da una tonalidad rojiza a las escleróticas⁵¹ y que usualmente aparece en el tercer o cuarto día de la enfermedad.²⁵ Asimismo aparecen eventualmente hemorragias subconjuntivales.

Ocasionalmente los pacientes presentan diarrea.²⁵

Menos frecuentemente aparecen: irritación faríngea, linfadenopatías, hemorragias cutáneas y rash maculopapular o urticarial que se presenta en el tronco.²⁵

En la segunda semana de la enfermedad se inicia la fase inmune. En ella, la fiebre, en caso de estar presente, es baja y dura de uno a tres días.

Esta fase se correlaciona con la aparición de anticuerpos IgM circulantes mientras que la concentración de C3 se encuentra en el rango normal.²⁵ Habría evidencias de depósito de IgG e IgM, así como beta 1C, en el músculo de la pantorrilla, presencia de autoanticuerpos para músculos esqueléticos y corazón, depósitos en los riñones, de IgG, IgM y beta 1C.¹⁶

El dato más importante, desde el punto de vista clínico es la presencia de la **meningitis aséptica**.²⁷ En esta fase las leptospiras ya desaparecieron del LCR sin embargo, aparecen las manifestaciones clínicas relacionadas a la aparición de anticuerpos. De esta manera el 80-90%²⁶ de los pacientes con leptospirosis anictérica (durante la fase inmune²⁵) pueden presentar pleocitosis del LCR y el 50% de ellos aparecerán con signología de meningitis. Las manifestaciones no son específicas y el diagnóstico puede ser confundido con meningitis de etiología viral, debido a la presencia de pleocitosis mononuclear. Cuando las

fases están bien definidas, el clínico tiene mayor probabilidad de diagnosticar meningitis aséptica por leptospirosis. Esta manifestación neurológica dura algunos días (raramente hasta tres semanas) y no es fatal sobretodo en los casos anictéricos. Al examinar el LCR los mononucleares no son mas que 500 células por mm³ hay proteinorraquia de 300 células/100 ml, glucosa normal y clínicamente no hay focalización ni encefalitis. La cefalea es intensa y la punción lumbar puede proporcionar alivio a ésta.²⁶ Todos los serotipos patogénicos para el humano son probablemente capaces de causar meningitis aséptica. Los serotipos con mayor prevalencia son *icterohaemorrhagiae*, *canicola* y *pomona*.²⁵

Varios meses después de la enfermedad aguda, puede presentarse uveítis en el 2% de los pacientes. Este problema puede ser crónico o recurrente prolongado.²⁶

Menos frecuentemente aparecen iridociclitis, neuritis óptica, y otras manifestaciones del sistema nervioso que incluyen mielitis, encefalitis y neuropatía periférica.²⁵

- 2 Leptospirosis Ictérica (Síndrome de Weil). La forma icterica fue descrita originalmente con la especie *icterohaemorrhagiae* pero se observa casi en cualquier tipo de leptospira.²⁶

Este síndrome tiene como característica principal la disfunción renal y hepática con fenómenos hemorrágicos, colapso vascular, así como alte-

raciones graves de conciencia y una mortalidad que puede llegar al 5-10%²⁶ de los pacientes. Las manifestaciones de este síndrome comienzan a aparecer entre el tercero y sexto día²⁵ de enfermedad. Pero es en la segunda semana que se les identifica plenamente.

Las manifestaciones gastroenterológicas²⁵ incluyen el dolor en el cuadrante derecho y aumento de las transaminasas hasta en cinco veces el valor normal. La hiperbilirrubinemia es conjugada y parece que el mecanismo fisiopatológico incluye el bloqueo intracelular hepático que le impide la excreción de bilirrubina. Hay hepatomegalia en el 70 % de los casos.¹⁶

Existen complicaciones raras como la colecistitis aguda de tratamiento quirúrgico que se asocia con la infección de *L. autumnalis*.²⁶ En los niños⁵¹ pueden presentarse hipertensión, colecistitis acalculosa, pancreatitis y causalgia abdominal, así como vasculitis necrotizante periférica.

En los casos graves hasta el 10% de los pacientes pueden presentar alteraciones respiratorias.¹⁸ También se han relatado neumonías intersticiales y bronconeumonías aisladas. En ocasiones estas complicaciones respiratorias dificultan el diagnóstico inicial.^{12 13} Los pacientes graves pueden presentar tos, disnea y hemoptisis.¹⁸ Inclusive hasta Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto que puede ser de difícil diagnóstico por el cuadro pulmonar que presenta similar al compromiso por hantavirus.¹⁶

Algunos autores²⁵ mencionan que, inclusive, en la fase séptica pueden aparecer manifestaciones pulmonares en el 25-86% de los pacientes, las cuales se caracterizan por tos y dolor torácico, siendo la hemoptisis de presentación muy rara.

También están descritas manifestaciones oculares de las cuales la más común es la iridociclitis que puede surgir en el período de la diseminación a los tejidos o también más tarde cuando el cuadro clínico empieza a regresionar, siendo por esto considerada una manifestación autoinmunitaria.

La leptospirosis puede presentar coagulación intravascular diseminada²⁸ que podría ser consecuencia del ingreso a la circulación de sustancias procoagulantes como la tromboplastina de los tejidos o de coágulos en la superficie del vaso lesionado.

El compromiso renal²⁶ es bastante variable. Puede ser poco expresivo y presentar solo albuminuria y hematuria²⁹ en muchos casos. O presentarse como insuficiencia renal grave con oliguria progresiva. La insuficiencia renal generalmente es producto de la disminución de la perfusión renal, relacionada a la deshidratación y con menor frecuencia a la disfunción miocárdica.⁵¹

La excreción urinaria cae y en ocasiones hay anuria.²⁹ El pico de la azoemia es aproximadamente entre el quinto y el séptimo día.²⁵ La azoemia que sigue se acompaña de náuseas, vómi-

tos, obnubilación progresiva y finalmente coma.²⁶ La disuria es rara.²⁵ El compromiso renal y sus complicaciones son las principales causas de mortalidad en la leptospirosis.

Las alteraciones cardíacas⁴² son también relativamente frecuentes. Pero con expresión electrocardiográficas más que clínica.⁵¹

La insuficiencia cardíaca congestiva y el shock cardiogénico pueden estar presentes en los casos graves.²⁶ Sin embargo, son menos frecuentes que las alteraciones electrocardiográficas,¹⁶ como las alteraciones del ritmo y bloqueos diversos que pueden verse agravados por los disturbios metabólicos como la hiperpotasemia y la uremia.²⁹

La miocarditis^{25 42} es otra de las formas de expresión y presenta intensidad variable. Hay relatos de hasta 13 de 26 casos necropsiados,²⁶ con miocarditis hemorrágica. Se describen diferentes tipos de arritmia cardíaca, como fibrilación y flutter auricular, taquicardia ventricular, las cuales, frecuentemente, son de poca significancia clínica. De cualquier manera, en algunas ocasiones se ha descrito insuficiencia ventricular izquierda como consecuencia de miocardiopatía dilatada. Los serotipos que han sido relacionados con la miocarditis son el *icterohaemorrhagiae*, *pomona* y *gríppothypphosa*.²⁵

Es importante tener electrocardiogramas de los pacientes durante el internamiento.

La fiebre pretibial de Fort Bragg

Existe una descripción clínica caracterizada, entre otras cosas, por lesiones eritematosas pretibiales, sobreelevadas de 1-5 cm, que ha sido denominada Fiebre de Fort Bragg²⁶ y parece estar relacionada a infecciones por leptospira del serotipo *autumnalis*, aunque parece que ha habido asociación con el serotipo *pomona*.²⁵

Esta enfermedad fue observada en el verano de 1942 y su fase inicial era similar a la fase séptica de la leptospirosis. Lo que llamó la atención fue la presencia de las lesiones pretibiales simétricas²⁵ alrededor del cuarto día. Además, al contrario de los otros cuadros relacionados a leptospirosis, la esplenomegalia estuvo presente en el 95% de los casos.

La leptospirosis durante la gestación puede verse asociada a aumento de riesgo de pérdida del producto,²⁵ en el 1er trimestre.³⁰

Con frecuencia, al alta del paciente, se observan atrofia muscular y anemia.¹⁶

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

La hidratación es el procedimiento fundamental para el tratamiento a fin de evitar la descompensación ocasionada por la fiebre, anorexia y vómitos.⁵¹ Los principios de hidratación son los ampliamente conocidos.

En la leptospirosis leve no complicada (tolerancia oral)

El tratamiento de elección en **mayores de 8 años** es la doxiciclina^{16 26 34 42} a dosis de 100mg. cada 12 horas por 7 días. Se puede usar tetraciclina a dosis de 500mg cada 6 horas por el mismo período. La doxiciclina no tiene problemas de absorción si se administra con las comidas o leche. La tetraciclina, en cambio, no debe administrarse con las comidas o leche.

En **menores de 8 años** la amoxicilina (30-50 mg/kg dia divididos en tres dosis) o ampicilina (50 mg/kg día divididos en cuatro dosis por siete días) son los antibióticos de elección. En caso de necesidad puede usarse eritromicina a dosis de 25-50 mg/kg día divididos en 4 dosis por siete días.

En leptospirosis moderada a severa⁴² en pacientes hospitalizados

La droga de elección^{16 26 42} es la penicilina G sódica 6-12 millones UI/día por vía endovenosa. Está aceptado que es útil³¹ para mejorar el curso de la enfermedad y eliminar la leptospiuria²⁶ además de prevenir complicaciones por lo que el tratamiento puede iniciarse inclusive "relativamente tarde" en el curso de la enfermedad. Sin embargo este fármaco ha sido víctima de muchas controversias.³² Inclusive existen publicaciones afirmando que el beneficio de la penicilina no acorta la duración de la fiebre o conduce a algún otro beneficio.³³ Algunos la indican solo hasta antes del quinto día de la enfermedad³⁴ porque afirman que después, no altera el curso de la misma.

La dosis efectiva puede ser la de 1,5 millones UI de penicilina G, cada 6 horas por vía endovenosa²⁶ (se puede incremen-

tar hasta 12 millones por día) por 7 a 10 días.

Como alternativa se puede usar ampicilina 0,5-1gr cada 6 horas. Asimismo penicilina procaina o ceftriaxona. Todas por el mismo período.

La profilaxis para las personas que ingresen a áreas de riesgo, es con doxiciclina 200mg por semana (vease quimioprofilaxis). Se puede usar 1gr. de tetraciclina como dosis única. Las penicilinas no son efectivas como profilaxis. La quimioprofilaxis se sugiere cuando se ingresa a áreas donde la incidencia es 5% ó mayor⁴⁸

CRITERIOS DE INTERNAMIENTO⁵¹

La decisión de internar en estos pacientes está determinada por los mismos principios de otras enfermedades. Sin embargo es importante mencionar:

- A) Criterio para observación en el domicilio:
Los casos anictéricos que no necesiten hidratación venosa.
- B) Criterio para internamiento de corta duración (en emergencia):
Los casos anictéricos que necesiten de hidratación venosa.
- C) Criterios para internamiento en el servicio de infectología o de medicina interna:
 - Pacientes que no responden a la hidratación durante el internamiento en emergencia (de corta duración).
 - Pacientes con leptospirosis anictérica que presenten meningitis.
 - Todos los pacientes con leptospirosis icterica.

Para la hidratación parenteral las hospitalizaciones pueden realizarse en servicios no especializados debido a que es el tratamiento básico y no se necesita de recursos materiales sofisticados. Aquellos enfermos que presenten el Síndrome de Weil deberán como cualquier otro paciente con insuficiencia renal aguda, ser atendidos en hospitales donde exista la posibilidad de diálisis y/o cuidados intensivos.

EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

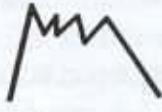
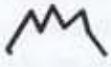
Los anictéricos evolucionan excelente mente hacia la cura.

Los ictéricos precisan de la corrección de niveles de electrolitos. La insuficiencia renal aguda suele resolverse en una o dos semanas, quedando la función renal totalmente recuperada.⁵¹ Algunos pacientes con ictericia pueden continuar presentando fiebre, independiente de alguna otra causa de infección. También puede presentarse la anemia hasta por algunos meses.

De cualquier manera, la función renal se recupera totalmente en tres a cuatro semanas.⁵¹

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

LEPTOSPIROSIS ANICTÉRICA

F. LEPTOSPIREMIA 3-7 días	F. LEPTOSPIRURIA 0-30 días
	
HALLAZGOS CLÍNICOS	
Mialgia Cefalea Dolor abdom. Vómitos Inyec.conj. Fiebre	Meningitis Uveítis Erupción Fiebre Vómitos
LEPTOSPIRAS PRESENTES	
Sangre	
LCR	Orina

LEPTOSPIROSIS ICTÉRICA

F. LEPTOSPIREMIA 3-7 días	F. LEPTOSPIRURIA 10-30 días
	
HALLAZGOS CLÍNICOS	
Ictericia Hemorragia Insuficiencia renal Miocarditis	
LEPTOSPIRAS PRESENTES	
Sangre	
LCR	Orina

Tomado de ²⁶

PRESENTACIÓN CLÍNICA EN LOS ANIMALES⁴⁸

Perros y gatos

La infección puede ser desde asintomática hasta con cuadros clínicos graves. El cuadro clínico grave se caracteriza por fiebre de 3 a 4 días, rigidez y que termina en hemorragia en la cavidad bucal con tendencia a la necrosis y faringitis, puede evolucionar a gastroenteritis hemorrágica y nefritis aguda. La ictericia puede producirse tanto por el serotipo *icterohaemorrhagiae* o *canicola*. La letalidad estimada es del 10%. Por otro lado en los gatos la enfermedad es poco frecuente.

En el estudio de Herrer¹ se mostró que la incidencia de la leptospirosis canina, de esa muestra, era mayor durante los meses de temperatura más elevada (enero-marzo) y que los machos eran mas afectados que las hembras. Los perros que fueron considerados "vagos" en aquel estudio, presentaron mayor incidencia de anticuerpos para *L. icterohaemorrhagiae*, probablemente por obtener su fuente de alimento de áreas con basura y donde además entraban en contacto con ratas infectadas.

Equinos

La mayoría de las infecciones son inaparentes. La fase aguda es febril. Se reconoce, en muchas oportunidades, sólo la secuela de la enfermedad que es la oftal-

mía periódica, la cual se instala después de un período de latencia que puede ser de varios meses luego del período febril. En los ojos pueden detectarse las leptospiras, así como anticuerpos en el humor acuoso. En los equinos existen otras causas de oftalmia periódica y debe ser evaluada por un médico veterinario con experiencia en equinos.

La enfermedad puede presentarse con síndromes hepatonefríticos y cardiovasculares como se ha descrito en Europa.

Los serotipos que predominan son *icterohaemorrhagiae*, *pomona*, *serjoe hardjo* y *canicola*.

Ovinos y caprinos

La enfermedad es febril, con anorexia y en algunos animales hay ictericia, hemoglobinuria, anemia, abortos, neonatimertos, o infertilidad. La gravedad del cuadro clínico depende de la virulencia del serovar infectante y el estado del animal.

Las epizootias no son muy frecuentes.

Porcinos

La presentación clínica varía pudiendo ser subclínica o febril fugaz. En otros animales puede presentarse con abortos y presencia de lechones débi-

les o con retardo del crecimiento además ictericia, hemoglobinuria, convulsiones, y trastornos gastrointestinales. Pueden aparecer signos neurológicos y meningitis. El aborto aparece entre los 15-30 días post infección principalmente si la infección se produjo en el último tercio de gestación.

Los cerdos son los principales reservorios del serotipo *pomona*. Además pueden albergar *tarassovi*, *canicola*, *gríppotifosa*, e *icterrohaemorrhagiae*.

Bovinos

El curso de la infección puede ser agudo, subagudo o permanecer clínicamente inaparente. La enfermedad se manifiesta por fiebre de 4-5 días, anorexia, conjuntivitis y diarrea. La infertilidad puede ser secuela de la infección. En las vacas hay una disminución de la producción láctea y es frecuente la mastitis atípica con la ubre flácida, leche amarillenta, viscosa y a veces teñida con sangre. En los casos graves hay ictericia. Los síntomas más

notorios son el aborto y la hemoglobinuria que aparecen en algunos de los animales.

La susceptibilidad es independiente de la edad del animal pero la severidad de la enfermedad es mayor en los terneros.

Se producen epizootias (varios animales enfermos) que se difunden rápidamente con alta tasa de morbilidad. Probablemente el pasaje rápido de las leptospirosis entre los animales exalte la virulencia de estas. Cuando la epizootia tiene curso lento la tasa de infección inaparente varía de rebaño a rebaño.

Los serovares más frecuentes en bovinos son *pomona*, *hardjo*,³⁵ y *gríppotifosa*.

Ya fue descrito un nuevo serotipo, del serogrupo *Australis*, en un vacuno de Tumbes, Perú y se propuso que sea llamado *peruviana*.³⁶

VI Aspectos Epidemiológicos

FUENTE DE INFECCIÓN Y MODO DE TRANSMISIÓN

La infección en el humano se produce por vía directa a través de la piel y mucosa nasal, oral o conjuntival. La forma indirecta se produce al contacto con agua, suelo y alimentos contaminados por orina de animales infectados. Se presenta también en niños.⁴¹

Los ganaderos están expuestos a la orina de estos animales directamente o por aerosol⁴⁸ que puede contaminar sus conjuntivas o piel. El caminar descalzo por estos suelos contaminados es una forma indirecta de contaminación.

La exposición a aguas contaminadas, por roedores que infestan los campos, es una forma frecuente de infección en trabajadores agrícolas.¹⁵ (caña de azúcar, arrozales por ejem.) o militares en maniobras en terrenos ribereños. Esta exposición también puede darse como consecuencia de ocupaciones riesgosas como limpiar desagües⁴² o actividades recreativas al bañarse en aguas contaminadas.⁴³ Esta última situación, no es muy frecuente en la costa peruana por la falta de piscinas de agua natural. En el campo, recoger vegetales húmedos en las primeras horas de la mañana, donde la orina puede estar mezclada con el rocío se puede convertir en una fuente de infección al entrar en contacto las manos de los trabajadores y este líquido infectado.⁴⁸

La humedad, temperatura elevada y la abundancia de roedores son factores que

pueden desencadenar brotes en áreas tropicales o semitropicales, como probablemente ocurrió en el distrito de Lagunas, Sullana, Piura en 1998.¹¹

Las leptospirosis patógenas (*L. interrogans*) solo se multiplican dentro de los organismos animales por lo que los focos de leptospirosis precisan de condiciones ambientales favorables para la supervivencia del agente causal en el medio exterior. Así, el agua salina no favorece su supervivencia al contrario del agua dulce⁴³ (arroyos, embalses naturales, etc). Necesitan un alto grado de humedad, un pH neutro o ligeramente alcalino y temperaturas adecuadas. La composición del suelo también influye en su supervivencia.

En resumen, la fuente de infección y el modo de transmisión son variados y tienen relación con actividades de riesgo.⁴⁴

RESERVORIO

Los reservorios de las leptospirosis son una serie de animales salvajes y domésticos. Los animales son frecuentemente asintomáticos, pero pueden ser portadores de leptospirosis en gran número⁴⁵ (>10 microorganismos /g) en sus riñones y excretándolas en ríos, canales, etc

La serovariedad de la leptospira infectante varía de acuerdo con el animal afectado.

En las ratas el serotipo característico es *el icterohemorrhagiae*, en los cerdos el *pomona*, en el ganado bovino *hardjo*, en los perros *canícola* y en los mapaches *autumnalis*.

Sin embargo, los serotipos no son necesariamente específicos de la especie animal y pueden aparecer diferentes serotipos en los animales. Por ejemplo, en un estudio en Tingo María, Liceras⁸ encontró vacunos con el serovar predominante *shermani* y *pomona*, cerdos con *Bratislava* y *VTM-65* además de perros con *shermani* y *canícola*. Esto se repite en los diferentes estudios que se encuentran, por lo que es importante no solo el reservorio sino las características del medio ambiente.

Otros reservorios han sido incriminados como portadores: venados, ciervos, ardillas, zorros, mapaches, marsupiales⁴ y leones de mar. Inclusive fueron encontrados anticuerpos en crotálicos.⁴ Las variedades que infectan a los reptiles y anfibios (ranas) al parecer no infectan al ser humano.

En los reservorios la infección suele ser oligo o asintomática pero mantienen leptospiruria por largo tiempo y en algunas especies por toda la vida.

En el país se tiene datos desde 1966 hasta 1988.⁴ Liceras muestra que en ese período la seroprevalencia encontrada en la selva peruana entre los perros (35%) vacunos (32%) porcinos (37%) y equinos (89%) es superior a las encontradas en la costa y sierra del país. Estos estudios merecen ser actualizados tomando muestras significativas, y basadas en metodo-

logía adecuada para poder establecer la seroprevalencia real de la leptospirosis, en los reservorios de nuestras diferentes regiones.

En 1998 se obtuvieron datos aislados de leptospirosis en animales en Koribeni (La Convención Cuzco).¹⁴ Sin embargo, la muestra no fue significativa.

Los roedores son los animales más importantes en la transmisión de la leptospirosis, sobre todo la relacionada a las formas ictericas y de mayor cuidado en el humano. La mayoría de ellos vive en ambientes silvestres en equilibrio con la naturaleza; pero, al producirse alteraciones en la misma como consecuencia del Fenómeno “El Niño”, que alteró el curso de las aguas por la lluvia excesiva, con destrucción de sus madrigueras, los acercó a la vivienda humana. Asimismo la conservación de la cosecha dentro del domicilio permite que ellos incrementen el contacto con el humano aumentando las posibilidades de transmitir la infección. La abundancia de lluvias produjo aumento de cosechas en el año posterior a las inundaciones, por lo que los roedores también aumentaron sus poblaciones peligrosamente.

Algunas especies que son llamadas roedores comensales o sinantrópicos se adaptan mejor a las condiciones ambientales creadas por el hombre (*Rattus* y *mus*). De esta manera *Rattus norvergicus* (rata de desagües), *Rattus rattus* (rata del tejado) y *mus musculus* (ratón doméstico) deben ser reconocidos por sus características morfológicas y características de su comportamiento entendiendo las áreas donde buscan abrigo, la forma de su diná-

mica poblacional, cuáles son sus predadores naturales así como sus habilidades y comportamiento habitual.^{16 48 46}

FACTORES DE RIESGO

El contacto directo entre roedores y carnívoros con la fuente de alimento peridomiciliar para roedores salvajes, es uno de los principales factores de riesgo debido a que expone al humano.

La leptospirosis se asocia a diferentes ocupaciones por lo que en algunos casos es una enfermedad de tipo ocupacional.¹⁵ Como por ejemplo en agricultores, limpiadores de desagües, cortadores de caña de azúcar, arroceros, militares, mineros, veterinarios.

Los datos de estudios de factores de riesgo para la leptospirosis en el Perú no están publicados. Es necesario documentar nuestra realidad. Un modelo de ficha de trabajo se adjunta en anexo (Ver Ficha de Estudio Caso Control)

En el área urbana hay grupos poblacionales mas expuestos y son aquellos que viven en áreas sujetas a inundaciones o sin saneamiento adecuado y que puedan estar en contacto con orina del roedor.

En nuestro país no hay gran número de casos por que la demanda es pasiva y solo se tienen datos de los casos que son diagnosticados por laboratorio y muchas veces el diagnóstico clínico fue presuntivo de otras enfermedades.

Las aglomeraciones de animales también pueden considerarse factores de riesgo para la ocurrencia de leptospirosis, así como las inundaciones y las copiosas

lluvias principalmente de la selva tropical.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La distribución de la leptospirosis es mundial. Sin embargo varía en diferentes partes del mundo.⁴⁷

La leptospirosis tiene alta prevalencia en los países tropicales donde hay precipitaciones pluviales que caen sobre el suelo neutro y alcalino.⁴⁸

En las diferentes regiones los serotipos varían y dependen de la ecología del medio que los alberga. Sin embargo hay serovares que son universales (*L. Interrogans* con sus serovares *icterohaemorrhagiae* y *canicola*) así como hay serovares que solo se presentan en algunas regiones.⁴⁷

En Perú los serovares con mayor prevalencia son *icterohemorragiae*, *grippo-thyphosa*, *pomona*, *cynopteri*, *georgia*, *canicola*, *djasiman* y *autumnalis*.

En 1998, en varios departamentos del país se han confirmado por serología, casos humanos.(Fig. N° 3). Este número, no representa exactamente la realidad en el país. En 1999 se procesaron hasta 855 muestras, mostrando un marcado incremento con respecto a los años 1998 y 1997 donde el INS procesó 443 y 41 muestras respectivamente, lo que mostraría indirectamente, que la enfermedad está siendo mejor reconocida en algunas áreas del país y ya se incluye como diagnóstico diferencial de algunas enfermedades.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN EL PAÍS

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial con pequeños índices de morbi-mortalidad desde que el 90% de los casos son oligo o asintomáticos. Además los micro-organismos están diseminados en una vasta variedad de reservorios domésticos, salvajes y con centenas de serotipos.

El control de la leptospirosis urbana puede ser considerada; pero por sus características, actualmente no son un problema de salud que pueda ser solucionado de esa manera en el Perú.

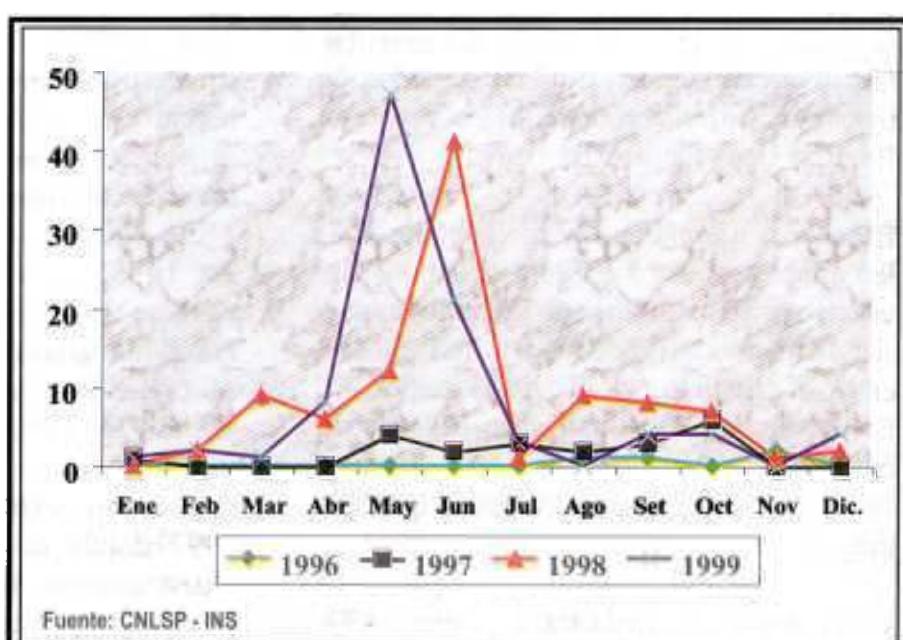
En el país no es una enfermedad de notificación inmediata. La real prevalencia de la enfermedad está mimetizada por el subregistro existente debido a los muchos casos que no son diagnosticados a consecuencia de la oligosintomatología que la caracteriza. Los casos que son sintomáticos pueden ser similares a otras enfermedades prevalentes en el Perú.

De esta manera, los datos existentes provienen de estudios de seroprevalencia en áreas escogidas por los investigadores o también de tamizajes realizados en el laboratorio de referencia que se efectúan al llegar muestras con síndromes febriles sin diagnóstico etiológico.

Asimismo las muestras existentes pueden provenir de casos con signos y síntomas compatibles con las definiciones de caso. Estos últimos son los menos frecuentes.

FIG. N° 3

Distribución temporal de los casos de leptospirosis. Perú. 1996 -1999



Fuente: CNLSP - INS

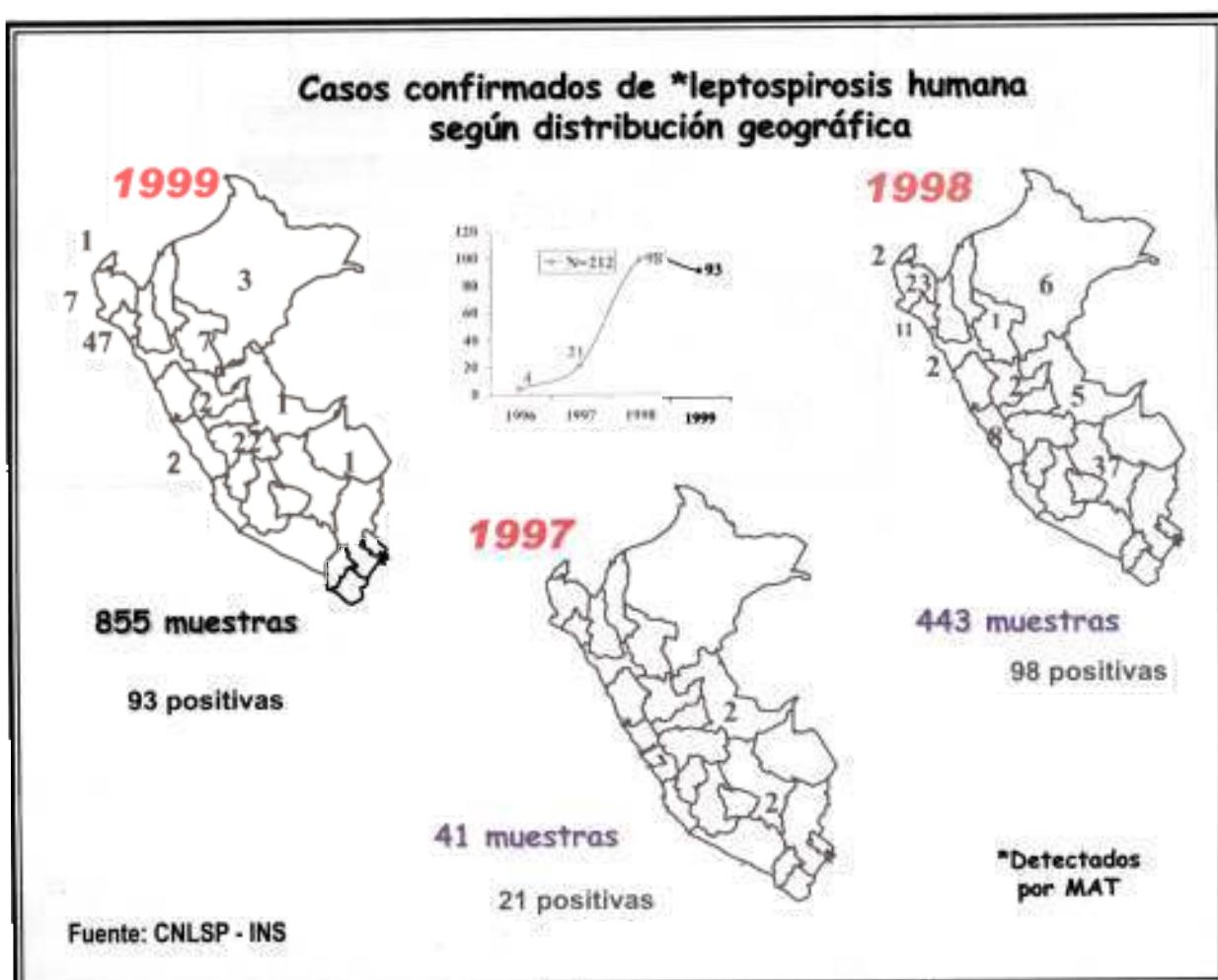
Es importante mencionar que la distribución temporal de los casos que se tiene en registro, está también influenciada por los factores ya discutidos que determinan el flujo de muestras para procesamiento diagnóstico.

Por todo esto la distribución geográfica, etárea y la estacionalidad precisan de un análisis con muestras significativas.

Así, al observar los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Salud es importante tomar en cuenta si alguna de las regiones realizó estudios relacionados a esta enfermedad o si se presentaron brotes.

Por último, los datos aquí presentados están referidos solo a casos en humanos. Y el análisis de los resultados de la vigilancia del síndrome icterohemorrágico iniciada en el país contribuirá al conocimiento de la situación epidemiológica de la leptospirosis en el Perú.

FIG. N° 4

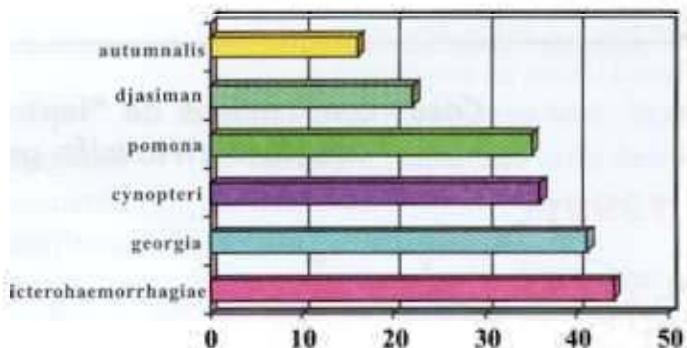


En lo que respecta a los serovares detectados en el país, la distribución analizada a partir de las muestras llegadas al Instituto Nacional de Salud no está completa. Se debe recordar que tampoco estará relacionada al número de casos diagnosticados en el país, debido a que un paciente puede tener mas de un serotipo o serovar.

En 1996 el número de muestras procesadas en el Instituto Nacional de Salud fue menor de 10 en comparación a las decenas de muestras procesadas en los años siguientes y que se relacionaron a brotes y estudios de seroprevalencia en Sullana, La Convención y Lambayeque.

FIG. N° 5

Serovares detectados con mayor frecuencia. Instituto Nacional de Salud. 1996 - 1999

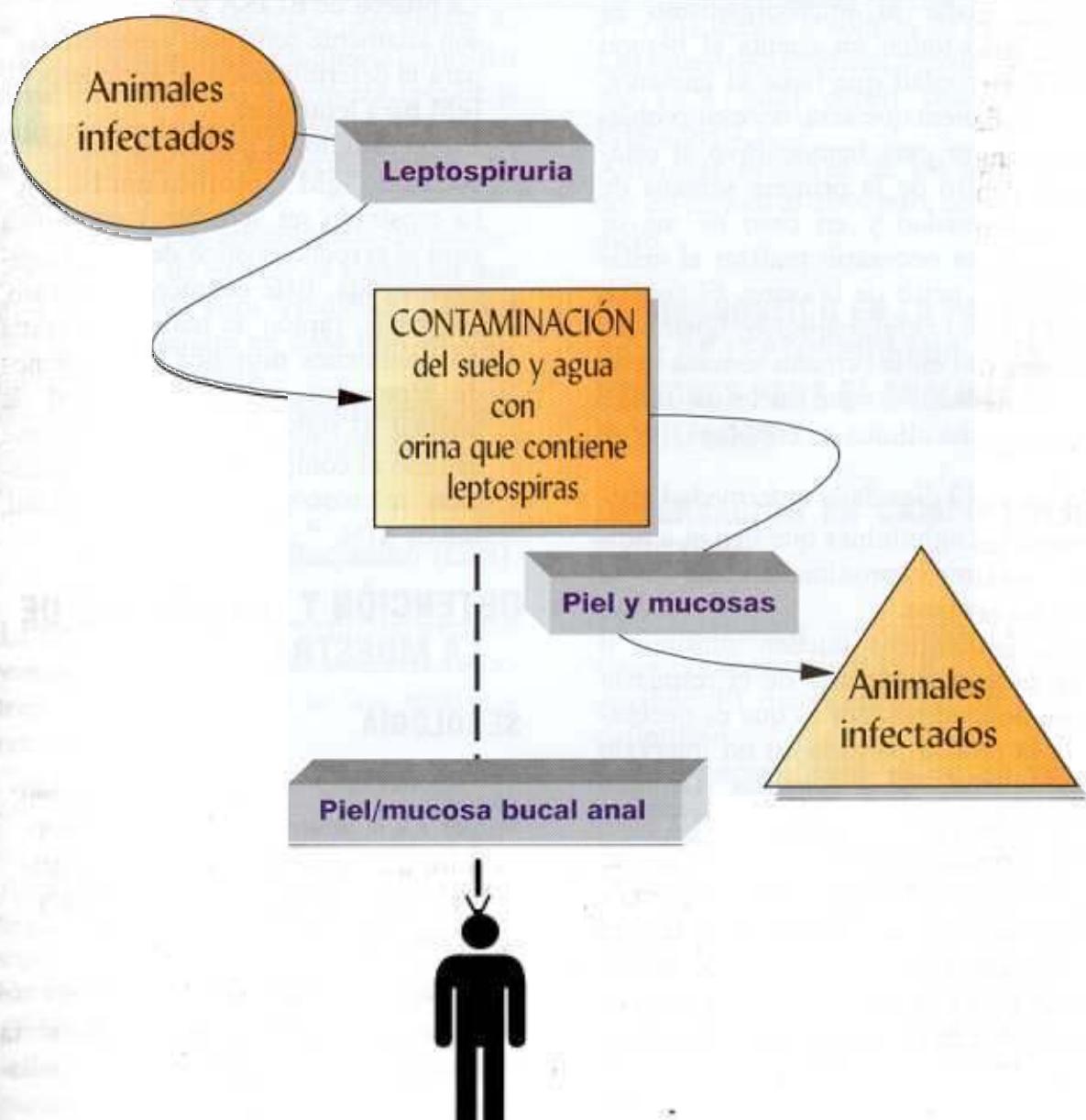


Fuente: Laboratorio de BTS y leptospirosis
Instituto Nacional de Salud

FIG. N° 6

LEPTOSPIROSIS CICLO SINANTRÓPICO DE TRANSMISIÓN⁴⁸

Fuente de infección y modo de transmisión



VII Diagnóstico de Laboratorio

Para el diagnóstico de leptospirosis la elección de la muestra a procesar es de vital importancia. En caso de intentar aislar al microorganismo es necesario tomar en cuenta el tiempo de enfermedad que tiene el paciente, de tal manera que será necesario obtener sangre para hemocultivo si estamos dentro de la primera semana de la enfermedad y en caso de mayor tiempo, es necesario realizar el aislamiento a partir de la orina. El cultivo del líquido cefalorraquídeo, igualmente será útil en la primera semana de la enfermedad. Aunque suele ser difícil la sospecha clínica en esa etapa.

A los 6-12 días de la enfermedad aparecen las aglutininas que llegan a título máximo aproximadamente a la cuarta semana.

Los antibióticos pueden suprimir o demorar el desarrollo de la respuesta con anticuerpos por lo que es necesaria la prueba pareada en un intervalo aproximado de 2 semanas. También hay reacciones cruzadas.

La seronegatividad puede ser porque el serotipo infectado no está representado en el grupo (pools) de antígenos utilizado. Para la serología se deben usar pools de antígeno con representatividad de los serogrupos más comunes.

En la aglutinación macroscópica se utilizan antígenos muertos y es útil para la evaluación masiva.

La aglutinación microscópica usa anti-

geno vivo y es más específica. Se usa para determinar el título de anticuerpos e identificar el serotipo.

La prueba de ELISA y dot ELISA³⁸ son altamente sensibles y específicas para la determinación de anticuerpos IgM para leptospira.

En un estudio, la prueba de diagnóstico rápido IgM específica dot ELISA³⁹ ha mostrado ser sensible y específica para el serodiagnóstico de la leptospirosis aguda. Este examen no es caro, es simple, rápido de realizar, necesita de volúmenes mínimos de antígenos de leptospira muerta y es fácil de adaptar al trabajo de campo. En ese estudio al compararse con la aglutinación microscópica su especificidad, fue de 81%.³⁹

OBTENCION Y TRANSPORTE DE LA MUESTRA

SEROLOGÍA

Obtener un promedio de 5ml. de sangre y a la temperatura ambiente permitir que coagule, para luego centrifugar por 15 minutos a 2000 rpm. y obtener el suero.

El suero (2,5 ml aprox.) debe ser refrigerado a 4°C ó congelado si la muestra se procesará de forma media-ta.

Mantener la cadena de frío para el envío de la muestra.

BACTERIOLOGÍA

Sangre

Previa a la administración de antibióticos se debe obtener 5ml. de sangre con anti-coagulante heparina ó 0,5ml. de oxalato de sodio al 1% estéril. (no usar citrato de sodio, por su acción inhibitoria). Intentar tomar la muestra en la primera fase de la enfermedad de preferencia con el paciente febril y entre los tres primeros días del cuadro.

La muestra debe ser colocada inmediatamente (antes de extraer el suero) en medios de cultivo para leptospira. Colocar una gota de sangre en cada uno de los 5 tubos que se necesita.

Remitir al laboratorio debidamente rotulado y evitando su inversión durante el transporte.

Líquido CefaloRaquídeo (LCR)

La extracción debe ser realizada exclusivamente por el médico. Es necesario extraer 1 ml. de LCR en la fase séptica y remitir al laboratorio.

Orina

Alcalinizar la orina 24-48 hrs. antes de la toma de muestra. Ofrecer al paciente un vaso con agua que contenga 0,5 gr. de bicarbonato de sodio 3 veces al día.

Obtenerla en la segunda semana de la enfermedad (8-9º día) y hasta los tres meses de iniciado el proceso.

El volumen ideal es de aprox. 50 ml. de orina en frasco estéril oscuro (o recubierta con papel platina) que tenga tapa rosca.

Examinar inmediatamente en el laboratorio (Nunca después de una hora).

Tejidos

Necropsia inmediata, antes de las 4 hrs. del óbito, por que la leptospira no sobrevive a la acción autolítica de los tejidos. Las muestras hepáticas, renales y de cerebro (0,5-1cm²) deben conservarse en PBS a pH 7,2.

Adicionar muestras de los mismos tejidos en formol al 10% para cortes histológicos.

EL DIAGNÓSTICO EN LA FASE SÉPTICA O DE LEPTOSPIREMIA. CONSIDERACIONES PARA EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS³⁷

OBSERVACIÓN EN CAMPO OSCURO Y CULTIVO

La observación en campo oscuro de muestras de sangre o LCR es un método auxiliar. El diagnóstico negativo no es definitorio.

Las leptospirosis están en escaso número en una gota de sangre y pueden aparecer las "pseudoespiroquetas" que son producidas del desprendimiento de los glóbulos rojos y plaquetas de fibras protoplasmáticas y que se asemejan a las leptospiras. Asimismo otros microorganismos como las *Borrelia*s y *Campylobacter* son especies que pueden ser confundidas con leptospiras.¹⁵

La observación es en lámina (una gota de sangre o LCR) con cubreobjeto y en microscopio de campo oscuro (420X).

Para el cultivo los medios empleados son Stuart, Vervoort, Fletcher, Korthof y EMJH, siendo los tres últimos los más usados en el laboratorio referencial del Instituto Nacional de Salud (INS).

La incubación de los tubos es a 28°C y se examinan cada 7 días por 6 semanas. El medio de cultivo líquido es positivo si presenta turbidez homogénea y si es un medio semisólido las leptospirosis crecerán formando un anillo debajo de la superficie, aproximadamente 0,5 a 1 cm. de largo.

SEROLOGÍA

Los anticuerpos IgM son producidos temprano (5º día) en la infección y se detectan por la prueba de aglutinación microscópica (MAT), inmunohemaglutinación o ELISA para IgM. Los anticuerpos IgG se detectan mas adelante por MAT o ELISA para IgG.

En período agudo y de convalecencia los anticuerpos IgM se detectan principalmente por ELISA IgM. Después de la recuperación, ésta prueba es negativa.

Se detectan anticuerpos residuales en el suero a partir de infecciones previas o inmunizaciones: IgG alrededor de 2 años e IgM alrededor de 3 meses.

Es importante mencionar que un resultado IgM negativo no descarta el caso si la muestra fue obtenida antes del quinto día de la enfermedad.

EL DIAGNÓSTICO EN LA FASE INMUNE O DE LEPTOSPIRURIA. CONSIDERACIONES PARA EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS³⁷

ORINA

Tomar en cuenta los criterios de obtención de muestra.

La muestra se centrifugará a 3000 RPM por 15-20 minutos y en el sedimento se buscan las leptospirosis de preferencia en los cilindros hialinos.

Sembrar 0,5 ml. de orina en cada uno de los dos tubos de medio semisólido de 5 ml. (dilución 1:10, pudiendo ser el medio de Fletcher). A partir de uno de los tubos hacer diluciones sucesivas en cuatro tubos adicionales de medio (diluciones 1:100, 1:1000, etc)

SEROLOGÍA

Detección de IgM e IgG por ELISA y también por aglutinación microscópica (MAT) y aglutinación macroscópica.

PRUEBA DE AGLUTINACIÓN MACROSCÓPICA³⁷

Antígenos en suspensión densa de varios serovares de leptospira (preparados en laboratorio) o también preparados a partir de una cepa no patogénica de leptospira y están a disposición comercialmente.

Los serovares que se usan deben incluir todo los que están circulando en el país e idealmente deben representar todos los serogrupos conocidos. No requiere de equipo, entrenamiento o reactivos especiales. Puede ser desarrollado por laboratorios no muy sofisticados.

El antígeno HS (estable al calor) es una preparación de antígeno tratado por procesos físicos. Mediante esta prueba desaparece la especificidad de serogrupos. Este antígeno puede usarse para traje o screening de leptospirosis en humanos o

animales. Reacciona con el suero del paciente no importando el serogrupo infectante. Si la reacción es positiva o dudosa, es necesario enviar el suero problema al Centro Referencial del INS para la confirmación y determinación del serogrupo incriminado.

Si se encuentra un resultado positivo por aglutinación macroscópica se deberá proceder al dosaje de ELISA IgM en suero (ver Flujograma para Diagnóstico).

PRUEBA DE ELISA IgM e IgG³⁷

Los anticuerpos si están presentes en el suero, se combinan con el antígeno de leptospira fijado a la superficie de los micropocillos de poliestireno. El suero residual se remueve al lavar y se añade conjugado anti-humano IgM o IgG ligado a una enzima peroxidasa. Los micropocillos son lavados y coloreados por un substrato (peróxido de hidrógeno) mas un cromógeno que es añadido. Al hidrolizarse el sustrato por la enzima el cromógeno cambia de color. La intensidad del color se relaciona con la concentración de anticuerpo contra leptospirosis presentes en la muestra.

Actualmente se está estandarizando la prueba ELISA IgM para que el diagnóstico serológico pueda ser hecho en los laboratorios referenciales de la red.⁴⁰

PRUEBA DE AGLUTINACIÓN MICROSCÓPICA (MAT³⁷)

Método de diagnóstico estándar de referencia internacional para la confirmación serológica. Su sensibilidad y espe-

cificidad al serovar infectante es alta.¹⁶ Se requiere de una batería de 18 a 25 antígenos vivos.

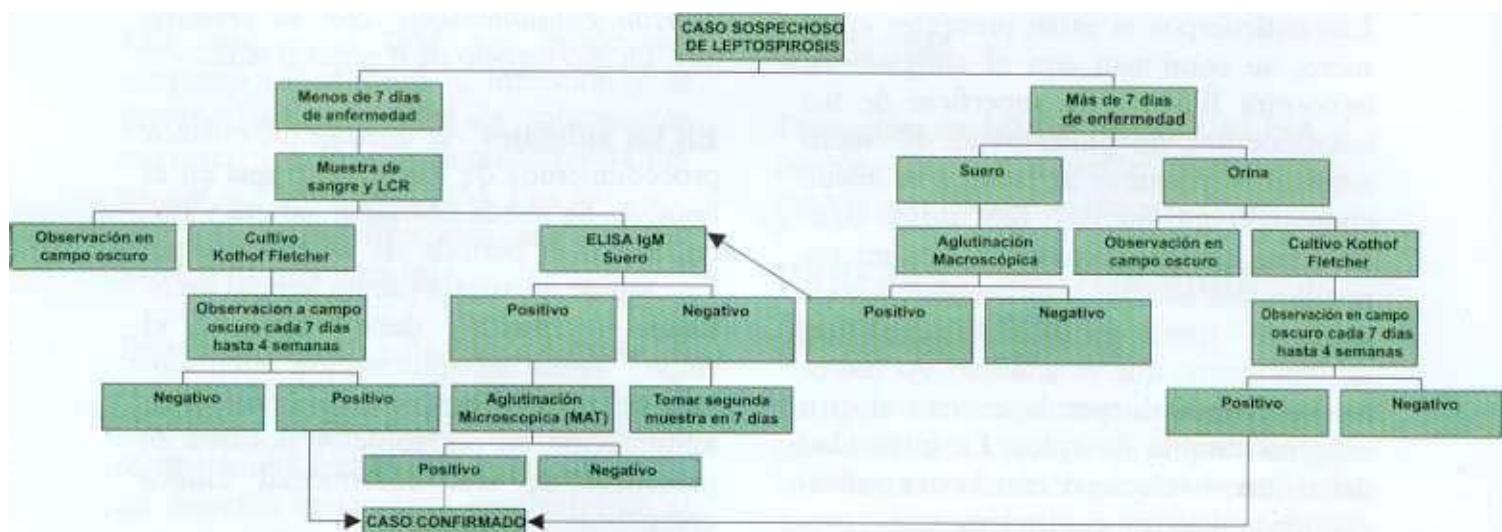
Necesita de personal capacitado, es muy laboriosa de estandarización compleja, implica riesgo de contaminación. Los antígenos deben ser subcultivados cada 7-10 días, con controles periódicos con antisueros homólogos. Por las razones anteriores, esta prueba es hecha en laboratorio referencial.

Título mayor de 1:100 es muestra positiva. Si el título es de 1:50 se considera positivo cuando en la segunda muestra corrida conjuntamente con la primera hay un incremento de 4 veces o más.

En los animales⁴⁸ se utilizan los mismos procedimientos de diagnóstico que en el hombre. Se puede examinar sangre y orina, según el período de la enfermedad. En caso de necropsia (de un animal sacrificado o muerto) debe cultivarse el riñón.¹⁴ Título de aglutinación microscópica de 1:100 o mayor o una prueba de aglutinación en portaobjetos positiva en presencia de una enfermedad clínica compatible.

FIG. N° 7

Flujograma para Diagnóstico de Leptospirosis



FUENTE: LABORATORIO DE BACTERIAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL Y LEPTOSPIRAS
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. PERÚ

VIII Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico de leptospirosis debe ser investigado en todo paciente con fiebre y mialgias,¹¹ toda vez que las manifestaciones clínicas son superponibles con otras enfermedades. La mayoría de los errores de diagnóstico pueden evitarse con la realización de una historia y exámen físico detallados. Incluso si es necesario, recurrir a la autopsia verbal.

Las manifestaciones clínicas tan variadas que se presentan en la leptospirosis llevan a dificultades en el diagnóstico. En EEUU durante 1974-1978¹⁵ de 160 casos confirmados, el diagnóstico clínico previo a la realización de pruebas de laboratorio, fue hecho en solo el 26,9% de los pacientes. Los diagnósticos de inicio fueron:¹⁵ meningitis (17,5%) fiebre de origen desconocido (14,4%) síndrome viral (12,5%) encefalitis (8,8%) hepatitis (6,3%) y neumonía (2,5%).

Enfermedades que en ocasiones tienen una presentación clínica indistinguible de la leptospirosis pueden ser sospechosas por la historia epidemiológica, como fiebre amarilla ó malaria.

En nuestro país, la necesidad de exámenes de laboratorio se hace imperante para el diagnóstico diferencial de malaria, dengue y fiebre amarilla toda vez que pueden manifestarse de manera similar dentro de un síndrome icterohemorrágico.

FIEBRE AMARILLA (FA)

El periodo virémico de la fiebre amarilla puede confundirse con el mismo período de la leptospirosis. Los fenómenos, son esencialmente los mismos, pero en la FA la duración de ésta fase es mucho más corta y la intensidad mucho mayor.

En la fase toxémica de la FA podría haber también confusión con el período en el cual la leptospirosis se localiza en los tejidos (2da fase - inmune) Sin embargo, la intensidad y la presencia del vómito negro ayudará la diferenciación con la FA.

De cualquier manera, algunas veces sólo pruebas diagnósticas específicas de ambas enfermedades serán capaces de hacer el diagnóstico diferencial. Esta es una de las razones por lo que ambas han sido incluidas dentro de la vigilancia del síndrome ictero-hemorrágico.

DENGUE

La diferenciación, básicamente será, por la procedencia del paciente y los datos epidemiológicos en general. Además, por las pruebas laboratoriales específicas de cada enfermedad. Clínicamente las características son similares aunque la intensidad de los dolores musculares podría ser mayor en el dengue.

HEPATITIS

Las hepatitis virales, son de inicio menos brusco, con fiebre de menor intensidad y que desaparece al iniciarse la ictericia. Frecuentemente, no hay mialgias y compromiso renal. Los diferentes tipos de hepatitis viral necesitarán del laboratorio para su diferenciación.

MENINGOENCEFALITIS

El diagnóstico diferencial de las formas meníngeas de la leptospirosis es generalmente establecido por el examen del líquido cefalorraquídeo y la evolución del cuadro. El LCR de las meningitis bacterianas presentará leucocitosis con hipoglucorraquia lo que no ocurre en la leptospirosis.

MALARIA POR *P. VIVAX* O *P. FALCI-PARUM* (en caso de ictericia o hemorragia)

La curva térmica característica ayudará al diagnóstico, además existe hepatosplenomegalia, anemia de rápida progresión y no es frecuente la leucocitosis con neutrofilia, así como la presencia de congestión cutáneo mucosa.

Otras enfermedades pueden eventualmente ser confundidas con la leptospirosis como colecistitis, infecciones respiratorias, sarampión, rubeola, pielonefritis, sepsis, brucellosis con ictericia, sepsis bacterianas graves con ictericia, endocarditis. Por lo que el examen clínico epidemiológico será de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de esta enfermedad.

IX Procedimientos para la vigilancia epidemiológica

SISTEMA DE INFORMACIÓN

Esta no es una enfermedad de notificación inmediata y el sistema de información está basado en los datos que provienen del laboratorio o de reportes de brotes en localidades específicas.

Existe una Ficha clínico-epidemiológica y es la que se utiliza en la actualidad.⁴⁹
Es importante uniformizar la obtención de datos en los estudios de investigación por lo que se adjuntan modelos de instrumentos de trabajo.

DEFINICIÓN DE CASO DE LEPTOSPIROSIS

CASO PROBABLE

Todo paciente con antecedente de fiebre ($T^>38^{\circ}\text{C}$) y mialgias, en los últimos quince días. Y que, además, presente uno o más de los siguientes signos o síntomas:

Naúseas-Vómitos	Epistaxis	Artralgias
Ictericia	Petequias	Diarrea
Inyección conjuntival	Dolor abdominal	Oliguria y/o proteinuria
Irritación meníngea		Antecedente de actividad de riesgo para leptospirosis

CASO CONFIRMADO

A) Todo caso probable con cultivo de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo (aislamiento de leptospira) positivo.

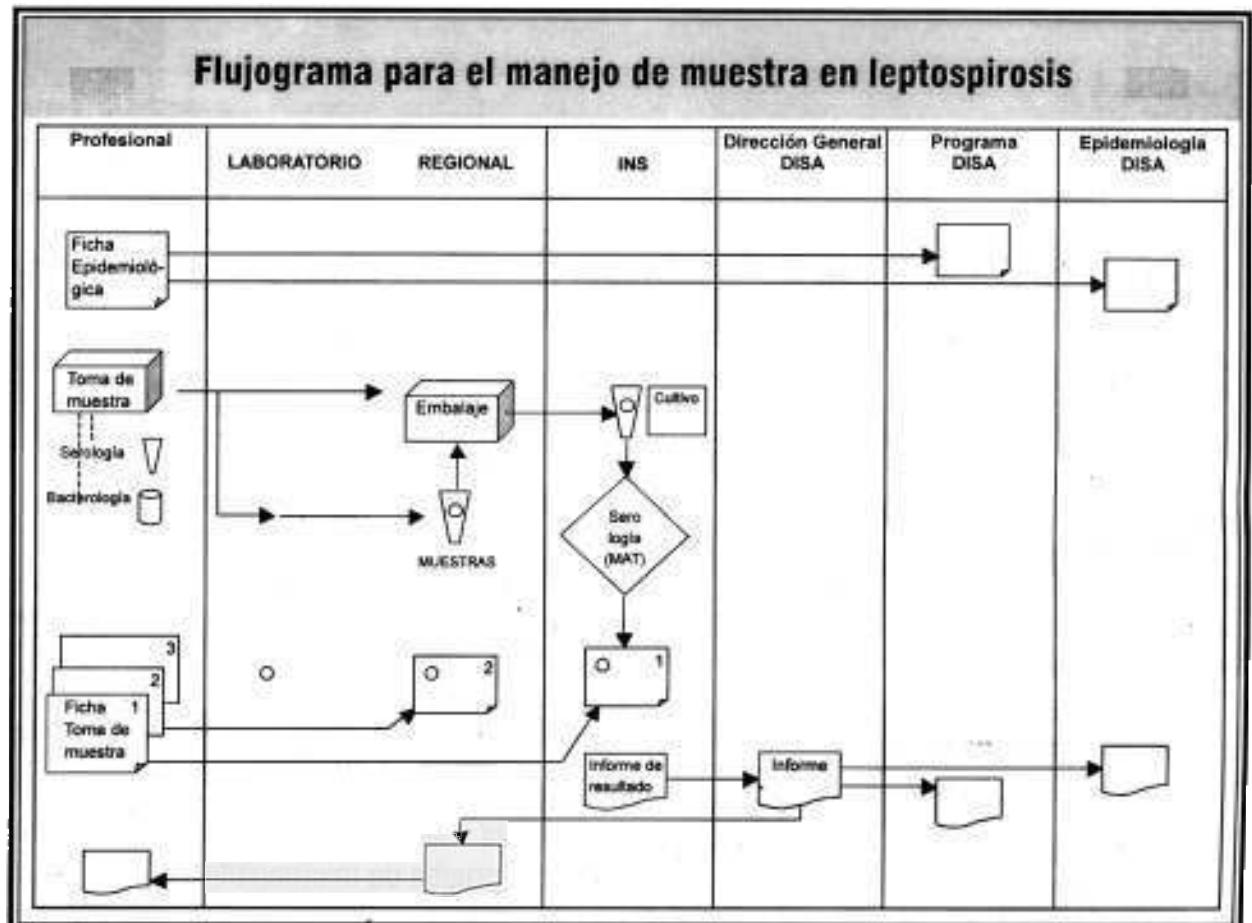
B) Todo caso probable, ELISA IgM (+), con microaglutinación (serología) mayor o igual a 1:100 o si se evidencia seroconversión en 4 o más títulos en un intervalo de 15 días. (Ver flujograma de diagnóstico)

En Brasil¹⁰ (área endémica) se consideran títulos de microaglutinación más altos, como 1:800. Asimismo con solo macroaglutinación positiva o la prueba de ELISA IgM positiva, se confirma el caso cuando no es posible realizar la prueba de microaglutinación. En Perú el caso confirmado solo se registrará al cumplirse el punto A o B.

MANEJO DE LAS MUESTRAS EN LEPTOSPIROSIS

- Las muestras para serología y bacteriología deben ser procesadas en el Laboratorio de Bacterias de Transmisión Sexual y Leptospirosis del INS. Actualmente los laboratorios de referencia no procesan este tipo de muestra.
- La ficha epidemiológica utilizada debe ser remitida a la Dirección de epidemiología de la Dirección de Salud y al coordinador del Programa de Zoonosis quienes la enviarán al nivel central correspondiente. (Ver flujograma)
- La ficha de toma de muestra (autocopiable) debe ser remitida al laboratorio referencial siendo la ficha original enviada al Instituto Nacional de Salud. (Ver flujograma)
- El INS retroalimentará a la Dirección General de la DISA y ésta a su vez lo hará al Laboratorio Regional, Epidemiología y al Programa de Zoonosis. La DISA informará al nivel central de la serotipificación y/o confirmación del caso.

FIG. N° 8



X Prevención y Control

A) MEDIDAS DE PREVENCIÓN

La leptospirosis es una zoonosis y depende principalmente de los hospederos animales y de los factores ambientales por lo que las medidas preventivas deben dirigirse a estos niveles¹⁶ y reducir así los principales factores de riesgo.

Lo más importante es la educación a la población y a los trabajadores de salud.

La inmunización en humanos debe dejarse como un recurso excepcional.

Educación a la población respecto a la enfermedad, su forma de transmisión y el papel que juegan en ella los animales infectados así como las actividades de riesgo. En el caso de los agricultores⁵⁰ es necesario enfatizar sobre las formas de contagio en el campo.

- Disminuir las posibilidades de exposición a las fuentes de contagio por lo que se recomendará el uso de guantes, botas y delantales a los trabajadores que por su ocupación estén expuestos al contacto con agua contaminada o directamente a los animales y/o sus fluidos infectados (sangre, orina).

Recolectar los residuos sólidos y darles un destino adecuado evitando sea fuente de alimento para roedores y cerdos.

El correcto tratamiento de los residuos sólidos es fundamental para evitar la proliferación de roedores sinantrópicos. Deben colectarse en recipientes cerrados de preferencia lejos del suelo¹⁶ y depositarlos en rellenos

sanitarios o lugares de tratamiento de los residuos sólidos.

Identificar aguas y suelos contaminados y de ser posible drenarlos.

Realizar el control de roedores en las viviendas, especialmente en las rurales. Esto será enmarcado dentro de las acciones permanentes de control de la población de roedores.

Limpieza y desinfección del domicilio o local de trabajo. En los tanques de agua (previa limpieza con escobilla de paredes y fondo) adicionar 1 lt. de agua clorada para cada 1000 litros de agua o de lo contrario 1 gota de cloro para 1 litro de agua.¹⁶

Aguardar una hora y vaciar el contenido¹⁶ utilizando el agua para desinfectar el piso y las paredes. Rellenar el tanque con agua potable nueva.

El barro que aparece después de las inundaciones también debe ser removido con botas y guantes y colocar soluciones con cloro. Así, para un balde de 10 lts. de agua limpia más dos cucharaditas de té con agua clorada.¹⁶

Utilizar agua hervida o clorada para el consumo humano. Debe descartarse agua o alimentos que provengan de inundaciones.

Almacenamiento correcto de los alimentos en depósitos que estén alejados del suelo (40cm.) y de las paredes. Es importante, además, colocar los depósitos alejados unos de otros.

Eliminar las vías que favorezcan el acceso de los roedores a las viviendas. Drenaje de terrenos bajos cuando esto sea posible.

Inspección de los lugares de expendio de alimentos a fin de realizar la vigilancia sanitaria de los mismos. Es necesario eliminar las posibles fuentes de contaminación. Asimismo examinar y tratar las fuentes de agua para lavado de alimentos.

Limpieza de terrenos baldíos. Canalizar cursos de agua, drenaje de aguas estancadas.

Evitar la natación en arroyos u otros cursos de agua dulce que puedan estar contaminados.

A los animales:

Impedir la permanencia de los animales domésticos en el interior del domicilio o en los lugares donde se almacenan los alimentos.

Evitar la ingestión de riñón o hígado crudo por los animales domésticos.

En caso de identificación de animales domésticos infectados es importante

separarlos de los demás para evitar la contaminación con la orina de estos animales.

Asistencia médica veterinaria en los casos de enfermedad animal. Fomentar terapias de eliminación del microorganismo en la orina. La dihidroestreptomicina a 25 mg/kg. de peso en cerdos y bovinos (dosis única) es eficaz contra la leptospirosis.⁴⁸

En animales, la vacunación, previene la enfermedad pero no protege por completo contra la infección⁴⁸ ni la eliminación de los microorganismos en la orina⁵⁰. Los vacunados podrían infectarse y no presentar signos o síntomas. Inclusive perros vacunados podrían transmitir la infección.⁴⁸ La inmunidad es serovar específica. En caso de vacunar utilizar vacunas con las especies de leptospirosis predominantes en la localidad.⁵⁰

VACUNACIÓN

La inmunización en humanos no se encuentra disponible en el Perú.

Hay experiencias de inmunización por riesgo ocupacional en Japón, China, Italia y España.⁵⁰ Además en Vietnam, Cuba, Israel, Polonia y URSS pero produce efectos secundarios y no se ha difundido.⁴⁸ No se tiene disponible un producto no tóxico y de eficacia comprobada para ser utilizado a gran escala en seres humanos.¹⁶ La dificultad parece estar en la no multiplicación de la leptospira en medios de cultivo químicamente definidos como libres de proteínas de origen animal.¹⁶

QUIMIOPROFILAXIS

Antes de la exposición al riesgo conocido⁵¹: doxiciclina 200 mg. por semana.^{26 34}
Después de la exposición al riesgo:⁵⁰ doxiciclina 200/día por 5-7 días.

B) MEDIDAS DE CONTROL

ACCIONES ANTE LA PRESENCIA DE CASOS

Notificar, al nivel inmediato superior utilizando el formato de Vigilancia Epidemiológica (VEA), la ocurrencia de casos, compatibles con la definición de caso probable.

2. Vigilancia epidemiológica en el área afectada. Investigar fuentes de infec-

ción como las piscinas u otras masas de agua contaminadas. Tratar el agua o prohibir su uso. Investigar fuentes industriales u ocupacionales de infección, inclusive el contacto directo con animales. Búsqueda activa de casos.

3. No existen medidas de cuarentena ni de inmunización de contactos.
4. Educación sanitaria en el personal de salud para difundir las medidas de prevención y control.
5. Coordinación multisectorial, entre el Sector Educación, Salud, Agricultura y Municipalidades para el desarrollo de acciones específicas a ser tomadas frente a la presencia de un probable brote.
6. Vacunación: No es necesaria.

RECOMENDACIONES:

Todo caso probable de leptospirosis debe ser informado en el tiempo más breve al nivel inmediato superior y se debe de tomar una muestra de sangre de 5cc. para dosar título de anticuerpos IgM e IgG contra leptospira. Debe separarse el suero, mantenerlo a +4 °C y enviarlo al laboratorio de referencia de su jurisdicción.

Si el tiempo de enfermedad es menor de una semana se puede tomar muestras de sangre de 5cc. con anticoagulante Heparina- oxalato de Sodio 1% (no usar citrato) para aislamiento de leptospira.

XI Anexos

Ficha de Investigación N° 1.

Ficha de Investigación N° 2.

Ficha de Estudio Caso Control.

Ficha de Envío de Muestra.

ANEXO 1

MINISTERIO DE SALUD OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ZOONOSIS	LEPTOSPIROSIS^a FICHA DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA																											
<p>1. CASO PROBABLE: Todo paciente con antecedente de fiebre y miaigias, en los últimos quince días. Y que, además presente uno o más de los siguientes signos o síntomas:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">a) Nauseas y vómitos</td> <td style="width: 25%;">b) Epistaxis</td> <td style="width: 25%;">c) Diarrea</td> <td style="width: 25%;">d) Ictericia</td> </tr> <tr> <td>e) Oliguria y/o proteinuria</td> <td>f) Inyección conjuntival</td> <td>g) Dolor abdominal</td> <td>h) Irritación meníngea</td> </tr> <tr> <td>i) Artralgias</td> <td>j) Petequias</td> <td>k) Antecedente de actividad de riesgo para leptospirosis</td> <td></td> </tr> </table> <p>2. CASO CONFIRMADO:</p> <p>A) Todo caso probable con cultivo de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo (aislamiento de leptospira) positivo.</p> <p>B) Todo caso probable, ELISA IgM (+), con microaglutinación (serología) mayor o igual a 1:100 o si se evidencia seroconversión en 4 o más titulós en un intervalo de 15 días.</p>		a) Nauseas y vómitos	b) Epistaxis	c) Diarrea	d) Ictericia	e) Oliguria y/o proteinuria	f) Inyección conjuntival	g) Dolor abdominal	h) Irritación meníngea	i) Artralgias	j) Petequias	k) Antecedente de actividad de riesgo para leptospirosis																
a) Nauseas y vómitos	b) Epistaxis	c) Diarrea	d) Ictericia																									
e) Oliguria y/o proteinuria	f) Inyección conjuntival	g) Dolor abdominal	h) Irritación meníngea																									
i) Artralgias	j) Petequias	k) Antecedente de actividad de riesgo para leptospirosis																										
<p>I. DATOS GENERALES</p> <p>Código Notificación: _____</p> <p>Nombre del Establecimiento: _____</p> <p>UTES/UBAS/ZONADIS/RED: _____</p> <p>H.C.Nº: _____</p> <p>Fecha de Notificación: _____ / _____ / _____ Tipo: Hosp () C.S. () P.S. () R.S./S.R.S. _____</p>																												
<p>II. DATOS DEL PACIENTE</p> <p>Apellidos y Nombre: _____</p> <p>Fecha de Nacimiento: _____ Lugar de nacimiento: _____</p> <p>Edad: _____ Sexo: (M) (F)</p> <p>Grado de Instrucción: _____ Ocupación: _____</p> <p>Dirección: Av./Jr./Calle _____ N° _____ Mza. _____ Lote _____</p> <p>Localidad: _____ Distrito: _____</p> <p>Provincia: _____ Departamento: _____</p>																												
<p>III. ANTECEDENTE EPIDEMIOLÓGICO</p> <p>Casos Humanos: _____ Casos Animales: _____ Confirmado: () Probable: () Ignorado: ()</p> <p>Exposición ocurrida en los 15 días que antecedieron a la sintomatología:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Contacto con:</th> <th style="width: 40%;">Fecha</th> <th style="width: 30%;">Localización</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ocupación(*)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aguas estancadas, inundaciones</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Silos, Letrinas, desagues</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Agua de río, canales de regadio, lagos, etc.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Criador de Animales (*)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cadáveres de animales (*)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Limpieza de canales / agua residual</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Otras</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) Especifique Conclusión forma más probable de infección a través del contacto con: _____</p>		Contacto con:	Fecha	Localización	Ocupación(*)			Aguas estancadas, inundaciones			Silos, Letrinas, desagues			Agua de río, canales de regadio, lagos, etc.			Criador de Animales (*)			Cadáveres de animales (*)			Limpieza de canales / agua residual			Otras		
Contacto con:	Fecha	Localización																										
Ocupación(*)																												
Aguas estancadas, inundaciones																												
Silos, Letrinas, desagues																												
Agua de río, canales de regadio, lagos, etc.																												
Criador de Animales (*)																												
Cadáveres de animales (*)																												
Limpieza de canales / agua residual																												
Otras																												

ANEXO 2 MODELOS DE FICHAS PARA INVESTIGACIÓN
FICHA DE INVESTIGACIÓN DE LEPTOSPIROSIS¹
DIRECCIÓN DE SALUD _____

Código _____

ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____
 CODIGO ENCUESTADOR: _____ FECHA DE ENCUESTA: ____ / ____ / ____
 NOMBRE Y APELLIDOS: _____
 EDAD: ____ años ____ meses SEXO: _____ OCUPACION: _____
 LOCALIDAD: _____ DISTRITO: _____ PROVINCIA: _____
 ENFERMO: Si () No ()
 FECHA DE INICIO DE ENFERMEDAD: ____ / ____ / ____
 TIEMPO DE ENFERMEDAD: _____
 FORMA DE INICIO: Brusco () Insidioso ()

SÍNTOMAS: (Marque con una X si presenta uno de los síntomas)

Fiebre	()	Náuseas	()	Polipnea	()
Palidez	()	Vómitos	()	Tos	()
Cefalea	()	Hiporexia	()	Expectoración	()
Malestar general	()	Dolor abdominal	()	Dolor torácico	()
Mialgias	()	Hematoquexia	()	Disnea	()
Dolor articular	()	Melena	()	Cianosis	()
Astenia	()	Diarrea	()	Convulsiones	()
Prurito	()	Ictericia	()	Inyección conj.	()
Petequias	()	Disuria	()	Epistaxis	()
Equimosis	()	Polaquiria	()	Cong. faríngea	()
Escalofríos	()	Coloria	()	Odinofagia	()
Mareos	()	Epigastralgia	()	Fotoftobia	()

ANTECEDENTES:

Contacto con enfermos () Baños en agua estancada () Ingesta de agua cruda ()
 Viaje a comunidades vecinas () Fecha de viaje ____ / ____ / ____
 Familiar enfermo ()

FUNCIONES VITALES:

Temperatura: °C P.A.: ____ / ____ F.R.: ____ Pulso: ____ Peso: ____ Kg

SIGNOS:

Palidez	()	Hepatomegalia	()	Edema	()
Ictericia	()	Esplenomegalia	()	Nódulos subcut.	()
Inyección conj.	()	Artritis	()	Sinovitis	()
Epistaxis	()	Adenomegalia	()	MVI	()
Petequias	()	Compromiso conciencia	()	Inyección dérmica	()
Equimosis	()	Convulsiones	()	Rinorrea	()
Cianosis	()	Melena	()	Otorrea	()
Secreción purulenta de garganta	()	RHY	()	IY	()
Soplo pulmonar	()	Sibilantes	()	Crepitos	()
Distensión abdominal	()	Estertores bronquiales	()	Soplo cardíaco	()
Tono muscular	()	PPL	()	PRU	()
Signos meningeos	()	Sensibilidad	()	Focalización	()
		Babinsky	()	Otros:

DIAGNÓSTICO CLINICO:**MUESTRAS TOMADAS:**

Esputo () Heces () Orina () Sangre ()

¹ Fichas utilizadas en la intervención de Koribeni, La Convención- Cuzco fueron elaboradas por epidemiólogo Dr. Paul Pachas, maestro en Salud Pública.

HOSPITALIZADO:

a) Si () b) No () Fecha: ___/___/___

TRATAMIENTO ADMINISTRADO. Si () No () (Si es Si, Indicar)

Medicamento Dosis Días

- 1.-.....
2.-.....
3.-.....
4.-.....

EVOLUCION DEL PACIENTE

a) Curado () Fecha de alta: ___/___/___

b) Mejorado ()

c) Fallecido () Fecha de defunción: ___/___/___

d) Alta voluntaria ()

ANIMALES EN EL HOGAR. Si () No () (Si es Si, Indicar)

Perro ()	Vacunos ()	Patos ()
Gato ()	Equinos ()	Gallinas ()
Chanchos ()	Monos ()	Otros:

EPIZOOTIAS: Si () No () (Si es Si, Indicar)

Animales domésticos muertos los últimos dos meses ()

¿Qué animales domésticos han muerto?

¿Ha observado animales silvestres muertos los últimos dos meses? ()

¿Qué animales silvestres han muerto?

CAPTURAS DE VECTORES:

Captura de mosquitos hematófagos: ()

Captura de pulgas ()

Captura de piojos ()

Garrapatas ()

Otros :

OBSERVACIONES:

COMENTARIOS:

RESULTADOS DE LABORATORIO:

ANEXO 3**Código**

FICHA DE INVESTIGACION DE LEPTOSPIROSIS
DIRECCION DE SALUD _____
(ESTUDIO CASO CONTROL / ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA EN HUMANOS)

ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____

CÓDIGO ENCUESTADOR: _____

FECHA DE ENCUESTA: ____/____/____

NOMBRE Y APELLIDOS: _____

EDAD: ____ años ____ meses SEXO: _____ OCUACIÓN: _____

LOCALIDAD: _____ DISTRITO: _____ PROVINCIA: _____

ENFERMO: Si () No ()

FECHA DE INICIO DE ENFERMEDAD: ____/____/____

TIEMPO DE ENFERMEDAD: _____

FORMA DE INICIO: Brusco () Insidioso ()

¿Viajó en las últimas dos semanas antes de enfermar fuera de su localidad?

Si () No ()

Si la respuesta es Si ¿A qué lugar viajó?

¿En qué fecha? ____/____/____

CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA

El techo de la vivienda es de:

Paja ()	Tejas ()	Otros: _____
Calamina ()	Noble ()	

El piso de la vivienda es de:

Tierra ()	Madera ()	Otros: _____
Palos ()	Cemento ()	

Las paredes de la vivienda son de:

Caña ()	Cemento ()	Adobes ()
Madera ()	Ladrillos ()	Otros: _____

El abastecimiento de agua para la vivienda es de:

Pozo ()	Potable ()	Otros: _____
Río ()	Riachuelo ()	

ANIMALES EN EL HOGAR

Tiene animales domésticos en la vivienda?

Perros ()	Nº _____	Caballos ()	Nº _____
Gatos ()	Nº _____	Vacunos ()	Nº _____
Chanchos ()	Nº _____	Mulas ()	Nº _____
Cabras ()	Nº _____	Otros:	

¿Ha visto roedores dentro de la vivienda?

Si () No ()

¿Desde cuando hay ratas en su casa?

Semanas ()	Años ()
Meses ()	Otro:

¿Cree Ud. que ahora hay más ratas que antes?

Si () No ()

¿Los alimentos que tiene en la casa son comidos por las ratas?

Si () No ()

¿Ha visto Ud. caca de rata en los alimentos que guarda en su vivienda?

Si () No ()

¿Hay huecos de ratas dentro de su vivienda?

Si () No ()

¿Hay huecos de ratas cerca de su vivienda?

Si () No ()

¿Ha visto Ud. caca de rata en su vivienda?

Si () No ()

¿Ha manipulado alguna rata?

Si () No

¿Duermen los animales dentro de la vivienda?

Si () No ()

¿Qué animales son los que duermen dentro de su vivienda?

Perros () Cuyes () Otros:

Gatos () Conejos ()

¿Los animales hacen caca dentro de la vivienda?

Si () No ()

¿Los perros orinan dentro de la vivienda?

Si () No ()

¿Los gatos orinan dentro de la vivienda?

Si () No ()

ACTITUDES Y PRÁCTICAS

¿Que tipo de calzado usa para trabajar en el campo?

Descalzo () Zapatos () Otros:

Zapatillas () Botas

Si Ud. se encuentra en el campo y se hace una herida ¿Qué es lo que haría?

Se echa tierra en la herida ()

Se echa barro en la herida ()

Se lava con agua de río o riachuelo ()

Se echa hierbas en la herida ()

Se lava con agua estancada ()

Otro:

Si Ud. se encuentra en su casa y se hace una herida ¿Qué es lo que haría?

Se echa tierra en la herida ()

Se echa barro en la herida ()

Se lava con agua de río o riachuelo ()

Se echa hierbas en la herida ()

Se lava con agua del caño ()

Otro:

Va al Puesto o Centro de Salud ()

Si Ud. se encuentra en el campo y tiene sed ¿De donde toma el agua?

De un pozo () Del río () Otro:

Lleva agua hervida () Del riachuelo ()

¿Ud. acostumbra bañarse en el río?

Si () No ()

¿Ud. acostumbra bañarse en las cochas?

Si () No ()

¿Lava Ud. los alimentos antes de comerlos?

Si () No ()

¿Come Ud. animales cazados en el monte?

Si () No ()

¿Qué tipo de animales ha comido?

Mono () Majaz ()
Sajino () Venados () Otros:

¿Cómo los prepara para comerlos?

Ahumado () Sancochado () Otro:

Asado () Frito ()

¿Que tipo de alimentos siembra en su chacra?

Maíz () Café () Plátanos ()
Yuca () Cereales () Otros:

¿Guarda su cosecha o parte de su cosecha dentro de la vivienda?

Si () No ()

¿En qué lugar de la vivienda lo guarda?

Dormitorio () Cocina () Cuarto independiente ()
Sala () Comedor () Otro:

¿Dónde bota la basura de su casa?

En el río () La entierra () Otro:

En la chacra () La quema ()

**ANEXO 4**
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS EN SALUD PUBLICA**
FICHA PARA DIAGNOSTICO DE LABORATORIO**DATOS DE LA INSTITUCION**

DISA: _____

ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____

DIRECCION: _____

TELEFONO/FAX: _____

DATOS DEL PACIENTE

APELLIDO PATERNO

APELLIDO MATERNO

NOMBRE _____

EDAD _____

M F
SEXO

DIRECCION: _____

DISTRITO: _____

PROVINCIA: _____

DEPARTAMENTO: _____

OCCUPACION: _____

FECHA DE INICIO DE SINTOMAS _____

FECHA DE OBTENCION DE MUESTRA _____

DIAGNOSTICO PRESUNTIVO _____

SIGNOS Y SINTOMAS PRINCIPALES Fiebre Diarrea Hemorragia Adenomegalias Dolor Articular Visceromegalia Dolor Abdominal

VIAJES: _____

OTROS: _____

CONTACTO CON ANIMALES _____

TRATAMIENTO RECIBIDO _____

OTROS: _____

DATOS SOBRE LA MUESTRA/CEPA:

La muestra/cepa corresponde a:

INVESTIGACION DE BROTE CONTROL DE CALIDAD PROYECTO DE INVESTIGACION

(especificar proyecto)

VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA PARTICULAR **MUESTRA QUE SE ENVIA****EXAMEN SOLICITADO****CEPA QUE SE ENVIA**

- 1. Suero
- 2. Sangre
- 3. Heces
- 4. LCR
- 5. Cerebro
- 6. Hisopado
- 7. Biopsia
- 8. Esputo
- 9. Otra: _____

AUTORIZADO POR: _____

(No llenar en caso de muestras particulares)

FIRMA

SELLO Y FIRMA DEL SOLICITANTE

XII Referencias Bibliográficas

- ¹ Herrer, A. Liceras, J. Meneses, O. Leptospirosis en el Perú. I. Identificación de las cepas de leptospiras presentes en el perro y el gato e incidencia de la infección. Revista de Medicina Experimental 12: 65-86 1958
- ² Herrer, A. Liceras, J: Leptospirosis en el Perú. II. Incidencia de la infección en las ratas (*Rattus norvergicus*) de la ciudad de Lima e identificación de la cepa infectante. Revista de Medicina Experimental 13: 84-107-1960
- ³ Herrer, A. Liceras, J: Leptospirosis en el Perú. III. Encuesta serológica en el Mercado Central de Lima Revista de Medicina Experimental 13: 109-113-1959-60
- ⁴ Liceras, J.Valdivia, S. Higuchi, E. Leptospirosis en el Perú. Zoonosis Bacterianas. Anales del Seminario Nacional de Zoonosis y Enfermedades de Transmisión Alimentaria. Ministerio de Salud/OPS/CONCYTEC Lima pp 7-19. 1989
- ⁵ Herrer, A. Battistini, G. Liceras, J: Presencia de la leptospira *Bataviae* en el Perú. Revista de Medicina Experimental 11: 29-33-1957
- ⁶ Liceras, J. Leptospirosis humana en las provincias de Lima y Callao 1965-1972 Separata de la Revista Médica peruana 34 (34)
- ⁷ Tsuneshige, C.; Arbulú, M.: Liceras de Hidalgo, J. Epidemiología de la leptospirosis canina en la provincia del Callao- 1971. Revista del Instituto de Zoonosis e investigación pecuaria II (1 y 2) 1973
- ⁸ Liceras, J. Hidalgo, R.; Flores, M. Leptospirosis en Tingo María, departamento de Huánuco, Perú. I Estudio en el hombre y animales domésticos. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 90 (5) 430-440, 1981
- ⁹ Liceras, J. Leptospirosis en Tingo María, departamento de Huánuco, Perú. II estudio en animales silvestres. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 91 (1), 47-55, 1981
- Paxton H., Integrate Diagnostics, INC. Baltimore, MD. Unpublisher data; 1998.
- Oficina General de Epidemiología. Alerta OGE #1 y # 4 de 1998.
- Oficina General de Epidemiología. Reporte Epidemiológico semanal. Semana epidemiológica 23 1998.
- ¹³ Pachas, P. Marquiño, W. Ilquimiche, L. Y cols. Brote de Leptospirosis con Síndrome Respiratorio Agudo en una comunidad nativa Machiguenga - Cusco VI. Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Publicado en el Libro de Resúmenes de Trabajos Libres. Lima 1999
- ¹⁴ Oficina General de Epidemiología. Reporte Epidemiológico semanal. Semana epidemiológica 52 1998.
- ¹⁵ Martone, W.J; Kaufmann, A. Leptospirosis in Humans in the United States, 1974-1978 From the Center for Disease Control. News. The Journal of Infectious Diseases 140 (6) 1020-1022. 1979
- ¹⁶ Fundação Nacional da Saúde. Manual de Leptospirose. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiología (CENEPI) Centro de Coordenação de Zoonoses e animais peçonhentos. Brasilia 1997
- ¹⁷ Jawetz, E; Melnick, J.; Adelner, E. Espiroquetas y otros microorganismos espirilares In Manual de Microbiología Médica. Novena Edición 244-251, 1983
- ¹⁸ Correa, M.; Veronesi, R; De Brito, T. y cols Leptospirosis IN Veronessi Doenças y parasitárias. Editora Guanabara Sétima edición 1987 pp 573-592

- ¹⁹ Barbosa, W Leptospirose- Epidemiología e Fisiopatología. Revista de Patología Tropical. Brasil 1(1) 5-27,1972
- ²⁰ Brito, Thales de. On the patogénesis of the hepatic and renal lesions in Leptospirosis. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. 10(4) 238-241, 1968
- ²¹ Younes-Ibrahim, M.; Da Rosa Santos, O, Fisiopatología da leptospirose-Hipótese para a insuficiencia renal aguda peculiar. Anais da Academia Nacional de Medicina. 155(1) 26-35, 1995
- ²² Edwards, Ch.; Nicholson, G. y cols Trombocytopenia in leptospirosis: The absence of evidence for disseminated intravascular coagulation. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 35(2) 352-354,1986
- ²³ Edwards, CH; Nicholson, G.; Everard, C. Trombocitopenia in leptospirosis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 31 (4) 827-829, 1982.
- ²⁴ Friedland, J.; and Warrel, D. The Jarish-Herxheimer reaction in leptospirosis: possible pathogenesis and review. Review of infectious diseases 13: 207-210,1991
- ²⁵ Sanford, J.P Leptospirosis IN: Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Wilson, Martin Fauci, Eleventh Edition. McGraw-Hill Book Company. 652-655. 1987
- ²⁶ Farrar Edmund, W. Especies de Leptospira (Leptospirosis) IN: Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica, Mandell, G.; Gordon, R; Bennett, J, Cuarta Edición pag 2396-2400 1995
- ²⁷ Berman, S.; Tsai Chechung, DVM y cols. Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam. Annals of Internal Medicine. 79:167-173, 1973
- ²⁸ Macêdo, V. Figueredo, J; Carvalho, E.: Barbosa, Coagulação Intravascular Disseminada na Leptospirose Revista de Patología Tropical 3 (2) 363-366, 1973
- ²⁹ Gonçalves, AJR; Lazera, MS; Pinto, AMM; Melo, JCP y cols. Leptospiroses. Revisão de 90 pacientes internados no Hospital estadual São Sebastião (Rio de Janeiro) No período de Janeiro/76 a Dezembro/77 A Folha Médica 82 (2) 93-102, 1981
- ³⁰ Shaked, Y.; Shpilberg, O.; Samra, D. Leptospirosis in pregnancy and its effect on the fetus: Case report and review. Clinical Infectious Diseases, 17: 241-3, 1993
- ³¹ Watt G.; Padre LP; Tuarzon ML y cols Placebo- controled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet 1:433-5, 1988
- ³² Edwards, Ch. Nicholson, G. y cols Penicillin therapy in icteric leptospirosis American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 39 (4) 388-390, 1988
- ³³ May, HE. Hightower JA: Rivera RD: Byrne, RJ. Smadel, JE. Woodward, TE. Evaluation of antibiotic therapy in human leptospirosis. Annals of Internal Medicine. 35: 981-998, 1951
- ³⁴ Brasil Fundação Nacional de Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Brasilia 1º Edição 1999. pp 127-128
- ³⁵ Liceras, J. Leptospirosis hardjo y pomona Aisladas de vacunos del Perú. Revista Inst. Zoonosis e Invest. Pecuaria Vol II Nos 1 y 2, 46-52,1973
- ³⁶ Liceras, J.; Galton, M. y Hidalgo, R. Nuevo Serotipo de leptospira del serogrupo australis, aislado de un vacuno del Perú . Revista Inst. Zoonosis e Invest. Pecuaria. Vol II Nos. 1 y 2, 41-55 ,1973
- ³⁷ Manual de Procedimientos de Laboratorio para el diagnóstico de leptospirosis. Instituto Nacional de Salud (en prensa)

- ³⁸ Petchclai, B.; Supaporn, H.; Potha, U. Gold immunoblot análisis of IgM-specific antibody in the diagnosis of human leptospirosis. Am. J.Trop. Med.Hyg. 45 (6) 672-675, 1991.
- ³⁹ Papas, M.; Ripley Ballou, W. Y cols. Rapid serodiagnosis of leptospirosis using the IgM specific sot elisa: Comparison with the microscopic agglutination test. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 34 (2) 346-354. 1985
- ⁴⁰ Céspedes, M. Glenny, M.; Lourdes, B.; Benjamin, C. Elisa IgM para el diagnóstico de leptospirosis en fase aguda. Centro Nacional de Laboratorios en Salud Pública-INS (datos no publicados)
- ⁴¹ Santos Cruz, ML. Andrade, J. Pereira, MM. Leptospirose em criancas no Rio de Janeiro. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 27, 5-9, 1994.
- ⁴² Farr, R.W.; Leptospirosis. State of the Art. Clinical Article. Clinical Infectious Diseases 21, -8, 1995
- ⁴³ Coutinho de Lima, S.: Sakata, E.; Rocha Santo, C. Y cols Surto de leptospirose humana por atividade recreacional no município de São Jose dos Campos, São Paulo, Estudo soroepidemiológico. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 32(6) 474-479, 1990
- ⁴⁴ Onyemelukwe, NF A serological survey for leptospirosis in the Enugu area of eastern Nigeria among people at occupational risk. Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 98 301-304, 1973.
- ⁴⁵ Waitkins, SA Update on Leptospirosis. British Medical Journal 290, 149-150, 1985.
- ⁴⁶ Ministerio de Salud. Manual de Peste. Programa Nacional de Zoonosis. Perú 1995
- ⁴⁷ Shenberg,E. Gerichter,Ch. Lindenbaum,] Leptospirosis in Man. Israel. 1970-1979. American Journal of Epidemiology. 115, (3) 352-358,1982
- ⁴⁸ Acha, P.; Szyfres, B. Leptospirosis. IN Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. Organización Panamericana de la Salud. Segunda Edición pp. 112-120. 1986
- ⁴⁹ Ministerio de Salud. Manual de Vigilancia y Control de Leptospirosis. Programa Nacional de Zoonosis Perú 1998
- ⁵⁰ Organización Panamericana de la Salud. Manual para el control de las Enfermedades Transmisibles. Decimosexta edición. Publicación científica 564. 294-296. 1997
- ⁵¹ Viana Martins, FS; Castineira, TM. Leptospirose. IN: Schechter, M. Vantil Marangoni, D: Doenças infecciosas: Conducta diagnóstica e terapé utica. Editora Guanabara 94-104. 1998

Agradecimientos:

Srta. ROSA PRADA A. Oficina General de Epidemiología.
Srta. NANCY VERA B. Oficina General de Epidemiología.

Por el apoyo técnico en la confección de las fichas
clínico- epidemiológicas y los gráficos.