

# Transición de la leptospirosis aguda a crónica.

## Seguimiento de siete casos

**Palabras clave:** Leptospirosis crónica, leptospirina, campo oscuro, microaglutinación en placa, MAT, leptospira.

**Key words:** Chronic Leptospirosis, leptospirina, dark field, plate microagglutination, MAT, leptospira.

Recibido: 10/08/2009

Aceptado: 14/08/2009

Óscar Velasco-Castrejón,\* Beatriz Rivas-Sánchez,\* Héctor Rivera-Reyes\*\*

\* Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

\*\* Departamento de Terapia Intensiva, Hospital General de México.

### Correspondencia:

Dr. Óscar Velasco Castrejón

Hospital General de México

Dr. Balmis 148, Col. Doctores, 06726 México, D.F.

Tel: (55) 5623-2678, (55) 5623-2677

E-mail: oscarvel@medicina-tropical.com

## Resumen

A la inversa de lo que se cree universalmente, es común que los pacientes «curados» de leptospirosis aguda tiempo después sufran una o más recaídas, evolucionando a la fase crónica, en la cual se pueden presentar cuadros clínicos diferentes a los sufridos en la fase aguda. **Pacientes y métodos:** Se estudiaron cinco mujeres y dos hombres, de 21 a 57 años. Durante la fase aguda, a cada paciente se le realizó búsqueda de anticuerpos mediante microaglutinación y detección de leptospires por microscopía de campo oscuro y se les administró antibioticoterapia específica hasta su recuperación. Al recaer, se les realizó nuevo diagnóstico para leptospirosis. **Resultados:** La fase aguda de los siete pacientes fue confirmada con los métodos antes mencionados y fueron tratados con los antibióticos de elección hasta su curación. Posteriormente recayeron, evolucionando a la fase crónica, pero a pesar de nuevos tratamientos con diversos antibióticos, la enfermedad persistió, por lo cual se les aplicó asociada a éstos, una leptospirina T a base de tres serovarietades de *Leptospira interrogans* muertas por calor asociada a dos inmunoadyuvantes. Uno de los pacientes murió antes de que ésta pudiese aplicarse, y los otros evolucionaron a la mejoría aunque hasta la fecha sólo dos de ellos se pueden considerar

183

## Abstract

Contrary to universal popular belief, It is common that the «cured» patients of leptospirosis after they suffer one or more relapses, progressing to chronic phase, in which clinical pictures may occurred other than those observed in the acute phase. **Patients and methods:** Five women and two men from 21 to 57 years were studied. During the acute phase, antibody search by microscopic agglutination and detection of leptospires by dark field microscopy were performed in each patient; moreover, specific antibiotic therapy was given until recovery. At relapse, a new diagnosis for leptospirosis was performed in each patient. **Results:** The acute phase of the seven patients was confirmed by the aforementioned methods and they were treated with the antibiotics of choice until cure. Subsequently they relapsed, progressing to chronic phase, but in spite of new treatments using various antibiotics, the disease persisted, so a T leptospirina based on three sero-varieties of heath-died *Leptospira interrogans* associated to two immunoadjuvant were given. One patient died before it could be implemented, and others evolved towards improvement although to date only two of them can be considered cured. **Conclusion:** The finding of leptospires in blood and urine and good

curados. **Conclusión:** El hallazgo de leptospirosis en sangre y orina y la buena respuesta al tratamiento específico durante las recaídas, confirma la existencia de la leptospirosis crónica y la dificultad para curarla.

response to specific treatment for relapse confirm the existence of chronic leptospirosis and difficult to cure.

## Introducción

**L**a leptospirosis humana es una enfermedad de gran polimorfismo clínico, causada por espiroquetas del género *Leptospira*, muy común en los países del Tercer Mundo. A esta enfermedad habitualmente sólo se le reconoce fase aguda bifásica.<sup>1</sup>

En general, se considera que los sobrevivientes de leptospirosis aguda, en forma espontánea o por tratamiento médico, curan y se recuperan *ad integrum*.<sup>1</sup> Sin embargo, aunque esto se piense así, no siempre ocurre de esta manera y, aparentemente, un porcentaje alto evolucionan hacia la cronicidad, a pesar de haber sido adecuadamente tratados. Algunos lo hacen con rapidez (semanas a meses) y otros sufren aparentemente una fase indeterminada, similar a la que ocurre en la enfermedad de Chagas, permaneciendo en ella toda su vida o tardando años en evolucionar hacia la fase crónica.<sup>2</sup>

A pesar de que existen artículos o capítulos de libros en que se hace mención a la leptospirosis evolutiva o persistente,<sup>3-12</sup> esta fase, común en los animales,<sup>13-16</sup> es poco conocida en el hombre. Sin embargo, es frecuente que en la práctica diaria el médico atienda a este tipo de enfermos sin sospechar siquiera la enfermedad que los aqueja, particularmente cuando los títulos de anticuerpos a la microaglutinación en placa (MAT) son más bajos que los requeridos por la norma técnica actual que exige titulaciones  $\geq$  a 1:100 en la mayor parte de los países del mundo.<sup>17</sup> Por esta razón, los pacientes con títulos por debajo de esa cifra se consideran negativos<sup>17,18</sup> e incluso, a pesar de que mueran por leptospirosis, no serán considerados como enfer-

mos de leptospira, a menos que se les realicen biopsias u otros estudios efectuados por expertos, como la impregnación argéntica y búsqueda de leptospirosis o sus productos mediante inmunofluorescencia indirecta para búsqueda de antígeno, histopatología e inmunohistoquímica, como ocurrió en Nicaragua en 1985,<sup>19</sup> o la bacteria pueda ser aislada por cultivo.<sup>6,11,20</sup>

También es relevante hacer notar que es muy común que en la fase crónica se observen recaídas y mejorías frecuentes del cuadro clínico, como se registró en algunos de los casos descritos en este artículo.

## Pacientes y métodos

Aunque con mucha frecuencia no se puede conocer el inicio de la fase crónica porque, por lo general, ésta ocurre después de una fase aguda asintomática u oligosintomática; en ocasiones estas fases se separan nítidamente. En este trabajo se presentan siete casos de este tipo.

**Caso 1.** Hombre de 52 años, médico, dueño de un perro que sufrió cuadro febril agudo, acompañado de mialgias, artralgias, dolor abdominal y distensión abdominal intensos; síndrome disentérico y gran postración. El perro fue diagnosticado inicialmente de salmonelosis, por lo que se le prescribió cloramfenicol. Debido a la gran distensión abdominal que sufría la mascota, durante las noches, el dueño le aplicó supositorios de glicerina para hacerlo defecar y liberar gases, recibiendo sus evacuaciones semisanguinolentas en una gran bolsa de plástico y simultáneamente salpicaduras de este material en cara y manos. Cinco días después, el hombre inició un cuadro febril

agudo con temperaturas de 40 a 42 °C, con cefalea intensa, problemas bronconeumónicos, gran postración, anorexia, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, dolores musculares y osteoarticulares, así como poliuria.

**Caso 2.** Mujer de 22 años de edad, hija del hombre del caso 1. Un mes después de la presentación del cuadro clínico de su padre, inició cuadro subfebril, con molestias faríngeas y gran postración, así como mialgias, artralgias, molestias gastrointestinales, diaforesis nocturna y poliuria.

**Caso 3.** Mujer de 50 años de edad, dermatóloga. Tres días después de regresar de un Congreso Internacional de Dermatología en Cartagena de Indias, Venezuela, inició un cuadro febril agudo acompañado de molestias bronconeumónicas y fiebre, cefalea e intensas mialgias, artralgias, petequias en piel de tronco y extremidades inferiores, así como dolor y gran distensión abdominal, astenia y adinamia intensas, disnea de medianos esfuerzos, diaforesis nocturna y fatiga rápida. Relató haber residido en una casa de amigos que poseían un cachorro canino, con el cual tuvo contacto estrecho, y durante su estancia ocurrió un brote de leptospirosis en la ciudad y el perro enfermó y murió aparentemente de esa enfermedad.

**Caso 4.** Hombre de 57 años, constructor, esposo de la mujer del caso 3, a quien acompañó a Venezuela. También convivió con el cachorro y sufrió un cuadro similar al de ella, excepto por la presentación de cuadro bronconeumónico.

**Caso 5.** Mujer de 42 años de edad, presentó un cuadro bronconeumónico febril de principio brusco, que cursó con diaforesis, postración, mareos y náuseas; como antecedentes de importancia poseyó una perra, con la que convivía estrechamente y la cual sufrió un cuadro febril y abortó 20 días antes de que la mujer iniciara su enfermedad. Fue estudiada en diferentes ocasiones por diversos médicos, quienes diagnosticaron cuadros bronquiales bacterianos y la trataron

con diversos antibióticos. Después de cada tratamiento, la paciente mejoraba por pocos días, para recaer nuevamente una o dos semanas más tarde, con idéntico cuadro bronquial y fiebre cotidiana que oscilaba de 38 a 40 °C, durante cinco meses. Llegó a nuestra consulta, presentando cuadro bronconeumónico, febrícula, astenia y adinamia intensas, cefalea migrañoide, mialgias y artralgias, subictericia conjuntival, dolor abdominal con distensión, ligera hepatomegalia, y algunas petequias en tórax y abdomen.

**Caso 6.** Mujer de 21 años de edad, ama de casa y criadora de perros, icterica con resultados negativos para el panel de hepatitis, fue enviada a nosotros por el Departamento de Infectología de este hospital. La paciente sufría fiebre (39 °C, ictericia ++, coluria, postración, fatiga intensa, molestias abdominales, insuficiencia renal, cefalea, mialgias y artralgias intensas, visión borrosa, diarrea con moco y sangre, y diaforesis.

**Caso 7.** Bióloga de 36 años de edad. Inició su enfermedad dos semanas después de pasar tres días en una vivienda deshabitada, infestada de ratas (*Rattus norvegicus*) y tlacuaches (*Didelphis marsupialis*), en la ciudad de Mérida, Yucatán, en diciembre de 1999. Aproximadamente 10 días más tarde, ya en la Ciudad de México, sufrió febrícula, odinofagia, cefalea, conjuntivitis, dolor de globos oculares y visión borrosa, diagnosticándosele laringofaringitis y conjuntivitis aparentemente infecciosas. Como el dolor de globos oculares y la conjuntivitis se incrementaron mucho, y se asoció disminución importante de la agudeza visual, visitó una clínica especializada en oftalmología, donde le diagnosticaron uveítis bilateral severa inespecífica. Le prescribieron cicloplégicos, antibióticos y corticoides locales e inyectados subconjuntivalmente. Más tarde, se añadieron a las molestias anteriores, trastornos neurológicos: afasia amnésica, depresión y confusión mental, por lo que fue enviada al psiquiatra. Simultáneamente consultó a otro oftalmólogo, quien después de descartar toxoplasmosis,

herpes y *Chlamydia*, casi amaurótica, la envió con nosotros.

Se realizó historia clínica y seguimiento por varios años de cada uno de los siete pacientes (de uno a 10 años).

A todos los casos se les realizaron exámenes de laboratorio de rutina y reacciones febriles y, en su caso, hemo y urocultivo bacterianos, así como los exámenes de laboratorio para la detección de leptospira y/o sus productos: microaglutinación en placa (MAT), búsqueda de leptospirosis en sangre, orina, y tejidos (en su caso) mediante impregnación argéntica, videograbación en campo oscuro (vdgnCO) e inmunofluorescencia indirecta (IFI-ag).

Para la microaglutinación en placa (MAT), la serología se realizó de acuerdo con las normas de la Organización Mundial de la Salud.<sup>21</sup> La búsqueda de leptospira en orina y sangre se efectuó con microscopía de campo oscuro. La videograbación en campo oscuro (vdgnCO) de leptospirosis se realizó utilizando un equipo compuesto por un microscopio Zeiss, una videocámara Sony, una videograbadora y un monitor Sony de alta resolución.<sup>22</sup> Para la impregnación argéntica se utilizó la técnica de Warthin-Starry.<sup>23</sup> Para realizar la inmunofluorescencia indirecta (IFI-ag), se utilizó un anticuerpo antileptospira obtenido de conejos hiperinmunizados, por la inoculación de diversas serovariedades de *Leptospira interrogans*<sup>21</sup> y un conjugado antiimmunoglobulinas totales de conejo, marcado con isotiocianato de fluoresceína (SIGMA) como revelador.<sup>24</sup> Para las pruebas de inmunohistoquímica (IHQ), se utilizó el sistema biotina-streptavidina-peroxidasa, utilizando como sustrato peróxido de hidrógeno (JT Baker) y 3,3,9 dietil-carbamizina (SIGMA) como revelador.<sup>24</sup>

El cultivo de la bacteria se realizó inoculando los medios especiales Fletcher, Kortoff y EMJH, con sangre y orina de los pacientes.<sup>21</sup>

Finalmente, para el tratamiento, además de antibióticos, se usó una leptospirina T a base de tres serovariedades de *Leptospira interrogans*, *L.*

*icterohemorragiae*, *L. canicola*, *L. pomona*, que son las que se creía que más comúnmente infectaban a la población mexicana,<sup>25</sup> muertas por calor, asociadas a dos inmunomoduladores.<sup>26</sup>

## Resultados

Los resultados de los exámenes de laboratorio de rutina excepto los del caso 5 aparecen en el cuadro I. Del caso 5 no pudimos obtener estos datos, ya que al principio de su enfermedad fue observada por otros médicos.

En cuanto a resultados de los exámenes para el diagnóstico de leptospirosis, los de los seis pacientes y el primero de la mujer del caso 5 se observan en el cuadro II. Existen otros datos del caso 5 obtenidos cuando estuvo hospitalizada con probable síndrome de Weil, así como los de la mujer del caso 6 (cuadro III). Los resultados del perfil hepático que se practicaron a los pacientes se encontraron en límites normales, con excepción del caso 6 quien mostró cifras altas de bilirrubinas, creatinofosfoquinasa y glutamiltransferasa (cuadro III).

En todos los pacientes se logró el primoaislamiento de leptospira en medios de cultivo, pero no pudo conseguirse su aislamiento definitivo, ya que la bacteria se perdió en los subsiguientes pasos; sin embargo, durante el primoaislamiento se pudo observar la forma típica de estas bacterias.

En el caso 6 se logró realizar además inmunohistoquímica positiva de leptospira en sangre periférica (figura 1).

**Tratamiento.** A los primeros cuatro pacientes, una vez realizado el diagnóstico, se les trató con doxiciclina: 200 mg cada 24 horas por 30 días, y a dos de ellos (casos 1 y 2) también con penicilina procaína 1'600,000 unidades cada 24 horas por 10 días más, presentando curación aparente. A las mujeres de los casos 6 y 7, después de tratarlas con doxiciclina 200 mg diarios por 21 días, se les aplicó leptospirina. El caso 6 curó clínicamente, pero al caso 7 se le continuó el tratamiento inmunoterapéutico durante cuatro me-

Cuadro I. Resultados de laboratorio en seis pacientes con leptospirosis aguda que evolucionan a la cronicidad.					
Caso	Biometría hemática			General de orina	
	Fase aguda	Fase crónica	Química sanguínea		
1	Leucocitos	15,500	8,000	Urea 40 mg/dL	Abundantes eritrocitos, huellas de albúmina
	VSG	45			
	Otros	Normal			
2	Leucocitos	16,000	7,000	Normal	Abundantes eritrocitos
	VSG	30			
	Otros	Normal			
3	Leucocitos	14,000	8,000	Normal	Presencia de cilindros y leucocitos, huellas de albúmina
	VSG	40			
	Otros	Normal			
4	Leucocitos	12,000	16,500	Normal	Abundantes eritrocitos, presencia de cilindros hialinos y granulosos
	VSG	40			
	Otros	Normal			
6	Leucocitos	4,000	7,500	Urea 50 mg/dL	Presencia de albúmina
	Hemoglobina	8 g/ 100 mL	12 g/100 mL	Bilirrubina total 10 mg	
	Hematocrito	28	35	Bilirrubina directa 4 mg	
	Plaquetas	140,000	200,000	Bilirrubina indirecta 6 mg	
7	VSG	80 mm	40		Abundantes eritrocitos, huellas de albúmina y presencia de células epiteliales
	Leucocitos	14,000	6,000	Normal	
	Otros	35			

VSG = Velocidad de sedimentación globular.

ses hasta que desapareció su uveítis, meses más tarde. La mujer del caso 6 abandonó el tratamiento y recayó.

El caso 5,<sup>‡</sup> a quien se le trató con penicilina procaína 2,400,000 U cada 12 horas por 10 días, seguido de doxiciclina, 200 mg/día por dos semanas, sólo mejoró 30 días para continuar con persistencia de su cuadro clínico, el que se agudizó y agravó seriamente al recibir tratamiento por otros médicos con corticosteroides y cefalosporinas de tercera generación, quienes clínicamente le diagnosticaron lupus eritematoso sistémico.

**Leptospirosis crónica.** Los casos 1 y 2, en quienes había remitido totalmente el cuadro clínico, recayeron cuatro y cinco meses, respectivamente, después de su tratamiento; sufrieron un cuadro clínico caracterizado por febrícula, fiebre en ocasiones, astenia, adinamia, cefalea, mialgias y artralgias, fatiga crónica y somnolencia diurna, por lo que fueron tratados nuevamente con penicilina y doxiciclina; sin embargo, recayeron múltiples veces, por lo que recurrieron en su tratamiento, prácticamente a todos los antibióticos: amikacina, cefalosporinas, azitromicina, etcétera. El caso 1 presentó, en dos ocasiones, en años consecutivos, neumonía grave y tres años después, tratando de curar y dejar de vivir una existencia muy precaria, sufrió dos choques anafilácticos graves al medicarse en forma muy prolongada e irregular con penicilina y posteriormente al aplicar xilocaína a uno de sus pacientes, por lo que

<sup>‡</sup> En ese tiempo creímos, por la lectura de libros y artículos, que ésta era una dosis suficiente. En la actualidad, en este tipo de pacientes administramos habitualmente 10,000,000 de U de bencilpenicilina cada 8 h.

**Cuadro II.** Resultados de las pruebas diagnósticas practicadas a los pacientes del estudio.

Caso	MAT Inicio de la enfermedad	MAT 20 días después	Observación de orina en microscopía de campo oscuro	Reacciones febres	Observación de sangre en microscopía de campo oscuro
1	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:80 <i>L. canicola</i> 1:160	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:80, <i>L. canicola</i> 1:640	Positivo	Límites normales, hemocultivo vs <i>Brucella</i> y <i>Salmonella</i> negativos	Aparentemente positivo
2	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:80 <i>L. canicola</i> 1:160	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:80, <i>L. canicola</i> 1:320	Negativo	Igual	Negativo
3	<i>L. canicola</i> 1:80	<i>L. canicola</i> 1:320	NR	Igual	Negativo
4	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:160 <i>L. canicola</i> 1:80	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:320, <i>L. canicola</i> 1:320	Positivo	Igual	Negativo
5*		<i>L. icterohemorragiae</i> 1:80, <i>L. canicola</i> 1:40	Positivo	Igual	Positivo (moribunda)
6	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:5120	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:640	Positivo	Igual	VdgCO ++
7	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:160	<i>L. icterohemorragiae</i> 1:640	Positivo	Igual	VdgCO ++

\* En el caso 5, los resultados de la MAT (microaglutinación en placa) son los del primer día en que fue atendida por nosotros. Se le encontró leptospirosis en sangre periférica cuando estaba moribunda; y en riñón, hígado y pulmón mediante impregnación argéntica en la autopsia. VdgCO = Videograbación en campo oscuro.

para sobrevivir desarrolló la leptospirina T ya descrita, la que aparentemente le ha evitado en los últimos seis años recaídas severas.

188

Por su parte, los casos 3 y 4 recayeron seis meses después del tratamiento, sufriendo un cuadro clínico similar al de los pacientes anteriores, aunque sin presentar neumonía, por lo que volvieron a ser tratados de esa y otras recaídas posteriores con antibióticos, particularmente doxiciclina, penicilina, amikacina y ciprofloxacina; pero por ser refractarios a múltiples antibióticos, se les aplicó la leptospirina, con lo cual la mujer del caso 3 no ha vuelto a presentar molestias, no así su esposo (caso 4) que ha seguido recayendo.

El caso 6 recayó tres meses después de haber sido dada de alta, volviendo a sufrir un cuadro clínico febril que cursó con ictericia y sangrado de piel y mucosas, por lo que se le administró la leptospirina T asociada a antibióticos, con la cual mejoró y no regresó a nosotros en mucho tiempo. Un año después nos enteramos que murió con un cuadro típico de enfermedad de Weil en otro servicio, donde desafortunadamente para nuestro estudio, no le realizaron necropsia.

Por su parte, el caso 7, más que una recaída, sufrió un cuadro de leptospirosis persistente, que le causó particularmente uveítis, por lo que fue de nuevo tratada con doxiciclina y leptospirina, con lo cual se encuentra prácticamente asintomática hasta agosto de 2005.

Finalmente, el caso 5 a quien agravó el tratamiento para lupus eritematoso sistémico, fue hospitalizada y estudiada nuevamente por nosotros, diagnosticándosele síndrome de Weil, con base en que sufría un cuadro febril icterohemorrágico, acompañado de insuficiencia hepatorrenal, por lo que se le suspendieron los corticoesteroides y se le administraron 20'000,000 de unidades de penicilina cristalina y un gramo de amikacina cada 24 horas. Murió cinco días más tarde. Durante el estudio *post mortem*, la impregnación argéntica y la IFI-ag evidenciaron leptospirosis en tejidos hepáticos, esplénico, ganglio linfático, pulmonar y renal (*figuras 2 a 4*).

## Discusión

Se presenta el seguimiento de siete casos de leptospirosis aguda, los cuales, a pesar de recibir un

Cuadro III. Resultados de laboratorio en pacientes que sufrieron síndrome de Weil.						
Caso	Biometría hemática		Química sanguínea		Perfil hepático	
5*	Leucocitos	2,880	Urea	82.7 mg/dL	GOT	50 U/l
	Hemoglobina	8.6 g/dL	Bilirrubina total	20.77 mg	GPT	62 U/l
	Hematocrito	25	Bilirrubina directa	15.50 mg	CPK	120 U/l
	Plaquetas	5,000	Bilirrubina indirecta	5.27 mg	g-glutamiltransferasa	50 U/l
	VSG	80 mm				
6	Leucocitos	4,000	Urea	50 mg/dL	GOT	17 U/l
	Hemoglobina	8 g/100 mL	Bilirrubina total	10 mg	GPT	20 U/l
	Hematocrito	28	Bilirrubina directa	4 mg	CPK	129 U/l
	Plaquetas	140,000	Bilirrubina indirecta	6 mg	g-glutamiltransferasa	40 U/l
	VSG	80 mm				

\* Exámenes realizados durante su hospitalización. GOT = Aspartato aminotransferasa (transaminasa glutamicooxalacética).

GPT = Alanina aminotransferasa (transaminasa glutamicopirúvica). CPK = Creatin-fosfoquinasa.

VSG = Velocidad de sedimentación globular.

tratamiento adecuado, evolucionaron hacia la cronicidad, recayendo tiempo después con cuadros clínicos muy parecidos a los de su fase aguda. Cinco pacientes tuvieron la forma clínica anictérica y los otros dos casos sufrieron síndrome de Weil (casos 5 y 6) que les condujo a la muerte.

Los cinco casos anictéricos al ser vueltos a tratar durante la fase crónica, con los antibióticos de elección: doxiciclina y penicilina u otros como cefalosporinas de tercera generación, amikacina, etcétera, presentaron mejorías importantes para volver a recaer en varias ocasiones, semanas o meses más tarde. Durante el seguimiento que se

les hizo siempre se observó leptospirosis en sangre y orina, y en cuatro de ellos se obtuvieron primocultivos positivos uno o dos meses después de la siembra de los productos, pero la bacteria no se logró adaptar al medio y terminó perdiéndose. Esto es común tratándose de cultivo de leptospirosis; en nuestro laboratorio, a pesar de obtener primocultivos positivos en 82% de los casos, terminamos perdiendo casi todos (hasta ahora hemos logrado aislar 18 cepas de *L. i. Pomona*); tal vez porque, al provenir de pacientes crónicos, las leptospirosis causales posiblemente posean un metabolismo «algo diferente» que impida su

189

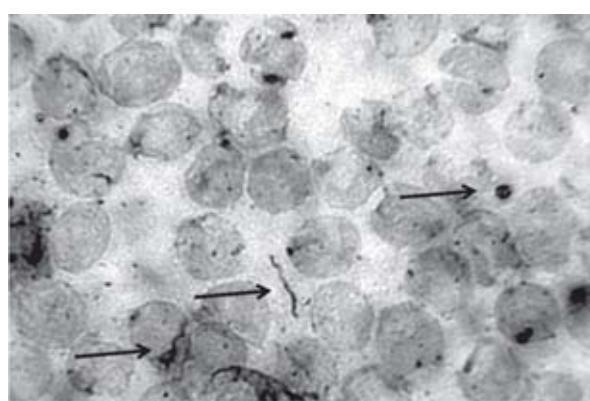


Figura 1. Leptospira y su antígeno en sangre periférica del caso 6, detectada mediante inmunohistoquímica.



Figura 2. Leptospirosis en pulmón (tinción de Warthin-Starry).



Figura 3. Leptospirosis en riñón (tinción de Warthin-Starry).

buen desarrollo en el medio de cultivo o porque nuestra metodología de cultivo deba ser mejorada o, finalmente, porque tenemos tantos primocultivos en evolución (más de 1,000) que nos impiden prestarles mejor atención.

Respecto a la prueba serológica (MAT), durante la fase aguda, se observó un incremento del título inicial de dos a cuatro veces, 20 días después de la primera toma, en cinco de los pacientes, lo que tiene valor diagnóstico importante según los parámetros de la OMS<sup>21</sup> (*cuadro II*). Sin embargo, cuando la leptospirosis evolucionó hacia la cronicidad, los títulos de la MAT se redujeron a límites no diagnósticos (1:20 a 1:80), notándose que, a medida que esto ocurría, el cuadro clínico agravaba. Esto se debe tomar en cuenta cuando se trata de realizar el diagnóstico por métodos tradicionales en la fase crónica o en sus agudizaciones, ya que en estos casos los títulos no se elevan, e inclusive en las dos ocasiones en las que el caso 1 presentó neumonía, la serología se tornó negativa y volvió a ser positiva al mejorar estos cuadros. Lo mismo ocurrió con el caso 5 dos días antes de su fallecimiento.

Respecto a la videogramación en campo oscuro (vdgCO), las leptospirosis se encontraron casi siempre en mayor cantidad cuando más grave era el cuadro clínico. En estos casos (y en otros de mo-

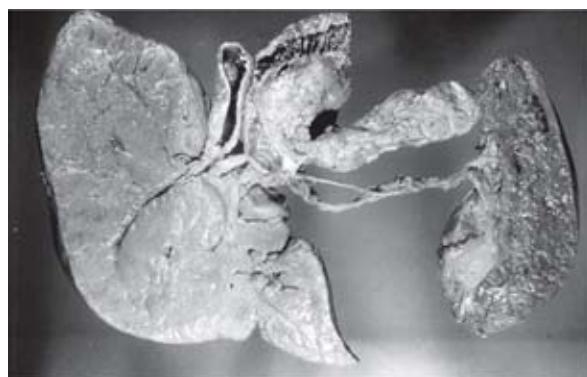


Figura 4. Órganos obtenidos del caso 5. Nótese la gran ictericia de hígado y presencia de focos hemorrágicos. El bazo está aumentado de tamaño y de aspecto congestivo.

ribundos por leptospirosis, estudiados posteriormente), fue común observar la formación de rosetas (eritrocitos rodeando una célula mononuclear o cúmulos de eritrocitos enlazados entre sí por leptospirosis a manera de puente) como ha sido descrito por Subich y colaboradores en leptospirosis graves que cursan con fosfatasa alcalina y ácida elevadas, así como con baja respuesta celular.<sup>27</sup>

En el caso 5 no se observaron las oscilaciones en el título de anticuerpos antileptospira, ya que fue estudiada por nosotros en la fase crónica, en la que los títulos del MAT siempre estuvieron bajos. Debido a su evolución tórpida, se le realizó búsqueda de anticuerpos antinúcleo y látex para artritis reumatoide, con resultados negativos y siempre se le observaron abundantes leptospirosis en sangre y orina con vdgCO y, posteriormente, en los tejidos hepático, pulmonar y renal mediante impregnación argéntica, en estudios *post mortem*.

Es importante hacer énfasis que cuando los pacientes agravaron, los títulos de anticuerpos tendían a descender más; así, en el último estudio serológico realizado mediante MAT a la mujer del caso 5 el día de su muerte, al igual que había ocurrido con el caso 1 durante los cuadros neumónicos graves, los títulos de anticuerpos antileptospira prácticamente desaparecieron. Esto apoya una hipótesis nuestra sobre la tendencia del huésped

enfermo a desarrollar tolerancia inmunológica contra leptospira cuando se torna crónica, tal como parece ocurrir también en animales<sup>20</sup> y como ha sido demostrada en borreliosis.<sup>28</sup>

Estos resultados deben poner sobre el tapete de discusión la posibilidad de aceptar un título de anticuerpos  $\leq 1:80$  como diagnóstico de leptospirosis crónica mediante la MAT, ya que con frecuencia se han visto títulos serológicos muy bajos o negativos en cuadros mortales de leptospirosis en humanos y animales, como ocurrió en el brote de Nicaragua en 1995, en donde varios pacientes muertos por leptospirosis habían sido negativos a la MAT días antes.<sup>19</sup> También se han observado títulos serológicos de IgG menores a 1:80 e inclusive  $\leq 1:40$  en pacientes con cuadros de leptospirosis estudiados mediante DOT ELISA en un trabajo realizado en Brasil.<sup>29</sup> A su vez, en una investigación realizada en la India, Chandrasekaran encontró escasa seroprevalencia en pacientes leptospirosos que eran muy positivos a la observación microscópica de campo oscuro.<sup>30-32</sup> Finalmente Velasco y colaboradores encontraron una seroprevalencia por MAT de 20% en 100 pacientes, de los cuales 82% fueron positivos en videogramación en campo oscuro (vdgCO), 76% mediante inmunohistoquímica y 80% con impregnación argéntica. Lo anterior trae a colación el título de 1:24 a la MAT que Blackmore y Scholum, en Nueva Zelanda, consideraron diagnóstico desde el punto de vista epidemiológico.<sup>33</sup>

## Referencias

1. Farr RW. Leptospirosis. Clin Infect Dis 1996; 21: 1-8.
2. Pinto DJC, Rodriguez-Coura J. Clínica e terapéutica da doença de Chagas. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1997.
3. Centro Panamericano de Zoonosis. Procedimientos para estudio de prevalencia de enfermedades crónicas en el ganado. OPS-OMS. Nota técnica No. 18. 1993.
4. Tripathy DN, Hanson LE. Some observations on chronic leptospiral carrier state in gerbils experimentally infected with Leptospira grippotyphosa. J Wildl Dis 1976; 12: 55-58.
5. Anaina IV, Samsonova AP. The possible mechanism of the host persistence of *Leptospira interrogans*. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 1997; 6: 22-25
6. Myers D. Leptospirosis: Manual de métodos para el diagnóstico de laboratorio. Buenos Aires: Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO), OPS; 1985.
7. Murgatroyd F. Chronic meningitis in Weil's disease. Brit Med J 1937; 711
8. Nicolescu M, Andrescu N. May human leptospirosis develop as a chronic infection? Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Htg 1984; 257: 531-534
9. WDIC (Weil's Disease Information Center). Persistent Human Leptospirosis (update May 1999). <http://www.dfm.livjm.ac.uk/wdic/persist.html>
10. Velasco-Castrejón O. Seguimiento de casos de leptospirosis. En: Importancia de la leptospirosis como una zoonosis emergente en México. México: Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, SSA; 1998.
11. Orrego UA, Giraldo DeLG, Ríos AB, Prada VP. Leptospirosis en personas de riesgo de quince explotaciones porcinas y de la central de sacrificio de Manizales, Colombia. Arch Med Vet 2003; 35 (2): 205-213.
12. Velasco-Castrejón O, Rivas-Sánchez B, Espinoza J, Martínez HE. Diagnóstico de leptospirosis crónica, comparación entre la aglutinación microscópica y 3 técnicas diagnósticas confirmatorias. Rev Cubana Med Trop 2007; 59 (1).
13. Ellis WA. The diagnosis of leptospirosis in farm animals. In: Ellis WA (ed). The present state of leptospirosis diagnosis and control. Dordrecht, The Netherlands: Martinus Nijhoff; 1986. p. 13-31.
14. Ellis WA. Manual of standards for diagnostic test and vaccines. Paris: Office International des Epizooties (OIE); 2000.
15. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 2001; 14 (2): 296-326.
16. Faine S. Clinical leptospirosis in humans. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 1994.
17. Velasco-Castrejón O, Rivas SB, Rivera RHH. Leptospirosis humana crónica. En: Narro-Robles SO, López BJ (eds). Diagnóstico y Tratamiento en la Práctica Médica. 2a ed. México: Manual Moderno; 2007.
18. Chandrasekaran S, Gomathi S. A standard screening test for the early and rapid diagnosis of leptospirosis. Indian J Medical Microbiol 2004; 22 (1): 23-27.
19. Trevejo RT et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua 1995. J Inf Dis 1998; 178: 1457-1463.
20. Anderson FJ et al. Isolation of *Leptospira interrogans* serovar grippotyphosa from the skin of a dog. JAVMA 1993; 203: 1550-1551.
21. WHO/ILS. Human Leptospirosis. Guidance for diagnosis surveillance and control. WHO-ILS; 2002.
22. Velasco-Castrejón O, Rivas-Sánchez B, Becker I, Velasco CA. VECOVISION, un nuevo método imagenológico para el diagnóstico definitivo de leptospirosis. Rev Cub Med Trop 2002; 54: 67.
23. Bartholomew JW. Stains for microorganisms in smears. In: Clark G (ed). Staining Procedures. 4th. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1981; 409-410.
24. Javois Lorette C. Immunocytochemical methods and protocols 115. 2nd ed. New Jersey: Human Press. 1999
25. Caballero-Servin A, Romero GJ. Manual de Procedimientos de Laboratorio del INDRE. Leptospirosis. México: Escobar GA, INDRE, SSA. 1997.
26. Velasco-Castrejón O, Rivas-Sánchez B. Tratamiento inmunoterapéutico en 50 pacientes con leptospirosis crónica. Reunión Científica Leptospirosis, La Habana, Cuba. 2001.

27. Subich-MG, Audeeva MG, Moisova-DE. Vzaimosvaz' tsitokhimicheskoi aktivnosti lejikotsitov s fenomenom autorozetkoobrazovaniia i ego klinicheskoe znachenie u bol'nykh leptospirom. *Klin-Lab-Diagn* 1999; 13-14.
28. Dietrich I, Rauter C, Kirschning CJ, Hartung T. Borrelia burgdorferi induced tolerance as a model of persistence via immunosuppression. *Infect Immun* 71 (7): 3979-3987.
29. Da Silva MV, Mutuko NP, Diaz CE, Batista L, Vaz AJ, Calo RE, Brandao AP. Immunodiagnosis of human leptospirosis by dot-ELISA for the detection of IgM, IgG and IgA antibodies. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 650-655.
30. Chandrasekaran S, Krishnaveni S, Chandrasekaran N. Darfield microscopic (DFM) and serologic evidences for leptospiral infection in panuveitis cases. In *J Medical Sci* 1998; 52: 294-298.
31. Velasco-Castrejón O, Rivas-Sánchez B, Espinoza J, Martinez HE. Diagnóstico de leptospirosis crónica, comparación entre la aglutinación microscópica y 3 técnicas diagnósticas confirmatorias. *Rev Cubana Med Trop (on line)* 2007; 59 (1). [http://bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol59\\_1\\_07/mtr01107.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol59_1_07/mtr01107.htm)
32. Centro Panamericano de Zoonosis. Procedimientos para estudio de prevalencia de enfermedades crónicas en el ganado. OPS-OMS. Nota técnica No. 18. 1993.
33. Blackmore DK, Schollum LM. The magnitude and duration of titers of leptospiral agglutination in human sera. *NZ Med J* 1984; 97: 83-86.