

Revista de la Asociación Mexicana de  
**Medicina Crítica y Terapia Intensiva**

Volumen 17  
Volume

Número 5  
Number

Septiembre-Octubre 2003  
September-October

*Artículo:*

Leptospirosis y disfunción orgánica  
múltiple. Caso clínico y revisión de la  
literatura

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

## Leptospirosis y disfunción orgánica múltiple. Caso clínico y revisión de la literatura

Dr. Darío Lemarroy Valenzuela,\* Dr. Mauro Carrillo Vela†

### RESUMEN

**Objetivo:** Reportar un caso de leptospirosis y disfunción orgánica múltiple.

**Diseño:** Reporte de caso.

**Lugar:** UCI de un hospital regional de Villahermosa, Tabasco, México.

**Paciente:** Un hombre de 75 años de edad con leptospirosis.

**Intervenciones:** Ventilación mecánica asistida, inserción de catéter arterial pulmonar, traqueostomía, nutrición parenteral, vacunación, antibióticos.

**Mediciones y resultados principales:** El paciente desarrolló síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, cuadriparexia flácida, ictericia, hemorragia del tubo digestivo alto y desnutrición. El examen de campo oscuro y la prueba de ELISA fueron positivos a leptospirosis.

**Conclusión:** La leptospirosis severa puede complicarse con disfunción orgánica múltiple.

**Palabras clave:** Leptospirosis severa, disfunción orgánica múltiple, diagnóstico, tratamiento.

La leptospirosis es la zoonosis de mayor distribución mundial. Es una enfermedad infecciosa que es más frecuente en las zonas tropicales. La epidemiología de la leptospirosis se ha modificado de acuerdo a los cambios en la distribución de los animales, al clima, y a la conducta humana.<sup>1-6</sup>

Constituye una patología que se comporta como sepsis severa y puede causar disfunción orgánica múltiple (DOM). En ocasiones es de manejo difícil, aunque se diagnostique y se trate oportunamente porque la respuesta provocada (reacción de Jarisch-Herxheimer, RJH) es muy severa.<sup>5-8</sup>

### SUMMARY

**Objective:** To report a case of leptospirosis and multiple organ dysfunction.

**Design:** Case report.

**Setting:** ICU of a regional hospital, Villahermosa, Tabasco, Mexico.

**Patient:** A 75-yrs-old man with leptospirosis.

**Interventions:** Assisted mechanical ventilation, pulmonary arterial catheter insertion, tracheostomy, parenteral nutritional support, vaccine, antibiotics.

**Measurements and main results:** Patient develops Acute Respiratory Distress Syndrome, flaccid quadripareisis, jaundice, gastrointestinal bleeding and desnutrition. Dark field examination and ELISA test were positive to leptospirosis.

**Conclusion:** Severe leptospirosis may be associated with multiple organ dysfunction.

**Key words:** Severe leptospirosis, multiple organ dysfunction, diagnosis.

**Antecedentes.** La leptospirosis es producida por las especies de leptospira. Las manifestaciones tienen un rango demasiado amplio que va desde la infección subclínica hasta la sepsis severa que se acompaña de disfunción orgánica múltiple con elevada mortalidad.<sup>7-14</sup>

Desde hace más de 100 años fue reportada por Adolf Weil en Heidelberg, un caso de leptospirosis acompañada de insuficiencia renal, similar a la enfermedad ocupacional descrita ancestralmente en los obreros de los arrozales en China o en los japoneses llamada fiebre de Akiyami o Autumn.<sup>3,4</sup> En el transcurso de los años se han reconocido descripciones claras de leptospirosis. A principios del siglo XIX algunos años antes de la descripción de Weil, se sospechó que la *Leptospira interrogans Serovar icterohaemorrhagiae* fue introducida a Europa Occidental por la *Rattus norvegicus*.<sup>5,6</sup>

\* Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva, Jefe del Servicio de Urgencias.

† Adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional de Concentración de Petróleos Mexicanos, Villahermosa, Tabasco.

En 1915 se describió en forma independiente la etiología de la leptospirosis en Alemania y en Japón. En este último país Inada e Ido<sup>1</sup> detectaron espiroquetas y anticuerpos específicos contra espiroquetas en la sangre de mineros japoneses con sepsis icterica, y dos grupos de médicos alemanes estudiaron a soldados afectados por "la enfermedad francesa" en las trincheras del noreste de Francia.<sup>3,4</sup> Uhlenhuth-Fromme y Hubener-Reiter detectaron espiroquetas en la sangre de cerdos de Guinea inoculados con la sangre de los soldados infectados.<sup>3-6</sup> Stimson demostró por medio de tinción argéntica la presencia de un grupo de espiroquetas en los túbulos renales de un paciente que falleció de fiebre amarilla, a la que denominó *Spirochaeta interrogans*, por su semejanza con el signo de interrogación.<sup>4</sup>

La importancia como un factor de riesgo ocupacional fue reconocida en forma temprana. El papel de la rata en la transmisión de la infección humana fue reconocida en 1917, mientras que el potencial del perro en la transmisión tomó varios años. En 1995 se asociaron casos de leptospirosis a hemorragia pulmonar.<sup>1,12</sup>

**Agente etiológico.** Se han identificado 300 serovariedades de *Leptospira*<sup>2</sup> de las cuales tres son las más importantes para el ser humano: *L. icterohaemorrhagiae* (reservorio, ratas y ratones), *L. pomona* (reservorio, cerdo) y *L. canicola* (reservorio, perros) las dos últimas cepas pueden causar en el ser humano reacciones subclínicas febres benignas. De igual manera la *L. icterohaemorrhagiae* puede causar cuadro benigno, pero más a menudo en la forma grave conocida como enfermedad de Weil. Otros serogrupos son: *australis*, *hardjo*, *pyrogenes*, *sejroe* y *bataviae*.<sup>2,4</sup>

**Modo de transmisión.** Existen dos mecanismos: directo a través del contacto con la orina y tejidos animales infectados, generalmente origina casos aislados e indirecto por el contacto con el agua estancada o tierra o alimentos contaminados con leptospirosis; generalmente ocasiona picos endémicos. Se considera enfermedad ocupacional de aquellos grupos expuestos como trabajadores de arrozales, cañaverales, alcantarillados, mataderos, médicos veterinarios, etc.<sup>5,6,8</sup>

**Reservorio.** Puede encontrarse en cualquier especie animal. Los más frecuentes son las ratas, perros equinos, bovinos y porcinos. Los seres humanos también pueden actuar como reservorio, aunque no son portadores por mucho tiempo.<sup>11</sup>

**Periodo de incubación.** Por lo general de 10 días con margen de 2 a 26 días.<sup>4</sup>

**Periodo de transmisibilidad.** La leptospirosis se puede excretar por la orina por un mes, pero en humanos y otros animales se ha observado leptospirosis incluso por 11 meses después de la infección aguda.

## PATOGENIA

**Producción de toxinas.** La producción de toxinas por cepas patogénicas de leptospirosis *in vivo* fue inferida por Arma y la actividad de la endotoxina fue estudiada en varios serovares. Las preparaciones de LPS de leptospirosis pueden desarrollar actividad biológica por endotoxinas pero de menor intensidad.<sup>4-6</sup>

El serovar *pomona* se caracteriza por producir enfermedad hemolítica en el ganado mientras que el Serovar *ballum* produce síntomas similares en hamster. Las hemolisinas de los serovares *ballum*, *hardjo*, *pomona* y *tarassovi* son esfingomielinas. Las especies virulentas exhiben quimiotaxis hacia la hemoglobina. El plasma previene la hemólisis.<sup>6-9</sup> Los serovares *pomona* y *copenhageni* elaboran una proteína citotóxica y se ha detectado en el plasma de los animales infectados. En vivo esta toxina se detecta por su efecto histopatológico típico con infiltración de macrófagos y células polimorfonucleares.<sup>6-9</sup>

La leptospirosis se caracteriza por el desarrollo de vasculitis, daño endotelial, e infiltrado inflamatorio compuesta por células monocíticas, células plasmáticas, histiocitos y neutrófilos. En un examen grueso, las hemorragias petequiales son comunes y pueden ser extensivas y los órganos a veces son decolorados por el grado de ictericia.<sup>4</sup>

Los cambios histopatológicos son más marcados en el hígado, riñones, corazón y pulmones, pero otros muchos órganos pueden ser afectados de acuerdo a la infección individual.<sup>7-14</sup> El conjunto de estructura hepática no es significativamente afectado, pero puede haber colestasis intrahepática; la hipertrofia e hiperplasia de las células de Kupffer es evidente y se ha reportado eritrofagocitosis.<sup>9</sup> En los riñones la nefritis intersticial es el mayor hallazgo acompañado por una intensa infiltración de neutrófilos y monocitos; la leptospirosis puede ser vista en los túbulos renales.<sup>3,4,8</sup> Por medio de la microscopía electrónica se observa engrosamiento de la membrana basal y las células tubulares muestran deplección mitocondrial. Los cambios menores glomerulares son el origen de la proteinuria.<sup>3,4,8</sup>

Los hallazgos patológicos del corazón incluyen miocarditis con infiltración predominantemente de

linfocitos y células plasmáticas, hemorragias petequiales (particularmente en el epicardio), infiltración mononuclear en el epicardio, derrame pericárdico y arteritis de las coronarias.<sup>14</sup>

En los pulmonares es frecuente observar congestión pulmonar y hemorragias pulmonares, y ocurre infiltración de los espacios alveolares por monocitos y neutrófilos. También suele encontrarse membrana hialina. La leptospira se ha detectado en las células endoteliales, en el septum intraalveolar y en las células del endotelio capilar.<sup>11-13</sup>

#### CUADRO CLÍNICO

##### *Leptospirosis anictérica*

La gran mayoría de infecciones causadas por leptospirosis son subclínicas o de mediana severidad y los pacientes probablemente no requieren de llamar la atención médica.<sup>3,4</sup> La mayoría de los casos se presenta como fiebre de inicio brusco. Otros síntomas incluyen: calosfríos, cefalea, mialgia, dolor abdominal, derrame conjuntival y menos frecuente rash cutáneo. Si se presenta el rash, a veces transitorio durando menos de 24 horas.<sup>3,4,6</sup> Este síndrome anictérico dura por lo general menos de una semana y su resolución coincide con la aparición de anticuerpos. La fiebre puede ser bifásica<sup>5</sup> y puede recurrir después de la remisión de 3 a 4 días.<sup>5</sup> La cefalea a veces es severa, semejando al dengue (dolor retroocular fotofobia y dolor muscular en la parte baja de la espalda, muslo y pantorrillas).<sup>5</sup>

La meningitis aséptica (MA) se presenta en un 25 por ciento de todos los casos de leptospirosis siendo una significante minoría de todas las causas de meningitis aséptica.<sup>7</sup> La MA se presenta con mayor frecuencia en jóvenes. Alston et al observaron que la incidencia de MA fue de 62% en los pacientes de 14 años, de 31% en los de 15 a 29 años y de 10% en los mayores de 30. La mortalidad por MA es casi nula.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye infecciones virales como: influenza, seroconversión del virus de la inmunodeficiencia humana, y en los trópicos dengue, causas de fiebre de origen desconocido y tifoidea. Hay otras enfermedades que producen cuadros muy semejantes a la leptospirosis, encefalitis, poliomielitis, rickettsiosis, mononucleosis infecciosa, brucellosis, malaria, hepatitis viral, neumonía. La infección por Hantavirus

sólo debe ser considerado como diagnóstico diferencial en los pacientes con afección pulmonar. Las petequias o lesiones purpúricas pueden simular fiebre viral hemorrágica en pacientes procedentes de África.<sup>3-6,8,11,12</sup>

**Leptospirosis icterica.** La leptospirosis icterica es la forma más severa de la enfermedad, en la cual el curso clínico es rápidamente progresivo. Los casos severos en ocasiones se presentan tarde en el curso de la enfermedad y esto contribuye a la alta cifra de mortalidad, el cual oscila entre los rangos de 5 a 15%. De todos los pacientes con leptospirosis 10 a 15% presentan la forma icterica de la enfermedad.<sup>2</sup> Cuando se presenta la ictericia en la leptospirosis ésta no es asociada a necrosis hepatocelular y la función hepática retorna a la normalidad posterior a la recuperación.<sup>9</sup> Los niveles de bilirrubinas pueden ser elevados y varias semanas posterior pueden llegar a la normalización. Hay moderada elevación de los niveles de transaminasas y en menor grado, elevación de la fosfatasa alcalina.<sup>8,9</sup>

La leptospirosis severa se puede complicar con falla multisistémica y una de las complicaciones frecuentes es insuficiencia renal aguda, la cual ocurre en 16 a 40% de los casos. Se debe hacer una distinción entre los pacientes con azoemia prerenal con aquellos que tienen una insuficiencia renal aguda verdadera. Los pacientes con azoemia prerenal se recuperan después de hidratarse, si no mejoran y las pruebas de función renal sugieren que existe un daño parenquimatoso renal, debe efectuarse tratamiento substitutivo de la función renal en forma temprana; en estos enfermos la oliguria es un signo de mal pronóstico.<sup>4-8</sup>

La amilasa sérica en ocasiones se eleva significativamente en asociación a la insuficiencia renal aguda pero los síntomas clínicos de pancreatitis no son comunes.<sup>10</sup> En algunos casos de autopsia se ha detectado pancreatitis necrotizante.<sup>10</sup> La trombocitopenia (menos de 100,000/mm<sup>3</sup>) ocurre en más del 50% de los casos, es a menudo transitoria, y no es secundaria a coagulación intravascular diseminada.<sup>4-8</sup>

La ocurrencia de síntomas pulmonares por leptospirosis fue notada por primera ocasión por Silverstein.<sup>11</sup> Reportes subsecuentes han mostrado que la afección pulmonar puede ser la mayor manifestación de leptospirosis en algunos casos esporádicos o en grupos y la severidad de la afección respiratoria no se relaciona a la presencia de ictericia.<sup>11-13</sup> Los pacientes pueden presentar un espectro de síntomas

como tos, disnea y hemoptisis (la cual puede ser de mediana a severa) y síndrome de dificultad respiratoria aguda adulto.<sup>12,13</sup> En la mayoría de pacientes se detectan hemorragias intraalveolares, aun en ausencia de sintomatología pulmonar. La hemorragia pulmonar puede ser tan severa que puede llegar a causar la muerte.<sup>11-13</sup>

La incidencia de afección respiratoria varía. En series de casos anictéricos de China más de la mitad tuvieron síntomas respiratorios y 67% mostró cambios radiográficos. En una serie similar de Corea, 67% de los pacientes presentaron síntomas respiratorios y 64% alteraciones radiológicas, mientras que en pacientes ictéricos de Brasil sólo 17% tuvieron afección respiratoria y 33% cambios radiográficos.<sup>11-13</sup> Los estertores son más frecuentes en el grupo ictérico que en el no ictérico.<sup>12</sup> La hemoptisis y los infiltrados pulmonares radiológicos estuvieron presentes en 12% de 69 casos no fatales en Seychelles. Se observó que los fumadores de cigarrillo tienen un riesgo más elevado para desarrollar patología pulmonar.<sup>12</sup>

**Afección cardiaca.** Frecuentemente es subestimada. Se han descrito casos de fatales miocarditis desde 1935. La evidencia clínica de afección miocárdica incluye anormalidad de la onda T en 10% de 80 casos de leptospirosis ictérica en Louisiana, mientras que las anormalidades electrocardiográficas fueron detectadas en 40% de los pacientes en China, India, Sri Lanka y en Las Filipinas, incluyendo ambas series de ictéricos y anictéricos.<sup>14</sup> En un estudio de Malasia se encontraron cambios semejantes electrocardiográficos en pacientes con leptospirosis o malaria, lo que significa que los cambios electrocardiográficos no son específicos.<sup>14</sup> La presencia de miocarditis fue fuertemente asociada a la severidad de daño pulmonar en pacientes chinos anictéricos.<sup>14</sup> Las anomalías de la repolarización en el ECG y las arritmias fueron considerados un pobre indicador pronóstico en cuadros de leptospirosis severa en las series brasileñas.<sup>14</sup>

**Uveítis.** La afección intraocular por leptospira fue observada desde los primeros reportes de la enfermedad.<sup>3-6,8</sup> El derrame conjuntival fue visto en la mayoría de pacientes en varias series. El derrame conjuntival en la presencia de esclera ictérica ha sido patognomónico de la enfermedad de Weil.<sup>4,5</sup> La uveítis anterior sea unilateral o bilateral ocurre posterior de la recuperación de la enfermedad aguda en la minoría de los casos. La uveítis se puede presentar semanas o meses u ocasionalmente años después del estado agudo.<sup>4-6</sup> La afección crónica

persiste por 20 años después de ocurrida la enfermedad aguda.<sup>4-6</sup> La incidencia de complicaciones oculares es variable y probablemente refleja la larga escala del tiempo en la cual puede suceder.<sup>4-6</sup> En los Estados Unidos la incidencia fue estimada en 3% mientras que en Rumania fue de 2% entre 1979 y 1985.<sup>8</sup> Los obreros que trabajan en mataderos tienen una incidencia hasta de un 40%.<sup>8</sup> En la mayoría de los casos la uveítis se atribuye a un fenómeno inmunológico, pero la leptospira ha sido aislada de ojos humanos y equinos y recientemente se ha encontrado DNA de leptospira en humor acuoso mediante PCR. La uveítis de aparición tardía puede ser resultado de reacción autoinmune a exposición subsecuente.<sup>8</sup> Una estadística del sur de la India señala que la mayoría de los pacientes fueron hombres con una edad media de 35 años; se encontró afección bilateral en 52% y panuveítis en 96%.<sup>2</sup> Otros hallazgos significantes incluyeron células en la cámara anterior, opacidad del vitreo, y vasculitis sin déficit visual.<sup>2</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de leptospirosis requiere de la combinación de una serie de parámetros entre los cuales se debe incluir: historia clínica, estudios serológicos y bacteriológicos y examen histopatológico.<sup>4-9</sup> A fin de obtener la muestra adecuada para efectuar el diagnóstico de leptospirosis hay que conocer la dinámica de la enfermedad. En una infección por leptospirosis se pueden considerar tres fases, aunque en la mayoría de los casos se encuentran superpuestas y no es posible diferenciarlas.<sup>4-9</sup>

Durante la primera semana de la enfermedad en la enfermedad anictérica se aprecia elevación de la eritrosedimentación y leucocitos de rangos normales a moderadamente elevados. Las pruebas de función hepática muestran ligera elevación de transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina en ausencia de ictericia. El examen general de orina muestra proteinuria, piuria y en ocasiones microhematuria, puede haber cilindros hialinos. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar la presión ligeramente elevada o normal (a la vez que se aprecia disminución de la intensidad de la cefalea, puede presentar proteinorraquia o ser normal, la glucosa de LCR también puede ser normal.<sup>4-9</sup> En pacientes con ictericia severa puede haber xantocromía. Las anomalías de LCR son comunes en la segunda semana de la enfermedad y la pleocitosis puede persistir por semanas.<sup>7</sup> En leptospirosis severa los

leucocitos periféricos pueden estar elevados con desviación a la izquierda, mientras que en el dengue se observan linfocitos atípicos.<sup>4-6</sup> La disfunción renal se caracteriza por niveles de creatinina; el grado de azoemia varía de acuerdo a la intensidad.<sup>4-6,8</sup> En la leptospirosis icterica la función hepática generalmente muestra una significante elevación de la bilirrubina con menor incremento de las transaminasas y menores de fosfatasa alcalina.<sup>9</sup> Los niveles de bilirrubinas son independientes de otras funciones hepáticas.<sup>9</sup> También hay elevaciones de niveles de CPK.<sup>14</sup> Se puede elevar la amilasa especialmente en pacientes con insuficiencia renal aguda.<sup>10</sup>

La fase leptospíremica también llamada septicémica, tiene una duración de 7 a 10 días. Se caracteriza por la presencia del microorganismo en el torrente sanguíneo. La leptospira puede ser visualizada por microscopia a campo oscuro en líquidos como sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y líquido de diálisis. Se necesitan aproximadamente 104 leptospiras por mililitro para poder visualizar una cel por campo oscuro. La microscopia de la sangre tiene validez sólo durante los primeros días de fase aguda cuando ocurre la leptospiremia. En voluntarios se ha demostrado leptospiremia cuatro días antes de la aparición de los síntomas. Existe el acuerdo que hay muy pocas leptospiras en LCR para detección por campo oscuro. Existen métodos de tinciones especiales como tinción de plata; el uso de inmunofluorescencia es frecuente en medicina veterinaria y recientemente se han aplicado métodos inmunohistoquímicos.<sup>7-15</sup>

**Fase inmunitaria.** Comienza al día siguiente de iniciada la enfermedad y aparecen los anticuerpos específicos en sangre. Durante esta fase es donde se hace posible la reacción serológica. La detección de antígenos en material clínico podría ofrecer mayor especificidad que la microscopia al campo oscuro. Una evaluación de varios métodos concluye que el método de radioinmunoensayo (RIA) podría detectar de 104 a 105 leptospirosis por mL y el método de enzima ligado por inmunoabsorción (ELISA) podría detectar 105 leptospiras por mL. La RIA fue más sensible que la microscopia a campo oscuro pero fue menos sensible que los cultivos cuando se aplicó a orina porcina. Una prueba doble sandwich de ELISA podría detectar 104 leptospiras de *Serovar hardjo* pero sería menos sensible para otros serovars.<sup>15</sup>

**Fase leptospirúrica.** En esta fase se pueden obtener desde la primera semana cultivos de LCR o

de diálisis y desde la segunda semana en pacientes asintomáticos.<sup>15</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la leptospirosis difiere dependiendo de la duración y severidad de los síntomas al tiempo de la presentación.

**Leptospirosis anictérica.** Los pacientes con sintomatología gripal requieren sólo tratamiento sintomático pero deben ser orientados para vigilar cualquier manifestación de ictericia posterior. Los pacientes con manifestaciones más severas requieren de observación intrahospitalaria. Si la cefalea es particularmente severa una punción lumbar produce importante mejoría.<sup>15</sup>

**Leptospirosis icterica.** Requiere de admisión del paciente a la unidad de cuidados intensivos inicialmente. Los pacientes con azoemia prerrenal pueden ser rehidratados mientras se observa su función renal, pero los pacientes con insuficiencia renal aguda requieren de diálisis urgente; la diálisis peritoneal es efectiva.<sup>4-8,15</sup> Es necesario el monitoreo cardiaco durante los primeros días después del ingreso al hospital.

El tratamiento con penicilina ha dado resultados variables.<sup>4-8,15,16</sup> La oxitetraciclina también se ha utilizado.<sup>15-16</sup> La doxiciclina 100 mg dos veces al día por 7 días ha mostrado reducir la duración y la severidad de la enfermedad en la leptospirosis anictérica en un promedio de dos días.<sup>15-16</sup> En un estudio de 42 pacientes con leptospirosis severa de las cuales 19 fueron ictericas, manejados con penicilina utilizando 6 millones de unidades diarias por 7 días, se logró acortar a la mitad la duración de la fiebre. No ha habido un estudio controlado de penicilina contra doxiciclina para el tratamiento de la leptospirosis. Un hallazgo consistente de estos estudios ha sido la prevención de leptosuria o una gran reducción en su duración. Este hallazgo sólo es suficiente para justificar el uso de antibióticos, pero cualquier tratamiento antibiótico deberá iniciar tan temprano como sea posible y no debería de reemplazar otra medida terapéutica.<sup>4-8,15,16</sup>

**Doxiciclina.** El empleo de 200 mg semanales es efectivo para la profilaxis en los pacientes de alto riesgo. Hallazgos similares se han realizado en monos experimentalmente. En recientes estudios controlados la doxiciclina redujo la incidencia de enfermedad clínica pero no la evidencia serológica de la infección. Reportes anecdoticos señalan que la do-

xicilina, pero no la penicilina puede ser usada satisfactoriamente después de la exposición en accidentes de laboratorios.<sup>15</sup>

**Reacción de Jarisch-Herxheimer (RJH).** En ciertas enfermedades infecciosas la primera dosis de un antimicrobiano efectivo puede disparar una respuesta inflamatoria por el huésped.<sup>16</sup> Una o dos horas después de la administración de un fármaco, el paciente sufre súbitamente de escalofrío, seguido de fiebre y diaforesis que se acompaña de la exacerbación de los síntomas y lesiones pre-existentes.<sup>15-17</sup> La hiperventilación y taquicardia se acompañan de hipertensión y posteriormente de un descenso brusco de la presión arterial debido a vasodilatación y disminución de las resistencias periféricas.<sup>15-17</sup>

La reacción aparentemente ocurre cuando la lesión o muerte de la bacteria libera sus productos en la sangre y los tejidos provocando una rápida y exagerada respuesta inflamatoria.<sup>16,17</sup> En pacientes con RJH se ha estudiado la liberación masiva de citoquinas a la circulación después de administrar penicilina en pacientes con fiebre recurrente; a éstos se les determinó FNT, IL-6 e IL-8 y se logró reproducir la cascada de citoquinas.<sup>16</sup> El análisis detallado de la liberación de citoquinas en la RJH muestra que el FNT se eleva en los primeros 30 minutos después de la aplicación de penicilina y que este incremento precede a la pirexia y a las elevaciones plasmáticas de IL-6 e IL-8. El FNT aparece en el plasma antes del desarrollo de los síntomas. La IL-6 se ha detectado cuando aparecen los síntomas y la IL-8 se detectó después del escalofrío y la fiebre.

En forma experimental, la aplicación de 25 mg/kg de peso interleucina recombinante humana rh interleucina-10 (IL-10) previo a la aplicación de penicilina en fiebre recurrente mostró que mejoraba la respuesta fisiológica de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura y presión sanguínea pero no disminuía la producción de TNF-alfa, IL-6 o IL-8.<sup>17</sup> Los corticosteroides y los antipiréticos han tenido muy poco efecto sobre la RJH y el agonista parcial de opioide produce poco efecto sobre la RJH.

Bajo el razonamiento que el bloqueo de la endotoxina bacteriana (lipopolisacárido) podría atenuar las respuestas descritas anteriormente y el choque causado por bacterias Gram negativas se han empleado anticuerpos antiendotoxinas, anticitoquinas e inhibidores de los mediadores endógenos, pero la RJH ha sido fatal en un cinco por cien-

to de los casos. Fekade ha reportado que la RJH ha sido prevenida o atenuada por el uso de anticuerpos contra FNT-alfa. Los pacientes que recibieron anti TNF-alfa disminuyeron sus niveles de interleucina-6 e interleucina-8. Una importante conclusión fue que el aclaramiento de las espiroquetas de la circulación no fue influenciada por el tratamiento anti FNT.<sup>17</sup>

La RJH es un modelo experimental de mecanismo de la sepsis en el que las estrategias anti FNT no fueron suficientes para prevenir la cascada de la inflamación. Es claro el mecanismo de acción de la leptospirosis sobre el sistema monocito-macrófago, su activación sobre el sistema del complemento, del sistema reticuloendotelial y de la cascada de la coagulación en el desarrollo de la sepsis. Finalmente, es importante definir los criterios de gravedad de la leptospirosis y considerarla como una entidad que pudiera ser candidata a recibir el beneficio de la proteína C activada.<sup>17</sup>

## REPORTE DE CASO

Un paciente del sexo masculino de 75 años de edad, con antecedentes de haber visitado una zona insalubre 15 días antes, ingresó al hospital por ictericia, vómito de contenido gástrico, dolor abdominal, evacuaciones melénicas, coluria y oliguria de una semana de evolución. Además tenía fiebre de presentación súbita, terciaria, acompañada de escalofrío, dolor lumbar y en extremidades inferiores intenso y cefalea retro-ocular. A su ingreso al hospital se encontró a la exploración física TA 100/60 mmHg, temperatura 38 °C, frecuencia respiratoria 28/min y frecuencia cardiaca de 95 latidos/minuto, tenía 15 puntos en la escala de coma de Glasgow, ictericia +++, mucosa oral bien hidratada, no se detectó adenopatía cervical ni ingurgitación yugular. Los ruidos cardíacos eran rítmicos, de buena intensidad y sin fenómenos agregados. Se auscultaron estertores crepitantes en la base de ambos hemitórax. En el abdomen no había crecimientos viscerales y sólo se encontró timpanismo.

A su ingreso la prueba de ELISA fue negativa para leptospirosis. Se trató inicialmente con ceftriaxona. Se complicó con hemorragia del tubo digestivo alto en las primeras horas de su hospitalización, siendo admitido a la unidad de cuidados intensivos. Se le efectuó endoscopia en tres ocasiones, realizándose esclerosis de varias ulceraciones duodenales. En los días siguientes las bilirrubinas totales se elevaron a 25 mg/dL con predominio de la

directa, las transaminasas pirúvica y glutámico-oxalacética ascendieron al doble de lo normal y se alargaron los tiempos de coagulación.

A la segunda semana de internamiento se observó aumento del trabajo respiratorio, hipoxemia refractaria al empleo de oxígeno por mascarilla facial y en las radiografías de tórax infiltrado bilateral homogéneo con imagen de vidrio despulido. Se le intubó y conectó a ventilador mecánico, utilizando presión positiva a final de la espiración y se le instaló un catéter de flotación en la arteria pulmonar. Fue necesario el empleo de inotrópicos positivos para mantener la estabilidad cardiocirculatoria. Se efectuó traqueotomía temprana y se agregó al tratamiento esteroides para profilaxis de fibrosis pulmonar secundaria a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Al final de esta semana disminuyeron las cifras de bilirrubinas.

A la tercera semana de internamiento se realizó otra prueba para búsqueda de leptospirosis, reportándose positiva la prueba de campo oscuro en sangre y orina, así como la microaglutinación y la prueba de ELISA. Se aplicó vacuna antileptospirosis, factor de transferencia y se indicó penicilina sódica cristalina, observándose deterioro de la función respiratoria por lo que se suspendió el fármaco ante la sospecha de reacción de Jarish-Herxheimer. El cuadro se acompañó de agitación, desorientación, mirada fija y rigidez de nuca, estableciéndose el diagnóstico de meningitis, por lo que se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo, no encontrándose células; también tuvo hemorragia conjuntival. Días después se recuperó del cuadro de meningitis pero se complicó con cuadriparexia fláccida de un mes de evolución y síndrome depresivo; y a pesar del apoyo con nutricional parenteral y posteriormente enteral, perdió cerca de 40% de su peso corporal total.

Después de un mes de ingreso se retiró la ventilación mecánica y mejoró de la cuadriparexia.

## DISCUSIÓN

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa que se observa con mayor frecuencia en las zonas tropicales,<sup>1-4</sup> y en los casos graves se puede complicar con disfunción orgánica múltiple.<sup>11-14</sup> En el presente caso se observó falla hepática, hemorragia del tubo digestivo, insuficiencia respiratoria, alteraciones neurológicas e inestabilidad circulatoria. Esto último se puede explicar por la asociación de la enfermedad con miocarditis, que no se pudo demostrar.<sup>14</sup>

Las alteraciones del hígado se observan con mayor frecuencia en la leptospirosis icterica (10 a 15%), que es la forma más grave de la enfermedad y la que tiene mayor mortalidad, aunque la ictericia no está relacionada con necrosis hepatocelular y la función hepática suele reestablecerse después de varias semanas.<sup>9</sup> En el caso que nos ocupa se observó ictericia, coluria, acolia, elevación importante de las bilirrubinas y de las transaminasas, así como alteraciones de la coagulación.

Una complicación más frecuente y que tiene relación con la ictericia es la insuficiencia respiratoria,<sup>11-13,18</sup> cuya incidencia varía según las diferentes zonas geográficas. Por ejemplo, se observa con mayor frecuencia en los países asiáticos que en Sudamérica, siendo los hallazgos más consistentes los radiológicos.<sup>13</sup> Nuestro paciente desarrolló falla pulmonar secundaria a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda a la segunda semana de internamiento, predominando los infiltrados pulmonares y la hipoxemia refractaria, por lo que fue necesario el uso de ventilación mecánica invasiva con PEEP. Se observó además hemorragia del tubo digestivo alto, secundaria a úlceras duodenales, meningitis (probablemente aséptica), cuadriparexia fláccida y desnutrición, pero no insuficiencia renal aguda (IRA). La frecuencia de la falla renal aguda es de 16 a 40% y es de mal pronóstico, por lo que es conveniente iniciar el tratamiento substitutivo de la función renal en forma temprana. Sin embargo hay que considerar, que muchos casos de disfunción renal se deben a deshidratación, lo que reduce la incidencia de IRA verdadera.<sup>4-8,15</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ido Y, Hoki H, Ito H Wani H. The rat as a carrier of *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, the causative agent of Weil's disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica) *J Exp Med* 1917;26:341-353.
2. Ramadass P, Jarvis PBW, Corner RJ, Penny D, Marshall RB. Genetic characterization of pathogenic *Leptospira* species by DNA hybridization. *Int J Syst Bacteriol* 1992; 42:215-219.
3. Peter G. Leptospirosis: a zoonosis of protean manifestations. *Pediatr Infect Dis J* 1982;1:282-288.
4. Edwards GA, Domm BM. Human leptospirosis. *Medicine* 1960;39:117-156.
5. Turner LH. Leptospirosis I. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1967; 61:842-855
6. Alexander AD, Benenson AS, Byrne RJ, Díaz-Rivera RS, et al. Leptospirosis in Puerto Rico. *Zoonoses Res* 1963;2: 152-227.

7. Gauld R L, WL, Crouch AL, Kaminsky RL et al. 1952. Leptospiral meningitis: report of an outbreak among American troops on Okinawa. *JAMA* 1952;149:228-231.
8. Heath CW, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States:1949-1961. *N Engl J Med* 1965;273: 857-864,915-922.
9. Ramos-Morales F, Díaz-Rivera RS, Cintrón-Rivera AA et al. 1959. The pathogenesis of leptospiral jaundice. *Ann Intern Med* 1959;51:861-878.
10. Edwards CN, Everard COR. Hyperamylasemia and pancreatitis in leptospirosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86: 1665-1668.
11. Silverstein CM. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Radiology* 1953;61:327-334.
12. Dive AMG, Bigaignon, Eeynaert M. 1987. Adult respiratory distress syndrome in *Leptospira icterohaemorrhagiae* infection. *Intensive Care Med* 1987;13:214.
13. Nery LE, de Paula AB, Nakatani, dos Santos ML, Ratto OR. 1977. Clinical, radiological and functional pulmonary manifestations in patients with leptospirosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1977;19:366-373.
14. Watt GL, Padre P, Tuazon M, Caluaquib C. Skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late leptospirosis. *J Infect Dis* 1990;162:266-269.
15. Levett PN. *Leptospirosis*. Clinical Microbiology Reviews 2001;14:296-326.
16. Griffin G. 1998. Cytokines involved in human septic shock -the model of the Jarisch. Herxheimer reaction. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; (41) Suppl A 25-29.
17. Cooper PhJ, Fekade D. Recombinant Human Interleukin-10 Fails to Alter Proinflammatory Cytokine Production of Physiologic Changes Associated with the Jarisch-Herxheimer Reaction. *J Inf Dis* 2000;181:203-209..
18. Trevejo RJ, Rigueau-Perez JG. Epidemic Leptospirosis Associated with Pulmonary Hemorrhage-Nicaragua 1995. *J Inf Dis* 1998;178:1457-1463.

**Correspondencia:**

Dr. Darío Lemarroy Valenzuela  
Gil y Sáenz Esquina Lino Merino  
Tel. 937-37-24479 y 937-28-34248  
Villahermosa, Tabasco  
Correo electrónico:  
dlemarroy@hotmail.com