

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **52**
Volume

Número **4**
Number

Octubre-Diciembre **2005**
October-December

Artículo:

Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Federación Mexicana de Patología Clínica, 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](#)

Leptospirosis humana.

Historia natural, diagnóstico y tratamiento

Palabras clave: Leptospirosis, *Leptospira*, patogenia, epidemiología, diagnóstico, terapia.

Key words: Leptospirosis, *Leptospira*, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, therapy.

Recibido: 21/07/2005
Aceptado: 08/09/2005

Teodoro Carrada-Bravo*

* Infectólogo. Jefe de Educación Médica e Investigación. Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2, Delegación de Guanajuato

Correspondencia:

Dr. Teodoro Carrada-Bravo
Calzada de los Rincones # 694, Col. Las Plazas
36670 Irapuato, Guanajuato, México.
E-mail: teocamx@yahoo.com.es Tel: 01 (462) 62 5 17 46

Resumen

Los diferentes serotipos patógenos de *Leptospira interrogans* son los causantes de la leptospirosis, zoonosis bacteriana de distribución mundial. La leptospirosis humana resulta del contacto con agua, suelo o alimentos contaminados con la orina de ratas, perros, cerdos y otros animales leptospirúricos. Las leptospiras móviles penetran por la piel rota o a través de las superficies mucosas, y generan una enfermedad aguda y sistémica que se ha caracterizado por fiebre de inicio brusco, mialgias, cefalea intensa y hemorragias conjuntivales. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad no son patognomónicas, por tanto, la leptospirosis ha sido diagnosticada erróneamente con mucha frecuencia. La mayoría de los casos humanos son leves y anictéricos; sin embargo, de 5 a 30% de los casos ictericos pueden ser mortales, debido a complicaciones hemorrágicas, meningitis aséptica e insuficiencia renal (síndrome de Weil). La patología asociada con la leptospirosis es consecuencia del daño microvascular y la reacción tisular ante los complejos inmunes. Las leptospiras se multiplican en los tubulillos contorneados del riñón y salen por la orina, alcanzando densidades de 10^7 por mililitro en las ratas, perros y ciertos animales silvestres infectados. El diagnóstico definitivo requiere demostrar la *L. interrogans* en las muestras clínicas, o la seroconversión, con aumento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos aglutinantes. El tratamiento con penicilina o doxicilina es muy eficaz cuando se inicia en los primeros días de la infección. La vacunación de los animales, el control de los roedores, la vacunación humana a "grupos de riesgo alto" y la educación del público, son métodos de prevención importantes y efectivos. Este trabajo incluye una revisión breve de la epidemiología de la leptospirosis de la República Mexicana.

Abstract

Different serovars of pathogenic *Leptospira interrogans* are responsible for leptospirosis, a bacterial zoonosis of world-wide dimensions. Human leptospirosis results from contact with water, soil and food contaminated with the urine of leptospiruric rats, dogs, pigs and other animals. Mobile *Leptospira* enter through broken skin and mucosal surfaces causing an acute systemic disease characterized by abrupt onset of fever, myalgias, severe headache, conjunctival suffusion. Clinical manifestations of the disease are not pathognomonic, therefore, leptospirosis is frequently misdiagnosed. Most human infections are mild and anicteric. However 5 to 30 percent of severe icteric cases may be fatal, largely due to haemorrhagic complications, aseptic meningitis and renal failure (Weil's syndrome). The pathology associated with leptospirosis is the consequence of damage to small blood vessels and immune complex tissue's reactions. However, leptospiras multiply within the renal convoluted tubules and are shed in the urine, reaching densities of 10^7 per milliliter in rats, dogs and some wild infected animals. A definite diagnosis requires either the demonstration of *L. interrogans* in clinical specimen, seroconversion, or a four fold rise in titer of agglutinating antibodies. Therapy with penicillins and doxycycline is most efficacious if initiated during the first days of the infection. Animals vaccination, rodent control, and human vaccination in "high-risk groups", and public's education are important and effective method of disease prevention. This paper contains a short review of leptospirosis' epidemiology in the Mexican Republic.

Introducción

La leptospirosis es una zoonosis bacteriana de distribución mundial que afecta diversas especies de animales salvajes y domésticos. El hombre se infecta ocasionalmente y sufre de una enfermedad sistémica, febril y aguda, causada por espiroquetas del género *Leptospira* especie *interrogans*. Suelen transmitirse al hombre a través del agua, los alimentos o el terreno húmedo, contaminados por orina de animales infectados. Presentan una composición antigénica compleja, y se clasifican en serogrupos y serotipos. *Leptospira interrogans* es la única especie patógena, su hábitat natural es el riñón de los animales enfermos o portadores. Las cepas de vida libre que habitan en el suelo o las aguas marinas constituyen la especie *Leptospira biflexa*, saprofita para el hombre y los animales.¹⁻⁴ En este trabajo se presenta, por medio de imágenes selectas, el diagnóstico de la leptospirosis humana y animal.

Morfología y cultivo

Son espiroquetas muy finas, longitud de 0.15 μm , la estructura consta de un protoplasma helicoidal con espiras apretadas y extremidades en forma de gancho. La membrana externa multiestratificada es rica en lípidos (20%) y el peptidoglicano es de ácido α , ϵ -diaminopilélico.^{5,6}

Las leptospiras no se visualizan con los procedimientos de tinción habituales. Observadas en fresco, con microscopía de campo oscuro, se observan "cordales" finísimos, muy brillantes, dotados de movimientos de rotación y flexión muy activos (*figura 1*). La bacteria tiene 18 hélices por célula y la conformación es dextrógira (en dirección de las manecillas de un reloj).⁷

También pueden demostrarse mediante microscopía de inmunofluorescencia, o bien teñidas con técnicas de impregnación argéntica (*figura 2*). Con microscopía electrónica se ha observado un cilindro protoplasmático enrollado alrededor de

un filamento axial recubierto por la membrana externa (*figura 3*). Existen dos flagelos, uno en cada extremidad, están asociados al cilindro protoplásmico y se extienden hacia el centro de la leptospira sin llegar a cruzarse.⁸

A diferencia de las demás espiroquetas, son bacterias aerobias estrictas, poseen oxidasa, catalasa y peroxidasa. Se pueden cultivar en medios artificiales ricos en suero de conejo a 10%, enriquecido con ácidos grasos de cadena larga como principal requerimiento nutritivo. Se desarrollan lentamente en medio de albúmina bovina a 1% y Tween-80, no detectándose crecimiento antes de los cuatro a seis días; el tiempo de duplicación es lento (12 a 24 horas). La temperatura óptima de crecimiento es de 28 a 30° C con pH 7.4.⁹

Leptospira interrogans es sensible a la acción de los agentes externos, como la acidez y la desecación, pero puede sobrevivir durante varias semanas en agua y terrenos húmedos con pH superior a 7.0. Esta especie no crece a 13° C, ni en presencia de 225/ $\mu\text{g}/\text{mL}$ de azaguanina, propiedad que permite separarla de *L. biflexa*, saprofita.¹⁰

Son susceptibles a la acción de la mayoría de antibióticos, incluyendo penicilina, así como a la de los antisépticos y desinfectantes de uso común.⁷

Estructura antigénica

Presentan composición antigénica compleja. Los antígenos superficiales localizados en la membrana externa facilitan la clasificación en serotipos (serovares). Existen también antígenos de campo comunes a todo el género *Leptospira* localizados más profundamente. *Leptospira interrogans* se subdivide según su composición antigénica en 218 serotipos (serovariedades), que por las reacciones antigénicas cruzadas entre ellos, se reúnen en 28 serogrupos (*cuadro 1*). Los anticuerpos generados frente a los lipopolisacáridos de la pared celular son determinantes del serotipo y tiene carácter protector, mientras aquéllos formados frente a los antígenos profundos no son protectores ni específicos.¹¹

Cuadro I. Distribución de serogrupos de *Leptospira interrogans*.

Serogrupo	Número de serotipos	Serogrupo	Número de serotipos
<i>Australis</i>	14	<i>Javanica</i>	13
<i>Autumnalis</i>	15	<i>Louisiana</i>	3
<i>Ballum</i>	6	<i>Kanhao</i>	3
<i>Bataviae</i>	11	<i>Kini</i>	7
<i>Canicola</i>	13	<i>Panama</i>	3
<i>Celledoni</i>	5	<i>Pomona</i>	6
<i>Cynoptery</i>	2	<i>Pyrogenes</i>	14
<i>Djasiman</i>	5	<i>Ranarum</i>	2
<i>Grippotyphosa</i>	7	<i>Sarmin</i>	5
<i>Hebdomadis</i>	11	<i>Sejroe</i>	19
<i>Icterohaemorrhagiae</i>	14	<i>Shermani</i>	5
		<i>Tarassovi</i>	19

Patogenia

No se conoce con exactitud el mecanismo de la acción patógena, pero se ha demostrado la producción del lipopolisacárido tóxico en los cultivos. En las interacciones con células *in vitro*, se ha comprobado la existencia de hemolisinas y la capacidad de adherencia de ciertas cepas y de diversos serotipos a los fibroblastos de ratón; esta propiedad es superior cuando se trata de cepas virulentas. También se ha demostrado *in vitro* que las leptospiras tienen capacidad de penetración intracelular en células endoteliales humanas; aunque tal propiedad invasora no ha podido demostrarse *in vivo*, explicaría la vasculitis hemorrágica-petequial observada en las formas graves de leptospirosis humana.¹²

Los anticuerpos en la leptospirosis son detectables con técnicas de aglutinación, al final de la primera semana de enfermedad, y alcanzan niveles máximos en la tercera y cuarta semanas. Luego declinan gradualmente, pero siguen siendo titulables durante meses o años. La acción patógena se resume en el algoritmo de la figura 4. La gran movilidad y la finura de la *Leptospira* facilitan la invasión del sistema nervioso central (meningitis

aséptica) y del ojo, produciendo cuadros de conjuntivitis, uveítis, iridociditis y la demostración del parásito en el líquido cefalorraquídeo o en el humor acuoso del ojo.¹³

Cuadros clínicos

Las manifestaciones clínicas de la leptospirosis son variables y comprenden desde formas subclínicas hasta cuadros graves con afectación multisistémica.

La forma icterica severa o enfermedad de Weil es causada con mayor frecuencia por el serotipo *icterohaemorrhagiae*, aunque otras serovariedades pueden provocar cualquier forma clínica de la enfermedad.¹⁴ El periodo de incubación ha variado de dos a 26 días (media: 10 días). El comienzo suele ser brusco en 75% de los pacientes, con fiebres, escalofríos y dolor muscular intenso (semejante a la "fiebre quebrantahuesos" del dengue clásico), tos no productiva en 25 a 85% de los casos, vómito y diarrea. Un signo clínico importante es la congestión intensa de las conjuntivas, sin exudado purulento.

El microorganismo penetra en los tejidos a partir del agua y lodo contaminados, a través de pequeñas lesiones cutáneas, o por ingestión a través de la mucosa del tracto digestivo. La forma clínica de presentación más frecuente tiene curso bifásico.

La primera fase leptospirémica cursa con fiebre alta, escalofríos, cefalea, mialgias y malestar general, pudiéndose también encontrar el microorganismo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la mayoría de los tejidos.¹⁵ Se ha descrito un exantema pretibial reversible (figura 5). Tras la primera semana, las leptospiras suelen ser eliminadas por la orina, pero persisten en el riñón hasta por varios meses. La fase primaria se presenta, en la mayoría de los casos, constituyendo la leptospirosis anictérica de curso favorable; y cuando cede la fiebre al cabo de una semana, puede reaparecer (recaída) en la segunda y tercera semanas.

La segunda fase dura de dos a tres semanas más. Se manifiesta como un cuadro generalizado,

similar al de la primera fase, pero con afectación hepática y renal. La variante clínica más grave, o síndrome de Weil, tiene un inicio similar al de la enfermedad anictérica, pero en la fase temprana aparece ictericia, con bilirrubina mayor de 65 mg/dL (figura 6), deterioro de la función renal, y diátesis hemorrágica manifiesta como púrpura, petequias, hemoptitis, hematuria o hemorragia conjuntival (figura 7); la letalidad puede llegar al 10 por 100. La mitad de los pacientes tienen elevación de la creatinina-fosfoquinasa sérica (cinco veces arriba de lo normal) (figura 8). Este cuadro más grave suele confundirse con el dengue hemorrágico, la fiebre amarilla y otras virosis hemorragíparas.^{16,17}

Las manifestaciones clínicas de la leptospirosis son inespecíficas, por tanto, los médicos astutos deben considerar este diagnóstico en los enfermos febriles de inicio brusco, con mialgias, cefalea intensa, náusea y vómito; investigar la ocupación del enfermo, así como el antecedente de exposición directa o indirecta a la orina de animales leptospirúricos; por ejemplo, los veterinarios y trabajadores del rastro, los campesinos que trabajan en arrozales, en zonas lodosas o inundadas por efecto de los ciclones, situaciones frecuentes en los estados costeros y zonas rurales de la República Mexicana.

Es frecuente la leucocitosis leve con neutrofilia; pero, a diferencia de la hepatitis viral aguda, se ha observado aumento de bilirrubinas sin incremento de las transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética. Las otras pruebas de funcionamiento hepático generalmente se encuentran dentro de límites normales. En los enfermos con daño renal es frecuente la proteinuria, piuria, hematuria microscópica, presencia de cilindros hialinos y granulados; en los pacientes más graves hay aumento de la creatinina sérica y azotemia progresivas.¹⁵⁻¹⁷ En una serie de casos investigados cuidadosamente, la letalidad en menores de 30 años fue de 5%, pero se elevó a 60% en personas de 60 o más años.

Diagnóstico microbiológico

Durante el periodo febril de leptospiremia se puede aislar el microorganismo del líquido cefalorraquídeo; después de la primera semana puede incluso cultivarse a partir de la orina. Al término de la primera semana se detectan los anticuerpos en el suero del enfermo, constituyendo el método diagnóstico de elección.¹⁸

Examen microscópico

Si bien el método para la observación de leptospiras es la microscopia de campo oscuro, no es frecuente observar la *Leptospira* en los productos patológicos (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo), por la escasa concentración de microorganismos en los mismos. En los tejidos se pueden demostrar mediante técnicas de impregnación argéntica.¹⁹

Cultivo

Las leptospiras se cultivan en medios artificiales constituidos por una solución de sales minerales y aminoácidos a los que se añade suero de conejo (medios de Fletcher y Stuart), o albúmina bovina con Tween 80 (medio de Ellinghausen, McCulloch, Harris y Johnson o EMJH). La incubación se realiza a 28-30° C. Debido a su lento desarrollo, sólo se observa crecimiento después de transcurrida una semana; sin embargo, no debe considerarse el cultivo como negativo sino hasta transcurrido un mes. El crecimiento en medios líquidos se manifiesta por enturbiamiento; y en los medios semisólidos, el desarrollo se inicia a 1-2 cm de la superficie, pero la morfología colonial no es característica.^{3,9}

La identificación de la cepa aislada se efectúa mediante técnica de aglutinación microscópica con anticuerpos específicos de serogrupo y serotipo. En los laboratorios de referencia hay anticuerpos monoclonales muy específicos. La identificación

se completa con el método molecular de “huellas digitales” (*finger-print*) y con el análisis de restricción del ADN y uso de las endonucleasas.^{20,21}

Métodos serológicos (diagnóstico indirecto)

La técnica de referencia es la reacción de microaglutinación con suspensiones vivas de *Leptospira* y lectura microscópica en fondo oscuro (aglutinación microscópica) (*figuras 9 y 10*). Presenta una gran sensibilidad y especificidad, y se debe practicar la reacción frente a una batería de cepas de los principales serogrupos. La prueba se considera específica de leptospirosis cuando se detecta seroconversión, es decir, aumento significativo del título de anticuerpos entre dos muestras de suero; la primera obtenida durante los primeros días de la enfermedad y la segunda muestra 10 a 15 días después, o bien cuando se obtienen títulos elevados en una sola muestra (< 1: 800). Sin embargo, puede haber reacciones serológicas cruzadas con sífilis, borreliosis recurrente, espiroquetosis de Lyme y legionelosis.

Como prueba serológica rápida, en algunos laboratorios clínicos se utiliza la técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA), especialmente para detección de IgM.^{5,6,11,18} La metodología que debe seguirse en el laboratorio clínico se muestra en la *figura 11*.

Epidemiología

La leptospirosis es una infección fundamentalmente de los animales salvajes y domésticos que constituyen el reservorio natural. Las leptospiras colonizan los túbulos renales y son eliminadas por la orina. El animal infectado se convierte en portador temporal, principalmente perros, bóvidos, cerdos, o permanentemente como las ratas. La infección del hombre se produce cuando de manera accidental, al caminar descalzo o al bañarse, entra en contacto con el agua de ríos, canales, acequias, estanques o terrenos húmedos conta-

minados por la orina o directamente por el animal enfermo.¹⁸

La leptospirosis suele ser enfermedad profesional asociada al contacto con los animales o sus productos (por ejemplo, pastores, cuidadores de establos, veterinarios, carniceros) o de quienes trabajan en terreno húmedo y zonas encharcadas (por ejemplo, los mineros, trabajadores de campos de arroz, cangrejeros, trabajadores y limpiadores de alcantarillas y caños), o personas que habitan en casas enratadas.^{7,9} La *figura 12* resume la epidemiología de la leptospirosis.

En la República Mexicana, los primeros trabajos sobre leptospirosis fueron realizados en Yucatán por Noguchi en 1920, cuando la enfermedad se confundía con la fiebre amarilla.²² A partir de esta fecha, Varela publicó los resultados de sus investigaciones epidemiológicas. Este investigador encontró personas y animales seropositivos, principalmente en Campeche, Tabasco, Colima y el Distrito Federal.²³⁻²⁶ En 1995, Gavaldón y colaboradores publicaron una encuesta serológica efectuada en 206 donadores de sangre, contra siete serovariedades de *L. interrogans*; demostraron 7% de seropositividad global, distribuida como sigue: *shermani* 53%, *canicola* 33%, *pyrogenes* 20%, *pomona* 13% e *icterohaemorrhagiae* 6%, y fue más afectado el grupo de 20 a 39 años²⁷ (*figura 13*).

En 1984, Zavala y asociados realizaron otra encuesta seroepidemiológica en el estado de Yucatán, en 705 sueros obtenidos en el Municipio de Mérida; la prevalencia global fue 14%; sin embargo, en el medio rural era de 19% contra sólo 8% en área urbana. Se estudiaron también 1,123 sueros de bovinos con positividad de 8.8%, y 344 porcinos con positividad de 6.4%, habiendo predominado los serotipos *pomona*, *icterohaemorrhagiae*, *canicola* y *gryppotiphosa*.²⁸

Entre 1989-1995, los investigadores del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas (INDRE) de la Secretaría de Salud, examinaron 446 muestras de personas con diagnóstico

probable de leptospirosis, todos convivían con perros en su domicilio, y en 46% hubo aglutininas contra serogrupos diversos, a título significativo de 1:60 o más,²⁹ y en los animales la prevalencia media fue 62%.³⁰ El *cuadro II* resume el trabajo realizado por el INDRE en diferentes localidades del país. En trabajo de tesis, Solís-López y Vásquez-Gutiérrez, de la Universidad de Guadalajara, investigaron 300 muestras de bovinos productores de carne del estado de Tabasco; en el municipio Emiliano Zapata se alcanzó positividad máxima de 68% y en Tenosique fue sólo de 58%, con positividad confirmada a 12 serotipos distintos.³⁰

Tratamiento

El tratamiento con penicilina y tetraciclina suele ser eficaz si se administran en los primeros días de la fase bacteriémica, disminuye la gravedad y la afectación hepatorenal; incluso cuando se administra más tarde con las lesiones ya establecidas, puede ser eficaz, probablemente debido a la base inmunopatológica del mecanismo lesional. En el *cuadro III* se resume el manejo farmacológico en función de la gravedad del cuadro clínico.³¹⁻³³

Profilaxis

Es recomendable vacunar al ganado y los animales domésticos (los veterinarios usan vacunas inactivadas), de este modo se reduce la infección humana al limitar los reservorios. Otras medidas incluyen el control de los roedores, el drenaje de aguas contaminadas y las precauciones de protección física en los sujetos con riesgo de exposición laboral. Resulta muy difícil erradicar la enfermedad a causa del enorme reservorio que presentan los roedores domésticos y silvestres.³⁴ En fecha reciente, se han preparado vacunas polivalentes para uso humano, indicadas para proteger a grupos de riesgo alto; la vacuna inactivada fabricada en Cuba tiene efectividad de 97% y produce pocos efectos indeseables.³⁵

Discusión y conclusiones

Hasta hace pocos años se consideraba que la leptospirosis era padecimiento "raro"; no obstante, se ha publicado en Latinoamérica un número creciente de brotes epidémicos y de estudios clínicos que indican una frecuencia alta de leptospirosis humana y animal;³⁵ además, el espectro clínico conocido es amplio y variado.^{36,37} En la Isla de Cuba, se diagnosticó una epidemia de 339 casos en trabajadores de la caña de azúcar de Camagüey y Las tunas, y con la técnica de microaglutinación hubo 118 (75.5%) muestras positivas en 165 sueros estudiados, principalmente de los serotipos *icterohaemorrhagiae*, *pomona* y *grippotyphosa*.³⁸ En ese mismo país, en 1986 se describió otro brote de leptospirosis, registrado en niños entre ocho y 13 años, con fiebre, cefalea, artralgias-mialgias; los menores afectados se bañaron en el canal de Cimarrón de la Ciudad de Morrón, provincia de Ciego de Ávila; se notificaron seis casos, cuatro de los cuales presentaron cuadros de meningoencefalitis y todos resultaron ser positivos a *L. canicola*; al examinar los sueros y la orina de 12 perros en la zona aledaña al Canal contaminado, se confirmó que los cánidos eran el reservorio que propició la contaminación del agua.³⁹

En Venezuela, se publicó un análisis detallado de los factores de riesgo en 41 pacientes con leptospirosis, confirmados con estudios serológicos y bacteriológicos. La infección predominó en adultos jóvenes con edad promedio de 31 años, y la razón hombre:mujer fue de 11:1. En más de la mitad de los casos hubo antecedentes de exposición a las aguas negras, o de cohabitación cercana con roedores domésticos, o manejo de carne de res y de cerdo; 92% fueron diagnosticados durante la estación lluviosa. Los datos clínicos más frecuentes fueron: fiebre, ictericia, mialgias, coluria y meningoencefalitis.⁴⁰

En octubre de 1995, en Achuapa, Nicaragua, se registraron 2,000 casos y 40 defunciones en



Figura 1. Con microscopía de campo oscuro. En el centro de la preparación, se observa una *Leptospira* obtenida por cultivo de un trabajador del alcantarillado de Irapuato, Guanajuato. Medio de Stuart X 1,000.



Figura 2. Se ven tres organismos argirófilos de *Leptospira icterohaemorrhagiae* encontrados en la orina de las ratas del alcantarillado, en Irapuato, Guanajuato, que infectaron a 12 trabajadores. Tinción argéntica X 1,000.



Figura 3. *Leptospira icterohaemorrhagiae* aislada de ratas leptospirúricas. Se observa una de las fibrillas axiales dentro del cilindro protoplásmico de la bacteria. Microscopía electrónica, tinción negativa X 51,000.

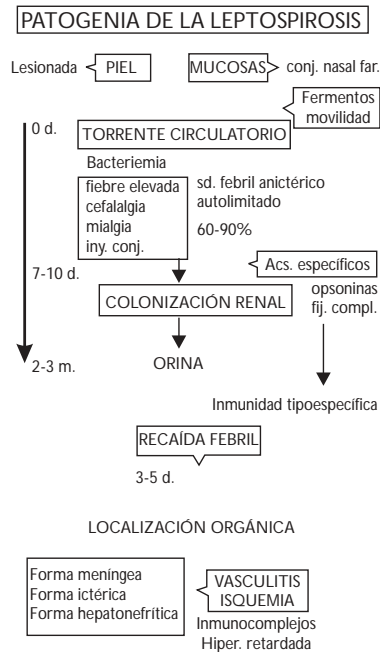


Figura 4. La leptospirosis es enfermedad bifásica, el periodo febril inicial dura de cuatro a nueve días. La recaída febril ocurre después de un intervalo afebril de tres días; en la fase secundaria bacteriémica aparecen los anticuerpos de la clase IgM y lesiones de vasculitis hemorrágica.

252



Figura 5. Exantema pretibial. Caso de leptospirosis febril anictérica causado por *L. pomona*.



Figura 6. Caso de leptospirosis icterica-grave registrado en un trabajador del alcantarillado de 25 años, el cual trabajó durante cuatro días con los pies descalzos dentro del alcantarillado de Irapuato, Guanajuato. (Observación del autor).



Figura 7. Leptospirosis hemorrágica (síndrome de Weil) registrado en un trabajador irapatense de 29 años, quien trabajó cuatro días dentro de las alcantarillas enratadas. Obsérvese la intensa congestión y hemorragia conjuntival.

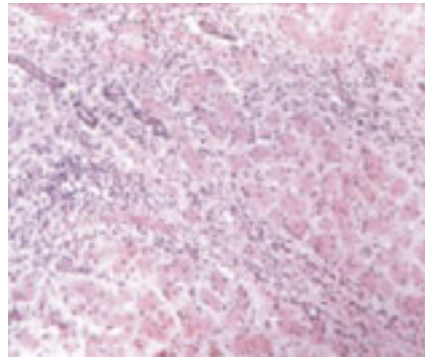


Figura 8. Biopsia hepática de un síndrome de Weil. Se observa necrosis de los hepatocitos e infiltrado inflamatorio de linfocitos y macrófagos. En el cultivo se aisló *icterohaemorrhagiae*. Tinción HE X 110.



Figura 9. *Leptospira icterohaemorrhagiae* preparada en formol (control negativo). Obsérvese las bacterias no-aglutinadas. Microscopía de campo oscuro X 1,000.

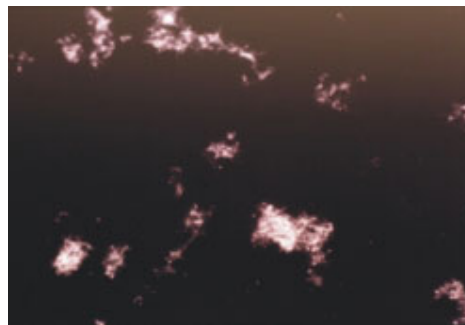


Figura 10. *L. icterohaemorrhagiae* aglutinada por el suero de un paciente irapatense de 25 años, con síndrome de Weil, 18 horas de incubación, a 4° C. Microscopía de campo oscuro X 1,000 (prueba positiva).

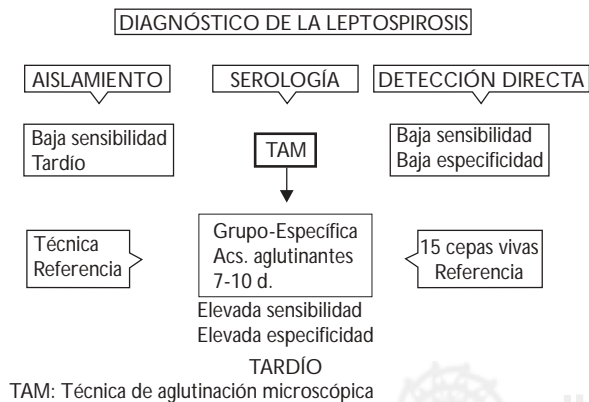


Figura 11. El diagnóstico de la leptospirosis se fundamenta en el estudio clínico del paciente febril, y se confirma principalmente con la técnica de aglutinación microscópica (TAM), complementada con los cultivos y la detección microscópica directa de la *Leptospira* en la orina o en los tejidos del hospedador afectado.

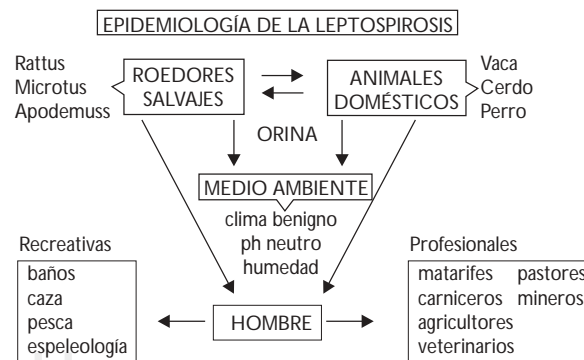


Figura 12. La leptospirosis es enfermedad ocasional y de recreación (nadadores de piscinas o estanques contaminados). Los trabajadores del alcantarillado, así como quienes conviven con perros o cerdos no vacunados, son sujetos de riesgo alto.



Figura 13. *Leptospira pomona*. Cultivo con medio de Stuart, microscopia de interferencia. Esta cepa fue aislada en la orina de un trabajador de las porquerizas en Pénjamo, Guanajuato. El enfermo trabajó con cerdos muy contaminados y leptospirúricos durante ocho años.

sujetos con enfermedad febril hemorrágica, con varios casos de hemoptisis. Inicialmente se pensó en el diagnóstico de dengue hemorrágico, aunque las pruebas serológicas para denguevirus resultaron negativas; más tarde se confirmó el diagnóstico de leptospirosis.⁴¹ En el mismo país, en el periodo posterior al paso del huracán *Mitch*, se registraron 523 casos sospechosos de leptospirosis, con siete defunciones por esta causa, letalidad calculada de 1.3%.⁴²

En otra interesante investigación realizada en 1995 en Canadá, en los trabajadores del alcantarillado hubo positividad de 12% frente a sólo 2% del grupo control ($p = 0.003$), y se resaltó el

Cuadro II. Leptospirosis en la República Mexicana. Frecuencia en muestras seropositivas.

Años de la encuesta	1994		1995		1997			
	Culiacán (Sinaloa)	Guadalajara (Jalisco)	México (D.F.)	Balacán (Chiapas)	Puebla (Puebla)	Chihuahua (Chihuahua)		
Grupo investigado **	Donadores de sangre	Trabajadores del rastro	Dueños de perros	Perros domésticos	Población abierta	Población abierta	Perros domésticos	
Número de muestras	260	80	365	434	936	67	128	11
Muestras positivas (%)	29	24	68	76	13	27	35	64
<i>L. canicola</i>	45	16	51	63	62	22	33	100
<i>L. pomona</i>	55	68	22	18	27	35	67	0
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	0	10	15	16	11	27	0	0

* Arriba se indica la ciudad o localidad muestreada, abajo (entre paréntesis) el estado de la Federación Mexicana.
 ** En 351 casos de posible "dengue hemorrágico" muestreados en diversos estados de la república, resultaron positivos a *Leptospira* de la siguiente forma: *pomona* 45%, *canicola* 34%, *hardjo* 10% e *icterohaemorrhagiae* 8%.
 Fuente: Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud de México, 1994-1997.

Cuadro III. Medicamentos recomendados para la quimioprofilaxis y tratamiento de la leptospirosis, según gravedad del grado clínico.

Quimioprofilaxis	Doxiciclina	200 mg	Una vez por semana.
Forma leve	Doxiciclina	200 mg	Oral, diario.
	Amoxicilina	500 mg	Cada 6 horas
	Ampicilina	500-750 mg	Cada 6 horas
	Forma moderada o grave	Penicilina G	3 millones
Ampicilina		0.5 a 1 g	IV, cada 6 horas

Fuente: Modificado de Farrar RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1-8.

papel de las ratas en la transmisión de la infección.⁴³ En Nueva Zelanda se investigó también la infección por *Leptospira* en 1,003 inspectores de la carne; hubo asociación significativa entre la seropositividad y el número de años de empleo.⁴⁴

En México, los casos y encuestas publicados son muy pocos.⁴⁵⁻⁴⁸ Sin embargo, esto no quiere decir que la leptospirosis sea “rara”, más bien es poco conocida por los médicos, y, seguramente, se le ha diagnosticado erróneamente como “fiebre en estudio”, “dengue hemorrágico” o “meningoencefalitis aséptica”, a secas. Cuando se haga mayor y mejor uso del laboratorio clínico y se eduque a los profesionales de la salud, seguramente se verá que la enfermedad es frecuente y que, al igual que en otras latitudes, tienen lugar brotes epidémicos sin diagnóstico etiológico. La leptospirosis es infección reemergente que amerita ser investigada a profundidad. La ignorancia no es excusa válida, conviene abrir los ojos y la mente; se precisa realizar investigaciones cuidadosas a nivel nacional, para conocer la incidencia, la prevalencia y la distribución real de la leptospirosis en los humanos y en los animales, domésticos y silvestres. El estudio de esta zoonosis es área de oportunidad para los patólogos clínicos, los médicos inquietos y deseosos de aprender, y los estudiosos de la salud pública. Escribí esta nota modesta, para motivar e interesar a quienes no se resignan a permanecer en la oscuridad. La leptospirosis es tema de estudio importante que está al alcance de nuestras posibilidades: tal es el reto del porvenir.^{49,55}

Referencias

- Johnson RC, Faine S. *Leptospira*. In: Krieg NR (ed). *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1983; vol 1: 1-26.
- Alexander AD. *Leptospira*. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WH (eds). *Manual of clinical microbiology*. 3rd ed. Washington DC: American Society of Microbiology, 1980; 376-382.
- Johnson RC. Aerobic spirochetes of the genus *Leptospira*. In: Starr PP, Stolp H, Truper HG (eds). *The prokaryotes, a handbook on habitats, isolation and identification of bacteria*. New York: Springer-Verlag, 1981; 582—592.
- Acha PN, Szyfres B. Leptospirosis. En: Acha PN (ed). *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales*. 2a ed. Páb Científica No 503. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 1992; 112-120.
- Myers D. *Leptospirosis: Manual de métodos para el diagnóstico de laboratorio*. Buenos Aires: Centro Panamericano de Zoonosis OPS/OMS; 1985 (Nota técnica).
- Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico, Comisión Científica Permanente sobre Leptospirosis (eds). *Manual de Leptospirosis*. Buenos Aires: Ed AAVLD, 1994.
- Johnson RC. Leptospirosis. In: Warren KS, Mahmoud AAF (eds). *Tropical and geographical medicine*. 2nd ed. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1990; 889-893.
- Jiménez de Anta MT, Pumarola-Suñe T. Espiroquetas. Géneros *Treponema*, *Leptospira* y *Borrelia*. En: García-Rodríguez JA, Pícazzo JJ (eds). *Microbiología médica I. Microbiología médica general*. Madrid: Mosby, 1996; 389-401.
- Pumarola A, Rodríguez A. *Leptospira*. En: Perea EJ (ed). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2a ed. Barcelona: Doyma, 1992; 729-734.
- Kaumann AF, Weyant RS. *Leptospiraceae*. In: Murray PR (ed). *Manual of clinical microbiology*, 6th ed. Washington: ASM Press, 1995; 621-625.
- Alexander AD. Serological diagnosis of leptospirosis. En: Rose NR, Friedman H eds. *Manual of Clinical Immunology*. 2ª ed. Washington DC: Amer Society for Microbiology 1980; 542-546.
- Dooley JR, Ishak KG. Leptospirosis. In: Binford CH, Connor DH. *Pathology of tropical and extraordinary diseases*. Vol 1. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1976; 101-106.
- Wesley F. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1-8.
- Feigen RD, Anderson DC. Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1975; 5: 413-467.
- Feigin R, Anderson D. Leptospirosis. In: Feigin R, Cherry J (eds). *Textbook of pediatric infectious diseases*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 1167-1183.
- Martone WJ, Kaufmann AF. Leptospirosis in humans in the United States. *J Infect Dis* 1979; 14: 1020-1022.
- Turner LH. Leptospirosis. *Trans R Soc Med Hyg* 1967; 61: 842-855.
- Caballero SA, Romero GJ. *Manual de procedimiento de laboratorio del INDRE No. 8 Leptospiras*. México DF: Pub INDRE/SSA, 1996; 11-24.
- Arean VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis. (Weil's disease). *Am J Pathol* 1962; 40: 393-423.
- Bey RF, Johnson RC. A protein free medium and a low-protein medium for the cultivation of *Leptospira*. *Infect Immun* 1978; 19: 562-569.
- Brown PD, Levett PN. Differentiation of *Leptospira* species and serovars by PCR-restriction endonuclease analysis, arbitrarily primed PCR and low-stringency PCR. *J Med Microbiol* 1997; 46: 173-181.
- Noguchi H, Kheger J. Immunological studies with a strain of *Leptospira* isolated from a case of yellow fever in Mérida, Yucatán. *J Exp Med* 1920; 32: 627-631.
- Varela G, Curbelo A, Vázquez A, Guzmán E. Estudio de leptospirosis en las ciudades de Veracruz, Tampico, México, de la República Mexicana. *Rev Inst Salub Enf Trop* 1954; 14: 123-131.
- Varela G, Vázquez A, Mancera L. Investigación de aglutininas para *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *L. pomona* y *L. canicola* en sueros humanos y de animales de diversos estados de la República Mexicana. *Rev Inst Salub Enf Trop* 1958; 15: 31-42.
- Varela G, Zavala J. Estudio serológico de leptospirosis en la República Mexicana. *Rev Inst Salub Enf Trop* 1969; 21: 49-54.
- Varela G, Velasco R. Investigación serológica en la República Mexicana de leptospirosis en animales. *Rev Inst Sal Pub* 1969; 29: 101-112.

27. Galvandon DG, Cisneros MA, Rojas N, Moles-Cervantes LP. La importancia de la leptospiriosis humana en México. Detección de anticuerpos antileptospira en una población de donadores de sangre. *Gac Med Mex* 1995; 131: 289-292.
28. Zavala VJ, Pinzón-Cantarell J, Flores-Castillo M, Damián-Centeno A. La leptospiriosis en Yucatán: estudio serológico en humanos y animales. *Sal Pub Mex* 1984; 26: 254-259.
29. Caballero SA. Estudio serológico para la detección de anticuerpos contra leptospiras en ganado bovino lechero en los municipios de Coacalco, Teoloyucan, Zumpango, Melchor Ocampo y Cuautitlán, en el estado de México. *Rev Latinoam Microbiol* 1989; 31: 191-194.
30. Solís-López C, Vázquez-Gutiérrez CO. Detección de anticuerpos contra *L. interrogans* en ganado bovino productor de carne en dos municipios del Estado de Tabasco. Trabajo de tesis. Universidad de Guadalajara, 1996.
31. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA. Penicillia therapy in icteric leptospiriosis. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 39: 388-396.
32. McInain JBL, Ballou WR, Harrison SM. Doxycycline therapy for leptospiriosis. *Ann Intern Med* 1984; 100: 696-698.
33. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospiriosis. *N Engl J Med* 1984; 310: 497-500.
34. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Prevención y Control de la leptospiriosis humana 1998.
35. Martínez-Sánchez R, Pérez-Sierra A, Baró-Suárez M, Álvarez AM, Menéndez-Hernández J, Días-González M et al. Evaluación de la efectividad de una nueva vacuna contra leptospiriosis humana en grupos de riesgo. *Rev Panam Sal Pub* 2000; 8: 385-391.
36. Ochoa JE, Sánchez A, Ruiz J. Epidemiología de la leptospiriosis en una zona andina de producción pecuaria. *Rev Panam Sal Pub* 2000; 7: 325-331.
37. Flisser A, Velasco-Villa A, Martínez-Campos C, González-Domínguez F, Briceño-García B, García-Suárez R et al. Infectious Diseases in Mexico. A Survey from 1995-2000. *Arch Med Res* 2002; 33: 343-350.
38. Atienzar CE. Brote de leptospiriosis en las provincias de Camagüey y Las Tunas: Diagnóstico serológico, características clínicas y aislamiento del microorganismo. *Rev Cub Med Trop* 1985; 37: 105-112.
39. Soares HM, Bustelo AJ, Pérez GJ. Brote de leptospiriosis en niños con predominio meningoencefálico. *Rev Cub Med Trop* 1991; 43: 136-139.
40. Torres R, Jamine R, Mondolfi G, Castillo A. Historia natural de la leptospiriosis en Venezuela. *Bol Venez Infectol* 1989; 1: 27-29.
41. Zaki SR, Shied WJ. Leptospiriosis associated with outbreaks of acute febrile illness and pulmonary hemorrhage, Nicaragua, 1995. The epidemic Working Group at Ministry of Health in Nicaragua (carta). *Lancet* 1996; 347: 535-536.
42. Hurricane Mitch, update (Sitio en internet). Disponible en: <http://www.who.int/emc/outbreaknew/n1998/dec/no2dec1998.html>. Acceso en mayo 2000.
43. De Serres G, Levesque B, Higgins R, Major M, Laliberté D, Boulianne N. Need for vaccination of sewer workers against leptospiriosis and hepatitis A. *Occup Environ Med* 1995; 52: 505-507.
44. Heath SE, Johnson R. Leptospiriosis. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 1518-1523.
45. Borbolla-Sala M, Méndez-Galván J, Pérez-Álvarez A, Novelo-Zapata F. Leptospiriosis. *Salud en Tabasco*. 1999; 5: 281-283.
46. Montesano-Villamil M, Ortiz-Solis G, Solís-Santamarina IA, de la Cruz-Gallardo CM, Álvarez-Lucas CH, Montesano-Castellanos R. Leptospiriosis: una enfermedad rara en México. Revisión de un caso. *Enf Infecc Microbiol (Mex)* 1997; 17: 170-173.
47. Mateo-Balmelli T, Pérez-Miravete A, Peña-Alonso R, Santos-Preciado JI. Leptospiriosis icterica (síndrome de Weil) en un niño con linfoma. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1996; 53: 411-414.
48. Caballero SA. *Leptospiriosis. Epidemiología*. México: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica No 20, 1995; 12: 1-2.
49. Heath CW Jr, Alexander Ad, Galton MM. Leptospiriosis in the United States, analysis of 483 cases in men, 1949-1961. *N Engl J Med* 1965; 864: 915-922.
50. Ramadass P, Meerrani S, Venkatesha MD. Characterization of leptospiral serovars by randomly amplified polymorphic DNA-fingerprinting. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 575-576.
51. Cole JR, Sulzer CR, Pursell AR. Improved microtechnique for the leptospiral microscopic agglutination test. *Appl Microbiol* 1973; 25: 976-980.
52. Merien F, Baranton G, Perolat P. Comparison of Polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospiriosis. *J Infect Dis* 1995; 172: 281-285.
53. Winslow WE, Merry DJ, Pire ML, Devine PL. Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of immunoglobulin M antibody in diagnosis of human leptospiral infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1938-1942.
54. Larsen SA, Pope U, Quan TJ. Immunologic methods for the diagnosis of spirochetal diseases. In: *Manual of clinical laboratory immunology*. 4th ed. Washington DC: ASM Press, 1992: 467-481.
55. Morse SS. Factors in the emergency of infectious disease. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 7-15.