

## MEDICINA TROPICAL

## LEPTOSPIROSIS

Alejandra Gallegos Mesén\*  
Vladimir Leandro Sandí\*\*

## SUMMARY

Leptospirosis has been recognized as an important emerging public health issue world wide due to its epidemic proportions. Leptospirosis is perhaps the most spread zoonosis world wide, and the infectious source in human beings is the direct and indirect contact with the urine of an infected animal. The most common clinical manifestations of leptospirosis are fever, headache, muscle pain, bone pain and vomit. Different blood markers and specific diagnostic tests have been developed for leptospirosis with different utilities. Several serotypes of *Leptospiracaea* are sensitive to a broad variety of antibiotics including

penicillins, cephalosporines, aminoglycosides, tetracyclines and macrolids. Mortality associated with leptospirosis varies from 1-20% and depends on several factors that determine prognosis.

## LEPTOSPIROSIS

La leptospirosis ha sido reconocida como un importante problema de salud pública emergente a nivel global debido a sus proporciones epidémicas y a su incremento en la incidencia en países desarrollados

y en vías de desarrollo<sup>11</sup>. En América Latina, la leptospirosis ha sido reconocida como el patógeno urbano más importante causante de epidemias<sup>5</sup>. Esta enfermedad es tratable, por lo cual se debe resaltar la importancia de realizar un diagnóstico temprano e instaurar tratamiento inmediato para mejorar su pronóstico<sup>7</sup>.

## HISTORIA

La etiología de la leptospirosis fue demostrada de forma independiente en Japón y Alemania en 1915<sup>8,11</sup>.

\*Médico & Cirujano, Universidad de Costa Rica.

\*\*Médico & Cirujano, Universidad de Costa Rica.

Palabras clave:

Leptospirosis, Síndrome de Weil

Abreviaturas:

ADN (ácido desoxirribonucleico), ATP (trifosfato de adenosina), TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), LLM (lectina ligada a manosa), IRA (insuficiencia renal aguda), VES (velocidad de eritrosedimentación) EGO (examen general de orina), LCR (líquido cefalorraquídeo), RIA (radioinmunoanálisis), ELISA (prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas), MAT (prueba de aglutinación microscópica), PCR (reacción en cadena de la polimerasa), REA (digestión de ADN por enzimas de restricción), RFLP (restricción del largo del fragmento polimórfico)

En Japón, Inada e Ido detectaron espiroquetas y sus anticuerpos específicos en la sangre de mineros japoneses con ictericia infecciosa y dos grupos de médicos alemanes estudiaron a soldados que sufrían de la “enfermedad francesa” en las trincheras localizadas al norte de Francia<sup>8, 11</sup>. Uhlenhuth y Fromme, Hubener y Reiter, detectaron espiroquetas en la sangre de cerdos de Guinea que habían sido inoculados con sangre de los soldados infectados<sup>8, 11</sup>. Stimson demostró por medio de la tinción de plata, grumos de espiroquetas en los túbulos renales de un paciente con reporte de haber muerto con fiebre amarilla y les denominó *Spirochaeta interrogans* por su semejanza con el signo de interrogación<sup>8, 11</sup>.

## MICROORGANISMOS CAUSALES

Las leptospirosis son espiroquetas que pertenecen al orden *Spirochaetales* y a la familia *Leptospiraceae*<sup>4</sup>. Estas espiroquetas pueden ser divididas en especies patogénicas (por ejemplo, *Leptospira interrogans*, *L.borgpetersenii*, *L.weilii* y *L.kirschneri*) y no patogénicas (*L.biflexa*)<sup>6</sup>. Actualmente, se han identificado 17 especies genómicas de leptospirosis patógenas, con base en la similitud del ADN<sup>4</sup>. Las leptospirosis patógenas se dividen

en serovariiedades, según la composición antigenica<sup>1, 4</sup>. Se describen más de 250 serovariiedades para los 26 serogrupos<sup>4</sup>. La distribución de serovariiedades cambia dependiendo de la zona geográfica<sup>2</sup>. Las leptospirosis patógenas son altamente invasivas, dotadas de gran movilidad, capaces de sobrevivir y crecer en los tejidos escapando de los mecanismos naturales de defensa<sup>6</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se presume que la leptospirosis es la zoonosis más ampliamente distribuida a nivel mundial<sup>8</sup>. La fuente de infección en humanos es el contacto directo o indirecto con la orina de un animal infectado<sup>8, 11</sup>. La incidencia es significativamente más alta en climas cálidos, debido a que la sobrevida de las espiroquetas es mayor en condiciones calientes y húmedas<sup>8</sup>. La puerta de entrada usual es a través de abrasiones en la piel o por la mucosa intacta, sobretodo la conjuntiva y la que cubre la bucofaringe y nasofaringe<sup>4</sup>; la infección puede tomar lugar por medio de la piel luego de inmersiones prolongadas en agua contaminada<sup>8</sup>. La infección en humanos puede ser adquirida por medio de exposición ocupacional (granjeros, veterinarios, inspectores de carne), recreacional (deportes acuáticos) y contacto con animales domésticos<sup>4, 8</sup>.

## PATOGENESIS

Los mecanismos por los cuales las leptospirosis causan enfermedad no son aún bien entendidos. Un número importante de factores de virulencia han sido sugeridos, pero con pocas excepciones, su rol en la patogénesis permanece poco claro.

*Producción de toxinas:* La actividad endotóxica ha sido reportada en diferentes serovariiedades<sup>8</sup>. Se han descrito que las hemolisinas producidas por las serovariiedades ballum, hardjo, oomona y tarassovi son esfingomielinas<sup>8</sup>. La serovariiedad canicola inhibe la actividad de la bomba Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATP a nivel renal<sup>2, 8</sup>.

*Adhesión:* In vitro, leptospirosis virulentas se adhieren a las células epiteliales renales y su unión es aumentada por la concentración subaglutinante de anticuerpos homólogos<sup>8</sup>. Las leptospirosis son fagocitadas por macrófagos en presencia de anticuerpos específicos. La inhibición de la actividad de los macrófagos incrementa la sensibilidad a la infección. Las espiroquetas se asocian a los neutrófilos pero no son eliminadas<sup>8</sup>. La fagocitosis ocurre solamente en presencia de suero y complemento, sugiriendo que una capa externa de las leptospirosis posee un componente antifagocitario<sup>8</sup>. El lipopolisacárido de las leptospirosis estimula la adherencia de los neutrófilos a las células epiteliales y a las plaquetas causando agregación y sugiriendo su rol en

el desarrollo de trombocitopenia<sup>8</sup>. **Mecanismos inmunitarios:** La segunda fase de la leptospirosis aguda es también llamada fase inmunitaria, la cual coincide con la aparición de anticuerpos<sup>4</sup>. Se ha postulado que la producción de complejos inmunes causa inflamación a nivel de sistema nervioso central<sup>8</sup>. Los niveles circulantes de complejos inmunes son correlacionados con la severidad de los síntomas<sup>8</sup>. Se han demostrado anticuerpos antiplquetarios, anticardiolipina y antineutrófilos citoplasmáticos<sup>8, 13</sup>. Además, el lipopolisacárido de las leptospirosis induce apoptosis de linfocitos a través de TNF $\alpha$ <sup>8</sup>.

En un estudio realizado por Jin et

al, se demostró que *L. interrogans* induce apoptosis y activación de caspasas en macrófagos a través de la vía FADD (Fas-Associated Death Domain, Dominio de Muerte Asociado a Fas) caspasa 8 dependiente pero independientemente de la liberación del citocromo C mitocondrial<sup>6</sup>.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS CLÁSICAS

La leptospirosis se presenta clásicamente como una enfermedad bifásica. La primera fase de la enfermedad es comúnmente referida como fase septicémica. Es caracterizada por fiebre, cefalea, mialgia, inyección conjuntival y

otras manifestaciones no específicas como tos, linfadenopatías, brote cutáneo, anorexia, náusea y vómito<sup>2, 4</sup>. Esta fase es seguida de un breve periodo afebril de duración variable que luego es seguida de una fase inmunitaria<sup>2, 4</sup>. En esta fase, la fiebre es menos acusada y las mialgias menos intensas que en la fase leptospirotípica<sup>4</sup>. En este periodo aparece una complicación importante, la meningitis aséptica; la cual se observa en menos del 15% de los enfermos y siendo más común en niños<sup>4</sup>. La iritis, la iridociclitis, la uveítis y la coriorretinitis, son complicaciones tardías que en ocasiones se prolongan durante años<sup>4</sup>.

**En la figura 1 se resume esquemáticamente la información antes explicada.**

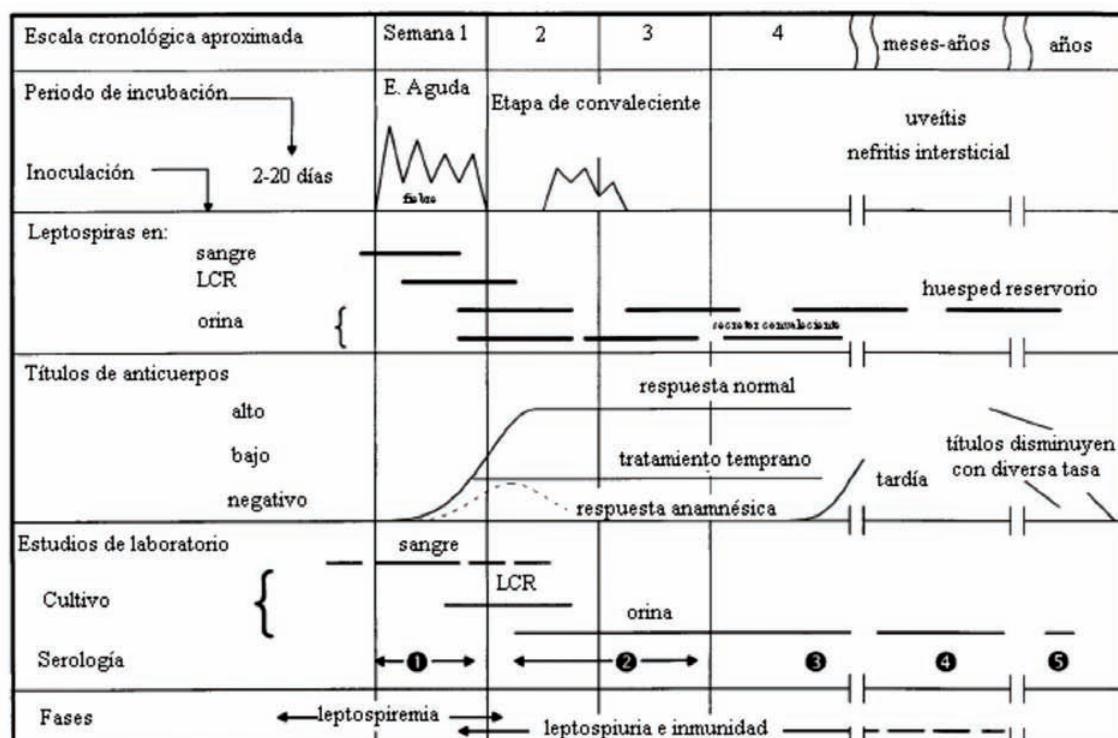


Figura 1. Naturaleza bifásica de la leptospirosis y las investigaciones relevantes en las diferentes etapas de la enfermedad. Las muestras 1 y 2, para uso en serología, son de suero de la etapa aguda de la enfermedad, la muestra 3 es de suero de convaleciente, que puede facilitar la detección de una respuesta inmunitaria tardía y la muestras 4 y 5 fueron obtenidas en sesiones de vigilancia en que se suministraron datos epidemiológicos como el supuesto grupo serológico infectante. LCR, líquido cefalorraquídeo. Adaptado de Levett<sup>8</sup>.

La forma severa de leptospirosis, también conocida como síndrome de Weil, es caracterizada por el curso fulminante de rápida instauración de fallo hepático y renal, y alta mortalidad<sup>2</sup>. Entre un 5 y 10% de todos los pacientes con leptospirosis sufren de la forma icterica de la enfermedad<sup>8</sup>. En un reporte retrospectivo de 34 pacientes con leptospirosis, se citaron que las manifestaciones clínicas más comunes eran fiebre (100%), cefalea (75%), mialgia (55%), artralgia (45%) y vómitos (39%)<sup>2</sup>. Una asociación interesante entre la severidad de la enfermedad y la infección con la serovariedad *Icterohaemorrhagiae* fue también observada<sup>2</sup>. Según Miranda et al, los niveles séricos de lectina ligada a manosa (LLM) pueden estar ligados entre la respuesta inmune humoral innata y el diferente espectro de severidad de los síntomas en los pacientes infectados<sup>9</sup>. No obstante, como un inmunomodulador, la LLM puede ser protectora o agravar la enfermedad dependiendo de sus niveles, el estatus fisicoquímico, el microambiente y el perfil de citocinas inducido por las variaciones antigénicas de leptospirosis<sup>9</sup>. Se reporta que de estos pacientes con leptospirosis un 16-40% sufre de insuficiencia renal aguda (IRA)<sup>8</sup>. Trombocitopenia ocurre en más de 50% de los casos y es un significante predictor de IRA<sup>8</sup>. En la patogénesis del daño

renal, citocinas pro-inflamatorias (TNF $\alpha$  e interleucinas) son liberadas e inducen inflamación a través de la generación de varios mediadores inflamatorios, vasoactivos y moléculas de adhesión<sup>3,13,15</sup>. Linfocitos TH1 y TH2 están envueltos y producen una nefropatía inmune. La glomerulonefritis con depósito de IgM y C3 en el mesangio indican un mecanismo humorar y la inmunidad mediada por células es a través de la liberación de quimiocinas y citocinas que producen la migración de neutrófilos al glomérulo y al intersticio; los cuales luego son reemplazados por células mononucleares<sup>13</sup>. La lesión pulmonar es frecuente y concurre con tos, disnea, dolor de pecho y expectoración teñida con sangre o incluso hemoptisis e insuficiencia respiratoria<sup>4</sup>. Una prominente manifestación de la infección es la neumonitis hemorrágica severa<sup>2</sup>. Los infiltrados alveolares en las radiografías de tórax y la disnea han sido identificados como indicadores de pobre pronóstico en la leptospirosis severa con una alta mortalidad asociada<sup>5</sup>. La causa de la hemorragia pulmonar es una vasculitis a nivel capilar mediada por toxinas<sup>5</sup>. Información clínica limitada indica que la actividad en suero de factor activador plaquetario acetilhidrolasa estaba elevado en pacientes infectados con *L.interrogans* serogruppo *Icterohaemorrhagiae*; pero no

en aquellos infectados por otros serogrupos menos severos<sup>16</sup>. Por lo tanto, el cambio de los niveles séricos de factor activador plaquetario acetilhidrolasa no solo puede influenciar la hemorragia pulmonar pero también parece ser apropiado para el monitoreo de la enfermedad y asegurar tratamiento clínico adecuado; lo cual es crítico para reducir la mortalidad de la leptospirosis severa<sup>16</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS INUSUALES

**Neurológicas:** Aunque la meningoitis aséptica asintomática es un rasgo común, la asociación de síntomas severos es rara<sup>2</sup>. Presentaciones clínicas infrecuentes incluyen mielorradiculopatía, mielopatía y disfunción cerebelar. Se han reportado casos de Síndrome de Guillain-Barré seguida de enfermedad consistente con leptospirosis<sup>2</sup>.

**Gastrointestinales:** Pai y Adhikari reportaron un caso raro de pancreatitis. La hiperamilasemia fue persistente pero regreso a niveles normales luego de tres meses de haber instaurado el tratamiento específico contra leptospirosis<sup>2</sup>. Monno y Mizushima reportaron de colecistitis aguda acalculosa en un paciente con infección por la serovariedad *Autumnalis*<sup>2</sup>. Peritonitis es otra inusual presentación de leptospirosis<sup>2</sup>.

**Cardiológicas:** Un análisis de información proveniente de 50 pacientes portadores de leptospirosis demostró que 70% de ellos tenía anormalidades electrocardiográficas, siendo la fibrilación auricular la más común<sup>2</sup>. Anormalidades en el sistema de conducción fue reportado en un 36% de los pacientes y un 30% tenían cambios en la ondaT<sup>2</sup>. Otras anormalidades cardiacas reportadas incluyen la miocarditis y la pericarditis<sup>2</sup>. En otro estudio, arteritis coronaria fue encontrada en 70% de los pacientes que murieron y la evidencia de aortitis fue presente en más de la mitad<sup>2</sup>.

**Musculoesqueléticas:** Un caso fatal de rabdiomiolisis fue reportado por O'Leary et al. En su reporte, se describe infección aguda por leptospirosis del serogrupo Grippotyphosa<sup>2</sup>.

**Hematológicas:** Somer et al, reportaron un caso raro de hipoplasia eritroide y Stefos et al, citaron dos casos de pancitopenia. Púrpura trombótica trombocitopénica ha sido reportada luego de sufrir leptospirosis<sup>2</sup>.

**Inmunológicas:** Raras manifestaciones mediadas inmunológicamente han sido reportadas e incluyen síndrome antifosfolípidos y artritis reactiva<sup>2</sup>.

## DATOS ANALÍTICOS

La velocidad de eritrosedimentación (VES) está elevada en la enfermedad anictérica y los

leucocitos están dentro de un rango que va desde la normalidad hasta moderadamente elevada<sup>1, 4, 8</sup>.

Las pruebas de función hepática muestran un leve aumento de las transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. El examen general de orina (EGO) muestra proteinuria, piuria y hematuria microscópica, cilindros granulosos y hialinos pueden estar presentes<sup>1, 4, 8</sup>. La punción lumbar revela una presión de apertura normal o ligeramente aumentada. La examinación del LCR muestra de manera predominante polimorfonucleares que luego son sustituidos por linfocitos, las proteínas pueden estar normales o ligeramente aumentadas, la glucosa suele ser normal y en pacientes con importante ictericia se describe un tinte xantocrómico<sup>1, 4, 8</sup>. En la leptospirosis severa, la leucocitosis con desviación izquierda es común, la trombocitopenia puede ser marcada, además hay un incremento en los niveles de creatinina. La hiperbilirrubinemia es generalmente fuera de proporción con respecto a los otros parámetros hepáticos. Los niveles de amilasa pueden estar elevados sobre todo cuando se asocia IRA<sup>1, 4, 8</sup>.

## TEST DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS

**Demostración microscópica:** Las leptospiras pueden ser visualizadas en material clínico por medio de un microscopio de campo os-

curo o por inmunofluorescencia después de realizar una tinción apropiada.

**Cultivos:** Los cultivos de sangre deben ser tomados al inicio de la instauración de los síntomas ya que coinciden con la fase de leptospiremia. Los cultivos de orina se pueden tomar a partir de la segunda semana del curso de la enfermedad. Esta técnica no es muy utilizada debido a que su técnica es tediosa, complicada y cara<sup>1</sup>.

**Detección de antígenos:** Dentro de las técnicas que se pueden utilizar se encuentran el radioinmunoanálisis (RIA), prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA); de las cuales la última mencionada es más popular<sup>1, 4</sup>.

**Detección de anticuerpos:** El test de aglutinación microscópica (MAT) es uno de los métodos serológicos por excelencia<sup>4</sup>. Además del MAT y de ELISA, se han creado unas pruebas rápidas de utilidad diagnóstica; estas pruebas que más bien utilizan la metodología de flujo lateral, aglutinación de látex o ELISA, muestran sensibilidad y especificidad razonables<sup>4</sup>. El diagnóstico molecular se puede realizar a través de reacción de polimerasa en cadena (PCR) y la tipificación por medio de digestión de ADN por enzimas de restricción (REA), restricción del largo del fragmento polimórfico (RFLP) entre otras<sup>1</sup>.

## TRATAMIENTO

Leptospirosis son sensibles a una variedad de agentes antimicrobianos incluyendo las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas y macrólidos<sup>7</sup>. En el cuadro 1 se enlistan

los regímenes utilizados con más frecuencia.

**Cuadro 1. Tratamiento y quimioprofilaxis de la leptospirosis.**

Objetivo de la administración de fármaco	Regímenes
Tratamiento Leptospirosis leve	Doxiciclina 100 mg VO cada 12 horas ó Ampicilina, 500-750 mg VO cada 6 horas ó Amoxicilina 500 mg VO cada 6 horas
Leptospirosis moderada / grave	Penicilina G 1.5 millones de U IV cada 6 horas ó Ampicilina 1 g IV cada 6 horas ó Amoxicilina 1 g IV cada 6 horas ó Ceftriaxona 1 g IV una vez al día ó Eritromicina 500 mg IV cada 6 horas Doxiciclina 200 mg VO una vez a la semana
Quimioprofilaxis	

*Nota: todos los regímenes usados se administran intravenoso (IV) durante 7 días.*

*Adaptado de Braunwald et al<sup>4</sup>.*

Cabe a destacar que la reacción de Jarisch – Herxheimer ha sido reportada luego de la administración de penicilina<sup>8</sup>.

El seguimiento a largo plazo de los enfermos con insuficiencia renal y alteración de la función hepática revela una buena recuperación de ambos órganos<sup>4</sup>.

Las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre, cefalea, mialgia, artralgia y vómito. Diferentes marcadores séricos y tests específicos de diagnóstico han sido desarrollados para la leptospirosis con diversas utilidades. Múltiples serotipos de *Leptospiracaea* son sensibles a una variedad amplia de agentes antibióticos incluyendo penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas y macrólidos. La mortalidad asociada a leptospirosis varía de 1-20% y depende de múltiples factores para determinar el pronóstico.

## PRONÓSTICO

La mortalidad debida a leptospirosis varía desde 1 al 20% y ésta es dependiente de muchos factores dentro de los cuales el más importante es el tipo de serovariiedad de leptospira infectante<sup>7</sup>. La mortalidad es mayor en enfermos ancianos y con síndrome de Weil<sup>4</sup>. La leptospirosis contraída en el embarazo se vincula con alta mortalidad fetal<sup>4</sup>.

## RESUMEN

La leptospirosis ha sido reconocida como un importante problema de salud pública emergente a nivel global debido a sus proporciones. La leptospirosis es tal vez la zoonosis más ampliamente distribuida a nivel mundial, y la fuente de infección en humanos es el contacto directo o indirecto con la orina de un animal infectado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad SN, Shah S, Ahmad FMH. Laboratory Diagnosis of Leptospirosis. *J Postgrad Med*, 2005; 51:195-200.
2. Bal AM. Unusual Clinical Manifestations of Leptospirosis. *J Postgrad Med*, 2005; 51:179-183.
3. Bandeira T et al. Renal Involvement in Leptospirosis – New Insights into Pathophysiology and Treatment. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2008; 12(3):248-252.
4. Braunwald et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. México, DF. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. 17. Edición, 2008; Volumen 1:1048-1051.
5. Dolhnikoff M et al. Pathology and Pathophysiology of Pulmonary Manifestations in Leptospirosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2007; 11(1):142-148.
6. Jin D et al. *Leptospira interrogans* Induces Apoptosis in Macrophages via Caspase-8 and Caspase-3 Dependent Pathways. *Infection and Immunity*, 2009; 77:799-809.
7. Kobayashi Y. Human Leptospirosis: Management and Prognosis. *J Postgrad Med*, 2005; 51:201-204.
8. Levett P. Leptospirosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2001; 14:296-326.
9. Miranda K.A. High levels of serum mannose-binding lectin are associated with the severity of clinical signs of leptospirosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2009; 42:353-357.
10. Sugunan A.P et al. Risk factors associated with leptospirosis during an outbreak in Middle Andaman, India. *Indian J Med Res*, 2009; 130:67-73.
11. Vijayachari P et al. Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biosci*, 2008; 33(4):557-569.
12. Vierira M.L et al. Proteome Analysis of *Leptospira interrogans* Virulent Strain. *The Open Microbiology Journal*, 2009; 3:69-74.
13. Visith S, Kearkiat P. Nephropathy in Leptospirosis. *J Postgrad Med*, 2005; 51:184-188.
14. Wuthiekanun V et al. Clinical Diagnosis and Geographic Distribution of Leptospirosis, Thailand. *Emerging Infectious Diseases*, 2007; 31:124-126.
15. Yang C et al. Leptospirosis renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16(Suppl5):73-77.
16. Yang J et al. Serum Activity of Platelet Activating Factor Acetylhydrolase Is a Potential Clinical Marker for Leptospirosis Pulmonary Hemorrhage. *PLoS ONE*, 2009; 4:1-11.