

Identificación de *leptospira* en la patogénesis de la uveítis crónica en la ciudad de México

Alma Angélica Elizalde Campos, Guadalupe Tenorio Guajardo, Oscar Velasco Castrejón

RESUMEN

La leptospirosis en el ojo puede producir hemorragia subconjuntival, panuveítis, vitreítis, vasculitis retiniana y papilitis.

Objetivos. Se determinó la prevalencia de anticuerpos séricos a *leptospira interrogans* y sus serovariedades más frecuentes en México, en pacientes con uveítis crónica activa.

Material y método. Se revisaron 76 pacientes con uveítis crónica activa (grupo de estudio) y 140 pacientes sin enfermedad inflamatoria ocular (grupo control), el estudio fue clínico observacional con grupo control, transversal y descriptivo. Se realizó un análisis descriptivo de la población, tipo de uveítis y si existe diferencia significativa o no entre el grupo control y el grupo de estudio con la prueba exacta de Fisher.

Resultados. Del grupo de estudio, 22 pacientes presentaron títulos positivos a *leptospira* (igual o mayor a 1:80) y del grupo control 8 pacientes con positividad a *leptospira*. En pacientes del grupo de estudio las serovariedades fueron: icterohaemorrhagiae (13), canicola (8) y pomona (1).

Conclusión: Se sugiere a la leptospirosis como causa de uveítis crónica en nuestro medio.

Palabras clave: *Leptospira*, uveítis, zoonosis, hemorragia subconjuntival.

SUMMARY

Leptospirosis may produce subconjunctival hemorrhage, panuveitis, vitreitis, retinal vasculitis and papilitis in the eye.

Objective: To determine the prevalence of seric *Leptospira Interrogans* antibodies and their most frequent related serological varieties in Mexico, in subjects with active chronic uveitis.

Materials and methods: A clinic-observational, transverse, descriptive design was achieved. 76 subjects with active chronic uveitis (study group) and 140 without any ocular affection (control group) were included. A complete descriptive analysis and classification of uveitis were performed. Significant differences among the two groups were determined with the Fisher test.

Results: 22 subjects from the study group and 8 from the control group had positive titles for *leptospira*. The seropositivity varieties in the study group were: icterohaemorrhagiae (13), canicola (8) and pomona (1).

Conclusions: *Leptospira* may play an active etiological roll in the development of chronic uveitis in Mexican population.

Key words: *Leptospira*, uveitis, zoonosis, subconjunctival hemorrhage.

INTRODUCCIÓN

La leptospirosis, también conocida como enfermedad de Weil, entre otras (1), es una de las zoonosis más importantes a nivel mundial. Es una enfermedad causada por una espiroqueta Gram negativa de origen animal del género *leptospira* de la especie *interrogans* que, a su vez, se divide en 19 serogrupos y 250 serotipos (2, 3). Su tiempo de duplicación es de 6-16 h, con un periodo de incubación de aproximadamente 2 semanas. Es patógena para muchos animales salvajes y domésticos así como para el hombre (4, 5).

Correspondencia: Dra. Alma Angélica Elizalde Campos. El Día #1287; Col. Prensa Nacional. Tlalnepantla 54170, Edo. de Mex. 54170. Tel: 53-68-98-05. E-mail:angieofl@hotmail.com
Instituciones que participan: Clínica de enfermedades inflamatorias oculares (CEIO) del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México (HGM) y la Clínica de Medicina Tropical de la Unidad de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina-UNAM Hospital General de México SSA (UME-UNAM-HGM).

En México, la leptospirosis se conoce desde 1920, fue aislada en Yucatán (6), en 1933 en Sinaloa (7) y en 1937 en Tampico y, a partir de la década de los cincuentas, Varela y cols., del Instituto de Salubridad de Enfermedades Tropicales, realizaron contribuciones importantes sobre esta zoonosis (8-10); se sumaron más tarde Zavala y cols. (11, 12) así como Caballero y cols. (13).

Las serovariedades de *leptospira interrogans* más importantes en México son entre otras: *leptospira icterohe-morrhagie*, *L. canícola* y *L. pomona* (14).

La leptospirosis tiene una alta prevalencia en los países tropicales con grandes precipitaciones y suelo neutro o ligeramente alcalino (1).

La enfermedad se adquiere mediante contacto cutáneo o ingestión de aguas contaminadas por orina de animales infectados, sangre y/o tejidos de reservorios, que atraviesan la piel con abrasiones o pequeñas heridas, las mucosas, o por el contacto directo con los reservorios (4, 15). La importancia de la enfermedad depende del número de microorganismos infectantes, de las defensas inmunológicas del huésped, de la serovariedad causal y de la virulencia de la cepa en cuestión. Cuando las bacterias se han diseminado por el torrente sanguíneo a todos los tejidos, incluyendo al sistema nervioso central, la multiplicación de *leptospira interrogans* continúa dañando el endotelio de los pequeños vasos sanguíneos lo cual es responsable de las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad (4).

No se conoce el mecanismo preciso de su acción patógena, pero se ha demostrado, en los cultivos, la producción de sustancias tóxicas en algunas especies patógenas (hemolisinas y fibrolisinas) y una acción citopática en los cultivos celulares (15, 16).

Leptospira interrogans habitualmente produce, en más de 90% de los pacientes, una enfermedad anictérica leve que puede ser febril, acompañarse de mialgias y cefalalgias que, en ocasiones, se resuelve sin tratamiento o bien progresa al llamado síndrome de Weill, enfermedad sistémica grave caracterizada por disfunción hepática, falla renal aguda, vasculitis extensa, trombocitopenia, síndrome hemorrágico, síndrome de angustia respiratoria del adulto y miocarditis, siendo responsable esta última de una mortalidad de 5 a 30% (3).

Dentro de las manifestaciones oculares de esta enfermedad, la más común es la hemorragia subconjuntival, sin embargo, existen otras manifestaciones como la uveítis, que pueden desarrollarse de manera temprana o hasta un año después de la enfermedad inicial y presentarse después de la fase aguda; se han reportado panuveítis, inflamación vítrea, vasculitis, periflebitis y papilitis (17).

En los países en donde la leptospirosis es una enfermedad endémica, la presentación de esta enfermedad algunas veces se confunde con malaria, tuberculosis, hepatitis viral, tifoidea, brucelosis, toxoplasmosis, enfermedad de Chagas, neumonía atípica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, glomerulonefritis, síndrome de fatiga crónica, neurosis y psicosis (18).

El diagnóstico de laboratorio puede realizarse mediante estudio microscópico, cultivo y serología, siendo la microaglutinación en placa (MAT) una prueba específica para detectar leptospirosis en sangre (17), aun en las fases subagudas y crónicas, considerando una titulación > 1:100 para la fase aguda y de >1:20 para la fase crónica (4, 18). Otros autores consideran un título positivo para leptospirosis en sangre = o > de 1:50 (19, 20).

En cuanto al tratamiento, la mayoría de las leptospirosis, especialmente en las formas anictéricas, son enfermedades autolimitadas que pueden curar espontáneamente. Aparentemente el tratamiento con doxiciclina de 100 mg c/12hrs durante un periodo de 7-30 días es el que ha dado los mejores resultados (21). El tratamiento a nivel ocular consiste en el uso de corticoesteroides tópicos o por vía subtenoniana y midriáticos (22).

La profilaxis consiste en generar medios para erradicar el reservorio como el control de roedores, separación, tratamiento o sacrificio de los animales enfermos así como la destrucción de leptospiras en terrenos encharcados (15); la vacunación constituye el método más eficaz para la profilaxis.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de anticuerpos séricos a *leptospira interrogans* y sus serovariedades más frecuentes en México en pacientes con uveítis crónica activa de etiología diversa.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico observacional con grupo control, transversal y descriptivo, realizado en un periodo de un año (junio 99 a junio del 00) de forma asociada con la Clínica de Medicina Tropical UME-UNAM en la Clínica de Enfermedades Inflamatorias Oculares (CEIO) del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México (HGM).

Constó de un grupo control y un grupo de estudio. El grupo control se formó con sujetos sin alteraciones inflamatorias oculares con diagnóstico de catarata, glaucoma crónico, estrabismo, pterigión y otros, que presentaron pruebas de laboratorio dentro de límites normales (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina pruebas de coagulación, VDRL).

El grupo de estudio se formó con sujetos que presentaron uveítis crónica activa, con diagnóstico clínico y, en su caso, de laboratorio y gabinete que permitió establecer el diagnóstico de uveítis crónica activa,* siendo las más frecuentes: toxoplasmosis y pars planitis.

El tamaño de la muestra se calculó mediante pruebas no paramétricas y constó de 140 sujetos en el grupo control y 76 sujetos para el grupo de estudio.

*De acuerdo con la Clasificación del Grupo Internacional de Estudio de la Uveítis (23) mediante la prueba de microaglutinación en placa (MAT) en suero: la titulación igual o mayor de 1:80 positiva para leptospira (Criterios de la Clínica de Medicina Tropical de la Unidad de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina UNAM Hospital General de México SSA).

Se realizó a todos los pacientes (grupo control y grupo de estudio) determinación de anticuerpos séricos para *leptospira* y sus serovariedades más frecuentes.

Se hizo una exploración oftalmológica completa a todos los pacientes y el diagnóstico de uveítis crónica activa fue calificado de acuerdo con el tipo de uveítis por algunos de los siguientes signos:

1. Uveítis anterior no granulomatosa: hemorragia subconjuntival, depósitos retroqueráticos, celularidad (calificada de 1-4 cruces), sinequias posteriores, hipopión y nódulos en iris.
2. Uveítis intermedia: reacción inflamatoria en vítreo (organización, turbidez y cúmulos que fueron calificados de 1-4 cruces de acuerdo a la posibilidad de observación de fondo de ojo) (23).
3. Uveítis posterior: foco de coriorretinitis, áreas de vasculitis, papilitis, coroiditis múltiples y cicatrices coriorretinianas.

Se realizaron diagnósticos de uveítis específicas reconocidas como: toxoplasmosis, caracterizada por focos de coriorretinitis y vitreítis; pars planitis caracterizada por copos de nieve en vitreítis bilateral y VKH, ciclitis de Fuchs y toxocariasis.

Se utilizaron estudios de laboratorio para diagnosticar otras causas de uveítis:

1. Para uveítis anteriores: biometría hemática completa, química sanguínea, VDRL, PPD, placa simple de tórax, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide.
2. Para uveítis intermedia y posterior: biometría hemática, química sanguínea, VDRL, PPD y placa simple de tórax.

Se excluyeron los pacientes que tuvieran antecedentes de cirugía ocular en el último año, infecciones graves de conjuntiva y córnea (úlceras), traumatismo ocular en los últimos 6 meses y pacientes con diabetes mellitus descompensada.

Se eliminaron los pacientes que no completaron sus estudios clínicos de laboratorio.

Las variables que se estudiaron fueron: sexo, edad mayor de 4 años, raza, tipo de vivienda en los últimos 5 años,

convivencia con animales (principalmente perros, gatos y ratas) y estado socioeconómico (determinado por trabajo social).

Se interrogó a cada paciente intencionadamente sobre las manifestaciones sistémicas asociadas a leptospirosis en los últimos 8 meses. Estas fueron: astenia, adinamia, fiebre, febrícula, mialgias, rash cutáneo, cefalalgia, dolor abdominal, vómitos, infecciones de vías respiratorias altas o bajas, tos, hiperemia conjuntival, hemorragia subconjuntival y otros.

Se hizo un análisis descriptivo de la población dependiendo del tipo de uveítis comparando que la diferencia fuese significativa o no entre el grupo de estudio y el grupo control con la prueba exacta de Fisher.

Cada paciente firmó una carta de consentimiento informado y, en el caso de menores, por sus padres o tutor.

RESULTADOS

Se estudiaron 76 pacientes del grupo de estudio que cumplieron los criterios de inclusión; 6 fueron eliminados por no completar sus estudios clínicos y de laboratorio. Se estudiaron 140 pacientes en el grupo control que cumplieron los criterios de inclusión.

De los 70 pacientes del grupo de estudio, 22 fueron positivos para *leptospira* y de los 140 pacientes del grupo control, 8 pacientes fueron positivos (con títulos = o > de 1:80 para ambos grupos con MAT) (cuadro 1).

La serovariedad más frecuente en los casos positivos del grupo de estudio y del grupo control fue *icterohemorragiae*, con 13 casos (59.0%) y 4 casos (50.0%) respectivamente (cuadros 2 y 3).

Los grupos diagnósticos que presentaron un mayor número de casos positivos para *leptospira* fueron: toxoplasmosis con 4 casos; pars planitis con 7 casos; vasculitis retiniana inespecífica con 5 casos (cuadro 1).

La agudeza visual promedio en los casos positivos del grupo de estudio fue para el ojo derecho de 20/70, para el ojo izquierdo de 20/50 y, en los casos positivos del grupo control, de 20/70 para ambos ojos (cuadros 2 y 3).

Cuadro 1. Grupo de estudio y % de casos positivos por cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	No. de casos		Casos + (= o > 1:80) Por cada grupo		Casos eliminados Por cada grupo	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Toxoplasmosis	16	(22.8)	4	(25.0)	2	(12.5)
Pars planitis	22	(31.4)	7	(31.8)	1	(4.5)
Uveítis anterior inespecífica	9	(12.8)	2	(22.2)	2	(22.2)
Vasculitis retiniana inespecífica	9	(12.8)	5	(55.5)	0	(0.0)
Uveítis intermedia	6	(8.5)	2	(33.3)	1	(16.6)
Uveítis posterior inespecífica	3	(4.2)	2	(66.6)	0	(0.0)
VKH	3	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ciclitis de Fuchs	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toxocara	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Total	70	(100.0)	22	(100.0)	6	(100.0)

*VKH= Vogt-Koyanagi-Harada

Cuadro 2. Características clínicas y serológicas de los pacientes con prueba MAT positiva del grupo de estudio

No. pac.	E/S	Tipo de uveítis	Vivienda	AV	Med. soc.	Serovar	Título más elevado
1	18/F	UPI	U	20/100// 20/60	M	CAN	1:80
2	15/M	UPI	R	20/20//CD	B	ICT	1:80
3	40/M	VRI	U	20/25//20/50	M	CAN	1:80
4	41/F	VRI	U	20/400 20/30	M	ICT	1:160
5	15/M	PP	R	CD//20/20	B	ICT	1:80
6	19/F	PP	U	20/100 AO	A	CAN	1:160
7	11/M	PP	R	CD AO	B	CAN	1:80
8	16/M	VRI	U	20/50 20/125	B	ICT	1:160
9	65/F	VRI	U	CD AO	M	POM	1:80
10	9/M	PP	U	CD//20/60	M	ICT	1:80
11	17/M	TOXO	R	20/20//2040	B	ICT	1:80
12	16/M	PP	U	20/50 AO	M	ICT	1:80
13	66/F	TOXO	U	20/20//20/40	M	CAN	1:80
14	12/F	PP	U	20/20 AO	B	ICT	1:80
15	20/F	VRI	U	CD//20/60	B	ICT	1:80
16	38/F	VRI	U	CD//20/80	B	ICT	1:320
17	65/M	TOXO	U	20/50//CD	B	CAN	1:160
18	66/F	UII	U	20/80//PyL	B	ICT	1:80
19	34/M	UAI	U	20/40//CD	B	CAN	1:160
20	8/M	PP	U	20/400 20/30	B	CAN	1:80
21	37/M	VRI	U	CD//2050	B	ICT	1:80
22	66/F	UII	U	20/125 20/200	M	ICT	1:80

UPI = uveítis posterior inespecífica; URI = uveítis retiniana inespecífica; PP = pars planitis; Toxo = toxoplasmosis; UII = uveítis intermedia inespecífica; R = rural; U = urbana; B = bajo; M = medio; A = alto; ICT = *icterohemorragie*, CAN = *canicola*; POM = *pomona*.

El sexo que predominó en los casos positivos del grupo de estudio fue el masculino con 12 casos (54.5%) (cuadro 2). En los casos positivos del grupo control no hubo predominio de sexo (cuadro 3).

La edad de los pacientes osciló entre los 5 y los 73 años para el grupo de estudio con un promedio de 29.2 años; y para el grupo control entre los 6 y los 78 años, con un promedio de 48 años (cuadro 2 y 3).

La raza fue mestiza en el 100% de los casos y en ambos grupos de estudio.

El tipo de vivienda más frecuente para los casos positivos del grupo de estudio fue urbana en 18 casos (81.8%) (cuadro 2).

En cuanto a la convivencia con animales, en los casos positivos del grupo de estudio predominaron los perros con 13 casos (59.0%), seguidos de gatos con 5 casos (22.7%), otros 5 casos (22.7%), (que incluyeron aves, cerdos, conejos, caballos y vacas), y ratas con 3 casos (13.6%); en los casos positivos del grupo control obtuvimos 4 casos de con-

vivencia con perros (50%), 3 casos con gatos (37.5%), 3 casos con ratas (37.5%), y 3 casos convivieron con otros animales (caballos, borregos y vacas).

El estado socioeconómico que ocupó el primer lugar en los casos positivos del grupo de estudio fue el bajo con 13 casos (59.0%), y en los casos positivos del grupo control fue el medio con 5 casos (62.5%), (cuadros 2 y 3).

Los signos y síntomas más frecuentes en los pacientes positivos del grupo de estudio con positividad a *leptospira* fueron: hemorragia subconjuntival 4 casos (18.1%), hiperemia conjuntival 7 casos (31.8%); los síntomas más frecuentes fueron: astenia 8 casos (36.3%), adinamia 10 casos (45.4%), mialgias 9 casos (40.9%), fiebre 5 casos (22.7%) y cefalalgia con 6 casos (27.2%).

Los signos y síntomas más frecuentes en los pacientes positivos del grupo control fueron: hiperemia conjuntival 2 casos (25%), mialgias 4 casos (50%), cefalalgia 4 casos (50%). En ambos grupos algunos pacientes tuvieron más de un signo y/o síntoma.

Cuadro 3. Características clínicas y serológicas de los pacientes con prueba MAT positiva del grupo control

No. pac.	E/S	Tipo de uveítis	Vivienda	AV	Med. soc.	Serovar	Título más elevado
1	75/M	CAT	R	20/300/CD	M	ICT	1:80
2	46/M	CAT	U	CD//20/20	M	CAN	1:80
3	70/F	CAT	U	20/70 20/400	M	ICT	1:80
4	65/F	PRESB.	U	20/30 20/200	B	ICT	1:80
5	68/M	PTERIG.	R	20/60 20/200	M	CAN	1:80
6	68/F	DCC	U	20/100 20/70	B	ICT	1:160
7	66/M	CAT	R	20/40 20/200	M	POM	1:320
8	74/F	CAT	U	MM/CD	M	ICT	1:80

CAT = catarata; PRESB = presbicia; PTERIG = pterigión; DCC = dacriocistitis crónica; R = rural; U = urbana; B = bajo; M = medio; ICT = *icterohemorragie*; CAN = *canicola*; POM = *pomona*.

DISCUSIÓN

Del grupo de estudio (pacientes con uveítis crónica activa) 22 pacientes (31.4%) fueron positivos a *leptospira* y del grupo control (pacientes sin enfermedad inflamatoria ocular) 8 pacientes (5.7%) fueron positivos a *leptospira*, lo que sugiere poder considerar a la leptospirosis como causa de uveítis crónica.

Las serovariedades más frecuentemente encontradas en orden decreciente en los casos positivos a *leptospira* del grupo de estudio fueron: *icterohemorrhagiae* (59%), *canicola* (36.3%) y *pomona* (4.5%), y para los casos positivos del grupo control fueron: *icterohemorrhagiae* (50%), *canicola* (37.5%) y *pomona* (12.5%). Estos hallazgos coinciden, entre otros, con los encontrados por Pumarola y Rodríguez (15).

La prueba diagnóstica serológica específica para leptospirosis sistémica es MAT (17). En nuestro estudio todas las determinaciones se realizaron con esta prueba. La prueba MAT establece la presencia de *leptospira* en sangre por lo que no puede considerarse como específica para leptospirosis ocular.

La rata es el reservorio más común de *leptospira* y el principal transmisor (16). Aunque en nuestros resultados la convivencia con perros tuvo el porcentaje más alto en los casos positivos (59% en el grupo de estudio y 50% en el grupo control), consideramos que la rata continúa siendo el principal transmisor; aunque se realizó el interrogatorio directo a cada paciente en cuanto a la convivencia con ratas, es razonable que muchos, por incomodidad, la negaran.

El grupo control con prueba MAT positiva, aunque no presentaba enfermedad inflamatoria ocular, sí presentaba un porcentaje considerable de síntomas (cefalalgia [50%], mialgias [50%, y adinamia [62.5%]), y signos (como rash cutáneo [12.5%]), debido a que la leptospirosis pudiera estar presente a otro nivel que no fuera el ocular.

Los tipos de uveítis con prueba MAT positiva que predominaron fueron: toxoplasmosis, pars planitis y vasculitis retiniana inespecífica, uveítis intermedia y uveítis posterior inespecífica; de estas uveítis, las del grupo de las toxoplasmosis tuvieron anticuerpos ELISA negativos o con IgG muy baja, realizando el diagnóstico por hallazgos clínicos, lo que sugiere que podemos estar confundiendo el diagnóstico de leptospirosis con toxoplasmosis.

Los casos de pars planitis siguen siendo de causa desconocida por mecanismos autoinmunes; además, consideramos que los pacientes con esta enfermedad fueron pocos para validar la prueba MAT positiva, por lo que creemos necesario seguir con estudios independientes para éste y los demás tipos de uveítis.

CONCLUSIONES

Estos resultados sugieren que la leptospirosis puede ser causa de uveítis crónica en nuestro medio, por lo que sugerimos debe buscarse intencionadamente a la *leptospira* en el suero

de pacientes con uveítis crónica, siendo la MAT una prueba muy confiable para su determinación serológica, lo que nos llevará a buscar tratamientos específicos aún más eficaces para tratar a la uveítis por leptospirosis (como la doxiciclina 100 mg c/12hrs por 7-30 días, actualmente considerado el tratamiento de elección para leptospirosis) (21).

REFERENCIAS

1. Suárez HM, Rodríguez RR, Martínez MI, Falcón AA, Valdivia PL. Evaluación de distintas formas clínicas de la leptospirosis detectadas con macroaglutinación rápida y hemoaglutinación en pacientes de la provincia Ciego de Avila. Rev Cubana Hig Epidemiol, 25:405-417.
2. Chu KM, Rathinam R, Namperumalsamy P, Dean D. Identification of *Leptospira* species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in South India. Infect Dis J, 1998; 177:1314-1321.
3. Faine S. Clinical leptospirosis in humans. CRC Press, Boca Ratón, 1994.
4. Murray P, Drew W, Kobayashi G, Thompson J. *Leptospira*. En: Microbiología Médica. Madrid: Mosby; 1992; 244-247.
5. Feigin R, Anderson C. Leptospirosis. En: Pediatric infectious diseases. Second edition, Barcelona: WB Saunders Company, 1987; 1190-1202.
6. Noguchi H, Kligler J. Immunological studies with a strain of *Leptospira* isolated from a case of yellow fever in Mérida, Yucatan. J Exp Med, 1920; 32:637-640.
7. Gastelum BJ. Fiebre icterohemorrágica en el estado de Sinaloa. X Congreso Médico Nacional, 1933; México, DF.
8. Bustamante ME. Tres casos de Enfermedad de Weil Gac Med Mex, 1937; 67:10-24.
9. Varela G, Vázquez A. Nota preliminar acerca de la Leptospirosis en la ciudad de México. Rev Med Mex, 33:279-291.
10. Varela G, Zavala VJ. Estudio serológico de la Leptospirosis en la República Mexicana. Rev Invest Salubr Enf Trop, 1961; 21:49-52.
11. Zavala-Velázquez J, Pinzón Cantrell J, Flores-Castillo H, Damián Centeno AG. La Leptospirosis en Yucatán. Salud Pub Mex, 1984; 26:254-259.
12. Zavala-Vázquez J, Vado Solís, Barrera-Pérez M, Guzmán-Marín E. Leptospirosis anictérica en un brote epidémico de dengue en la Península de Yucatán. Rev Biomédica, 1998.
13. Caballero SA, Romero GJ. Manual de procedimientos del laboratorio del INDRE 8. Leptospiras 1ª edición INDRE (Instituto nacional de diagnóstico y referencia epidemiológicas SSA) 1997.
14. Velasco Castrejón, Rivas Sánchez B. Leptospirosis crónica en la ciudad de México. Manual ejecutivo 1999. México, DF.
15. Pumarola A, Rodríguez A. *Leptospira*. En: Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Vol 2. Barcelona: Doyma; 1992: 729-734.
16. Lomar AV, Diamant D, Torres JR. Leptospirosis in Latin America. Infect Dis Clin North Am, 2000; 14(1):23-39.
17. Rathinam SR, Rathnam S, Selvaras S, Dean D, Nosik RA, Namperumalsamy P. Uveitis associated with an epidemic outbreak of Leptospirosis. Am J Ophthalmol, 1997; 124:71-79.
18. Velasco-Castrejon O. Seguimiento de pacientes en leptospirosis crónica. Reunión nacional de leptospirosis. INDRE, México.
19. Serres DG, Levesque B, Higgins R, Mayor M, Laliberté D,

- Boulianne N, Duval B. Need for vaccination of sewer workers against leptospirosis and hepatitis Occupational Environmental Med, 1995; 52:505-507.
20. Murhekar MV, Sugunan AP, Vijayachari P, Sharma S, Shegal SC. Risk factors in the transmission of leptospiral infection. Indian J Med Res, 1998; 107:218-223.
21. Farrar WE. Especies de *Leptospira* (Leptospirosis). En: Enfermedades infecciosas, principios y práctica. 3ª edición. Panamericana; Buenos Aires 1991; 1916-1920.
22. Levin N, Nguycan KJL, Charpentier D, Strobel M, Amazouz EF, Denis P. Panuveitis with papillitis in leptospirosis. Am J Ophthalmol, 1994; 117:118-119.
23. BenEzra D, Forrester JV, Nussenblatt RB, Tabbara K, Timonen P. Uveitis Scoring System. Springer-Verlag, Germany; 1991.

Cita histórica:

En 1722, **Antoine Maître-Jan** (1650-1730) hace las primeras descripciones del desprendimiento de retina, señalando que, en la vaca, se acompaña con frecuencia de luxación del cristalino y de retracción del vítreo y que, en ojos humanos con perforaciones traumáticas, es frecuente observar en la autopsia edema y desprendimiento de la retina. Maître-Jan propuso igualmente, en 1707 una hipótesis sobre la fisiopatogenia del estrabismo (curvatura anormal de la córnea y espasmos de los músculos extraoculares), describió por vez primera la zónula y fue pionero en el uso de fijadores químicos para estudios anatomopatológicos. (*Traité des maladies de l'oeil et des remèdes propres pour leur guérison enrichi de plusieurs expériences de physique. Paris, Veuve D'Houry, 1740.*)