

LEPTOSPIROSIS HUMANA: HALLAZGOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS EN UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA



Saad C.¹, Morón L.², Parra E.³, Higuera L.⁴, Pacheco A.⁵

Resumen

Éste artículo tiene por objeto describir y analizar los aspectos más relevantes de la leptospirosis, como problema de salud pública y los hallazgos clínicos e histopatológicos en un caso de leptospirosis humana, ocurrido en Tres Esquinas – Caquetá, atendido por una institución estatal prestadora de servicios de salud y confirmado por el laboratorio de patología del Instituto Nacional de Salud, en Bogotá-Colombia, en el 2004, como contribución al proceso de formación de estudiantes del área de la salud, sobre diagnóstico, prevención y control de ésta zoonosis.

En la revisión realizada se encontró un comportamiento endemo-epidémico de la leptospirosis en Colombia, especialmente en las Regiones Costa Atlántica y Centro-Oriente y un desconocimiento de su situación en las demás regiones del país.

Abstract

This article has for object to describe and to analyze the most outstanding aspects in the leptospirosis, as problem of public health and the clinical discoveries and histopathology of a case of human leptospirosis, happened in Tres Esquinas - Caquetá, assisted for an institution state borrower of services of health and confirmed by the laboratory of pathology of the National Institute of Health, in Bogotá-Colombia, in the 2004, as contribution to the process of students' of the area of the health formation, on diagnostic, prevention and control of this zoonosis.

In the carried out revision it was an endemo-epidemic behavior of the leptospirosis in Colombia, especially in the Regions Atlantic Costa and Center-east and an ignorance of their situation in the other regions of the country.

¹ Médica, Magíster en Salud Pública, Especialista en Epidemiología, Field Training in Epidemiology y Especialista en Docencia Universitaria. Profesora Asistente de la Facultad de Enfermería y de la Facultad de Medicina de la Universidad El Bosque. Referente para correspondencia: saadacosta@yahoo.com; saadcecilia@unbosque.edu.co.

² Enfermera Epidemióloga. Profesional Especializada del Grupo de Enfermedades Transmisibles de la Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

³ Médico, Patólogo. Coordinador del Laboratorio de Patología de la Subdirección Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud. Docente de Patología de la Facultad de Enfermería de la Universidad El Bosque.

⁴ Médica. Patóloga, Hospital Militar Central.

⁵ Médica, Universidad Nacional de Colombia.

El caso humano descrito presentó la forma grave o icterica de leptospirosis o síndrome de Weil, según manifestaciones clínicas, análisis epidemiológico y evidencias histopatológicas.

Se recomienda informar a la comunidad y capacitar al personal de salud sobre las acciones de vigilancia, prevención y control de la leptospirosis humana; establecer un diagnóstico diferencial frente a pacientes con cuadro febril, eruptivo, icterico o icterohemorrágico; notificar todo caso sospechoso de leptospirosis a la autoridad sanitaria competente; investigar los contactos y las posibles fuentes de infección; aplicar las normas de bioseguridad en el manejo de la sangre, la orina y demás fluidos corporales de los pacientes; realizar manejo integral, oportuno y adecuado de los casos; fortalecer la investigación epidemiológica; e implementar un sistema de vigilancia y control en salud pública para leptospirosis humana, entre otras.

Palabras claves: Leptospirosis, zoonosis, epidemiología, clínica e histopatología.

The described human case presented the serious form or leptospirosis jaundice or syndrome of Weil, according to clinical manifestations, epidemic analysis and you evidence histopathology.

It is recommended: to inform to the community and to qualify the personnel of health on the actions of surveillance, prevention and control of the human leptospirosis; to settle down an I diagnose differential in front of patient with feverish, eruptive square, jaundice or jaundice-hemorrhage; to notify all suspicious case of leptospirosis to the competent sanitary authority; to investigate the contacts and the possible infection sources; to apply the bioseguridad norms in the handling of the blood, the urine and the patients' other corporal fluids; to carry out integral, opportune and appropriate handling of the cases; to strengthen the epidemic investigation; and to implement a system of surveillance and control in public health for human leptospirosis, among others.

Key words: Leptospirosis, zoonosis, epidemiology, clinic and histopathology.

Introducción

La leptospirosis, enfermedad endemo-epidémica en América Latina, (1) y (2), es una de las zoonosis más diseminadas y menos diagnosticadas en el mundo entero, tal vez por lo poco específico de su cuadro clínico y lo difícil de su control. Afecta tanto la salud humana como la sanidad animal, con graves repercusiones económicas y sociales. Por tanto y ante la detección de un caso de leptospirosis humana atendido en una institución estatal prestadora de servicios de salud, que fue confirmado por el laboratorio de patología del Instituto Nacional de Salud

en Bogotá, D. C., República de Colombia, en el año 2004, los autores decidieron realizar la presente publicación con el principal objeto de describir los aspectos más relevantes de la epidemiología, prevención, control, manifestaciones clínicas e histopatológicas de la leptospirosis humana, así como presentar los hallazgos en el caso humano anteriormente relacionado, como un aporte dentro del proceso de formación de los profesionales del área de la salud, en el diagnóstico, prevención y control de este subestimado problema de salud pública en el país.

Aspectos relevantes de la leptospirosis humana

Se trata de un grupo de enfermedades zoonóticas bacterianas, producidas por un grupo de especies

patógenas del género *Leptospira*. Su distribución es mundial, excepto en las regiones polares donde no

se han detectado casos. Su frecuencia es mayor en países con climas tropicales y subtropicales, que son condiciones ambientales propicias para la presencia, comportamiento, mantenimiento y propagación de ésta enfermedad que afecta tanto a los humanos como a los animales que allí se encuentran. Entre los factores climáticos que más favorecen su presencia se encuentran el índice pluviométrico, la temperatura y la humedad relativa altas. En regiones con éstas características su comportamiento es endémico, tanto en zonas rurales como urbanas, presentando brotes epidémicos en los meses de mayor precipitación pluvial. Los fenómenos naturales que influyen de manera particular en su diseminación y persistencia en el medio son las inundaciones que retardan la evaporación y la absorción de la orina de los animales infectados, a través del suelo. (3), (4), (5), (6), (7) y (15).

Actualmente se considera que la frecuencia de casos y de brotes de leptospirosis en humanos ha aumentado en las áreas urbanas, lo cual es posible debido al incremento de las mascotas caninas y su estrecho contacto con las personas (16). Entre los brotes de gran magnitud en el país cabe mencionar el brote presentado en Barranquilla y Cartagena, entre agosto y septiembre de 1995, el cual que registró 95 casos, con una letalidad en Barranquilla del 10%.

Este brote coincidió con las inundaciones que por esa época afectaron casi a la totalidad de la Costa Atlántica. (8), (17), (18) y (22).

Estructuralmente las *Leptospiras* son microorganismos helicoidales, flexibles y móviles, en forma de espirales con extremos curvos como ganchos, son aerobias y sobreviven hasta 180 días en agua, a temperatura menor de 50°C, con un pH neutro, baja salinidad y alto grado de contaminación. Pertenecen a la Clase Schizomicete, Orden Spirochaetales, Familia Leptospiraceae, Género *Leptospira* y Especies *Leptospira*. Entre sus especies se han identificado la *L. biflexa*, *L. wolbachii* y la *L. parva* consideradas saprofitas o no patógena; y la *L. interrogans*, *L. borgpetersenii*, *L. noguchii*, *L. santarosai*, *L. kirschneri* y la *L. weilii* consideradas patógena tanto para animales como para humanos, pudiendo persistir por largos períodos de tiempo en los animales infectados y en el ambiente. De igual manera se han identificado otras especies como la *L. alexanderi*, *L. meyeri*, *L. fainei* y la *L. inadai* cuya capacidad patógena aun no es clara. La anterior clasificación obedece primordialmente a su afinidad de ADN, estructura y características antigénicas similares, que a su vez explican la diferencia en los cuadros clínicos que presentan los pacientes que padecen ésta enfermedad. (1), (2), (3), (9), (19) y (20).

De la *L. interrogans*, se han identificado más de 250 serovariantes agrupadas en 25 serogrupos.

Cuadro 1. Serogrupos y algunos serovares mas representativos de *L. Interrogans sensu lato*

SEROGRUPOS	SEROVARES	SEROGRUPOS	SEROVARES
Australis	australis, bratislava y lora	Javanica	javanica y poi
Autumnales	autumnales, forbragg, bim y weerasinghe	Louisiana	louisiana y lanka
Ballum	ballun y aroborea	Manhao	manhao
Bataviae	bataviae	Mini	mini, georgia y swajizak
Canicola	canicola	Panama	panama y mangus
Celledoni	celledoni	Pomona	Pomona
Cynopteri	cynopteri	Pyrogenes	pyrogenes
Djasiman	djasiman	Ranarum	ranarum
Gryppotyphosa	gryppotyphosa, canalzonae y ratnapura	Sarmin	sarmin
Hebdomadis	hebdomadis, jules y kremastos	Serjroe	serjroe, saxkoebing y hardjo
Hurstbridge	hurstbridge	Semarang	patoc
Icterohaemorrhagie	icterohaemorrhagie, copenhageni y lai	Shermani	shermani
Zimbabwe		Tarassovi	tarassovi.

Fuente: REVISTA ELECTRÓNICA DE MEDICINA VETERINARIA. REDVET. SANDOW K Y RAMÍREZ W. Leptospirosis. Vol. VI. No. 06, Cuba, Junio 2005.

En el mundo las serovariedades más detectadas son *L. icterohaemorrhagiae*, *L. grippityphosa*, *L. australis*, *L. panama*, *L. pyrogena*, *L. Pomona*, *L. sarmani*, *L. canicola*, *L. bardj*, *L. bratislava* y *L. autumnalis*. En Colombia se han identificado las siguientes serovariedades: *L. canicola*, *L. pomona*, *L. bardjo*, *L. icterohaemorrhagiae* y la *L. grippityphosa*. (3), (6), (7), (9), (14), (17), (19), (21) y (22).

Entre los reservorios naturales de la *L. interrogans* se encuentran tanto animales domésticos como salvajes, quienes de manera constante las eliminan vivas al ambiente, a través de la orina, contaminando el agua, el suelo y los alimentos, constituyéndose en fuente de infección para otros animales susceptibles, incluyendo al hombre. Entre los principales reservorios en zonas rurales se encuentran los porcinos, bovinos, equinos, caprinos, ovinos, cervinos, caninos y roedores entre otros.

En Colombia los reservorios más importantes son los perros, quienes transmiten la *Leptospira canicola*; los cerdos que propagan la *Leptospira pomona*; los bovinos, equinos y caprinos la *Leptospira bardjo*; y las ratas la *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Entre los animales domésticos que el ICA-CEISA ha encontrado afectados con mayor frecuencia se encuentran los perros, gatos, cerdos y las ratas (3), (4), (7), (21) y (23).

La gran variedad de serovares y su afinidad por los diferentes reservorios facilita la diseminación de *Leptospira*, perpetuando el ciclo endémico. La propagación de los serovares se encuentra favorecida por las migraciones de reservorios infectados y el posible contacto directo o indirecto que puedan tener con las personas. (2), (3), (4), (5), (6), (10), (12), (15), (16) y (19).

Realmente el ser humano es un huésped accidental y un mal reservorio, en quién se interrumpe la cadena de transmisión dado que posee una orina relativamente ácida. Ésta enfermedad se comporta como una entidad de origen ocupacional. Afecta primordialmente a personas con actividades que involucran el contacto con animales, con sus excreciones o con pasto húmedo contaminado; por tanto las poblaciones de mayor riesgo son aquellas expuestas por ra-

zón de su ocupación, como veterinarios, zootecnistas, militares, mineros, agricultores y campesinos; trabajadores de clínicas veterinarias, bioterios, perreras, cosos, criaderos de animales, vaquerías, potreros, mataderos, granjas, fincas, arrozales, cultivos de caña de azúcar, mantenimiento de alcantarillados, recolectores y recicladores de basuras, entre otros (2), (3), (4) y (12). En población general los más afectados son los hombres en edad productiva, las amas de casa, los niños, jubilados, turistas, deportistas, bañistas, campistas, recreacionistas ecológicos y personas que realizan otras actividad al aire libre en zonas infectadas, por lo general al inicio de las épocas invernales, así como en poblaciones expuestas a corrientes de agua dulce tales como ríos, lagos, lagunas, riachuelos, quebradas y canales, entre otros, contaminados con orina de animales domésticos y salvajes infectados, específicamente las fuentes y depósitos de agua para el consumo humano (3), (4), (7), (10) y (11).

La infección en los humanos es accidental, ésta puede ocurrir por contacto directo con piel lesionada, mucosas o ingestión de alimentos; por inhalación de aerosoles cargados de gotitas de líquidos contaminados con orina, sangre, tejidos u órganos de animales infectados, suspendidas en el aire; por contacto indirecto con el agua, la vegetación húmeda o el suelo contaminados con orinas o excretas de roedores, animales domésticos o salvajes infectados. También puede suceder por vía transplacentaria o por fallas de bioseguridad. La forma mas frecuente de transmisión humana se presenta por la exposición a la orina de animales infectados. En las zonas urbanas se ha relacionado con el inadecuado saneamiento básico ambiental, que favorece la proliferación de roedores; el contacto con animales domésticos infectados, como los caninos que eliminan las leptospiras a través de la orina y contaminan el ambiente dentro y fuera de las viviendas, manteniendo los focos de infección en las áreas domiciliarias y peridomiciliaria (2), (3), (4), (9), (10) y (12).

El período de incubación promedio es de aproximadamente 10 días, con un rango de tiempo que oscila entre los 4 y 19 días, sin embargo algunos autores relatan promedios de 7 a 14 días con un rango de 24 horas a 28 días. El período de transmisibilidad puede

ir de 1 y 11 meses pasada la fase aguda de la enfermedad, período en el que se encuentra leptospiruria. Es del caso destacar que la transmisión directa de persona a persona es rara, dado que el ser humano representa el eslabón final en la cadena de transmisión. La susceptibilidad humana es universal y la inmunidad surge después de la infección, siendo específica para la serovariedad infectante, pero tal vez no proteja contra otras serovariedades (3), (7), (9), (20) y (21).

El cuadro clínico de la leptospirosis en humanos puede durar de unos pocos días a tres semanas o hasta varios meses en los casos no tratados. En esta enfermedad se han diferenciado dos fases clínicas: una leptospirémica o febril y otra convaleciente o inmune. Por lo general su inicio es súbito y presenta un amplio espectro de signos y síntomas, dependiendo del serovar causante de la infección. Las manifestaciones clínicas son tan variadas que fácilmente puede ser confundida con cualquier otra enfermedad, especialmente con enfermedades febriles, ictericas o hemorrágicas. El paciente puede presentar: una infección asintomática; un cuadro leve de enfermedad febril, anictérica, autolimitada con síntomas parecidos a los del resfriado común, siendo por lo general diagnosticada como síndrome gripal o virosis; un cuadro clínico moderado con fiebre alta, escalofríos, sudoración, mialgias intensas en las pantorillas y muslos, astenia, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, tos, hiperemia de conjuntivas y en ocasiones exantema en el paladar; o una enfermedad febril icterica, conocida como enfermedad o síndrome de Weil, siendo ésta la forma grave de la enfermedad, con un alto potencial letal, en la cual los pacientes presentan entre el 1er y 3er día de enfermedad una mejoría transitoria, seguida de una agudización de los síntomas, tales como elevación de la temperatura que puede sobrepasar los 40°C, daño en la red vascular capilar hepática con ausencia de necrosis hepatocelular, severos disturbios de la coagulación, anemia hemolítica, hemorragias en piel y mucosas, insuficiencia hepática, meningoencefalitis, meningitis, confusión y depresión mental, miocarditis, arritmia o colapso circulatorio, afección pulmonar sin o con hemoptisis que puede ser masiva y asfixiante, neumonía, neumonitis hemorrágica y SDRA, deshidratación que produce hipovolemia e hipotensión

que contribuye con la lesión renal, falla renal aguda en la segunda semana de la enfermedad que se caracteriza por rápida presentación de uremia y oliguria que frecuentemente se acompaña de ictericia, hepatoesplenomegalia en el 25% de los pacientes con ictericia, insuficiencia respiratoria aguda que se acompaña de tos y hemoptisis; también se pueden observar cambios radiológicos que comprometen específicamente los lóbulos pulmonares inferiores presentando desde pequeños nódulos hasta un infiltrado alveolar y alteraciones hemodinámicas que pueden conllevar a la muerte. Del 5 al 10% de los individuos infectados pueden presentar la forma grave de la enfermedad, la cual suele asociarse al serotipo Icterohemorragiae, aunque no siempre es así, con una letalidad que puede oscilar entre el 5 y el 40%. La letalidad más elevada corresponde a personas de edad avanzada, con lesión hepática o renal sin tratamiento con diálisis (2), (3), (4) y (11).

Pasada la fase aguda, el 85% de los pacientes presentan un aumento en la bilirrubina, que no sobrepasa de los 20 mg/dL, observándose un pico al 7º día. Se considera que esta fase es causada por isquemia extensa, aumento de la fracción conjugada de la bilirrubina que puede alcanzar hasta los 80mg/dL, asociada a una moderada elevación de la fosfatasa alcalina. Los niveles de transaminasas presentan una elevación discreta que raramente exceden los 200 U/L, los de creatinina sérica pueden llegar máximo de 300 mg/dL aunque no se eleven las transaminasas y el nitrógeno ureico se encuentra por debajo de los 100mg/dL. Se presenta trombocitopenia en ausencia de coagulación intravascular diseminada que se asocia a la disfunción renal progresiva. La *leptospira* se introduce al organismo a través de la piel y las mucosas; se disemina a todo el organismo por la corriente sanguínea. La lesión fundamental, que explica el cuadro clínico, es la vasculitis que compromete el endotelio, causando disfunción hepática y renal, miocarditis, hemorragia pulmonar y hemorragia cerebral. En los casos fatales se han observado hemorragias diseminadas en la superficie de las mucosas y de la piel, alteraciones hepáticas. Posterior al período de incubación, en la fase septicémica, que dura de 4 a 7 días, hay presencia de *Leptospira* en sangre, LCR y tejidos, asociada a manifestaciones clínicas inespecíficas como fiebre, escalofríos, cefa-

lea, mialgias, náuseas y vómitos; luego de 1 a 2 días asintomáticos aparece la fase inmune, que puede durar de 4 a 30 días, en la cual se detecta circulación de anticuerpos específicos en sangre y leptospiruria. En esta fase el compromiso renal, hepático y meníngeo alcanza su máxima intensidad. La respuesta inmune es de predominio humoral y de serotipo específica, pudiendo persistir por años. La inmunidad celular podría ser responsable de algunas de las manifestaciones tardías de la enfermedad (2), (3) y (4).

Las alteraciones renales incluyen aumento del nitrógeno ureico, creatinina, leucocituria, hematuria, cilindruria y proteinuria. Las características histológicas incluyen edema intersticial con infiltrado inflamatorio mononuclear, con pocos eosinófilos. A nivel glomerular la lesión es moderada con proliferación mesangial, depósitos de C3, ocasionalmente IgM y un daño tubular en el cual, en ocasiones, puede llegar a ser prominente la pérdida de bicarbonato. La patogenia corresponde a la suma de diversos mecanismos coexistentes, como la asociación de hipovolemia, hipotensión y eventual rabdomiolisis, además de la nefrotoxicidad directa o por medio de la presencia de complejos inmunes (2), (3) y (4).

La pronta recuperación del paciente depende del serovar infectante, el acceso a los servicios de salud y la oportunidad del tratamiento médico adecuado que se instaure. El suministro de penicilina, tetraciclina, ampicilina y amoxicilina han demostrado ser efectivos para acortar la duración de la fiebre, el tiempo de hospitalización y la incidencia de complicaciones renales, hepáticas, meníngeas y hemorrágicas, sólo si se utilizan en la primera semana de evolución de la enfermedad. Por su parte la doxiciclina ha demostrado ser útil tanto en el tratamiento de la enfermedad como en su profilaxis. De igual manera, estudios recientes han demostrado que los antibióticos son útiles en etapas tardías para disminuir el compromiso renal y la trombocitopenia, mientras que el uso de las cefalosporinas de tercera generación y del cloramfenicol no han podido demostrar su efectividad en el tratamiento de la leptospirosis humana (3), (4), (5), (13) y (20).

En Colombia, el ICA realizó la primera confirmación diagnóstica de leptospirosis con identificación

de la bacteria en 1969, desde entonces ha venido realizando la confirmación diagnóstica en diferentes especies animales y en humanos, demostrando su comportamiento endémico en varias regiones del país, mediante estudios de seroprevalencia. Griffiths, en 1982, a través de encuestas serológicas en bovinos, realizadas en las principales áreas lecheras del país, estableció que la seroprevalencia de leptospirosis en esa especie era del 14% en la región andina y del 38% en la Costa Atlántica (21). Posteriormente el Laboratorio Nacional de Referencia Animal del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA-CEISA) y CORPOICA identificaron nuevas regiones con altas prevalencias en bovinos, tal como en la Sabana de Bogotá, dada principalmente por la aglomeración de animales en los hatos (21).

Las encuestas de seroprevalencia de leptospirosis humana, realizadas en el país por el ICA-CEISA, han mostrado una seropositividad del 15 y el 20.7%. El estudio del brote presentado en el departamento de Atlántico, entre septiembre de 1995 y febrero de 1996, mostró una seroprevalencia del 17%, con predominio de la *L. icterohaemorrhagiae*. Aunque la leptospirosis humana en Colombia no es de notificación obligatoria, la información recopilada de los registros de los servicios ambulatorios y egresos hospitalarios de todo el país, entre 1990 y 1996, mostraron un número creciente de diagnósticos clínicos, pasando de 100 en 1990 a 200 en 1996; de éstos se desconoce la proporción de casos confirmados. Según registros del ICA-CEISA y CORPOICA en 1997 se estudiaron 70 muestras para leptospirosis humana provenientes de Cartagena (19 muestras), La Guajira (44 muestras) y Tolima (7 muestras), encontrándose una reactividad del 20%, con una positividad del orden de 1:50. En 1998 el ICA reportó la recepción de 201 muestras, de las cuales 43 (21.4%) fueron positivas y en 1999 informaron sobre 261 muestras, de las cuales 41 fueron positivas (15.3%) (14) y (21).

En Colombia se realiza confirmación diagnóstica para humanos, por serología e histopatología en el Instituto Nacional de Salud y por serología en los laboratorios departamentales de salud pública-LDSP del Atlántico y de Risaralda. La confirmación diagnóstica para animales se realiza por serología e

histopatología en el ICA y por serología en CORPOICA, el Instituto de Medicina Tropical en Medellín, el CIDEIM en Cali y en el Centro Integral de Diagnóstico Agropecuario de Risaralda-CIDAR en Pereira, quienes también apoyan el diagnóstico serológico en humanos. Realmente el número de laboratorios con capacidad diagnóstica para leptospirosis es limitado, además las pruebas serológicas que actualmente existen en Colombia no detectan la totalidad de los serovares que posiblemente existen en el país, por lo que un resultado negativo de laboratorio no es sinónimo de ausencia de la infección, además, el resultado también depende del tipo, momento y forma adecuada como se tome la muestra.

Las técnicas más difundidas en el país son la microaglutinación-MAT y ELISA-IgM. Un resultado de de la técnica ELISA-IgM, utilizada en el país, mayor a 11 UP es indicativa de una infección reciente.

La OMS recomienda la MAT como patrón tanto para la detección de anticuerpos específicos en sueros infectados como para la identificación de las cepas aisladas. Esta prueba contiene los cinco serovares identificados en Colombia: *Leptospira hardjo*, *pomona*, *canicola*, *icterohaemorrhagiae* y *grippityphosa*. Aunque la microaglutinación es una prueba de buena sensibilidad y especificidad para *Leptospira*, no tiene la capacidad de discriminar las diferentes clases de inmunoglobulinas, por lo que, para la adecuada interpretación de su resultado requiere de muestras pareadas, con un intervalo de 15 a 20 días entre la toma de cada muestra, especialmente en zonas donde es endémica. En humanos un resultado mayor o igual a 1:1600 en una sola muestra es presuntivo de infección reciente; de igual manera un resultado en muestra pareada mayor a 1:100 con elevación o disminución en 4 veces o más de los títulos de anticuerpos detectados y demostrados por la diferencia establecida entre los resultados de una 1ª muestra, tomada en la fase aguda (primeros 5 días del inicio de los síntomas), con relación a los resultados de una 2ª muestra, tomada en fase de convalecencia (15 a 20 días después del inicio de los primeros síntomas), tiene un carácter confirmatorio. Los anticuerpos aglutinados comienzan a

aparecer tardíamente al final de la segunda semana de la enfermedad y frecuentemente reaccionan de manera cruzada entre diferentes serovares. En algunos casos, se pueden presentar falta de reactividad porque los pacientes no producen anticuerpos aglutinantes (3), (4), (7) y (9).

En varias regiones endémicas del país, se realiza observación directa de leptospiras en orina mediante examen de campo oscuro, sin embargo, esta prueba es de muy baja sensibilidad y especificidad, y requiere de gran experiencia por parte del examinador. Por otra parte el cultivo es un procedimiento muy laborioso que puede tardar de 2 y 6 semanas y que por lo general no se encuentra disponible en los laboratorios clínicos.

El diagnóstico diferencial es un verdadero desafío clínico, especialmente en las formas anictéricas, que son la gran mayoría de los casos y que generalmente pasan desapercibidos, siendo rotulados con cualquier otro diagnóstico, a menos que se sospeche por el antecedente de una exposición epidemiológica o porque ocurran en medio de un brote. Por lo general se puede confundir con hepatitis viral, fiebre amarilla, dengue, malaria, influenza, hantavirus, meningitis aséptica o con síndromes virales o febriles de origen desconocido (3), (4), (6), (12) y (20).

El laboratorio cobra gran importancia en la determinación de leptospirosis humana. Las muestras que se deben tomar al paciente y enviar al laboratorio entre los primeros 4 a 7 días de iniciada la enfermedad son las de sangre, LCR y/o tejidos, solicitando examen directo en campo oscuro y cultivo para detección *Leptospira*. Se debe tomar una muestra de sangre en la 1ª semana (fase inicial, aguda o leptospirémica) y otra en la 3ª semana (fase de convalecencia o inmunológica), para enviar muestras pareadas al laboratorio y solicitar estudio serológico para detección, titulación y seroconversión de anticuerpos específicos. En esta fase también se debe enviar muestra de orina para detección de leptospiruria. Entre otras muestras que pueden ser útiles se encuentran la saliva, exudado pleural, exudado peritoneal, tejidos y órganos (3), (4), (5), (7), (9), (12) y (20).

Cuadro 2. Técnicas para la confirmación diagnóstica de la leptospirosis humana

Técnica	Período	Tipo de muestra			
		Sangre	LCR	Orina	Tejido
Búsqueda de leptospirosis en campo oscuro.	Primera semana de evolución de la enfermedad		+++	++	+
Cultivo directo de las muestras	Después de la primera semana.	++	++	+	+
Titulación de anticuerpos.	Primera y tercera semana.	+++	+		
Estudio histopatológico.	En estado post-muerte				+++

Fuente: Ministerio de Salud. Protocolo de Leptospirosis, 2002.

Hallazgos clínicos e histopatológicos de un caso de leptospirosis humana atendido en una IPS del distrito capital y confirmado por el laboratorio de patología del Instituto Nacional de Salud

A continuación se describen los hallazgos clínicos e histopatológicos de un paciente de género masculino, de 25 años de edad, procedente del corregimiento de Tres Esquinas, departamento de Caquetá y perteneciente a las fuerzas militares, en quien se confirmó el diagnóstico de leptospirosis humana. Su historia clínica registra que inició síntomas 8 días antes de su hospitalización con fiebre, cefalea, escalofríos, dolor retroocular, cefalea, astenia, adinamia, mialgias, ictericia de 3 días de evolución, coluria, diarrea, dificultad respiratoria y antecedente de alergia a la penicilina.

Al examen físico de ingreso se encontró temperatura de 38 o C., frecuencia cardíaca (FC) de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria (FR) de 24 respiraciones por minuto, tensión arterial (TA) de

114/70 mmHg, saturación de oxígeno al 21% del 99%, escleras ictericas, congestión conjuntival, fotofobia, campos pulmonares con estertores bibasales; abdomen distendido y con dolor difuso a la palpación, hepatomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal.

Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis, trombocitopenia y neutrofilia (Ver Cuadro 3.); elevación de transaminasas, progresiva elevación de la creatinina y del BUN; por imaginología se observó infiltrado intersticial en ambos campos pulmonares. Los estudios de antígenos virales para fiebre amarilla, dengue y de hepatitis B fueron negativos para infección reciente. La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral mostró abscesos hemorrágicos múltiples y perfusión encefálica negativa.

Cuadro 3. Resumen de resultados del cuadro hemático

Fecha	HB	Hto	Leucocitos	Neutrofilos	Linfocitos	Eosinofilos	Basófilos	Monocitos	PLT	PT	PTT
12-XI-04	13	39	13.090	86%	2,5%	0, 2%	0,3%	11%	105000 xmm3	11seg	26seg
17-XI-04	7.8	23	6.200	65%	30%	0,3 %	0,4%	4,3%	128000 xmm3	20seg	200seg

Durante su hospitalización el paciente recibió tratamiento con ciprofloxacina, doxiciclina e inotrópicos sin mejoría aparente de su cuadro clínico. Presentó franca dificultad respiratoria con criterios para ven-

tilación mecánica y evolución con deterioro del estado general, disminución en la presión sanguínea de oxígeno e hipotensión persistente, falleciendo el 18 de noviembre de 2004.

Resultados del estudio histopatológico

Los cortes histopatológicos del hígado mostraron extensa disociación de hepatocitos con cambios reactivos; necrosis focal hepatocelular e hiperplasia de las células de kupffer; en las tríadas portales leve infiltrado inflamatorio linfocitario. No se identificó necrosis medio zonal ni peri central (Ver Fotos 1. y 2.). Los estudios inmunohistoquímicos para fiebre amarilla, dengue y hepatitis viral fueron negativos.

En el riñón se identificó discreto engrosamiento de las asas capilares, sin incremento en la celularidad glomerular, ni formación de medias lunas. El sistema tubular mostró cilindros hialinos. Entre otros hallazgos se reconoció infiltrado linfoplasmocitario intersticial y multifocal. Con la coloración de Warthin-Starry (W&S) (25) se observaron ocasionales espiroquetas con un diámetro de 0.4 micras y longitud de 8 micras (Ver Fotos 3. y 4.).

El parénquima pulmonar mostró arquitectura alveolar preservada; edema intra alveolar con discretos depósitos fibrinosos tapizando la superficie interna, hiperplasia de neumocitos tipo 2, congestión y leve infiltrado inflamatorio linfocitario (pulmón de shock).

El cerebro (foto 5) con 500 gr. presentó, externamente y más allá del límite superior, meninges congestivas, con presencia de coágulo de 2 cm en la superficie temporo-occipital derecha y moderada hernia bilateral de amígdalas cerebelosas. Al corte mostró multitud de focos hemorrágicos de preferencia en la corteza, algunos penetrando hasta la sustancia blanca con compromiso de predominio frontal y occipital. Microscópicamente se vieron cambios por presencia de hemorragias intraparenquimatosas.

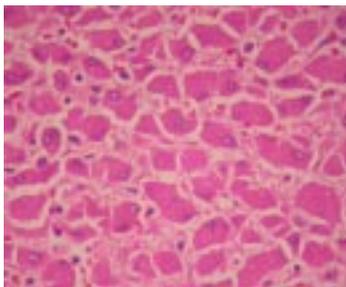


Foto 1. Hígado, H&E 40X
Disociación hepatocitaria

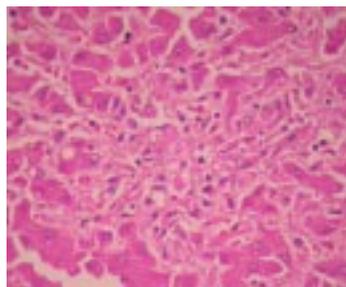


Foto 2. Hígado, H&E 60X.
Necrosis focal hepatocitaria

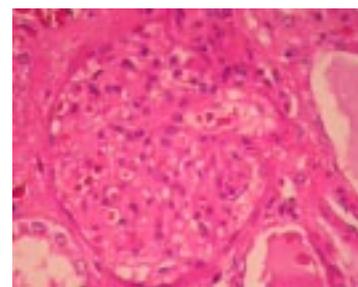


Foto 3. Glomérulo Renal, H&E
40X. Engrosamiento de

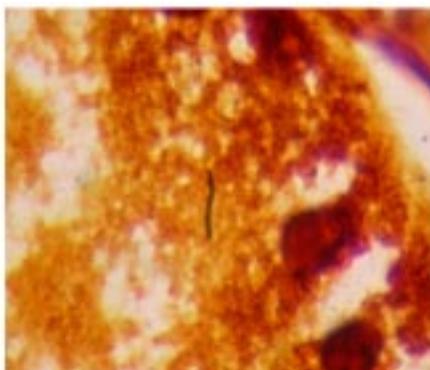


Foto 4. Túbulo renal, W&S 60X.
Espiroquetas en lumen tubular.

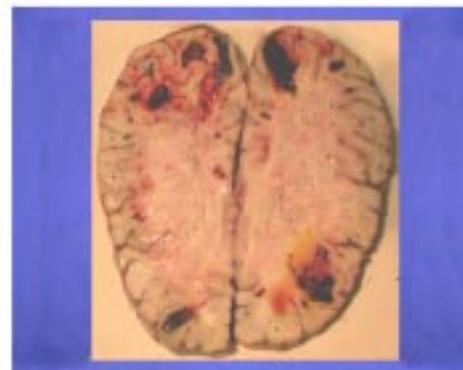


Foto 5. Presencia de múltiples
áreas hemorrágicas de predominio
frontal y occipital

Discusión

En los órganos que conforman el sistema inmune se observó hiperplasia linfoide, reactiva de tipo interfolicular y sinuhistiocitaria, sin observar granulomas.

En primera instancia nos referiremos al caso clínico y posteriormente a la problemática de la leptospirosis en el país.

Del caso descrito se puede decir que presentó la forma grave o icterica de la leptospirosis, también llamada síndrome de Weil, por los siguientes hallazgos: 1) la ocupación del paciente y la región de procedencia, 2) los signos y síntomas, principalmente: la fiebre, congestión conjuntival, hepatomegalia, ictericia, dificultad respiratoria, estertores bilaterales, incremento de las transaminasas, creatinina y BUN, infiltrado intersticial, abscesos cerebrales, hemorragias múltiples, leucocitosis, neutrofilia y trombocitopenia y 3) los hallazgos histopatológicos, entre los cuales tenemos: a) la lesión fundamental que explica el cuadro clínico de la leptospirosis es una vasculitis que compromete los endotelios capilares, causando disfunción hepática y renal, miocarditis y hemorragia pulmonar, hallazgos característicos de la enfermedad que fueron encontrados en el estudio histopatológico de este caso; b) entre los hallazgos de la autopsia se encuentran los cambios degenerativos de los hepatocitos, hipertrofia e hiperplasia de las células de Kupfer, eritrofagocitosis, colestasis y necrosis focal, que cuando se presenta no se asocia a disfunción zonal (5), cambios característicos de ésta enfermedad que también se observaron en el hígado de éste paciente; c) entre los cambios morfológicos que se encuentran a nivel de riñón tenemos edema, coloración amarillenta de los tejidos y vasos sanguíneos de la corteza prominentes. Histológicamente se halla reacción inflamatoria tubulointersticial difusa, con infiltrado linfocitario (5), cambios histopatológicos que presentó el riñón del paciente; d) los hallazgos histológicos de disociación hepatocitaria, nefritis intersticial linfocitaria, engrosamiento de capilares glomerulares que fueron observadas en el paciente y la contundente presencia de espiroquetas, observadas con coloración argéntica de Warthin-Starry, permitieron concluir que el caso corresponde a mortalidad por la forma

grave de leptospirosis humana o síndrome de Weil. Lamentablemente este caso no se pudo confirmar en la vida del paciente con una prueba serológica para detección de anticuerpos específicos para *Leptospira*, siendo su diagnóstico posible solo posterior a su muerte.

Es de enfatizar que el diagnóstico clínico de leptospirosis humana, por su compatibilidad con el cuadro clínico de otras etiologías, debe estar siempre presente como diagnóstico diferencial en todo síndrome febril, icterico, hemorrágico o icterohemorrágico para incrementar la cobertura de confirmación diagnóstica y brindar atención oportuna al paciente.

En cuanto a la problemática de la leptospirosis humana, se estima que ha venido presentando un incremento a través del tiempo, teniendo como base el registro ocasional de casos y de brotes, cuyos datos provienen de la demanda asistencial, de los casos detectados a través de la vigilancia centinela de síndromes febriles, o a través de las investigaciones puntuales que, como esfuerzos aislados, se realizan en algunos sitios del país, y no como producto del registro de un programa de vigilancia y control de leptospirosis humana, ni de un estudio específico sobre la magnitud de ésta enfermedad en humanos en Colombia. El subregistro en nuestro medio debe ser grande debido a la dificultad del diagnóstico clínico; la limitada existencia de servicios de confirmación diagnóstica; la limitada capacidad de las pruebas para detectar una mayor gama de serovares; la falta de estudios y correlación entre la leptospirosis humana y animal por regiones del país; la pobre sospecha de los profesionales del área de la salud para el diagnóstico clínico oportuno y la búsqueda de casos; la inexistencia de un diagnóstico epidemiológico que permita acercarnos al conocimiento de la real magnitud de éste problema tanto en animales, principalmente domésticos, como en humanos; la carencia de un programa de promoción, prevención, vigilancia y control para leptospirosis humana; y la escasa educación sanitaria sobre ésta importante zoonosis, tanto para trabajadores de la salud y grupos de riesgo como para la comunidad en general.

Por otro lado su comportamiento a través del tiempo ha sido endemo-epidémico, especialmente en ciertas regiones cálidas y ganaderas del país, como en Costa Atlántica y Centro-Oriente, desconociéndose lo que sucede con la leptospirosis humana en las otras regiones del país.

Teniendo en cuenta lo anterior se recomienda, entre las medidas preventivas: 1) Incluir en la estrategia información, educación y comunicación-IEC, del Ministerio de la Protección Social, el mecanismos de transmisión, prevención y control para la leptospirosis humana, así como la importancia de inmunizar a los animales domésticos, para el personal de salud, grupos de riesgo y comunidad en general; 2) Identificar y controlar animales, aguas, suelos y ambientes contaminados; 3) Disminuir el contacto directo de los humanos con los animales y objetos o lugares contaminados; 4) Promover el uso de vestidos especiales que asegure protección contra la posible adquisición de la infección y de elementos de protección para las actividades con animales y ambientes contaminados; 5) Practicar estricta limpieza dentro y alrededor de los sitios de vivienda y superficies de trabajo con hipoclorito; 6) Proteger el agua, suelo y sitios dentro y fuera de las viviendas de la contaminación con orines de los animales; 7) Realizar profilaxis periódicas en los animales, principalmente en sitios de riesgo; 8) Aislar y hacer tratar por un médico veterinario a los animales infectados, a la mayor brevedad posible; 9) hacer control de roedores; y 10) Realizar quimioprofilaxis en personas expuestas por encontrarse en zonas de alta transmisión de la enfermedad (3), (4), (5), (6) y (13).

Entre las medidas de control se recomienda: 1) Pensar siempre en leptospirosis cuando se esté frente a un cuadro febril, eruptivo, icterico o icterohemorrágico; 2) Notificar todo caso sospechoso a la autoridad sanitaria correspondiente 3) Realizar desinfección de artículos contaminados con orina y sangre; 4) Investigar contactos y posibles fuentes de infección; 5) Aplicar siempre las normas de bioseguridad para el manejo de la sangre, orina y demás fluidos corporales de los pacientes; 6) Suministrar a los pacientes, de manera oportuna, el tratamiento específico con la antibioticoterapia indicada; 6) Extremar precau-

ciones en caso de inundaciones(3), (4), (5), (6), (11) y (13); 7) por último realizar un manejo integral de los casos y facilitar el trabajo en equipo entre el personal de atención a las personas, como médicos, enfermeros, microbiólogos, bacteriólogos, técnicos, auxiliares, promotores y educadores en salud, y el personal de atención al ambiente, como veterinarios, técnicos de saneamiento ambiental, auxiliares de vigilancia y de control de enfermedades transmitidas por vectores, entre otros.

Entre las medidas de vigilancia en salud pública se recomienda: 1) Apropiar recursos para la promoción, prevención, vigilancia y control de la leptospirosis humana; 2) Crear un cepario de aislamientos autóctonos y mejorar la técnica para incluir otros serovares no presentes en las pruebas existentes, para incrementar su sensibilidad, especificidad y la posibilidad de detectar otros serotipos existentes en Colombia; 3) Propiciar encuentros entre grupos de investigadores e instituciones, entre ellas universidades, que estén investigando sobre leptospirosis, propiciando un espacio de reflexión, intercambio de ideas, tecnologías y de trabajo cooperativo que permita aunar esfuerzos, cruzar información y establecer posibilidades de realizar investigaciones conjuntas; 4) Implementar un sistema de vigilancia y control en salud pública para leptospirosis humana, que permita establecer una aproximación a la real magnitud del problema, crear una línea de base, documentar su comportamiento por regiones, departamentos y municipios e identificar factores de riesgo, para establecer estrategias eficientes de intervenciones, prevención y control para la salud pública humana.

Para realizar esta vigilancia, sería prudente tener en cuenta las definiciones de caso probable y de caso confirmado recomendadas por la OMS (24) y por el Ministerio de la Protección Social y considerar como "caso sospechoso de leptospirosis humana a todo paciente con cuadro compatible con una enfermedad febril aguda, caracterizados por cefalea, mialgias y postración asociado con cualquiera de los siguientes signos y/o síntomas: infección conjuntival, irritación meníngea, anuria, oliguria o proteinuria, ictericia, hemorragias, brote cutáneo, arritmia o falla cardiaca"; como "caso probable a todo paciente sospechosos

que presente historia de exposición o antecedentes de contacto con animales infectados o con ambientes contaminados con orines de reservorios o animales enfermos" y como "caso confirmado todo caso probable que sea confirmado por en un laboratorio competente, mediante cultivo, serología en muestras pareadas o histopatología (13), considerando los siguientes criterios de confirmación diagnóstica por el laboratorio: 1) Aislamiento de *Leptospira* sp. de LCR, sangre y orina; 2) Demostración del incremento en 4 veces o más del valor

del título de anticuerpos aglutinantes en muestras pareadas de suero, tomadas la 1ra en fase aguda de la enfermedad y la 2da en fase de convalecencia, con una diferencia de 15 días entre la 1ra y 2da muestra, estudiadas en el mismo laboratorio y, hasta donde sea posible, conservando alícuota de la 1ra muestra para ser procesadas al tiempo con la segunda; 3) Demostración de *Leptospira* sp. en un espécimen clínico por inmunofluorescencia, campo oscuro o por histopatología".

Referencias Bibliográficas

1. ABUAUAD C., OSORIO G. ROJAS J., et. al. *Leptospirosis: Presentación de una infección fulminante y revisión de la literatura*. Rev. chil. infectol., mar. 2005, vol.22, no.1, p.93-97. ISSN 0716-1018.
2. CARNEIRO M., GIACOMINI M. y COSTA M. *Leptospirosis asociada a la exposición ocupacional: Estudio clínico y epidemiológico*. Rev. chil. infectol., dic. 2004, vol.21, no.4, p.339-344. ISSN 0716-1018.
3. FAINE S., ADLER B., BOLIN C. Y PEROLAT P. *Leptospira y Leptospirosis. Enciclopedia comprensiva interdisciplinaria*. MediSci, Melbourne. Segunda edición. Australia, 1999: Vol. 4. ISBN 0 9586326 0 X.
4. MANDELL, G., BENNET, J. y DOLIN, R., *Principles and practice of Infectious Diseases*. Quinta Edición. Churchill Livingstone. 2000. p 2497-2498 (4).
5. OCHOA J., SANCHEZ A. y RUIZ I. *Epidemiología de la leptospirosis en una zona andina de producción pecuaria*. Pan. Am. J. Public. Health., 7(5), 2000: p. 175 - 186 y 325-330.
6. OPS. CHIN J. *El control de las enfermedades transmisibles*. Publicación Científica y Técnica No. 581. Decimoséptima edición. Washington, D. C. 20037, EUA. Edición 2001: 409-412. ISBN 92 75 31581 7.
7. PERRET C., ABARCA K. y DABANCH J., et al. *Risk factors and frequency of positive antibodies for leptospirosis in a sub urban population near Santiago*. Rev. méd. Chile, Apr. 2005, vol.133, no.4, p.426-431. ISSN 0034-9887.
8. CRESPO E. *Leptospirosis en Barranquilla y Cartagena, agosto a septiembre de 1995*. BOLETÍN QUINCENAL EPIDEMIOLOGICO NACIONAL-IQEN. Bogotá, D. C. 1995; 1(2):7.
9. ROMERO E., BERNARDO C. y YASUDA P. *Human Leptospirosis: a twenty-nine-year serological study in Sao Paulo, Brazil*. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo., sep-oct. 2003, vol. 45, no. 5, p. 245-248.
10. SARKAR U., NASCIMENTO S., BARBOSA R., MARTINS R, NUEVO H., KALAFANOS I., GRUNSTEIN I., FLANNERY B., DIAS J., RILEY L., REIS M., Y KO A. *Population base case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic*. Am. J. Trop. Med Hyg. 2002 May; 66(5):605-10.
11. TREVEJO R. RIGAU-PEREZ J. ASHFORD D., et al. *Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage - Nicaragua 1995*. J. Infect. Dis., nov, 1998, vol. 178. p. 1457-63.

12. VADO I, CARDENAS M., JIMENEZ B., et al. *Clinical-epidemiological study of leptospirosis in humans and reservoirs in Yucatán, México*. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo., nov-dic, 2002, vol. 44, no. 6, p. 335-340.
13. WHO. *Recommended Surveillance Standards*. WHQ/EMC/DIS/97.1. Geneve: WHO 997;67.
14. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL E INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. *Hechos en vigilancia en salud pública. Situación actual de la leptospirosis en el país*. Colombia: INS; 2000.
15. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "DR. EMILIO CONI". VANASCO N. *Brote de leptospirosis rural en un tambo de la provincia de Entre Rios, Argentina, febrero-marzo 2003*. SIIC SALUD. Argentina nov., 2004.
16. BHARTI A., NALLY J., RICARDI J., MATTHIAS M., DÍAZ M., et al. *Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance*. LANCET Infectious Diseases, Vol 3. Dic., 2003.
17. MACÍAS J., VERGARA C., ROMERO C. Y FALCONAR A. *Comportamiento de la leptospirosis en el departamento del Atlántico (Colombia)*, Enero 1999 a marzo 2004. Revista Universidad del Norte - Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2005; 20: 30-44.
18. PNUD, MINAMBIENTE E DEAM. *Primera Comunicación Nacional ante la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático*. Editor General IDEAM, Bogotá, D. C., Dic 3 de 2001.
19. ACOSTA H., MORENO C. Y VIÁFARA D. *Leptospirosis. Revisión de tema*, Colombia Médica 1994; 25: 36-42.
20. SANDOW K- Y RAMÍREZ W. *Leptospirosis*. Revista Electrónica de Medicina Veterinaria - REDVET. Vol. VI. No. 06, Junio 2005.
21. GALLEGO M. Y GALLEGO J. *Leptospirosis bovina: Diagnóstico serológico y control*. Revista del CEISA, Vol. 1-2. Bogotá, nov., 1994.
22. BARRERO N. *Estudio sobre comportamiento de leptospirosis humana y animal en el departamento del Atlántico*, septiembre-1995 a febrero-1996. Informe DESALUD Atlántico. Barranquilla, marzo de 1996.
23. RODRÍGUEZ A., FERRO B., VARONA M. Y SANTAFÉ M. *Evidencia de exposición a Leptospira en perros callejeros de Cali*. Revista Biomédica del INS. Bogotá. D. C. Vol. 24, No. 3. Sep, 2004; 24: 291-295.
24. OMS. *Normas de vigilancia recomendadas por la OMS*. WHO/EMC/DIS/97.1. Ginebra, 1997.
25. ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY. *Laboratory Methods in Histotechnology. Modified Warthin-Starry Method (pH4.0) for Spirochetes and Other Microorganisms*. Washington, D.C., 1992.