

# Leptospirosis. Revisión del tema y experiencia de los casos durante una década en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

<sup>(1)</sup>Rodrigo Cornejo, <sup>(2)</sup>Claudia Cortés, <sup>(3)</sup>Mario Luppi.

## Resumen

*La leptospirosis y la enfermedad de Weil son dos patologías que pese a su importancia y presencia en Chile son infrecuentemente sospechadas. Esto quizás se deba al conocimiento parcial de la epidemiología y los mecanismos de contagio, a la poca experiencia clínica y a la carencia de buenas pruebas diagnósticas. Si bien no existen estudios en torno a la prevalencia de estas enfermedades, considerando su alta tasa de mortalidad y su similitud con otras patologías en cuanto a clínica y epidemiología (Hanta), es que consideramos importante refrescar los conocimientos en torno al tema, para lo cual realizamos un registro de los casos presentes en la última década en nuestro Hospital y la acompañamos de una revisión bibliográfica.*

## Summary

*Leptospirosis, and Weil's disease are two disorders that*

*in spite of their importance and prevalence in Chile are suspected. This may be caused by the poor information about the epidemiology and transmission mechanisms and the lack of clinical experience and good diagnostic test. However, there are no studies about the prevalence of these diseases, taking account of their clinical manifestations and epidemiology. Those are the reasons why we consider important to refresh the knowledge about these topics and why we made a search of all cases in the last decade in our Hospital and a complete review of literature.*

## Introducción

La Leptospirosis es una zoonosis de amplia distribución en el mundo causada por una espiroqueta del género *Leptospira* y cuya especie *L. interrogans* es patógena para el hombre<sup>(1)</sup>. Incluye más de 210 serovariedades y 23 serotipos de los cuales predominan en Chile: *L. icterohemorrágica*, *L. cannicola*, *L. grippotyphosa*, *L. balum* y *L. autumnalis*.

Este germen es capaz de infectar una serie de animales que constituyen su principal reservorio, transmitiendo la enfermedad a través de la orina, desde donde se infecta el hombre directa o indirectamente. Los animales silvestres son afectados más frecuentemente y esto se relaciona con que la mayoría de los pacientes infectados son de origen rural o han tenido con-

<sup>(1)</sup>Sección de Medicina Interna. Hospital Clínico Universidad de Chile

<sup>(2)</sup>Interna de Medicina. Hospital Clínico Universidad de Chile

<sup>(3)</sup>Sección de Infectología. Hospital Clínico Universidad de Chile.

tacto con aguas de lagunas, tranques, esteros y ríos contaminados ya sea por actividades ocupacionales o recreacionales <sup>(1,2)</sup>. Ejemplo de estas últimas son las competencias de rafting y triatlones recientemente descritas en la literatura <sup>(3,4,5)</sup>.

El cuadro causado por la leptospira es variable en el ser humano y va desde casos asintomáticos hasta su forma de presentación más severa, de tipo icterica, denominada Enfermedad de Weil, la cual es mortal en el 40% <sup>(1,6,7,8)</sup>.

La afección multiorgánica que caracteriza la enfermedad junto al polimorfismo en su presentación clínica, la sitúan como una patología que debiera ser parte de nuestro diagnóstico diferencial en una amplia variedad de casos. Sin embargo, su desconocimiento y este mismo perfil cambiante producen que sólo se plantee frente a cuadros severos, típicos y en forma aislada (esto último en países con baja prevalencia o en los que la han asumido como una patología más bien rara, como el nuestro) <sup>(1,8,9,10,11)</sup>.

La distribución mundial, su morbimortalidad, la necesidad de recursos y su forma persistente, han despertado la preocupación de diversas entidades internacionales que para su mejor conocimiento, vigilancia e investigación han creado **The international leptospirosis society** y establecido un Meeting internacional cada 3 años. La participación de organizaciones latinas tiene especial importancia <sup>(12,13,14)</sup>.

En el ámbito nacional, desde hace más de 30 años el grupo de los Drs. Zamora y Riedemann de la Universidad Austral han realizado investigaciones de tipo epidemiológico y apuntadas a los animales infectados y las serovariedades prevalentes en esa área geográfica <sup>(9)</sup>. Respecto de la enfermedad en humanos, la primera publicación en Chile data de 1956, con una serie de 13 casos de Kraljevic y cols. a la que le sigue una revisión de 110 casos en 1960 por el mismo autor <sup>(15,16)</sup>. Desde entonces hay sólo casos aislados hasta 1985 cuando se publica el análisis de 36 casos dentro

de un año en el Hospital de Enfermedades Infecciosas <sup>(17)</sup>.

Con estos datos, es posible pensar que la enfermedad se presenta en brotes, no obstante, dado la prevalencia constante de la enfermedad en países vecinos, que poseen un control y seguimiento epidemiológico adecuado, lo más probable es que esta diferencia se deba a falencias en la sospecha y metodología diagnóstica utilizada en nuestro país.

El trabajo que presentamos consiste en la revisión de los casos clínicos, compatibles con el diagnóstico de leptospirosis, ocurridos en nuestro hospital entre los años 1990-2001. Junto a una revisión actualizada del tema.

#### **Material y método**

Para la selección de los casos se realizó una búsqueda en los archivos de fichas clínicas del Hospital Clínico de la Universidad de Chile de los últimos 10 años, utilizando como criterio de selección la aparición del diagnóstico de leptospirosis o enfermedad de Weil, en la epicrisis (según la Clasificación Internacional de Enfermedades <sup>(18)</sup>).

Se consideró caso confirmado a aquel paciente con un cuadro febril, cefalea, conjuntivitis hemorrágica e ictericia de inicio reciente (menor de una semana), con serología por macro o micro aglutinación positiva para leptospira, desde la segunda semana de evolución.

Se consideró caso probable a aquel con un cuadro similar, sin la serología positiva disponible luego de la segunda semana de evolución.

Esta búsqueda detectó 7 casos, tres probables y cuatro confirmados que se resumen a continuación.

#### **Resultados**

Se revisaron las fichas clínicas entre los años 1990 al 2001 del Hospital Clínico Universidad de Chile, entre cuyos diagnósticos de egreso figuraba el de Leptospirosis o Enfermedad de Weil. Se recolectaron siete historias clínicas, de las cuales 6 pacientes eran de sexo masculino, uno femenino y las edades

fluctuaban entre los 15 y 56 años con un promedio ( $\bar{x}$ ) de 33.

Los casos de leptospirosis se presentaron en los siguientes años: 1990 un caso, 1996 un caso, 2000 cuatro casos y en mayo del 2001 un caso.

Todos los pacientes tenían claros antecedentes epidemiológicos, entre los que se encontraban: contacto con perros en tres casos, contacto con ratones en un caso, trabajo agrícola en dos casos y baño en aguas estancadas en un caso.

La totalidad de los pacientes presentaba al ingreso mialgias y artralgias severas, cefalea, compromiso del estado general (CEG), conjuntivitis hemorrágica e ictericia. Sólo 4 de los 7 pacientes tuvo un rash descrito como típico para esta patología. Seis de los siete debutaron con vómitos y sólo dos con diarrea. (Tabla 1)

Al examen físico de ingreso destacaba además: temperatura: 39.2°C (36.8-41°C), pulso  $\bar{x}$ : 101 latidos por minuto(71-123), presión arterial  $\bar{x}$ : 108/59 mm

Tabla 1

*Signos y síntomas de casos clínicos de leptospirosis / Enfermedad de Weil*

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
edad	49	16	55	22	15	52	56
sexo	M	M	F	M	M	M	M
cefalea	+	+	+	+	+	+	+
mialgia	+	+	+	+	+	+	+
artralgia	+	+	+	+	-	+	+
CEG	+	+	+	+	+	+	+
oligoanuria	+	-	-	-	-	-	+
encefalopatía	+	-	-	+	+	-	
conjuntivitis	+	+	+	+	+	+	+
ictericia	+	+	+	+	+	+	+
vómitos	-	+	+	+	+	+	+
diarrea	-	+	-	-	+	-	-
tos productiva	+	+	-	+	+	-	
rash	-	+	-	+	+	+	-
VM	+	-	-	+	+	-	+
DVA	+	-	-	+	+	-	+
Diálisis	+	-	-	-	-	-	+

CEG: compromiso del estado general, VM: ventilación mecánica, DVA: drogas vaso activas

Tabla 2

*Exámenes de laboratorio casos clínicos leptospirosis / Enfermedad de Weil*

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Hcto (%)	31	35,9	38,8	27,9	29,5	13	30
Hb (gr/dL)	10.3	11,8	13,2	9,7	9,5		10,3
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	38.200	11.400	9.000	41.00	16.700	8.500	40.700
Baciliformes (%)	4	2	4	10	9	25	2
Plaquetas (uL)	40.000	40.000	440.000	85.000	200.000	55.000	20.000
VHS (mm/hr)	130	76	111	82	97	13	105
Protrombina (%)	55	74	51	58	28	86	80
PCR (mg/dL)	n/r	102	310	391	479	292	258
Bili total/dir (mg/dl)	39/21	30,4/-	2,47/1,6	9,3/5,5	3,3/2,6	1,66/-	22,5/22,4
GOT (U/L)	170	41	354	85	62	649	102
GPT (U/L)	158	65	436	57	50	453	49
GGT (U/L)		35		720	185	185	56
FA (U/L)	200	185	294	488	250	358	232
LDH (U/L)	268	476	378		576	2990	1348
Nitrógeno ureico (mg/dL)	126	128		30	19	41	137
Creatininemia (mg/dL)	12.1	7	0,8	1,4	1	2,3	10,8
Glicemia (gr/dL)	110	104	105	164	165	143	127
Albúmina (gr/dL)	1.8	3,2	2,9	1,6	1,7	2,4	2,3
CK (µg/L)	1100	3990		104	426	544	105

Hg (50/40-150/80 mmHg) y frecuencia respiratoria  $\bar{x}$ : 23 por minuto.

Dentro de los exámenes de laboratorio destacaba: hematocrito  $\bar{x}$ : 29.3% (13-38.8%), recuento de glóbulos blancos  $\bar{x}$ : 23.600/ul (8.500-41.000/ul), baciliformes  $\bar{x}$ : 8% (2-25%), recuento de plaquetas  $\bar{x}$ : 125.000/ul (40.000-440.000/ul), VHS  $\bar{x}$ : 87 mm/hr (13-130 mm/hr), protrombina  $\bar{x}$ : 61% (28-86%). Proteína C reactiva estuvo sobre el rango normal en la totalidad de los pacientes medido con un promedio de 305 mg/dl (102-479). Hiperbilirrubinemia de predominio directo en el 100% de los casos con valores de bilirrubina total de 15.5 mg/dl (1.7-39mg/dl) y bilirrubina directa de 10.2 mg/dl (1.5-21g/dl). Las transaminasas se elevaron en cinco de los siete pacientes, llegando a tener hasta 13 veces su valor normal. Las fosfatasas alcalinas también se vieron alteradas en todos los pacientes con valores  $\bar{x}$  de 286 U/L (185-488 U/L). El nitrógeno ureico se incrementó en seis pacientes con un valor  $\bar{x}$  de 80 mg/dl (30-137 mg/dl), la glicemia tuvo mínimas alteraciones en tres enfermos. Todos los pacientes cursaron con hipoalbuminemia con un valor  $\bar{x}$  de 2,2 gr/dl (1.6-3.2 gr/dl). La miositis manifestada por el aumento de la creatinfosfoquinasa (CK) se presentó en cuatro de los seis pacientes estudiados para este parámetro, llegando a valores de hasta 3990U en un paciente.(Tabla 2)

Dentro de la evolución, dos pacientes cursaron con oligoanuria y falla renal progresiva que hizo necesaria la terapia dialítica, inicialmente de tipo continua en uno de los casos. Se describe compromiso encefalopático en tres pacientes, con alteraciones cualicuantitativas de conciencia, uno de los cuales, además presentó, convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Cuatro enfermos evolucionaron con falla respiratoria por lo que requirieron conexión a ventilación mecánica(VM). En estos mismos pacientes se hizo uso de drogas vasoactivas para el manejo de su compromiso hemodinámico.

En cuanto al diagnóstico, se estableció en 3 enfermos por técnica de microaglutinación y en un caso por técnica de macroaglutinación. Hubo dos pacientes que resultaron negativos a la macroaglutinación dentro de la primera semana de evolución del caso, por lo que se interpretaron como títulos aún no virados. En el primer caso (1990) no se realizaron estudios etiológicos por inexistencia de la técnica a la fecha, quedando como un diagnóstico de alta probabilidad clínica.

La estadía  $\bar{x}$  fue de 21 días (7-63 días). Cinco pacientes evolucionaron satisfactoriamente, hubo un fallecimiento en nuestra serie y un paciente fue dado de alta con secuelas neurológicas y úlceras por decúbito en recuperación.

#### Discusión

Los casos clínicos presentados en esta revisión se corresponden estrechamente con las descripciones más clásicas de la forma severa de esta patología, que luego se describirá en extenso. Por lo anterior, mencionaremos sólo algunos puntos que nos parecieron de especial interés:

Uno de nuestros casos corresponde a un adolescente de 15 años sin inmunodeficiencias que se presenta como un síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) de inicio brusco y necesidad precoz de VM, y en cuyo debut la ictericia está ausente. Esta no es la presentación clínica más habitual. Sin embargo, desde hace mucho tiempo están documentadas las diversas manifestaciones del compromiso pulmonar en esta patología. Lo interesante es que nos debe poner alerta frente a los casos en donde sospechamos, por ejemplo, en virus Hanta desde el ingreso del paciente y el estudio serológico resulta negativo, pues la leptospirosis puede compartir la epidemiología y manifestarse clínicamente de forma similar, incluso coexistir en un pequeño porcentaje de los casos. Por supuesto las particularidades de cada una nos inclinará más hacia un diagnóstico, en espera del estudio confirmatorio.<sup>(6,8,12,13,19,20)</sup>

Otra manifestación importante en el cuadro clínico de la leptospirosis es la meningitis, la cual muchas veces no tiene traducción clínica, debiendo por tanto buscarse dirigidamente. En nuestra serie sólo a un paciente se le realizó una punción lumbar (PL) y dio como resultado una pleocitosis de predominio polimorfonuclear, sin hipogluorraquia y con aumento leve de las proteínas. El caso corresponde al enfermo que presentó el episodio convulsivo.

El concepto importante de recalcar es que frente a un paciente con sospecha de leptospirosis aún sin meningismo, debe realizarse siempre una PL si no existen contraindicaciones formales, ya que puede ayudar al diagnóstico e inclusive confirmarlo si se observa este patógeno directamente<sup>(6,7,8,19,21)</sup>.

Respecto de la metodología diagnóstica ocupada, debemos asumir algunas falencias: no todos los casos fueron confirmados con microaglutinación que es el método más ampliamente aceptado y con menor error; los casos en donde el estudio serológico resultó negativo, éste se solicitó dentro de la primera semana de evolución del cuadro y no se tomaron muestras posteriores para establecer viraje, tampoco se complementó el diagnóstico con un test de ELISA, método alternativo y de mejor especificidad que la macroaglutinación aunque inferior a la microaglutinación. La macroaglutinación hoy tiene validez fundamentalmente como método de screening debiendo confirmarse por los otros métodos ya mencionados.<sup>(8,19,22,23)</sup>

Continuando con los problemas diagnósticos, pero ahora de una perspectiva más general, existen dificultades para la canalización del estudio serológico. Aún no está claramente centralizado, hay intentos para que el Instituto de Salud Pública (ISP) se haga cargo, pero no cuenta con el laboratorio adecuado para la microaglutinación que es el estándar. El Servicio Agrícola Ganadero (SAG) tiene un excelente laboratorio y ha adquirido experiencia en esta técnica, sin embargo, sólo estudia 8 serotipos en vez de los 18 re-

comendados por la OMS, siendo, incluso lo ideal 23, con sus 218 serovariedades.

De los resultados obtenidos en nuestra serie, podríamos plantear que existe una tendencia al aumento de la incidencia de la leptospirosis en los enfermos que consultan en nuestro Hospital. Esto sería cierto si sólo consideráramos la variedad más grave, lo que no significa que exista, necesariamente, un aumento real de la incidencia. Dado el desconocimiento de esta patología y las dificultades diagnósticas a nivel nacional y local, se hace imposible asumir una "incidencia" de esta enfermedad. Peor aún, la falta de estudios de seroprevalencia en animales, mantiene nuestra incertidumbre respecto de la realidad del contagio de leptospirosis en Chile. Sólo los estudios de la Universidad Austral y algunas investigaciones del SAG son la excepción en este panorama.

Considerando estos datos podemos plantear que no sólo existe desconocimiento de esta patología y de su seroprevalencia, sino que además cuando se sospecha, no siempre se solicita el mejor examen (serología por microaglutinación), ni las muestras necesarias para establecer eventual viraje. Aún teniendo presente estos puntos, podemos estar frente a un cuadro producido por algún serotipo no estudiado en nuestro medio y que no será diagnosticado. Decidir si otros serotipos no tienen importancia en Chile pasa primero por un estudio de prevalencia en animales.

La realidad de países vecinos como Perú, Bolivia y Brasil o los de América Central, debiera servirnos de modelo para establecer una línea de estudio, investigación y control de esta patología en nuestro país.

#### Cuadro clínico

La incubación de leptospira sp tarda en promedio 5 a 14 días, pero puede extenderse entre dos y 30 días<sup>(1,8,24,19,25)</sup>.

El inicio del cuadro clínico es variable y no parece relacionarse con los distintos serovariedades.

Se describe como una **presentación habitual** la que consta de: cefalea generalizada intensa y súbita, dolor

retro ocular, mialgias, fiebre alta, náuseas con y sin vómitos, sufusión conjuntival, rash transitorio, fotofobia y signos de meningismo. Se puede confundir fácilmente este cuadro inicial con enfermedades de etiología viral, especialmente influenza y hepatitis.

La evolución de la enfermedad puede tomar dos caminos: la forma moderada, (leptospirosis o septicémica), en la cual hay presencia de la espiroqueta en sangre, líquido céfalo raquídeo (LCR), humor acuoso y orina; o la forma severa (bifásica) que se caracteriza por un mayor compromiso orgánico, la ausencia de leptospira en sangre (consecuencia de la aparición de anticuerpos antileptospira) y la eliminación transiente de ésta por la orina. A ciertas serovariedades se les ha responsabilizado de la enfermedad severa o enfermedad de Weil pero no existen hasta el momento estudios concluyentes al respecto (1,6,8,22).

En la **forma moderada** (90% de los casos), se describen los síntomas iniciales del cuadro (comunes tanto a esta fase como a la grave) más la presencia de fiebre de 39 a 40°C que cede a los 7 días aproximadamente y hemorragia conjuntival (30 a 50% de los pacientes), signo muy característico y que debiera generar la sospecha etiológica del cuadro. Es necesario recordar que esta conjuntivitis hemorrágica respeta los tejidos blandos perioculares y no presenta secreción purulenta asociada.

Se describen mialgias intensas (en más del 80% de los casos) las que pueden llegar a ser incluso invalidantes. Algunos pacientes desarrollan también bradicardia e hipotermia y en un menor porcentaje presentan diarrea y anorexia (15-30%). La deshidratación en todos sus grados está frecuentemente presente como un evento secundario a la fiebre y a los vómitos (30-60%). A nivel renal es posible encontrar albuminuria intermitente y ascenso del nitrógeno ureico plasmático y desde el punto de vista hepático, ascenso de las transaminasas, Fosptasas aleslenas y

bilirrubina. Finalmente dentro de los signos respiratorios se describe tos seca y faringitis (20%).

Una vez transcurridos 4 a 7 días, el paciente comienza a recuperarse, cediendo la fiebre y el compromiso multisistémico en un plazo de 3 a 6 semanas, en la mayoría de los casos (1,7,8,13,19,21,24,25).

En la **forma severa** de este cuadro se produce lo que se ha descrito como la segunda etapa de un período bifásico. Se describe una aparente mejoría de 24 – 48 horas de duración en la cual hay caída de la curva térmica, tras la que aparece esta segunda fase de mayor severidad. Sin embargo, la separación de ambas fases no es del todo clara.

En esta etapa se observa fiebre de gran cuantía, la que se mantiene durante todo este período. La cefalea es aún de mayor intensidad que en la etapa anterior. Es en este momento de la evolución cuando se describe la posibilidad de meningitis aséptica por leptospira, siendo más frecuente el diagnóstico de laboratorio que la manifestación clínica de meningitis. Además se observa un intenso aumento de las mialgias y del CEG. La miositis e incluso en algunos casos la rabdomiolisis explican este compromiso muscular que se puede objetivar con niveles elevados de CK (26,27,28).

Se han descrito diversos trastornos hemorrágicos menores como epistaxis y gingivorragia, aunque puede existir incluso casos con hemoptisis de importante cuantía (20,23,28).

Los síntomas respiratorios más frecuentes son tos seca y odinofagia. Sin embargo el compromiso respiratorio puede ser más severo con hemorragia pulmonar, edema pulmonar agudo y SDRA (13,20).

Es frecuente observar un rash morbiliforme no confluyente, macular o urticarial, en ocasiones pruriginoso, que ocasionalmente puede llegar a ser purpúrico y confluyente. A veces se asocia con fragilidad capilar, lo que se evidencia con equimosis en sitios de traumas pequeños. Cabe destacar que el tiempo de san-

gría, protrombina y demás pruebas de coagulación son generalmente normales <sup>(8,19,24)</sup>.

La hepatomegalia es un hallazgo común, en algunos casos dolorosa, en tanto que la esplenomegalia es menos frecuente (10% de los casos). En el perfil hepático existe aumento de las transaminasas (GOT, GPT), y GGT unas 2 a 3 veces sobre los valores normales, pueden también permanecer dentro de rangos fisiológicos <sup>(1,8,24)</sup>.

La colecistitis aguda alitiásica, especialmente en niños, es otra complicación descrita a nivel digestivo <sup>(26)</sup>. Vómitos y diarrea son síntomas poco frecuentes <sup>(1,8,24)</sup>.

En cuanto al compromiso renal, este es frecuente en la forma severa, pero puede pasar inadvertido y ser sólo un hallazgo de laboratorio. Se observan alteraciones en el examen de orina completa en un 80 a 90% de los casos, como por ejemplo: microhematuria, leucocituria, cilindriuria, hemoglobinuria, proteinuria y mioglobinuria. En general la función glomerular y la integridad anatómica están conservadas, pero se describen alteraciones a nivel del túbulo contorneado proximal. La oliguria es un signo ominoso, afortunadamente infrecuente. De producirse falla renal aguda, esta se manifiesta a los 3 a 4 días del inicio del cuadro y se caracteriza por una rápida alza de la creatinina y del nitrógeno ureico plasmáticos y es predominantemente de tipo renal, aunque puede asociarse a factores prerrenales. Si la hidratación es adecuada y existe oliguria, esto debe interpretarse como signo de nefritis túbulointersticial aguda. Otra rara complicación a nivel renal es el síndrome hemolítico urémico, probablemente como resultado de la acción directa de las toxinas de la leptospira <sup>(1,7,8,12,19,30)</sup>.

La velocidad de eritrosedimentación (VHS) está siempre elevada. El hematocrito y la hemoglobina, en los casos leves pueden permanecer en rango normal, pero en las formas severas estos tienden a disminuir por las microhemorragias. Existe generalmente una

discreta leucocitosis de predominio neutrofilico que en algunos casos puede llegar a recuentos leucemoides. La trombocitopenia es habitual. <sup>(23)</sup> La CID no está presente en este cuadro, si bien existen alteraciones de la coagulación en ocasiones con prolongación del TTPK y disminución de la protrombinemia, pero esto se produce fundamentalmente en el contexto de una falla hepática, siendo el doble dímero D y los fragmentos de degradación de la fibrina negativos <sup>(19,23,28)</sup>.

La meningitis es la complicación neurológica más común en la segunda fase de la enfermedad. Se reconoce por rigidez de cuello, fotofobia, intensa cefalea y vómitos. Puede ser incluso la manifestación inicial de leptospirosis. Al inicio del cuadro el LCR es normal a excepción de un aumento en la presión de éste. Con el progreso de la enfermedad la proteinorraquia se eleva y se presenta una moderada pleocitosis. El aumento de los linfocitos en el LCR es de regla y la glucorraquia generalmente es normal. Ocasionalmente se puede presentar encefalitis; el paciente aparece confuso, desorientado, con alucinaciones o semicomatoso, describiéndose incluso signos extrapiramidales. Algunos pacientes pueden sufrir síntomas psiquiátricos después de finalizado el cuadro los que van desde alteraciones en el estado de ánimo, irritabilidad hasta pensamientos irracionales y franca demencia. Esta condición puede persistir desde meses a años, o hacerse permanente <sup>(31)</sup>.

La cardiomiopatía probablemente ocurre en forma más frecuente de lo sospechado. Se describe miositis cardíaca que es independiente de la miositis sistémica. Las alteraciones de la conducción y taquiarritmias son frecuentes, siendo los bloqueos aurículoventriculares de primer grado y la fibrilación y el Flutter auriculares los más típicos. Pese a lo anterior, la insuficiencia cardíaca es rara <sup>(1,6,7,8,12,19,21,27)</sup>.

Existe una alta incidencia de múltiples manifestaciones oculares, tales como hiperemia conjuntival, hemorragia subconjuntival, vasculitis retinal, papilitis;

todas las cuales pueden ser observadas predominantemente en la fase aguda del cuadro, pero también en forma diferida. El compromiso de la úvea, manifestado como iritis, iridociclitis y corioretinitis es serio pero infrecuente, por lo que el pronóstico visual de los pacientes es en general favorable <sup>(1,7,8)</sup>.

La leptospirosis en el embarazo afecta al feto, ya sea por infección vía transplacentaria o por el alza térmica materna mantenida y sus efectos patológicos. El feto puede ser infectado en cualquier etapa del embarazo. Puede producirse muerte fetal dada por placentitis, nefritis y hemorragias. La infección de la madre a finales del embarazo da como resultado un recién nacido aparentemente sano pero con leptospirosis congénita <sup>(8,19,29)</sup>.

La causa de muerte en esta fase severa de la enfermedad es consecuencia de la insuficiencia renal aguda y ocasionalmente de una insuficiencia cardíaca irreversible. Quienes sobreviven a estas complicaciones generalmente tienen una recuperación completa entre las seis y doce semanas finalizado el cuadro <sup>(1,6,8,31)</sup>.

#### **Síndrome de Weil o forma ictérica**

Se define como la forma ictérica de la leptospirosis, la mortalidad de este cuadro oscila entre el 5 y 40% según las distintas series. En la forma ictérica, los síntomas previamente descritos para pacientes anictéricos son más marcados y duraderos.

Una súbita e intensa ictericia se manifiesta entre el tercer y séptimo día de iniciado el cuadro. Esta es consecuencia del daño de los capilares hepáticos. Los niveles de bilirrubina sobrepasan los 15 mg /dl, produciéndose el peak a los 7 días de evolución en el 85% de los casos. Se presenta coluria pero la acolia es poco frecuente. Si bien la insuficiencia hepática no es una de las principales causas de muerte, esta se relaciona con una mayor incidencia de complicaciones y mayor mortalidad <sup>(30)</sup>.

El compromiso renal es más severo y frecuente en el síndrome de Weil que en la forma anictérica. La insuficiencia renal aguda (IRA) puede ser agravada por

alteraciones hemodinámicas, como la deshidratación severa y la hipotensión. La acidosis metabólica es frecuente en los pacientes oligúricos y puede o no haber alcalosis respiratoria compensadora. El uso de hemodiálisis para el manejo de la IRA ha mejorado notablemente la sobrevida <sup>(19,30)</sup>.

Los fenómenos hemorrágicos son comunes en la enfermedad de Weil y pueden ocurrir en piel, mucosas y órganos internos. A nivel pulmonar puede manifestarse desde el desgarro hemoptoico hasta la hemoptisis masiva. A nivel digestivo, se presenta melena, hematemesis o hemorragia digestiva baja <sup>(24)</sup>.

El compromiso pulmonar es más severo y puede ser aislado, en ausencia de daño renal o hepático. Se caracteriza por una neumonía intersticial hemorrágica; la radiografía presenta desde un patrón de copos de nieve en los lóbulos inferiores hasta un compromiso en forma de infiltrados en parche. La falla respiratoria hipoxémica se atribuye al edema y a la hemorragia alveolocapilar. Se ha descrito una mayor incidencia y grado de compromiso pulmonar en los pacientes tabáquicos <sup>(1,8,12,13,19,21,21)</sup>.

#### **Fisiopatología**

La leptospira penetra por la piel dañada o por mucosas intactas, llegando rápidamente al torrente sanguíneo y linfático. Las gotas de aerosol de la vía aérea también transportan la espiroqueta. Existen además descripciones de transmisión vertical, ya sea por paso a través de la barrera placentaria como por la leche materna <sup>(1,8,29)</sup>.

El periodo de incubación oscila entre los 2 y 30 días siendo lo más habitual un período de 10 días.

La sobrevida de la *Leptospira interrogans* depende de factores locales del sitio inoculación, como el pH y el acceso a nutrientes (vitamina B1 y B2, ácidos grasos de cadena larga, únicos elementos orgánicos necesarios conocidos para el desarrollo). También influye la exposición previa al antígeno <sup>(1,8,14)</sup>.

La diseminación es hematogena y transcurridas 48 horas desde la infección, es posible encontrar a la es-

piroqueta en sangre, LCR, y orina (fase septicémica temprana). Cabe destacar que la mayor sobrecarga de la *Leptospira sp* es en los túbulos contorneados renales y en el humor acuoso, donde incluso puede existir una portación crónica.

La *leptospira* patógena es resistente a la actividad bactericida del suero y en ausencia de anticuerpos específicos no existen mecanismos de fagocitosis ni destrucción por polimorfonucleares o macrófagos que sean eficientes. Algunas cepas de *Leptospira interrogans*, presentan actividad antilinfocítica y citotóxica en cultivos celulares. La citotoxicidad inducida por la porción lipídica de la glicoproteína de la leptospira lleva a perforaciones en la membrana celular. También se describe una alteración de la bomba Na/K ATPasa. <sup>(1,19,21,30)</sup>

La lesión tisular de la leptospira se caracteriza por la asimetría entre el gran daño producido y la concentración de microorganismo circulante, a lo que se agrega la presencia de factores tóxicos de la espiroqueta y/o del huésped.

El lipopolisacárido (LPS) de la leptospira, tiene estructura similar a los LPS de los Gram (-), pero 10 a 20 veces menos tóxico y al parecer su rol en la patogenia de la enfermedad es secundario. Otras sustancias bacterianas con actividad citotóxica como la fosfolipasa, lipasa, hemolisinas también contribuyen al daño causado por la leptospira.

Los mecanismos de defensa son principalmente de tipo humoral, aunque los de tipo celular se han relacionado con los cuadros de mayor gravedad de la segunda fase. La respuesta inmune humoral es estimulada por LPS, los cuales inducen la producción de IgM y luego IgG, específicas para los LPS de cada serovar.

Las citoquinas actúan como mediadores en la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la leptospira. Esto se ha objetivado por mediciones de TNF alfa circulante y el nivel de gravedad o letalidad del cuadro. Peptidoglicanos extraídos de la pared ce-

lular de la *Leptospira interrogans* inducen liberación de TNF alfa desde monocitos y aumentan la adherencia de las células endoteliales a neutrófilos. La inducción del TNF alfa por factores tóxicos bacterianos gatilla la respuesta local y sistémica, resultando en daño capilar y vasculitis.

Lesiones multisistémicas que afectan prácticamente a todos los órganos se producen como resultado de vasculitis generalizada en la leptospirosis. Siendo el riñón, hígado y pulmón los más frecuentemente afectados.

Las mayores alteraciones renales son la nefritis intersticial y la necrosis tubular aguda, ambas producidas por la migración de la espiroqueta a través de los riñones y posterior depósito de antígenos en los glomérulos y en los túbulos. La IRA asociada a poliuria e hipokalemia es el resultado de la lesión tubular. La hipokalemia es consecuencia de la secreción activa de potasio por los túbulos contorneados distales en respuesta a la sobrecarga de sodio causada por la deficiente reabsorción de este ión en el túbulo contorneado proximal. A nivel histológico se observa el mayor compromiso en los túbulos contorneados y el asa de Henle, donde se describe desde una inflamación mínima hasta necrosis tubular. Mediante tinciones específicas es posible observar la espiroqueta en el intersticio, células endoteliales, células tubulares y citoplasma de macrófagos <sup>(1,6,7,14,30)</sup>.

A nivel hepático la microscopía muestra alteraciones celulares en de la zona III del acino de Rappaport; una de las características más destacables es la presencia de actividad mitótica de los hepatocitos, hallazgo sumamente infrecuente en hígados sanos y en otras hepatopatías. La colestasia es un hallazgo destacado, existiendo edema en los espacios porta. Al igual que en el tejido renal, es posible la visualización de leptospiras en el área periportal, dentro de sinusoides, en ramas venosas portales y en células de Kupffer <sup>(1,6,7,14,19,21,23,24)</sup>.

En pulmón el daño es debido a las alteraciones de la permeabilidad de los capilares, lo que conduce a edema pulmonar, hemorragia, distress respiratorio y por ende a insuficiencia respiratoria aguda. En la anatomía patológica se observan petequias en la superficie pleural, diafragmática y del árbol traqueo bronquial (1,6,7,13,31).

A nivel cardíaco se describe miocarditis intersticial, que compromete el tejido íntimo conductor y arteritis coronaria. A la histología existen hemorragias focales o difusas del pericardio con infiltrados linfocitos y monocitarios. El compromiso miocárdico puede ser difuso con edema intersticial, ruptura de las fibras miocárdicas e infiltración celular o en ciertas áreas con degeneración hialina y granular de las fibras. Focos de necrosis se describen en asociación con infiltrados de neutrófilos (19,20,21,27).

Las alteraciones de la coagulación son variadas. Se describen tiempo de coagulación y protrombina prolongados (esta última reversible con vitamina K), disminución del factor V Leiden y acortamiento o alargamiento del tiempo de trombina. Estas alteraciones no están relacionadas con la ocurrencia de CID. El nivel de alteración del tiempo de protrombina descrito en la leptospirosis no es concordante con una CID. El factor V no está significativamente alterado, el fibrinógeno está en general elevado, el alza de los productos de la degradación del fibrinógeno observados no puede ser explicados por una coagulopatía de consumo. El doble dímero D y otros monómeros solubles de fibrina están ausentes en todos los casos. La trombocitopenia es un hallazgo frecuente, encontrándose la serie megacariocítica normal o hiperplásica a nivel medular. Los estudios en autopsias de tejido pulmonar sugieren que la disminución de las plaquetas está determinada por su activación, adhesión y agregación.

#### Diagnóstico

El diagnóstico de leptospirosis y enfermedad de Weil debe basarse en una alta sospecha clínica, evidencia-

da en la presencia de fiebre, mialgias, conjuntivitis hemorrágica, con o sin ictericia, todo esto seguido de compromiso renal con o sin oliguria (1,2,8,12,19).

Un caso se considera confirmado si la leptospira es aislada en algún fluido corporal, esto es posible de realizar en sangre y LCR, entre los siete a diez días iniciales de la enfermedad, o en orina a partir de la segunda a tercera semana de evolución del cuadro. Las muestras obtenidas deben cultivarse en medio semisólido de Fletcher, o en medio de Ellinghausen-Mc Culloch-Johnson-Harris (EMJH) enriquecido con albúmina y ácidos grasos. Esta técnica es dificultosa y puede demorar hasta 16 semanas. La sensibilidad del hemocultivo sólo alcanza el 50% de los casos (8,12,19,32).

Es por estas dificultades técnicas que se ha privilegiado el diagnóstico serológico.

En la actualidad el "gold standar" es la reacción de microaglutinación (MAT), que posee una sensibilidad y especificidad cercana al 100%, confiriendo además el importante dato de cuál es el serovar involucrado. Se utiliza un suero de conejo con anticuerpos antileptospira el cual se hace reaccionar con plasma del paciente y se observa la precipitación. Se considera positiva la máxima dilución a la cual se aglutina el 50% o más del antígeno, observado en un campo de 100x a la microscopía de campo oscuro. Un título mayor de 1/800 con clínica compatible, certifica el diagnóstico. Un título aislado de 1/200 con cuadro compatible se considera altamente sugerente y títulos mantenidos de 1/100 se consideran probables (14,22,21,23).

La seroconversión tardía se presenta en un 10% de los pacientes, pudiendo llegar a tardar 30 días desde el inicio del cuadro. Existe reacción cruzada con antígenos de legionella, sífilis y enfermedad de Lyme (8,23).

Otra alternativa diagnóstica es la detección de anticuerpos específicos de tipo IgM por técnica de

ELISA, pero este método no aporta el dato del serovar involucrado.

Existe también la alternativa diagnóstica por macroaglutinación, técnica de menor especificidad y sensibilidad que la MAT que puede ser utilizada como screening, pero debe ser luego confirmada en los casos que esta sea positiva <sup>(23)</sup>.

Por último, se ha desarrollado recientemente la técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR) la cual detecta el ADN de la leptospira. Esta técnica no está disponible aún en nuestro medio. <sup>(8,23)</sup>

#### Tratamiento

Se ha utilizado como tratamiento de esta patología una amplia variedad de antibióticos. Estudios recientes han demostrado la eficacia clínica del uso de penicilinas intravenosas en enfermedad de forma severa y el uso oral de amoxicilina, ampicilina, tetraciclina o doxiciclina en formas leves <sup>(8,19,23,32)</sup>. Lo anterior contrasta con estudios de las décadas del 50 y 60 que fallaron en demostrar un efecto benéfico del uso de antibioticoterapia.

Las penicilinas poseen la menor concentración inhibitoria mínima contra la leptospira, pero se ha observado que la estreptomycinina, tanto in vitro como in vivo, tiene una mejor actividad bactericida <sup>(28)</sup>.

Gentamicina, eritromicina y tobramicina, también son efectivos contra este germen <sup>(23)</sup>.

#### Referencias

1. Lomar A, Diament D, Torres J. *Leptospirosis in Latin America. Infec Dis Clin North Am*: 2000; 14: 23-29
2. Greenberg S. *Environmental emergencies. Serious Waterborne and Wilderness Infections. Crit Care Clin*. 1999; 15: 387-414
3. CDC. *Outbreak of acute febrile illness among athletes participating in triathlons-Wisconsin and Illinois, 1998. MMWR* 1998; 47: 585-8
4. CDC. *Outbreak of acute febrile illness among participants in EcoChallenge Sabah 2000-Malaysia, 2000. MMWR* 2000; 49: 816-7
5. CDC. *Outbreak of leptospirosis among white-water rafters-Costa Rica, 1996. MMWR* 1997; 46: 577-9.
6. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL. *Leptospirosis: Prognostic factors associated with mortality. Clin Infect Dis* 1997; 25: 720-4
7. Arean V. *The pathologic Anatomy and Pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). Am J Pathol*. 40: 393-423.
8. Tappero J, Ashford D, Perkins B. *Leptospira species (Leptospirosis). En Mandell, Bennet JE, Dolin R, eds: Principles and practice of infectious Diseases, 5th edition 2000.*
9. Riedemann S, Zamora J. *Leptospirosis. ¿Zoonosis sin trascendencia en Chile? Rev Méd Chile* 1988; 116: 1066-9.
10. Pidal P, Muñoz M, Vergara G, Clavijo L. *Leptospirosis. Presentación de un caso clínico. Bol Hosp S J de Dios* 1996; 43: 201-5.
11. Garrido R, Castillo L, Hernández G, Abarca J, Montes JM, Monsalve V, et al. *Leptospirosis sistémica: Una etiología de falla multiorgánica en un caso. Rev Méd Chile* 1996; 124: 359-62.
12. Heath CW, Alexander AD, Galton MM. *Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1946-1961. N Engl J Med* 1965; 273: 915-22.

13. Trevejo RT, Rigau-Perez JG, Ashford DA, McClure E, Jarquín-González C, Amador J. et al. Epidemic Leptospirosis Associated with Pulmonary Hemorrhage Nicaragua, 1995. *J Infect Dis* 1998; 178: 1457-63.
14. Vinetz J, Glass G, Flexner C, Mueller P, Kaslow D. Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Méd* 1996; 125: 794-8.
15. Kraljevic R, Jimenez L, Salcedo M, Sesnic R. Leptospirosis. Consideraciones clínicas sobre 13 casos. Comunicación preliminar. *Rev Méd Chile* 1956; 84: 550.
16. Kraljevic R, Salcedo M, Jimenez L, Palomino C, Canessa C. Leptospirosis. Análisis de 110 casos. *Rev Méd Chile*. 1960. 88: 335
17. Zunino E, Palomino C. Leptospirosis análisis de 36 casos 1983-1984. *Revista Chilena de Infectología*. 1985: 110-16.
18. World Health Organization. *International Classification of Diseases*. 10<sup>th</sup> revision. 1998
19. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1-6.
20. Martínez García Ma, De Diego A, Menendez R, López JL. Pulmonary involvement in leptospirosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19: 471-74.
21. Watt G. Leptospirosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1992; 5: 659-63.
22. Petersen A, Boye K, Blom J, Schlichting P, Krogfelt K. First isolation of *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge from two human patients with Weil's syndrome. *J of Med Microbiology*. 2001; 50: 96-100.
23. Kobayashi Y. Clinical observation and treatment of leptospirosis. *J of infection and chemotherapy*. Abstract 2000; 2: 59-68.
24. Da Costa L, Da Silva L. Leptospirosis. En *Tratado de Hepatología Clínica*. Edit Rodes J, Benhamou JP, Birche J, Mcintyre N, Rizetto M. Editorial Masson Salvat. 1993.
25. Sanford JP. Leptospirosis- time for a booster [editorial]. *N Engl J Med* 1984. 310:524
26. Solbring MV, Sher JH, Kula RW. Rhabdomyolysis in leptospirosis (Weil's disease). *J Infect Dis* 1987; 156: 692-3.
27. Watt G, Padre LP, Tuazon ML. Skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late leptospirosis. *J Infect Dis* 1990;162: 266-9.
28. Coursin D, Updike S, Maki D. Massive rhabdomyolysis and multiple organ dysfunction syndrome caused by leptospirosis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 808-12.
29. Marotto P, Schettin M, Santos DL. Outcome of leptospirosis in children. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 367-70.
30. Daher E, Zanetta T, Cavalcante M, Abdulkader R. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. *Am J Trop Méd Hyg* 1999; 61: 630-34.
31. Caralee E. Leptospirosis at work and at play. *Can Med Assoc J* 1998; 159: 1151-2.
32. Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Antibiotics for preventing leptospirosis. *The cochrane database of systemic reviews*. *Cochrane* 2001; 1.