

MEDICINA TROPICAL

LEPTOSPIROSIS

Alejandra Gallegos Mesén*
Vladimir Leandro Sandí**

SUMMARY

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

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

LEPTOSPIROSIS

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

y en vías de desarrollo¹¹. En América Latina, la leptospirosis ha sido reconocida como el patógeno urbano más importante causante de epidemias⁵. Esta enfermedad es tratable, por lo cual se deber resaltar la importancia de realizar un diagnóstico temprano e instaurar tratamiento inmediato para mejorar su pronóstico⁷.

HISTORIA

La etiología de la leptospirosis fue demostrada de forma independiente en Japón y Alemania en 1915^{8,11}.

*Médico & Cirujano, Universidad de Costa Rica.

**Médico & Cirujano, Universidad de Costa Rica.

Palabras clave:

Leptospirosis, Síndrome de Weil

Abreviaturas:

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

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

MICROORGANISMOS CAUSALES

Las leptospiras son espiroquetas que pertenecen al orden *Spirochaetales* y a la familia *Leptospiraceae*⁴. Estas espiroquetas pueden ser divididas en especies patógenas (por ejemplo, *Leptospira interrogans*, *L. borgpetersenii*, *L. weilii* y *L. kirscheri*) y no patógenas (*L. biflexa*)⁶. Actualmente, se han identificado 17 especies genómicas de leptospiras patógenas, con base en la similitud del ADN⁴. Las leptospiras patógenas se dividen

en serovariedades, según la composición antigénica^{1, 4}. Se describen más de 250 serovariedades para los 26 serogrupos⁴. La distribución de serovariedades cambia dependiendo de la zona geográfica². Las leptospiras patógenas son altamente invasivas, dotadas de gran movilidad, capaces de sobrevivir y crecer en los tejidos escapando de los mecanismos naturales de defensa⁶.

EPIDEMIOLOGÍA

Se presume que la leptospirosis es la zoonosis más ampliamente distribuida a nivel mundial⁸. La fuente de infección en humanos es el contacto directo o indirecto con la orina de un animal infectado^{8, 11}. La incidencia es significativamente más alta en climas cálidos, debido a que la sobrevivencia de las espiroquetas es mayor en condiciones calientes y húmedas⁸. La puerta de entrada usual es a través de abrasiones en la piel o por la mucosa intacta, sobretudo la conjuntiva y la que cubre la bucofaringe y nasofaringe⁴; la infección puede tomar lugar por medio de la piel luego de inmersiones prolongadas en agua contaminada⁸. La infección en humanos puede ser adquirida por medio de exposición ocupacional (granjeros, veterinarios, inspectores de carne), recreacional (deportes acuáticos) y contacto con animales domésticos^{4, 8}.

PATOGÉNESIS

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

Producción de toxinas: La actividad endotóxica ha sido reportada en diferentes serovariedades⁸. Se han descrito que las hemolisinas producidas por las serovariedades ballum, hardjo, oomona y tarassovi son esfingomielinasas⁸. La serovariedad canicola inhibe la actividad de la bomba Na⁺, K⁺ ATP a nivel renal^{2, 8}.

Adhesión: In vitro, leptospiras virulentas se adhieren a las células epiteliales renales y su unión es aumentada por la concentración subaglutinante de anticuerpos homólogos⁸. Las leptospiras son fagocitadas por macrófagos en presencia de anticuerpos específicos. La inhibición de la actividad de los macrófagos incrementa la sensibilidad a la infección. Las espiroquetas se asocian a los neutrófilos pero no son eliminadas⁸. La fagocitosis ocurre solamente en presencia de suero y complemento, sugiriendo que una capa externa de las leptospiras posee un componente antifagocitario⁸. El lipopolisacárido de las leptospiras estimula la adherencia de los neutrófilos a las células epiteliales y a las plaquetas causando agregación y sugiriendo su rol en

el desarrollo de trombocitopenia⁸. *Mecanismos inmunitarios:* La segunda fase de la leptospirosis aguda es también llamada fase inmunitaria, la cual coincide con la aparición de anticuerpos⁴. Se ha postulado que la producción de complejos inmunes causa inflamación a nivel de sistema nervioso central⁸. Los niveles circulantes de complejos inmunes son correlacionados con la severidad de los síntomas⁸. Se han demostrado anticuerpos antiplaquetarios, anticardiolipina y antineutrófilos citoplasmáticos^{8, 13}. Además, el lipopolisacárido de las leptospiras induce apoptosis de linfocitos a través de TNF α ⁸. En un estudio realizado por Jin et

al, se demostró que *L. interrogans* induce apoptosis y activación de caspasas en macrófagos a través de la vía FADD (Fas-Associated Death Domain, Dominio de Muerte Asociado a Fas) caspasa 8 dependiente pero independientemente de la liberación del citocromo C mitocondrial⁶.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS CLÁSICAS

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

otras manifestaciones no específicas como tos, linfadenopatías, brote cutáneo, anorexia, náusea y vómito^{2,4}. Esta fase es seguida de un breve periodo afebril de duración variable que luego es seguida de una fase inmunitaria^{2,4}. En esta fase, la fiebre es menos acusada y las mialgias menos intensas que en la fase leptospirémica⁴. En este periodo aparece una complicación importante, la meningitis aséptica; la cual se observa en menos del 15% de los enfermos y siendo más común en niños⁴. La iritis, la iridociclitis, la uveítis y la coriorretinitis, son complicaciones tardías que en ocasiones se prolongan durante años⁴.

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

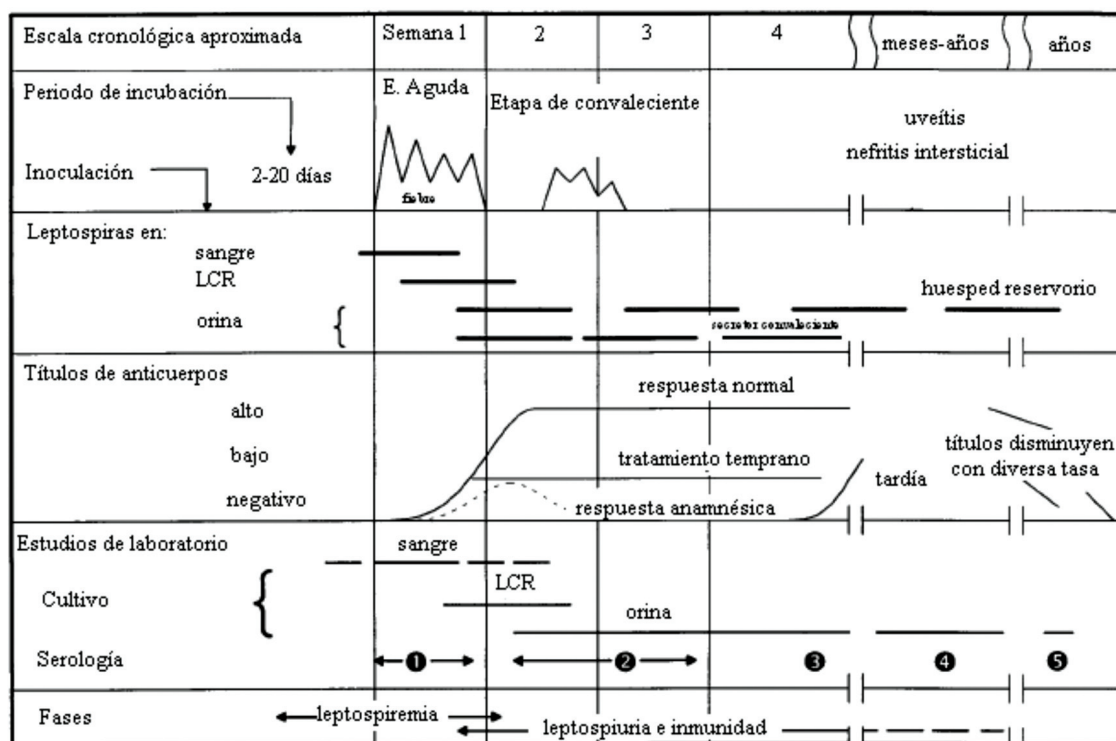


Figura 1. Naturaleza bifásica de la leptospirosis y las investigaciones relevantes en las diferentes etapas de la enfermedad. Las muestras 1 y 2, para uso en serología, son de suero de la etapa aguda de la enfermedad, la muestra 3 es de suero de convaliente, que puede facilitar la detección de una respuesta inmunitaria tardía y la muestras 4 y 5 fueron obtenidas en sesiones de vigilancia en que se suministraron datos epidemiológicos como el supuesto grupo serológico infectante. LCR, líquido cefalorraquídeo. Adaptado de Levett⁸.

La forma severa de leptospirosis, también conocida como síndrome de Weil, es caracterizada por el curso fulminante de rápida instauración de fallo hepático y renal, y alta mortalidad². Entre un 5 y 10% de todos los pacientes con leptospirosis sufren de la forma icterica de la enfermedad⁸. En un reporte retrospectivo de 34 pacientes con leptospirosis, se citaron que las manifestaciones clínicas más comunes eran fiebre (100%), cefalea (75%), mialgia (55%), artralgia (45%) y vómitos (39%)². Una asociación interesante entre la severidad de la enfermedad y la infección con la serovariedad *Icterohaemorrhagiae* fue también observada². Según Miranda et al, los niveles séricos de lectina ligada a manosa (LLM) pueden estar ligados entre la respuesta inmune humoral innata y el diferente espectro de severidad de los síntomas en los pacientes infectados⁹. No obstante, como un inmunomodulador, la LLM puede ser protectora o agravar la enfermedad dependiendo de sus niveles, el estatus fisicoquímico, el microambiente y el perfil de citocinas inducido por las variaciones antigénicas de leptospirosis⁹. Se reporta que de estos pacientes con leptospirosis un 16-40% sufre de insuficiencia renal aguda (IRA)⁸. Trombocitopenia ocurre en más de 50% de los casos y es un significativo predictor de IRA⁸. En la patogénesis del daño

renal, citocinas pro-inflamatorias (TNF α e interleucinas) son liberadas e inducen inflamación a través de la generación de varios mediadores inflamatorios, vasoactivos y moléculas de adhesión^{3,13,15}. Linfocitos TH1 y TH2 están envueltos y producen una nefropatía inmune. La glomerulonefritis con depósito de IgM y C3 en el mesangio indican un mecanismo humoral y la inmunidad mediada por células es a través de la liberación de quimiocinas y citocinas que producen la migración de neutrófilos al glomérulo y al intersticio; los cuales luego son reemplazados por células mononucleares¹³. La lesión pulmonar es frecuente y concurre con tos, disnea, dolor de pecho y expectoración teñida con sangre o incluso hemoptisis e insuficiencia respiratoria⁴. Una prominente manifestación de la infección es la neumonitis hemorrágica severa². Los infiltrados alveolares en las radiografías de tórax y la disnea han sido identificados como indicadores de pobre pronóstico en la leptospirosis severa con una alta mortalidad asociada⁵. La causa de la hemorragia pulmonar es una vasculitis a nivel capilar mediada por toxinas⁵. Información clínica limitada indica que la actividad en suero de factor activador plaquetario acetilhidrolasa estaba elevado en pacientes infectados con *L.interrogans* serogrupo *Icterohaemorrhagiae*; pero no

en aquellos infectados por otros serogrupos menos severos¹⁶. Por lo tanto, el cambio de los niveles séricos de factor activador plaquetario acetilhidrolasa no solo puede influenciar la hemorragia pulmonar pero también parece ser apropiado para el monitoreo de la enfermedad y asegurar tratamiento clínico adecuado; lo cual es crítico para reducir la mortalidad de la leptospirosis severa¹⁶.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS INUSUALES

Neurológicas: Aunque la meningitis aséptica asintomática es un rasgo común, la asociación de síntomas severos es rara². Presentaciones clínicas infrecuentes incluyen mielorradiculopatía, mielopatía y disfunción cerebelar. Se han reportado casos de Síndrome de Guillain-Barré seguida de enfermedad consistente con leptospirosis².

Gastrointestinales: Pai y Adhikari reportaron un caso raro de pancreatitis. La hiperamilasemia fue persistente pero regreso a niveles normales luego de tres meses de haber instaurado el tratamiento específico contra leptospirosis². Monno y Mizushima reportaron de colecistitis aguda acalculosa en un paciente con infección por la serovariedad *Autumnalis*². Peritonitis es otra inusual presentación de leptospirosis².

Cardiológicas: Un análisis de información proveniente de 50 pacientes portadores de leptospirosis demostró que 70% de ellos tenía anormalidades electrocardiográficas, siendo la fibrilación auricular la más común². Anormalidades en el sistema de conducción fue reportado en un 36% de los pacientes y un 30% tenían cambios en la onda T². Otras anormalidades cardiacas reportadas incluyen la miocarditis y la pericarditis². En otro estudio, arteritis coronaria fue encontrada en 70% de los pacientes que murieron y la evidencia de aortitis fue presente en más de la mitad².

Musculoesqueléticas: Un caso fatal de rabdiomiolisis fue reportado por O'Leary et al. En su reporte, se describe infección aguda por leptospirosis del serogrupo Grippotyphosa².

Hematológicas: Somer et al, reportaron un caso raro de hipoplasia eritroide y Stefos et al, citaron dos casos de pancitopenia. Púrpura trombótica trombocitopénica ha sido reportada luego de sufrir leptospirosis².

Inmunológicas: Raras manifestaciones mediadas inmunológicamente han sido reportadas e incluyen síndrome antifosfolípidos y artritis reactiva².

DATOS ANALÍTICOS

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

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

TEST DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS

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

curo o por inmunofluorescencia después de realizar una tinción apropiada.

Cultivos: Los cultivos de sangre deben ser tomados al inicio de la instauración de los síntomas ya que coinciden con la fase de leptospiremia. Los cultivos de orina se pueden tomar a partir de la segunda semana del curso de la enfermedad. Esta técnica no es muy utilizada debido a que su técnica es tediosa, complicada y cara¹.

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

Detección de anticuerpos: El test de aglutinación microscópica (MAT) es uno de los métodos serológicos por excelencia⁴. Además del MAT y de ELISA, se han creado unas pruebas rápidas de utilidad diagnóstica; estas pruebas que más bien utilizan la metodología de flujo lateral, aglutinación de látex o ELISA, muestran sensibilidad y especificidad razonables⁴. El diagnóstico molecular se puede realizar a través de reacción de polimerasa en cadena (PCR) y la tipificación por medio de digestión de ADN por enzimas de restricción (REA), restricción del largo del fragmento polimórfico (RFLP) entre otras¹.

TRATAMIENTO

Leptospiras son sensitivas a una variedad de agentes antimicrobianos

incluyendo las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, tetraciclinas y macrólidos⁷. En el cuadro 1 se enlistan

los regímenes utilizados con más frecuencia.

Cuadro 1. Tratamiento y quimioprofilaxis de la leptospirosis.

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

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

Adaptado de Braunwald et al⁴.

Cabe a destacar que la reacción de Jarisch – Herxheimer ha sido reportada luego de la administración de penicilina⁸.

El seguimiento a largo plazo de los enfermos con insuficiencia renal y alteración de la función hepática revela una buena recuperación de ambos órganos⁴.

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

PRONÓSTICO

La mortalidad debida a leptospirosis varía desde 1 al 20% y ésta es dependiente de muchos factores dentro de los cuales el más importante es el tipo de serovariedad de leptospira infectante⁷. La mortalidad es mayor en enfermos ancianos y con síndrome de Weil⁴. La leptospirosis contraída en el embarazo se vincula con alta mortalidad fetal⁴.

RESUMEN

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

BIBLIOGRAFÍA

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