

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**"SINDROME DE WEIL SECUNDARIO A *LEPTOSPIRA INTERROGANS*"
REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. ROSA ANGELICA CASTILLEJOS BLAKE

PROFESOR TITULAR:

DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR.

TUTORA:

DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO

MÉXICO, D. F.

JULIO 2014



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

DR. EDUARDO LICEAGA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“SINDROME DE WEIL SECUNDARIO A *LEPTOSPIRA INTERROGANS*”
REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
MÉDICA.

DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ.

COORDINADORA DE ENSEÑANZA EN PEDIATRIA MÉDICA.

DRA MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO.
TUTORA DE TESIS.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR DARME LA FUERZA Y PACIENCIA PARA ALCANZAR MIS METAS.

*A MI FAMILIA POR SER MI APOYO INCONDICIONAL A LO LARGO DE TODA MI VIDA E
IMPULSARME SIEMPRE A SEGUIR ADELANTE.*

A MIS PACIENTES POR MOSTRARME LA ENORME FORTALEZA QUE LOS HACE LUCHAR

*A MI TUTORA POR LA PACIENCIA Y DEDICACION A MI ENSEÑANZA, POR SER UN
EJEMPLO A SEGUIR.*

INDICE

	PÁGINA
PRESENTACION.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	3
INDICE.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
REPORTE DE CASO.....	6
DISCUSION.....	7
DEFINICION Y AGENTE CAUSAL.....	7
TAXONOMIA.....	8
CARACTERISTICAS.....	9
MORFOLOGIA.....	11
EPIDEMIOLOGIA.....	11
PATOGENIA.....	13
CUADRO CLINICO.....	16
SINDROME DE WEIL.....	18
DIAGNOSTICO.....	19

TRATAMIENTO.....	22
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	26

“SINDROME DE WEIL SECUNDARIO A *LEPTOSPIRA INTERROGANS*” REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

INTRODUCCION

La leptospirosis es una zoonosis causada por la espiroqueta patógena del genero *Leptospira*. Es una enfermedad infecciosa que afecta humanos y animales y es considerada la zoonosis mas común del mundo. Los humanos adquieren la infección a través del contacto directo con secreciones de animales infectados o a través de la exposición con agua o tierra contaminada por la orina de animales infectados, desarrollan una enfermedad aguda febril, que puede ir seguida de una forma mas severa, con afección renal y hepática, con casos severos de ictericia llamado Síndrome de Weil, descrita por primera vez en 1886 ¹.

Se reporta el caso clinico de un adolescente de 17 años de edad con diagnóstico de Síndrome de Weil secundario a infección por *Leptospira Interrogans* hospitalizado en la unidad de Pediatría del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” y revisión de la literatura.

REPORTE DE CASO

Se trata de paciente masculino de 17 años de edad proveniente de medio socioeconómico medio el cual ingresa al servicio de cirugía pediátrica con diagnóstico de hepatopatía en estudio. Refiere esquema de inmunizaciones completo para su edad y convivencia con un perro. Inicia su padecimiento actual un mes previo a su ingreso con ictericia severa con bilirrubina total de 33.3mg/dl, bilirrubina indirecta de 12.7mg/dl, bilirrubina directa de 20.6mg/dl, decidiéndose su ingreso para protocolo de estudio. Durante su estancia se solicita ultrasonido de hígado y vías biliares el cual el cual reporta cambios sugestivos de colecistitis crónica litiasica, con un lito de aproximadamente 1 cm e hígado de características normales. Los estudios de control muestran aumento de

bilirrubina total de 44.7mg/dl, bilirrubina directa de 25.6mg/dl, bilirrubina indirecta 19.1mg/dl, sodio 127mmol/l, potasio 3.2mmol/l, por lo que se inicia aporte de potasio en soluciones a 40 mEq/m²sc/día, ácido ursodesoxicólico, colestiramina, y vitamina K, se solicita valoración a gastroenterología quienes solicitan panel viral de hepatitis así como estudios para descartar patología autoinmune, encontrándose panel viral de hepatitis negativo, así como niveles de inmunoglobulinas normales.. Se solicita USG de hígado y vías biliares de control reportándose con colecistitis crónica litiasica con lito enclavado en cuello de vesícula biliar, sin dilatación de la vía biliar intra ni extrahepática, se realiza colangiorresonancia la cual reporta estenosis del colédoco en su porción media a distal, enfermedad hepática difusa y litiasis vesicular. Se interconsulta al servicio de hepatología iniciando protocolo diagnóstico por probable Colangitis esclerosante. Por deterioro clínico se interconsulta al servicio de Infectología pediátrica solicitando Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en orina y en sangre para *leptospira*, siendo esta positiva para el subtipo *Leptospira Interrogans*. Se envía muestra confirmatoria de Microaglutinación con Antígenos Vivos (MAT) al INDRE, reportándose positiva. Con dichos resultados se inicia tratamiento con penicilina sódica cristalina a dosis máxima, evolucionando el paciente hacia la mejoría con últimas bilirrubinas totales de 5.8mg/dl, bilirrubina directa de 2.9mg/dl, bilirrubina indirecta de 2.9mg/dl, electrolitos séricos normales, egresándose sin complicaciones.

DISCUSION

Definición y agente causal

Descrita por primera vez por A. Weil en 1886, la leptospirosis es una enfermedad infecciosa aguda comprendida entre las zoonosis y es causada por espiroquetas del

género *Leptospira* que, clásicamente, comprende dos especies: *L. interrogans* y *L. biflexa*, siendo la primera patógena y la segunda saprófita.

Taxonomía

Leptospira, junto con los géneros *Leptonema* y *Turneriella*, es miembro de la familia *Leptospiraceae*. Por sus determinantes antigénicos, el género *Leptospira* está constituido por dos especies: *L. biflexa* y *L. interrogans*. *L. biflexa* es una espiroqueta saprófita de vida libre sin capacidad patogénica ².

El género *Leptospira* está dividido en 17 genomo-especies, basados en estudios de hibridación de ADN. Sin embargo, al menos una especie adicional continúa sin nombre desde su identificación.

En la reunión del año 2002 del Comité de Taxonomía de *Leptospira* de la Unión Internacional de Sociedades Microbiológicas, aprobaron la siguiente nomenclatura para *Leptospira*. El género y la especie deben ser escritas en cursiva, con el nombre del serotipo sin cursiva y la primera letra en mayúscula.

Leptospira interrogans incluye alrededor de 23 serogrupos y 218 serovares y *L. biflexa*, 28 serogrupos y 60 serovares. La clasificación en serovares se basa en técnicas de microaglutinación. Los serovares antigénicamente relacionados se agrupan en serogrupos. Estudios más recientes de ADN, aún en desarrollo, han establecido algunos cambios taxonómicos con respecto a esta clasificación, de modo que el género *Leptospira* comprende tres especies no patógenas: *L. biflexa*, *L. meyerii*, *L. wolbachii*, y las siguientes siete especies patógenas: *L. borgpetersenii*, *L. inadai*, *L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. noguchii*, *L. santarosai* y *L. weilii*; distribuidas en 24 serogrupos y 237 serovares ².

Características

La *Leptospira* es un microorganismo muy delgado, difícil de observar en un microscopio de luz corriente. Aunque se han descrito más de 200 serotipos de *Leptospira*, todos ellos tienen características similares. Su característica apariencia es en forma de espiral de 6-60 μm de largo y 0.1-0.5 μm de diámetro, con una distancia promedio entre crestas consecutivas de unos 0.5 μm . Por lo general, uno o ambos extremos del organismo está curvado en forma de gancho (FIGURA 1).

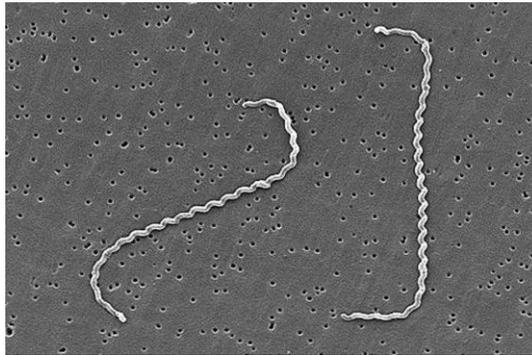


FIGURA 1. Micrografía de barrido de *Leptospira interrogans*.

Por ser tan delgadas, son bacterias que se visualizan con mayor facilidad con un microscopio de campo oscuro (FIGURA 2).

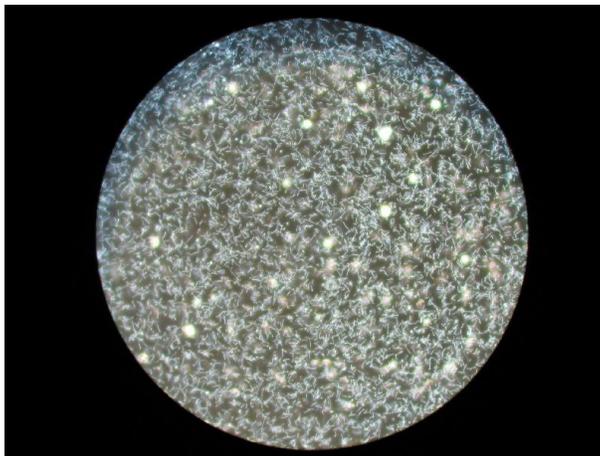


FIGURA 2. *Leptospira* observados en un microscopio de campo oscuro, 200x

La *Leptospira* es un organismo aerobio obligado, móvil por el uso de filamentos axiales llamados *axostilos* y se dividen por fisión binaria. En virtud de su estructura en espiral alrededor de su eje axial, puede haber hasta 20 enrollamientos en función de su longitud total. La capacidad de invadir tejidos está también facilitada por la producción de la enzima hialuronidasa, la cual altera la permeabilidad del tejido conjuntivo al hidrolizar el ácido hialurónico.²

Las *leptospiras* están constituidas por un cuerpo citoplasmático y un axostilo que se dispone en forma de espiral con una membrana envolvente que recubre ambas estructuras. Esta membrana externa multiestratificada es rica en lípidos (20%); la bacteria presenta además peptidoglicano y, en algunos casos, ácido α , ϵ -diaminopilémico. La membrana externa contiene lipopolisacáridos (LPS) altamente inmunogénicos, responsables de la especificidad de los serovares, varias lipoproteínas (LipL32, LipL41), porinas (OmpL1, Omp85) que son altamente conservadas, constituyen el sitio de interacción con el hospedero y al parecer participan en la patogénesis de la nefritis intersticial y en la respuesta inmune innata. En la membrana interna, recubierta por el peptidoglicano, se encuentran lipoproteínas Sec, SPasa I y II, LolCDE y el cuerpo basal del endoflagelo, un sistema de secreción tipo II que enlaza ambas membranas² (FIGURA 3).

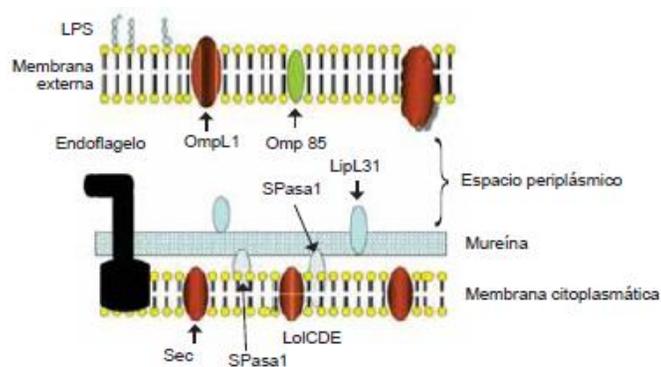


FIGURA 3. Estructura de la pared celular de *Leptospira* sp. (Modificado de Ko AI¹⁵).

Morfología

La *Leptospira* tiene una envoltura celular similar a las bacterias Gram negativas, consistiendo en una membrana citoplasmática y otra externa. Sin embargo, la capa de peptidoglicano está asociada con la membrana citoplasmática en vez de la membrana externa, algo que es único de las espiroquetas. Los dos flagelos de la *Leptospira* se extienden desde la membrana citoplasmática en los extremos de la bacteria, y a través del espacio periplásmico y son necesarias para la motilidad del microorganismo.²

La membrana externa contiene una variedad de lipoproteínas, proteínas periféricas y de transmembrana. Se ha demostrado que varias proteínas de la membrana exterior se adhieren a la matriz extracelular y al factor H, una proteína de control del complemento. Estas proteínas pueden ser de importancia en la adhesión de la *Leptospira* a los tejidos del huésped y en la resistencia a las acciones del sistema del complemento.²

Epidemiología

La leptospirosis tiene una distribución universal, afecta a alrededor de 160 especies de mamíferos domésticos y silvestres y predomina en climas cálidos. Es de distribución mundial, cosmopolita y se reportan casos con regularidad en todos los continentes; con excepción de las regiones polares. Su frecuencia aumenta durante los meses de lluvia y es endémica en zonas tropicales, pudiéndose presentar importantes brotes o epidemias.

La infección humana se relaciona, principalmente, con riesgo laboral y recreacional, pudiendo infectarse el hombre por contacto directo con el reservorio animal o, más frecuentemente, a través de agua o terrenos húmedos contaminados (agua estancada, estanques, arrozales, etc). Puede adquirirse en forma directa por contacto con la orina o tejidos de animales infectados o por contacto con fuentes de contaminación, como agua corriente o estancada, suelo húmedo, lodo, vegetación, alimentos, y otros sustratos contaminados con la orina de animales infectados. Las vías de entrada en el hombre son:

excoriaciones o abrasiones cutáneas, mucosa conjuntival, nasal y bucal. Es posible la transmisión por inhalación de gotitas en aerosol de líquidos contaminados. Aunque se menciona que la transmisión entre humanos es rara, ésta podría ser por vía sexual o por el uso de baños públicos. La transmisión de manera natural por insectos hematófagos no ha sido demostrada; sin embargo, en condiciones experimentales *Triatomainfestans* es capaz de transmitir la enfermedad.

El número de casos humanos que ocurren mundialmente no es conocido con precisión. De acuerdo con los reportes disponibles, la incidencia anual varía dentro de un rango desde, aproximadamente 0.1-1 por 100 000 habitantes en climas templados hasta 10 -100 por 100.000 habitantes en climas húmedos tropicales. Cuando se producen brotes en los grupos con alto riesgo de exposición, la incidencia de la enfermedad puede alcanzar más de 100 por 100.000^{3,4}. La tasa de letalidad varía en diferentes partes del mundo y va de 5 al 30%. La situación epidemiológica de Leptospirosis en México en el 2000 presentaba una tasa nacional de 0.65 y para el 2010, 0.45 casos por cada 100,000 habitantes, manteniéndose constante durante los últimos 10 años, los estados que presentaron una incidencia mayor son: Hidalgo, Sinaloa, Veracruz, Tabasco, Sonora y Yucatán, que oscilan entre 0.22 a 9.80 casos por cada 100,000 habitantes, la mayor tasa nacional se presentó en el 2007 con 0.21 casos por cada 100,000 habitantes, el grupo de edad más afectado fue de 50-59 años, predominando el sexo masculino⁵. En un estudio de revisión de seroprevalencia realizado entre el año 2000 y 2005 se identificaron 9,261 casos seropositivos de los cuales 293 se confirmaron por MAT. Se encontró que la mayor incidencia y prevalencia se presentó en los estados del sur y centro del país y la mayoría de los casos se asoció en los meses que comprende la temporada de huracanes en el país⁵.

Patogenia

El período de incubación normalmente es de 7-12 días, con un rango de 2-20 días. Aproximadamente 90% de los pacientes se manifiestan con una forma anictérica, que es la forma leve de la enfermedad, y aproximadamente 5-10% tienen una forma severa con ictericia, conocido como Síndrome de Weil^{6,7,8}. Después de invadir el riñón, migra al intersticio, túbulos renales, y lumen tubular y causa nefritis intersticial (manifestación principal de enfermedad renal aguda causada por leptospira) y necrosis tubular. Cuando la insuficiencia renal se desarrolla, normalmente es debido al daño tubular, por hipovolemia secundaria a la deshidratación y a la permeabilidad capilar alterada que también puede contribuir a la insuficiencia renal^{9,10}. El hígado se ve comprometido con el desarrollo de necrosis centrolobulillar con proliferación de células de Kupffer. La ictericia puede ocurrir como resultado de un trastorno hepatocelular. También puede invadir el músculo esquelético, causando edema, vacuolización de miofibrillas, y necrosis focal. La microcirculación muscular se daña y la permeabilidad capilar se aumenta, con extravasación de fluidos e hipovolemia circulatoria. En la enfermedad severa, un síndrome de vasculitis diseminada puede ser el resultado del daño al endotelio capilar, principalmente de vasos pequeños que llevan a extravasación y eventualmente a hemorragia franca, la cual es considerada la lesión más característica de leptospirosis¹¹. La adhesión puede contribuir a la persistencia del microorganismo en los tejidos como el riñón, llevando a un estado portador. Durante la adhesión de la *Leptospira* a las membranas celulares, los lípidos de la pared celular bacteriana actúan recíprocamente con las sustancias similares de la membrana celular. Al mismo tiempo, el metabolismo de los ácidos grasos del huésped por las fosfolipasas de la *leptospira* refuerza la permeabilidad de la membrana celular. La lesión tisular en la leptospirosis se caracteriza por presencia de daño celular con la presencia de pocos microorganismos, haciendo

pensar en el desarrollo de factores tóxicos de la espiroqueta o el huésped. Algunas *Leptospiras interrogans* exhiben componentes antilinfocíticos y actividad citotóxica por la porción lipídica de la glicoproteína bacteriana (GLP) resultando en lesiones de la membrana celular que lleva a muerte de la misma. La GLP también puede inhibir la actividad de la bomba sodio potasio ATPasa en el túbulo renal de las células epiteliales en una forma dosis-dependiente, aumentando su afinidad por el sodio pero no por el potasio. Esto puede explicar algunas de las alteraciones electrolíticas características vistos en pacientes con leptospirosis que desarrollan insuficiencia renal aguda, arritmia cardíaca, o diarrea. Otras sustancias bacterianas con actividad citotóxica, como la fosfolipasa, lipasa, y las hemolisinas, juegan un papel contribuyente en la patogénesis de la leptospirosis. Otras evidencias de la participación de factores tóxicos en la patogénesis de la leptospirosis derivan de la reacción de Jarisch-Herxheimer observada en los pacientes tratados con penicilina. Las citocinas participan como mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica evidenciado por una asociación directa entre la cantidad de interferón alfa (TNF-alfa) circulante y severidad clínica o la letalidad. Pueden verse lesiones multisistémicas que afectan prácticamente cada órgano como resultado de la vasculitis generalizada. Similar a las hepatitis virales y colestasis, las lesiones hepatocelulares son secundarias al daño capilar. Existe una inducción de apoptosis del hepatocito durante la infección, y las principales lesiones en los riñones son nefritis intersticial y necrosis tubular aguda, ambos por migración de espiroquetas a los riñones y depósito de antígenos de *leptospira* en el glomérulo y los túbulos. El fracaso renal agudo, a menudo asociado con poliuria e hipokalemia, es el resultado de lesiones tubulares. La hipokalemia es la consecuencia de secreción activa de potasio por el túbulo distal en respuesta a una carga excesiva de sodio causada por una reabsorción deficiente del ion en el túbulo proximal.

A nivel pulmonar hay daño del capilar pulmonar que lleva a insuficiencia respiratoria y hemorragia pulmonar, siendo la mayor causa de morbi-mortalidad en los pacientes con leptospirosis severa. También se observan miocarditis intersticial y arteritis de las coronarias. La trombocitopenia es un hallazgo bien documentado en la leptospirosis. La trombocitopenia parece ser determinada por la activación de la plaqueta, adherencia y agregación al endotelio vascular.

El curso natural de la leptospirosis es en 2 fases distintas, septicémica e inmune. Con un período breve de 1-3 días entre las 2 fases, mostrando el paciente leve mejoría entre ellas ⁷. En un 5-15% de las infecciones clínicas la enfermedad progresa hasta causar complicaciones multisistémicas severas como insuficiencia renal y diátesis hemorrágica. Las formas severas están asociados con casos fatales de un 5-40% ⁶.

La PRIMERA FASE se llama septicémica o leptospirémica en donde el organismo se puede aislar en hemocultivos, líquido cefalorraquídeo (LCR), y en la mayoría de los tejidos. Durante esta fase que dura aproximadamente 4 – 7 días el paciente desarrolla una enfermedad no específica, de severidad variable, caracterizada por fiebre, escalofríos, debilidad y mialgias, otros síntomas son odinofagia, tos, dolor de pecho, hemoptisis, salpullido, cefalea frontal, fotofobia, confusión mental, y otros síntomas de meningitis. Debido a la naturaleza abrupta del ataque, el paciente puede decir a menudo cuando iniciaron los síntomas exactamente. El examen físico se caracteriza por fiebre, inyección conjuntival, eritema faríngeo, esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia, dolor muscular, linfadenopatías y un brote maculopapular, eritematoso y urticariforme. En esta fase la fiebre puede alcanzar hasta 39°C a 40°C pero puede caer en una semana, la inyección conjuntival probablemente sea el hallazgo más característico y diagnóstico en esta fase.

Durante un periodo de 1-3 días de mejoría que sigue a la primera fase, las curva de temperatura cae y el paciente se puede volver afebril y relativamente asintomático. La

fiebre reinicia, cuando aparece el ataque de la segunda fase clínica o la meningitis subclínica ¹².

La SEGUNDA FASE se llama inmune o de leptospiruria, porque pueden encontrarse anticuerpos circulantes o el organismo puede aislarse en la orina; no puede ser recuperable en sangre o LCR. Esta fase ocurre como consecuencia de la respuesta inmunológica del huésped a la infección y dura 0-30 días o más. Se puede encontrar afección de órganos específicos como las meninges, hígado, ojos, y riñón. Los síntomas no específicos, como fiebre y mialgias, pueden ser menos severos que en la primera fase y duran unos días o semanas ¹². Muchos pacientes (77%) experimentan cefalea intensa la cual es mal controlada por los analgésicos, lo que sugiere una meningitis ¹³. La separación entre estas dos fases secuenciales es a menudo incierta, porque normalmente se unen en una sola enfermedad continua. La fiebre cae después de 4 a 7 días, seguido por 1 a 3 días de recuperación cuando el paciente parece relativamente saludable, la fiebre reinicia repentinamente, subiendo a 40°C, dando un modelo en forma de silla en la curva febril ¹¹.

Cuadro clínico

Se ha observado un amplio espectro de manifestaciones, desde una forma inaparente, a compromiso grave de múltiples órganos, potencialmente letal. La presentación asintomática es la más frecuente. En los casos sintomáticos, habitualmente el cuadro se inicia en forma brusca, con calofríos y compromiso agudo del estado general. Los síntomas y signos más frecuentes son fiebre (100%), mialgias intensas (71 a 92%), cefalea (85 a 99%), manifestaciones gastrointestinales, como vómitos, alteraciones del tránsito y dolor abdominal (17.2 a 62.3%), inyección conjuntival (36.3 a 77.2%) y síndrome meníngeo (19.4 a 22.7%)¹⁴.

La leptospirosis puede presentarse con diferentes formas, grados y combinaciones de compromiso orgánico, ya sea como un cuadro febril inespecífico autolimitado, como afección preferente de uno o más órganos involucrados, o como una enfermedad grave con compromiso multiorgánico y alta letalidad. Clásicamente, se describe como una enfermedad febril bifásica, en que la mayor parte de las manifestaciones clínicas se observan durante el período septicémico, en la primera semana de evolución. La meningitis, en cambio, aparece concomitantemente con el reinicio de la fiebre, en la segunda semana del curso clínico (período inmune). La forma clínica más grave, clásicamente llamada Síndrome de Weil, con compromiso multisistémico: hepático, renal, hemorrágico, meníngeo, y eventualmente pulmonar, es poco frecuente (5 a 10% de las personas infectadas), y se ha visto asociada con mayor frecuencia a *L. icterohemorrhagica*, pero también se ha visto asociada a *L. Interrogans* ¹⁵.

Típicamente, la enfermedad presenta cuatro categorías clínicas ^{14,15}:

- (I) Una enfermedad leve de tipo pseudo gripal
- (II) Síndrome de Weil caracterizado por ictericia, falla renal, hemorragia y miocarditis con arritmias.
- (III) Meningitis/meningo encefalitis
- (IV) Hemorragia pulmonar con falla respiratoria.

Las manifestaciones clínicas que se pueden encontrar en diferentes niveles son las siguientes:

Compromiso hepático. Se manifiesta clínicamente por hepatomegalia e ictericia, secundarias a la invasión de sinusoides, espacio de Disse y hepatocitos, experimentando estos últimos, una destrucción focal y limitada.

Compromiso renal. Se manifiesta por insuficiencia renal con patrón de nefrosis hipoxémica, aunque asociada a elementos sugerentes de daño celular mediado por toxinas. Se observa vasculitis, hemorragias, edema intersticial, necrosis del epitelio

tubular y ruptura de la membrana basal. Puede producirse insuficiencia renal no oligúrica, asociada a hipokalemia. El compromiso renal evoluciona como un evento reversible.

Compromiso pulmonar. Ocurre con frecuencia variable, generalmente es leve a moderado y excepcionalmente representa el estado más grave de la enfermedad. El hallazgo predominante es un compromiso hemorrágico traqueal, intersticial e intra-alveolar, que se traduce en hipoxia, insuficiencia respiratoria y en ocasiones hemoptisis. En 80 a 85% de los casos con hemoptisis la radiografía de tórax muestra infiltrados reticulo-nodulares.

Compromiso meníngeo. Su frecuencia varía entre 5 y 37%. Se manifiesta por cefalea intensa, vómito, signos de irritación meníngea y, rara vez, compromiso de la conciencia. Ocurre en la fase inmune y se traduce en alteraciones del examen citoquímico del LCR, con un patrón de meningitis linfocitaria.

Compromiso ocular. Es frecuente encontrar hemorragia subconjuntival. Ocasionalmente, puede producirse uveítis, manifestada por visión borrosa, fotofobia y dolor. Esta lesión suele aparecer en forma precoz en la infección aguda o, tardíamente, meses después. En algunos estudios se ha encontrado que 16% de los pacientes tenían vasculitis del ojo. Se ha postulado que la persistencia de antígenos provoque una reacción autoinmune.

Síndrome de Weil

Es la forma icterica más severa de la leptospirosis y ocurre en menos del 10% de los casos. Es una enfermedad infecciosa grave con compromiso hepático y renal. Ocurre al final de la primera fase y al inicio de la segunda, la condición clínica del paciente se deteriora súbitamente. A menudo la transición entre las fases se disimula. La fiebre puede ser marcada durante la segunda fase ¹⁶.

El criterio para determinar quién desarrollará la enfermedad de Weil no está bien definido. Los trastornos vasculares y renales acompañados con ictericia se desarrollan 4-9 días después del inicio de la enfermedad, y la ictericia puede persistir durante semanas. Los

pacientes con ictericia severa tienen más probabilidades de desarrollar falla renal, hemorragia, y deterioro cardiovascular. Aparece hepatomegalia y dolor en el cuadrante superior derecho y durante la segunda semana puede ocurrir oliguria o anuria por necrosis tubular aguda secundaria a hipovolemia y puede disminuir la perfusión renal. El fracaso multiorgánico, la rabdomiolisis, la hemólisis, la esplenomegalia, la insuficiencia cardíaca congestiva, la miocarditis, y la pericarditis también pueden ocurrir, como el síndrome pulmonar lesional. Las manifestaciones pulmonares incluyen tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis, e insuficiencia respiratoria. La Leptospirosis puede presentar un brote macular o maculopapular, dolor abdominal que imita apendicitis aguda, linfadenopatía generalizada parecida a la mononucleosis infecciosa. También puede presentarse como una meningitis aséptica, encefalitis, o fiebre de origen desconocido. Los fenómenos hemorrágicos son relativamente comunes en el síndrome de Weil, y pueden ocurrir en la piel, mucosas, u órganos internos. Los casos más severos de síndrome de Weil, presentan síndrome hepatorrenal, con una tasa de mortalidad del 20-40%. La mortalidad es normalmente superior para los pacientes de mayor edad. Sin embargo, al iniciar tratamiento oportunamente la mortalidad desciende a un 5-10%. Las mujeres embarazadas presentan una proporción alta de mortalidad fetal, tiene una incidencia superior de aborto espontáneo si la infección es adquirida en los primeros meses del embarazo ¹⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico *de certeza* se basa en el aislamiento o la seroconversión, con un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos.

El diagnóstico *presuntivo* se basa en ¹⁶:

- Aglutinación microscópica igual o mayor a 1/1.000, asociada a enfermedad clínica compatible.

- Aglutinación en placa positiva y cuadro clínico compatible.

Exámenes inespecíficos

- Hemograma: Puede observarse leucocitosis moderada. Se ha descrito trombocitopenia, sin otras evidencias de coagulopatía por consumo, en pacientes con daño renal.
- Velocidad de eritrosedimentación: Se eleva en forma moderada.
- Análisis de orina: Puede evidenciar proteinuria, hematuria microscópica o cilindruria, en pacientes con compromiso renal.
- Creatina sérica y nitrógeno ureico: Se elevan en los casos con daño renal.
- Pruebas de función hepática: En enfermos con compromiso hepático se puede observar hiperbilirrubinemia y aumento de transaminasas.
- Citoquímico de LCR: En casos de meningitis muestra elementos inflamatorios: opalescencia, xantocromía, aumento de proteínas (hasta 1 gr.) y células con recuento entre 100 y 800 cel/mm³ con predominio linfocitario. En pacientes con compromiso hepático y meníngeo suele observarse xantocromía debida a la presencia de pigmentos biliares en LCR.

Exámenes específicos

- Aislamiento microbiano: Pueden recuperarse *leptospiras* durante los primeros 10 días de la enfermedad en sangre, tejidos o LCR y posteriormente, en orina. Para ello, puede efectuarse cultivo en medios especiales, semisólidos, durante 5 a 6 semanas a 28-30 °C, en ambiente oscuro.
- Reacción en cadena de polimerasa (PCR): En algunos trabajos se ha demostrado útil en muestras de sangre, LCR, orina o tejidos. Si bien en sangre tiene mejor sensibilidad que el cultivo, es positiva sólo en 50% de los casos. Utilizada en

muestras de orina, se han obtenido una positividad de 90%. El valor diagnóstico de la PCR es determinado por su capacidad para confirmar casos durante la fase aguda de la enfermedad, antes que los anticuerpos sean detectados por las pruebas serológicas.

Otros métodos de identificación son:

- Microscopia de campo oscuro: Útil, pero requiere de un operador experto y puede dar resultados falsamente positivos, por lo cual ya no se utiliza.
- Técnicas de impregnación argéntica en tejidos.
- Inoculación experimental en hámster: Se utiliza sangre o macerado de órganos, por vía intraperitoneal.
- Serología: No existe una prueba sensible para el diagnóstico de leptospirosis, específica, rápida, de bajo costo y ampliamente disponible. Con estas limitaciones, la prueba de aglutinación microscópica es la piedra angular del diagnóstico serológico. Tiene alta sensibilidad y permite detectar anticuerpos específicos de grupo.

Actualmente existen diferentes métodos de laboratorio que permiten el diagnóstico serológico de la enfermedad. La prueba de referencia recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la Microaglutinación con Antígenos Vivos (MAT), que se emplea para detectar anticuerpos antileptospira en suero. Esta prueba es altamente específica, no obstante, presenta una sensibilidad limitada en la fase aguda, debido a que los anticuerpos son detectables alrededor de los 7-10 días de la aparición de los síntomas y en general se requiere una segunda muestra de suero para confirmar el caso, lo que retarda el diagnóstico y el tratamiento ¹⁷. Para su realización se emplea suero problema a diferentes diluciones, cultivo de diversas cepas de referencia de *Leptospira*, así como microscopio de campo oscuro para evaluar el grado de la aglutinación. Esta prueba permite determinar el o los serogrupos responsables del proceso infeccioso y el título del

suero para cada antígeno probado. Generalmente es positiva entre los 10 a 12 días después de la presentación de los primeros síntomas y signos clínicos. Sin embargo, puede ocurrir seroconversión entre el quinto y séptimo día después de la aparición de la enfermedad. Tiene excelente especificidad, pero menor sensibilidad. Títulos a partir de 1:80 son considerados sospechosos de leptospirosis. Para su confirmación se requiere de una segunda muestra (no antes de dos semanas posteriores) en la cual el título debe aumentar cuatro veces con respecto al valor inicial.²

En las dos últimas décadas pruebas rápidas para la detección de anticuerpos en infecciones agudas han sido desarrolladas y evaluadas; entre ellas, el Antígeno Termorresistente, el ensayo ELISA, el Dipstick y el Dri dot son las más empleadas. Sin embargo, estas pruebas pueden presentar reacciones cruzadas; por lo que es necesaria la confirmación de casos mediante la MAT. El método convencional de aislamiento por cultivo requiere tiempo y no siempre es exitoso, puesto que las leptospiras son de muy lento crecimiento y éste se restringe por una inadecuada toma de la muestra, el tratamiento con antibióticos suministrado al paciente, exposición a la luz y/o pH adverso y contaminaciones por bacterias y hongos¹⁷.

El desarrollo de técnicas de biología molecular juega un papel importante en el diagnóstico temprano de la leptospirosis, el cual está enfocado en la detección directa de secuencias blanco de ADN de *leptospiras* en muestras clínicas. Los métodos basados en el ADN tales como la hibridación Dot blot o Southern blot que emplean secuencias específicas como sondas o la PCR, han permitido la identificación de especies de *leptospiras* patógenas y no patógenas, así como el diagnóstico de infecciones agudas¹⁷.

Tratamiento

La mayoría de casos de leptospirosis son autolimitados, aun en ausencia de antibioticoterapia, sin embargo algunos pacientes desarrollan complicaciones severas con

morbilidad y mortalidad significativa. En general si la enfermedad es severa y se realiza el diagnóstico, se debe administrar terapia antimicrobiana. En casos muy severos, llegan a requerir terapia renal sustitutiva, apoyo ventilatorio y hemoderivados.

Terapia antimicrobiana: Los pacientes sintomáticos deben recibir tratamiento antimicrobiano, para acortar la duración de la enfermedad y reducir la excreción del microorganismo en la orina. Los tratamientos autorizados son ¹⁸:

- Pacientes ambulatorios con enfermedad leve se indica doxiciclina, en mayores de 8 años 2mg/kg/día, dividido en dos dosis, sin exceder 200 mg diarios, para pacientes mayores de 8 años se recomiendan 100 mg cada 12 hrs por siete días. También se puede administrar azitromicina a dosis de 10 mg/kg vía oral en el primer día de tratamiento, máximo 500 mg diarios, seguido de 5 mg/kg/día en los días subsecuentes, máximo 250 mg al día, por 7 días. Estos agentes tienen actividad contra enfermedad por rickettsia, que puede ser confundida con leptospirosis. Para niños menores de 8 años de edad y mujeres embarazadas se recomienda azitromicina a dosis de 10 mg/kg/día el primer día, seguido de 5 mg/kg/día en los días subsecuentes, dosis máxima de 250 mg, o amoxicilina a dosis de 25-50 mg/kg dividido en 3 dosis, máximo 500 mg por dosis por 7 días ¹⁸.
- Para pacientes hospitalizados, con enfermedad grave, se recomienda penicilina a dosis de 1.5 millones de unidades IV cada 6 hrs en adultos y en niños 250,000 a 400 000 unidades por kilo IV divididas en 6 dosis al día, máximo 12 millones de unidades al día, de siete a catorce días. Otras alternativas son doxiciclina 100 mg IV dos veces al día en adultos o 4 mg/kg/día en niños divididos en dos dosis, dosis máxima 200 mg, ceftriaxona 1 gr cada 12 hrs en adultos u 80-100 mg/kg/día dividido en 2 dosis en niños, dosis máxima 2 grs por dosis, o cefotaxima 1 gr IV cada 6 hrs. en adultos o 100-150 mg/kg/día dividido en 4 dosis al día en niños, dosis máxima 12 grs. ¹⁸.

La duración del tratamiento en casos severos es usualmente de 7 a 14 días.

Se ha estudiado el uso de corticoesteroides como coadyuvantes en casos severos, debido a la afección vascular de la enfermedad, pero aún no hay evidencias suficientes que justifiquen su uso ¹⁸.

El sostén hemodinámico es fundamental en casos severos, principalmente para corregir complicaciones como hipotensión, insuficiencia renal, hemorragias y desequilibrio hidroelectrolítico.

Conclusión

La leptospirosis es un problema de salud pública mundial en las áreas tropicales y subtropicales húmedas, que predomina en países en vías de desarrollo. La magnitud del problema en las regiones tropicales y subtropicales puede ser, en gran parte, atribuido a las condiciones climáticas y ambientales, pero también es consecuencia del gran número de personas y animales en contacto con ambientes contaminados con *Leptospira* debido a prácticas locales de agricultura, viviendas precarias con inadecuada disposición de residuos o desechos domiciliarios, todo lo cual da lugar a diferentes fuentes de infección.

La importancia de su detección oportuna radica en que aunque puede ser una enfermedad potencialmente grave, también puede ser tratada oportunamente sin complicaciones. El síndrome de Weil es la forma más severa de la infección por leptospira, la cual solo ocurre en el 5 a 10% de los casos. Los criterios para saber que pacientes desarrollaran síndrome de Weil están bien definidos. Si bien la evolución clínica de la leptospirosis puede ser variable, los casos más severos de síndrome de Weil tienen una mortalidad hasta del 20-40%, la cual disminuye a 5-10% si se inicia tratamiento de manera oportuna. El diagnóstico es complicado y debe ser considerado como diagnóstico diferencial en todo paciente con enfermedad febril e ictericia, principalmente con antecedentes de contacto con roedores o animales domésticos. El tratamiento en

casos leves puede ser administrado con amoxicilina, doxiciclina o azitromicina, dependiendo de la edad del paciente, pero en casos graves, como el reportado anteriormente, se debe usar penicilina sódica cristalina para lograr la resolución de la enfermedad sin complicaciones.

Bibliografía

1. Quintanilla GJ, Richmond NJ, Gourzong TC. "Leptospirosis y síndrome de Weil". Revista médica de Costa Rica y Centroamérica, 2004; LX3 (566): 3-9.
2. García GR, Reyes TA, Basilio HD, Ramírez PM, Rivas SM. Leptospirosis, un problema de salud pública [sede web]. México, D.F: Medigraphic.org.mx. 2013- [actualizada: 23 de enero del 2013, acceso: 15 de febrero del 2013]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2013/pt131q.pdf>.
3. Organización Mundial de la Salud. "Leptospirosis humana: guía para el diagnóstico, vigilancia y control". Informe de un Grupo Científico de la OMS. Holanda: OMS; 2008. Serie de Informes Técnicos: 12
4. Carrada G, Calderón E, Martínez C. Leptospirosis: pleomorfismo clínico en el síndrome febril. Salud en Tabasco, 2002; 8 (3): 128-132.
5. Fernández M. Panorama Epidemiológico de la Leptospirosis [tesis]. Estados Unidos Mexicanos, Secretaría de Salud, Universidad Autónoma de México; 2006.
6. Ko A, Galvao M, Ribeiro C. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. The Lancet, 2010; 354 (9181): 820-825.
7. Ribeiro C, Bethlem E. Pulmonary complications of leptospirosis. Clinics in Chest Medicine, 2002; 23 (2): 124-145.
8. Jones S, Kim T. Fulminant Leptospirosis in patient with human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature. Clinical infectious disease, 2001; 33 (31): 24-30.

9. Wei C, Szu M, Jeng M. Leptospira Outer Membrane Protein Activates NF-kappaB and Downstream Genes Expressed in Medullary Thick Ascending Limb Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2000; 11 (11): 42-55.
10. Trevejo R, Rigau J. Epidemic Leptospirosis Associated with Pulmonary Hemorrhage. *The Journal of Infectious Disease*, 1998; 178 (10):1457-1463.
11. Wesley F. State of the art clinical article: Leptospirosis. *Clinical Infectious Disease*, 2000; 21:1-8.
12. Lomas A, Diament D, Torres J. Leptospirosis in Latin America. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2000;14 (1): 2-14.
13. Bharti R. Leptospirosis: a zoonotic diseases of global importance. *The Lancet Infectious Diseases*, 2003; 3: 5-20.
14. Takao T. Diagnosis of acute leptospirosis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*, 2011; 9(1): 111–121.
15. Enna M. Pizarro P. Leptospirosis: Puesta al día. *Revista Chilena de Infectología*, 2007; 24 (3): 220-226.
16. Sehgal SC. Leptospirosis on the horizon. *National medical Journal of India*, 2000; 13(5): 228-230.
17. Cardona E. Diagnóstico de leptospirosis mediante la PCR en pacientes con síndrome febril icterohemorrágico. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 2008; 28:24-30.
18. Nick Day, DM. Treatment and prevention of leptospirosis [sede web]. Estados Unidos: Uptodate.com. 2013- [Actualizada: 10 de septiembre del 2013, acceso: 23

de septiembre del 2013]. Disponible en:

http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-leptospirosis?topicKey=ID%2F5524&elapsedTimeMs=0&source=search_result&searchTerm=s%C3%ADndrom%E2%80%A6.