



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

*Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico
en la fase crónica.*

Tesis que, para obtener el título de **Licenciada en Bioquímica**
Diagnóstica

P R E S E N T A

Viridiana Isabel Mejía González

ASESOR Dr. Andrés Romero Rojas

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Tesis y examen profesional**

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica.

Que presenta la pasante: **Viridiana Isabel Mejía González**

Con número de cuenta: **413019011** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica.**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 01 de Junio de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Andrés Romero Rojas	
VOCAL	Dr. Víctor Manuel Zendejas Buitrón	
SECRETARIO	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Guadalupe Hernández Torres	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Verónica Ruiz Solorio	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga*

<<Aprende del ayer, vive para hoy, aspira al mañana; descansa esta tarde>>

– Charles Schulz

<<Todas las emociones son buenas. mientras comes, disfrútalo>>

– Osiris, 2018

Dedicatoria

A la Dra. Beatriz Rivas, por su resiliencia en la investigación de esta fase de la enfermedad.

A mis incansables padres y, por supuesto, a todos quienes han andado antes que nosotros.

Sin ustedes nunca habría llegado hasta aquí.

Gracias es poco.

A Marian, Sara y Osiris, por tantas comidas, risas y trabajos en equipo... principalmente las
comidas.

Al Dr. Romero, Martita y Juanita. Por todo lo que me han enseñado y por permitirme ser parte
de tan bella labor.

Carlos Daniel (también conocido como marido), nunca me rendiré.

Tabla de contenidos

1	Introducción.....	1
1.1	Marco histórico	2
1.2	Precedentes en México	4
2	Leptospira spp.....	7
2.1	Taxonomía y serotipos	7
2.2	Características microscópicas	11
2.3	Genoma.....	14
2.3.1	Regulación y modificaciones postranscripcionales	15
3	Epidemiología	16
4	Historia natural de la leptospirosis.....	21
4.1	Fase aguda	21
4.1.1	Etapa leptospirémica	21
4.1.2	Etapa inmunitaria.....	22
4.2	Fase crónica.....	24
5	Patogenia.....	28
5.1	Factores de virulencia.....	28
5.1.1	Adherencia	28
5.1.2	Biofilm	29
5.1.3	Daño celular	30
5.1.4	Metabolismo	30
5.1.5	Motilidad.....	31
5.2	Mecanismos de evasión del sistema inmunitario	32
5.2.1	Inmunidad innata	32
5.2.2	Inmunidad adaptativa	37

5.3	Manifestaciones clínicas.....	40
5.3.1	Daño cardíaco	40
5.3.2	Daño en el embarazo	43
5.3.3	Daño hepatobiliar y pancreático	43
5.3.4	Daño neuronal.....	44
5.3.5	Daño ocular.....	45
5.3.6	Daño pulmonar	46
5.3.7	Daño renal.....	46
6	Diagnóstico	49
6.1	Diagnóstico diferencial.....	49
6.2	Detección directa.....	50
6.3	Detección indirecta	55
6.4	Otros hallazgos del laboratorio	56
6.4.1	Química sanguínea	56
6.4.2	Biometría hemática.....	56
6.4.3	Tiempos de coagulación.....	57
6.4.4	Examen general de orina.....	57
6.4.5	Imagenología.....	57
6.4.6	Análisis de LCR	58
6.4.7	Aspiración y biopsia de médula ósea	58
6.4.8	Electrocardiograma	58
7	Tratamiento.....	59
7.1	Antibiótico.....	59
7.2	Tratamientos de apoyo.....	61
8	Profilaxis	62
8.1	Vacunación.....	62

8.2	Quimioprofilaxis	63
8.3	Control de transmisores.....	64
9	Casos clínicos	66
9.1	Paciente 1	66
9.2.1	Contacto 1	72
9.2.2	Contacto 2.....	73
9.2	Paciente 2	74
9.3	Paciente 3	76
10	Corolarios.....	84
11	Anexos	91
o	Anexo 1	91
o	Anexo 2	92
o	Anexo 3	94
o	Anexo 4	95
o	Anexo 5	96
o	Anexo 6	97
o	Anexo 7	99
o	Anexo 8	100
o	Anexo 9	101
12	Glosario.....	102
13	Referencias.....	108

Lista de tablas

Tabla 1	Grupos, especies, serogrupos y serotipos de <i>Leptospira spp.</i>	8
Tabla 2	Resumen de manifestaciones atípicas reportadas por leptospirosis.....	26
Tabla 3	Moléculas del hospedero que interactúan con ligandos de <i>Leptospira spp.</i> patógena para evadir el sistema del complemento.....	34
Tabla 4	Algunas consecuencias de la presencia de superantígenos en el organismo....	39
Tabla 5	Patologías por descartar ante la sospecha de leptospirosis.....	49
Tabla 6	Características del cultivo de <i>Leptospira spp.</i>	50
Tabla 7	Lista de proteínas expresadas significativamente diferente en pacientes positivos a leptospirosis.....	54

Lista de figuras

Figura 1	Clasificación taxonómica del agente causal de la leptospirosis.....	7
Figura 2	Se observa una leptospira obtenida de un trabajador del alcantarillado, Irapuato, México, campo oscuro 1000x.....	11
Figura 3	Diagrama esquemático de la pared celular de <i>Leptospira spp.</i>	12
Figura 4	Se observan tres leptospirosas en orina de ratas del alcantarillado, Irapuato, México, impregnación argéntica 1000x.....	12
Figura 5	Se observa un filamento axial dentro del cilindro protoplásmico de <i>Leptospira interrogans</i> , microscopía electrónica, tinción negativa, 51000x.....	13
Figura 6	Esquema de la estructura externa de leptospira. Se observa la posición del filamento axial (endoflagelo) con respecto al cuerpo de la bacteria.....	13
Figura 7	Mapa cromosómico de <i>L. interrogans</i> serotipo Copenhageni. Se esquematiza la diferencia de tamaño entre ellos.....	14
Figura 8	Sinonimia de leptospirosis.....	20
Figura 9	Factores que contribuyen a la gravedad de la leptospirosis.....	23
Figura 10	Cascada de activación del sistema del complemento.....	35
Figura 11	Unión lateral del superantígeno con la molécula HLA (MHC II) y el TCR.....	38
Figura 12	Hemorragias petequiales sobre la superficie epicárdica anterior.....	40
Figura 13	Células inflamatorias infiltradas entre las fibras del tejido conectivo del ventrículo derecho. Hematoxilina-eosina, 400x.....	41
Figura 14	Corte de corazón, se observa miocarditis intersticial con nódulos de Aschoff (focos de necrosis). Hematoxilina-eosina, 400x.....	41
Figura 15	Corte de corazón, se observa necrosis focalizada de miocitos. Hematoxilina-eosina, 400x.....	41
Figura 16	Radiografía del tórax de un paciente donde se puede observar cardiomegalia grado IV.....	42
Figura 17	Leptospira en un corte histológico de corazón. Warthin-Starry, 100x.....	42
Figura 18	Se observan depósitos de proteínas en las cápsulas de Bowman, hematoxilina/eosina, 400x.....	47
Figura 19	Leptospirosas libres en el interior de los túbulos renales y en la zona apical de las células tubulares, impregnación argéntica, 400x.....	47
Figura 20	Leptospira sobre la superficie de un eritrocito, microscopía electrónica de barrido.....	51

Figura 21	Leptospiras en orina. Warthin-Starry 400x.....	51
Figura 22	Leptospiras inmunomarcadas libres en el interior de los túbulos y en la zona apical de las células tubulares, inmunohistoquímica, 400x.....	52
Figura 23	Se observan leptospiras en tejido renal, técnica de inmunofluorescencia, 400x	52
Figura 24	Médula ósea hipoplásica, hematoxilina-eosina 100x.....	58
Figura 25	Reporte del hallazgo de leptospiras por video-observación en campo oscuro e inmunofluorescencia indirecta por el servicio de Medicina Tropical en el Hospital General de México.....	66
Figura 26	Solicitud de la paciente al IMSS para ser atendida por leptospirosis. Se deriva a la paciente a Centro Médico Nacional Siglo XXI.....	67
Figura 27	El Centro Médico Nacional Siglo XXI indica no contar con algún método de diagnóstico para leptospirosis.....	68
Figura 28	Negativa del departamento de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza a confirmar el diagnóstico de leptospirosis.....	68
Figura 29	Reporte del hallazgo de leptospiras por video-observación en campo oscuro e inmunofluorescencia indirecta por el servicio de Medicina Tropical en el Hospital General de México.....	69
Figura 30	Nota en la que se menciona la supuesta prueba negativa para leptospirosis del InDRE.....	70
Figura 31	Nota médica del servicio de cardiología en donde se reconoce que la paciente es portadora de leptospirosis.....	71
Figura 32	Evidencia de estudio positivo a leptospirosis a títulos bajos, presentado por una persona contacto de la paciente 1.....	72
Figura 33	Evidencia de estudio positivo a leptospirosis a títulos bajos, presentado por una persona contacto de la paciente 1.....	73
Figura 34	Manchas rojas, pequeñas como la punta de un alfiler, planas y redondas por debajo de la piel de la fosa del codo.....	74
Figura 35	Resultados de la serología por inmunofluorescencia indirecta y videograbación de Leptospira en sangre y orina.....	75
Figura 36	Resultados de biopsia esofago-gástrica, no se encuentra evidencia de células cancerosas.....	77
Figura 37	Resultados de biopsia tuba uterina, no se encuentra evidencia de células cancerosas.....	78

Figura 38	Nota de egreso hospitalario, se menciona la pancreatitis aguda e infección de vías urinarias.....	79
Figura 39	Resultados de examen general de orina, se reporta la infección de vías urinarias.....	80
Figura 40	Tomografía abdominal, se reporta hepatomegalia.....	81
Figura 41	Resultados de la búsqueda de los síntomas de la paciente en una herramienta digital de diagnóstico diferencial.....	82
Figura 42	Reporte de la búsqueda de <i>Leptospira spp.</i> por video observación en campo oscuro y sus anticuerpos por inmunofluorescencia.....	83
Figura 43	Diagrama de Venn de miRNAs modulados en macrófagos después de 8 horas incubados con diferentes cepas de <i>Leptospira spp.</i>	92
Figura 44	Acumulación de leptospiros en orina. Warthin-Starry, 100x.....	97
Figura 45	Leptospiros en sangre, se observan bacterias típicas y antígeno granular. Inmunohistoquímica, 100x.....	97
Figura 46	Leptospiros en sangre, se observan bacterias completas y antígeno granular. Inmunofluorescencia indirecta, 100x.....	98
Figura 47	Leptospira en vesícula biliar humana, IHQ, 100x.....	99
Figura 48	Muestras positivas a microaglutinación para diferentes serotipos de Leptospira. ND: sin dato. Muestras positivas/pruebas totales, entre paréntesis porcentajes.....	101

Resumen

La leptospirosis es una zoonosis bacteriana de importancia mundial, ya que su cuadro clínico es fácilmente confundible con una gran variedad de padecimientos infecciosos y no infecciosos, lo que afecta la calidad de vida y economía de los pacientes que presentan la fase crónica.

Existe evidencia de cuadros clínicos consistentes con leptospirosis en culturas tan antiguas como la mesopotámica, la egipcia, las norteamericanas invadidas por europeos y durante la Primera Guerra Mundial. En México su detección inició en la primera década del siglo XX en Yucatán y para 1985 un grupo de científicos mexicanos realizó el primer reporte de casos crónicos de leptospirosis en pacientes humanos.

La motilidad de *Leptospira* y su capacidad para evadir al sistema inmunitario son las propiedades a las que puede ser atribuida la colonización de los túbulos renales y, que, a su vez, favorece el establecimiento de la fase crónica y su dispersión en el medio ambiente. Además, se ha encontrado un factor de riesgo genético para la infección en personas que presentan un polimorfismo en el antígeno HLA-DQ6.

Actualmente se tienen identificados 50 serogrupos patógenos diferentes, por lo que el diagnóstico indirecto dependiente de serogrupo (incluyendo MAT, el estándar de oro indicado por la OMS) pudiera resultar en un falso negativo. Lo mismo ocurre con las vacunas sero-específicas que pudieran no ser eficaces. Por lo que para el diagnóstico se propone la observación de orina y sangre en campo oscuro, ya que se trata de una técnica directa y económica. En el caso de las vacunas es necesario continuar con la investigación para que estas puedan otorgar protección contra más de un serotipo y evitar la colonización renal.

Objetivos

El objetivo general de este trabajo es realizar una búsqueda bibliohemerográfica actualizada sobre el tema “leptospirosis crónica”, usando las páginas: tesis.unam.mx, sciencedirect.com, biblio.unam.mx, scholar.google.com.mx, refseek.com, highbeam.com, scielo.org y redalyc.com para resaltar la importancia de dicha fase de la infección, y su estado de desconocimiento o subdiagnóstico.

Mientras que los objetivos particulares, derivados del anterior, son:

- Determinar desde hace cuánto tiempo se tiene conocimiento de la fase crónica de la infección por leptospirosis, tanto a nivel mundial como nacional
- Describir brevemente las características microbiológicas de la bacteria
- Conocer la incidencia de dicha infección en México, así como la postura de las principales instituciones de salud nacionales e internacionales frente a la fase crónica
- Comprender la interacción de la infección con el organismo humano mediante la enumeración de los factores de virulencia de la bacteria, así como los mecanismos por los cuales evade la respuesta inmunitaria, para explicar el daño que puede generar en los diferentes órganos implicados
- Describir brevemente la fase aguda, por ser más conocida por la comunidad médica y detalladamente los mimetismos de las manifestaciones crónicas de la leptospirosis, con diferentes patologías
- Establecer la eficacia de las diferentes metodologías de diagnóstico, utilizadas actualmente en el diagnóstico de la infección aguda, para identificar la fase crónica
- Analizar la eficacia de las vacunas existentes y las que se encuentran en desarrollo
- Describir casos clínicos que presentaron diversos cuadros clínicos

1 Introducción

Aunque siempre se ha considerado a la leptospirosis humana (zoonosis causada por una bacteria) como una enfermedad aguda y esporádica (Velasco, y otros, 2007), la fase crónica es ampliamente aceptada en el área de la medicina veterinaria, en donde se afirma que genera pérdidas económicas mucho mayores que la infección aguda (Ellis & Little, 1986). En la fase crónica los animales infectados presentan bajos títulos de anticuerpos, lo que la vuelve casi imposible de diagnosticar con las pruebas serológicas convencionales (Organización Mundial de la Salud, 2008). Dicha fase se ha reportado en pacientes humanos en México (Velasco, y otros, 2009), que presentan las mismas complicaciones para su diagnóstico, por lo que es importante desarrollar métodos de detección de la bacteria o sus antígenos que sean sensibles, rápidos y específicos (Velasco, y otros, 2007).

Al no ser diagnosticada, y frecuentemente confundida con otras enfermedades, los pacientes con leptospirosis crónica van a permanecer enfermos por largas temporadas e incluso toda la vida, lo que repercute en su economía familiar y, por su gran prevalencia, en la del país (Velasco, y otros, 2009).

1.1 Marco histórico

- 2500 A. C.: en la escritura cuneiforme de Mesopotamia y en papiros egipcios se describen cuadros clínicos que podrían corresponder a casos de leptospirosis (ictericia, hemorragias, fiebre) (Erosa-Barbachano, 2001).
- 1617: 9 de cada 10 habitantes de la aldea Patuxet (actualmente Massachusetts, EE. UU.), pertenecientes a la tribu Wampanoag, fallecen a causa de una epidemia caracterizada por ictericia, dolor, calambres y hemorragia nasal profusa. Un análisis reciente (Marr & Cathey, 2010) propone a *Leptospira interrogans* como el agente causal (Espinosa, 2020).
- 1880: Larrey, médico del ejército de Napoleón, describe una enfermedad que afectaba a las tropas francesas en Egipto denominada <<ictericia contagiosa con hemorragia>>, conocida desde la antigüedad por los habitantes de la región (Erosa-Barbachano, 2001).
- 1886: Weil realiza una descripción detallada del cuadro clínico (Wolter, 1929).
- 1907: Stimson visualiza el microorganismo en un corte de riñón de un paciente fallecido por fiebre amarilla, la denomina *Spirochaeta interrogans* (Erosa-Barbachano, 2001).
- 1914: Inada e Ido describen el agente causal de la enfermedad, lo reportan como una espiroqueta encontrada en hígados de cobayos infectados con sangre de mineros que presentaban fiebre severa y eventos hemorrágicos. La denominan *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* (Kuenen, 1917).
- 1914-1918: durante la Primera Guerra Mundial se presentan brotes epidémicos (síndrome de Weil) en las tropas británicas que ocupaban Malasia y las francesas que ocupaban la India y China (Murphy & Alexander, 1957).
- 1918: epidemia en el puerto de Guayaquil, el agente etiológico se denomina *Leptospira icteroides* (Noguchi, 1919).
- 1934: epidemia en los puertos de Rotterdam, Londres y Liverpool, favorecida por la infestación de ratas (Erosa-Barbachano, 2001).
- 1954: se deja de usar salvarsán como tratamiento, para empezar a utilizar antibióticos (Fresquet, 2011).

- 1996: en el hospital universitario de la Escuela Hopkins de Medicina, se realizó el diagnóstico de leptospirosis por PCR en 4 personas sin hogar, expuestas a excretas de ratas. Analizando ratas ferales del área, todas desarrollaron crecimiento en el cultivo para leptospiras desde cerebro y riñones; sin embargo, solo una tercera parte resultó seropositiva por microaglutinación (MAT). Al final se propuso a la leptospirosis como una enfermedad infecciosa reemergente en las áreas urbanas de Estados Unidos (Vinetz, y otros, 1996).

- 2004: En Bolonia, Italia se reporta el caso de un paciente agricultor, quien en imagenología presentaba lesiones sugestivas de cáncer de colon con metástasis hepática. Sin embargo, los marcadores tumorales resultaron negativos; por riesgo ocupacional se sugirió leptospirosis resultando positivo por inmunofluorescencia indirecta con valores de 1/1024 (Granito, y otros, 2004).

- 2005: el Doctor Hartskeerl calcula que la leptospirosis tiene mayor importancia en la salud pública que el dengue y el hantavirus (Hartskeerl, 2005).

- 2011: el LERG, publica *Report of the Second Meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group*, que en su sección 4.1. *Identificación de lagunas en el conocimiento*, menciona lo siguiente con respecto a la cronicidad de la infección:

Puntos de atención en las pruebas diagnósticas. *La prueba serológica (microaglutinación) considerada el estándar de oro en la actualidad es difícil de realizar y no permite demostrar la presencia de leptospiras durante la infección activa. Además, el alto nivel de antecedentes de anticuerpos contra la leptospirosis en las regiones endémicas significa que los resultados de los ensayos de diagnóstico no pueden diferenciar fácilmente entre la infección actual y la pasada. La falta de evidencia sobre las secuelas a largo plazo significa que los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuidos a la leptospirosis pueden estar subestimados.*

Los modelos animales y el comportamiento biológico conocido de las leptospiras sugieren que la infección puede volverse crónica y que las leptospiras pueden persistir en los riñones, el hígado, los pulmones y el sistema nervioso central. Se desconocen las implicaciones médicas de esto. Las diferencias biológicas subyacentes a las diferentes formas de leptospirosis severa dificultan la caracterización de las secuelas. La dificultad para demostrar los microorganismos en ciertos tejidos (por ejemplo, en el ojo durante la uveítis) también contribuye a la falta de un diagnóstico confiable>>> (Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group, 2011).

1.2 Precedentes en México

- 1914: el doctor danés Harald Seidelin reporta al supuesto parásito causante de la fiebre amarilla en su Informe de la Expedición para Investigar la Fiebre Amarilla en Yucatán, del año 1913. Observando en fondo oscuro frotis sanguíneos frescos, menciona: filamentos de algunas micras de largo, engrosado en una o ambas extremidades, mucho movimiento de tipo ondulatorio, después de algunas horas se multiplicaban. Estas observaciones se realizaron en 5 pacientes con fiebre amarilla, 2 personas sanas y en su propia sangre (Erosa-Barbachano, 2001).
- 1919: Noguchi describe el primer caso de leptospirosis en Yucatán, México (Noguchi, 1919).
- 1937: Bustamante menciona tres casos de síndrome de Weil en pescadores de ostras en Tampico, Tamaulipas (Alexander, 1960).
- 1958: se reporta el primer brote epidémico reconocido en el país, en el estado de Yucatán (Erosa-Barbachano, 2001). Además, Mendoza observa positividad para la prueba de aglutininas en el 10 % de 91 pacientes diagnosticados con hepatitis (Alexander, 1960).
- 1961: Varela publica resultados de investigación epidemiológica, encontrando humanos y animales seropositivos (18 %) en Campeche, Tabasco, Colima y CDMX (Varela & Zavala, 1961).
- 1976: Zavala y su equipo analizan 227 sueros al azar de 5 comunidades en el estado de Chiapas utilizando las técnicas de aglutinación en placa y de lisis, encontrando el 37.7 % de prevalencia con títulos desde 1/50 (con el mayor porcentaje de positividad) hasta 1/6400 (Zavala, y otros, 1976).
- 1984: Zavala y su equipo realizan una encuesta seroepidemiológica en Yucatán, con 705 sueros obtenidos en Mérida. En el área rural la prevalencia fue del 19 %, mientras que en el área urbana fue del 8 % (Zavala, y otros, 2014).
- 1985: Velasco, Rivas y su equipo diagnostican por primera vez pacientes con leptospirosis crónica (**Anexo 1**).
- 1989-1995: investigadores del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) examinan 446 muestras de pacientes con diagnóstico probable de leptospirosis y convivencia cercana con perros; con el 46 % de los

pacientes resultando positivos, así como el 62 % de los perros. Los pacientes correspondían a los municipios de Coacalco, Teoloyucan, Zumpango, Melchor Ocampo y Cuautitlán del Estado de México (Carrada, 2005).

- 1995: Gavaldón y su equipo analizaron 206 sueros humanos, aparentemente sanos, tomados aleatoriamente de donadores de sangre voluntarios que cumplieron los requisitos de la Cruz Roja de la Ciudad de México. Se utilizó la técnica de microaglutinación con una batería de siete serotipos para *L. interrogans*: Canicola, Grippotyphosa, Hardjo, Icterohaemorrhagiae, Pomona, Pyrogenes y Shermani. El 7 % de las muestras resultó positivo a cinco serotipos, mostrando la siguiente distribución: 53 % Shermani, 33 % Canicola, 20 % Pyrogenes, 13 % Pomona y 6 % Icterohaemorrhagiae; y fue más afectado el grupo de 20 a 39 años. Los resultados encontrados en individuos asintomáticos muestran que la leptospirosis en México es una zoonosis más frecuente de lo que se sospecha (Gavaldón, y otros, 1995).

- 1997: Zavala y su equipo estudiaron 100 muestras séricas (una de la fase aguda y otra de la convalecencia) de 50 pacientes que, durante una epidemia de dengue en Yucatán, presentaron fiebre, mialgia, cefalea, escalofríos y dolor abdominal, náusea y fotofobia. Por este cuadro clínico fueron diagnosticados con dengue, aunque la demostración del agente etiológico resultó negativa. De ellos se encontraron siete pacientes positivos a leptospirosis (14 %) y la sintomatología que presentaron correspondió a la descrita para la forma anictérica (Zavala, y otros, 1998).

- 2002-2005: Velasco, Rivas y su equipo buscaron leptospirosis en 374 pacientes de uno u otro sexo, con edades desde recién nacido hasta 86 años. Ellos habían sido etiquetados con varios diagnósticos y multitratados, sin presentar respuesta favorable. Solamente el 24.3 % presentaron microaglutinación $\geq 1/80$ y de ellos solamente el 7.2 % se considerarían positivos (títulos mayores a 1/160); el resto presentaron títulos menores a 1/80 (diagnóstico considerado negativo). Sin embargo, el 85 % presentaron bacterias en sangre y el 89.8 % en orina, observadas en campo oscuro; además por impregnación argéntica e inmunofluorescencia indirecta de muestras de autopsias se encontraron leptospiras en corazón, pulmón, riñón, hígado, bazo, glándulas suprarrenales, páncreas, médula ósea, ganglios linfáticos, esófago, estómago, yeyuno, tiroides y cerebro (Velasco, y otros, 2009).

- 2005: Velasco, Rivas y su equipo presentan dos casos clínicos diagnosticados con leucemia uno mieloblástica y el otro linfoblástica por el servicio de hematología en el Hospital General de México. Al realizar la autopsia y análisis de médula ósea en ninguno se observaron células neoplásicas; pero si espiroquetas compatibles con

Leptospira spp. (tinción de Warthin-Starry) y rectificadas con inmunofluorescencia (Velasco, y otros, 2005).

- 2007: el Laboratorio de Medicina Tropical encuentra una seroprevalencia por MAT (con títulos $\geq 1/80$), del 20 % en 100 pacientes del Hospital General de México, 82 % positivos a observación en campo oscuro, 76 % por inmunohistoquímica y 80 % por impregnación argéntica en orina y sangre (Velasco, y otros, 2007). Además, otro equipo realiza un estudio transversal en 204 habitantes de Izamal, Yucatán; el 88 % fue positivo a observación por campo oscuro, 87 % por MAT a títulos de 1/40 y el 50.5 % a títulos de 1/80 (Navarrete, y otros, 2011).

- 2016: Rivas y su equipo describen el hallazgo de 14 pacientes y un león africano, todos con leptospirosis crónica; uno de los casos aparentemente congénito y dos asintomáticos. Todos los casos fueron positivos por observación en campo oscuro, uno de ellos en MAT obtuvo títulos de 1/160, el resto títulos fueron $\leq 1/80$. El único serotipo identificado fue *L. pomona* (Rivas, y otros, 2016).

2 *Leptospira* spp.

2.1 Taxonomía y serotipos

La clasificación taxonómica del agente causal de la leptospirosis es la siguiente:

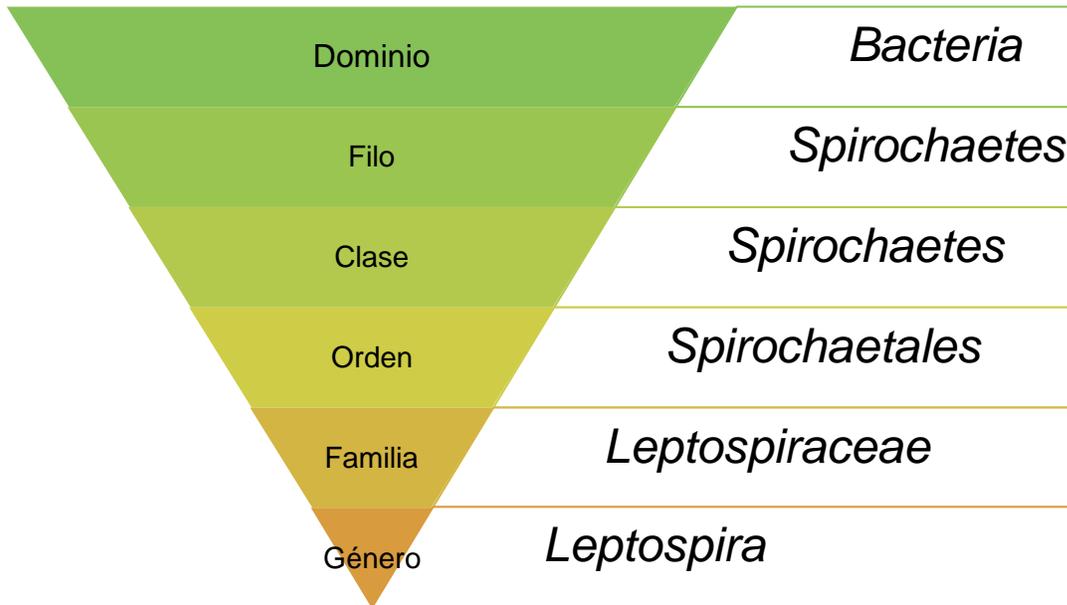


Figura 1. Clasificación taxonómica del agente causal de la leptospirosis. Tomado de Noguchi, 1919

El género *Leptospira* comprende 57 serogrupos organizados en veintiún especies: 9 patógenas, 5 patógenas intermedias, 6 saprófitas y una que contiene serotipos patógenos y saprófitos (**Tabla 1**). Cada serotipo tiene una dosis infectante media diferente (Vernel & Werts, 2018).

Tabla 1. Grupos, especies, serogrupos y serotipos de *Leptospira* spp. Los serotipos resaltados corresponden a aquellos ubicados en diferentes especies. Tomada y modificada de Romero & Falconar, 2016

Especies	Serogrupos asociados	Serotipos (cepa)
Grupo I: especies patógenas		
<i>L. alexanderi</i>	Manaho	Manhao3 (L60T)
	Hebdomadis	Manzuhang (A23)
		Nanding (M6901)
<i>L. alstonii</i>	No designado	Sichuan (7960IT)
	Ranarum	Pinchang (80-412)
<i>L. borgpetersenii</i>	Ballum	Arborea (Arborea)
		No determinado (1-4E)
		Castellonis (no dado)
	Hebdomadis	Jules (Jules)
	Javanica	Javanica (Veldrat Batavia 46)
	Mini	Mini (Sari)
	Sejroe	Hardjo (K-125)
		Sejroe (M 84)
	Tarassovi	Guidae (RP29)
	<i>L. interrogans</i>	Australis
Bangkok (Bangkok D-29)		
Bratislava (Jez Bratislava)		
Lora (Lora)		
Autumnalis		Autumnalis (Akiyami A)
		Bulgarica (Mallika)
		Nuevo serotipo
Bataviae		Bataviae (Van Tienen)
		Paidjan (Paidjan)
Grippotyphosa		Grippotyphosa (Andaman)
	Copenhageni (M20)	
Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae	
	Monymusk (LT 75-68)	

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

		Copenhageni/Ictero (115)
		Szwajizak (Szwajizak)
		Pomona
	Mini	Pomona (S91)
		Pomona (Wickard)
	Pomona	Pomona (no designado)
		Pyrogenes (Salinem)
		Hardjo (Hardjoprajitno)
	Pyrogenes	Recreo (380)
	Sejroe	
		Bim (1051)
	Autumnalis	Bulgarica (Nicolaev)
	Cynopteri	Cynopteri (3522 C)
<i>L. kirschneri</i>	Grippotyphosa, Icterohaemorrhagiae	Grippotyphosa (DF)
	Pomona	Mwogolo (Mwogolo)
		Mozdok (5621)
<i>L. kmety</i>	Tarassovi	Malaysia
	Australis	Barbudensis (Toad 67)
	Autumnalis	Fortbragg (Fort Bragg)
	Bataviae	Argentiniensis (Peludo)
<i>L. noguchii</i>	Djasiman	Huallaga (M 7)
	Louisiana	Louisiana (LSU 1945)
	Panama	Pamana (CZ 214 K)
	Tarassovi	Bac 1376 (Bac 1376)
	Autumnalis	Alice
	Bataviae	Bataviae (Schoolby)
		Canicola
	Canicola	Galtoni (LT 1014)
<i>L. santarosai</i>		Portlandvere (My 1039)
	Djasiman	Djasiman (Djasiman)
	Hebdomadis	Borincana (Norland, HS622)
	Javanica	Fluninense (Aa 3)

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

	Mini	Tabaquite (TVRL 3405)
	Pyrogenes	Pyrogenes (Nothup)
	Sarmin	Machiguenga (MMD 3)
	Sejroe	Trinidad (TVRL340 56)
	Tarassovi	Bravo (Bravo)
	Celledoni	Celledoni (Celledoni)
<i>L. weilii</i>	Javanica	Coxi (Cox)
	Sarmin	Sarmin
Grupo II: especies patógenas intermedias		
<i>L. broomii</i>	No designado	No designado
<i>L. inadai</i>	Lyme	Lyme
<i>L. fainei</i>	Hurstbridge	Hurstbridge
<i>L. liserasiae</i>	No designado	Varillal
<i>L. wolffi</i>	No designado	No designado
Grupo de especies saprófitas		
<i>L. biflexa</i>	Andamana	Andamana
	Samaranga	Patoc I
<i>L. terpstrae</i>	Icterohaemorrhagiae	Hualin
<i>L. vanthielii</i>	Holland	Holland
<i>L. wolbachii</i>	Codice	Codice
<i>L. yanagawae</i>	Semaranga	Saopaulo
<i>L. idonii</i>	No designado	No designado
Especie con mezcla de serotipos patógenos y saprófitos		
<i>L. meyeri</i>	Ranarum	Ranarum, Hardho (Went 5) y Seramanga

2.2 Características microscópicas

- Morfología: espiroqueta
- Tinción: gramnegativa débil
- Longitud: 5-60 μm
- Diámetro: 0.1-0.5 μm
- Estructura: protoplasma helicoidal con 18-20 espiras apretadas y ambos extremos en forma de gancho (**Figura 2**)



Figura 2. Se observa una leptospira obtenida de un trabajador del alcantarillado, Irapuato, México, campo oscuro 1000x. Tomado de Carrada, 2005

- Formación de estructuras de resistencia: no forma esporas
- Resistencia a temperatura: menos de 10 segundos a 100 °C, menos de 10 minutos a 56 °C y hasta 100 días a -20 °C (García, y otros, 2013)
- Membrana externa: multiestratificada, 20 % lípidos y su peptidoglicano es ácido α , ϵ -diaminopimélico, LPS altamente inmunogénico (responsable de los serotipos), lipoproteínas (LipL32, LipL41) y porinas (OmpL1, Omp85) (**Figura 3**)
- Membrana interna: lipoproteínas (Sec, SPasa I y II, LoICDE), cuerpo basal del endoflagelo, sistema de secreción tipo II (que enlaza ambas membranas) (**Figura 3**)

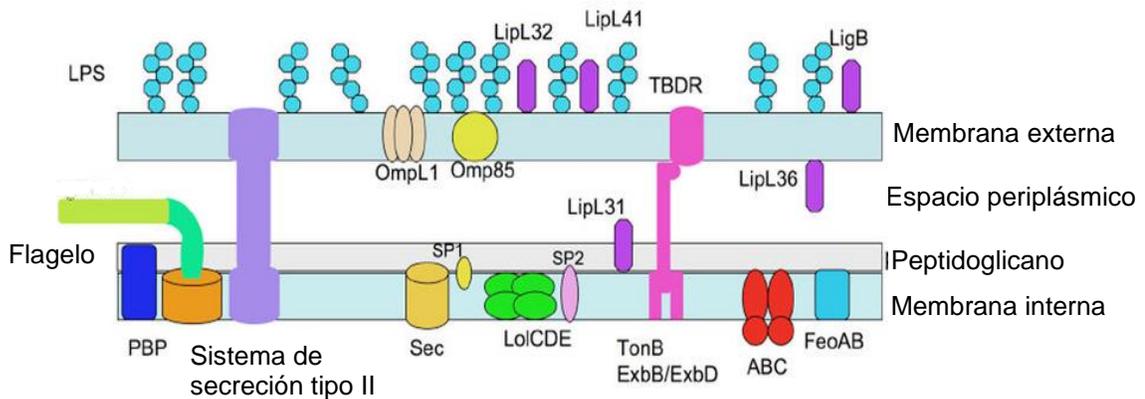


Figura 3. Diagrama esquemático de la pared celular de *Leptospira spp.* Tomado y modificado de Ko, y otros, 2009

- Observación en fresco: en campo oscuro (**Figura 2**) cordeles finísimos, muy brillantes, gran movilidad (rotación dextrógira y flexión)
- Tinción común (hematoxilina-eosina): no se observa
- Tinción especial: se pueden observar con inmunofluorescencia e impregnación argéntica (**Figura 4**)



Figura 4. Se observan tres leptospiras en orina de ratas del alcantarillado, Irapuato, México, impregnación argéntica 1000x. Tomado de Carrada, 2005

- Microscopía electrónica: cilindro protoplásmico enrollado alrededor de un filamento axial (**Figura 5**), recubierto por la membrana externa

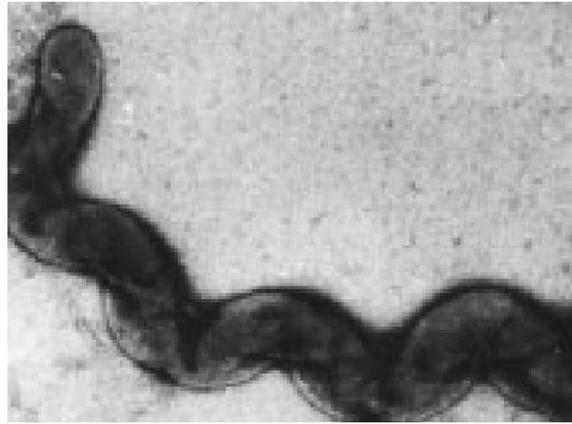


Figura 5. Se observa un filamento axial dentro del cilindro protoplásmico de *Leptospira interrogans*, microscopía electrónica, tinción negativa, 51000x. Tomado de Carrada, 2005

- Endoflagelo: dos (bacteria anfítrica), asociados al cilindro protoplasmático. Se extienden hacia el centro de la bacteria sin cruzarse (**Figura 6**)

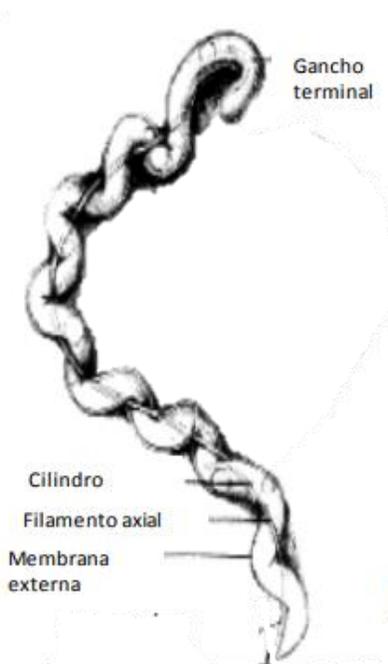


Figura 6. Esquema de la estructura externa de leptospira. Se observa la posición del filamento axial (endoflagelo) con respecto al cuerpo de la bacteria. Tomado y modificado de Greene & Shott, 1990

2.3 Genoma

Está distribuido en dos cromosomas circulares, denominados 1 y 2, siendo el primero más grande; sus longitudes aproximadas son 3500-4300 y 300-350 kb, respectivamente (Bulach, y otros, 2006) (**Figura 7**). Se ha observado una gran variabilidad genómica entre los diferentes serotipos de *Leptospira interrogans* que se asocia a una pérdida y ganancia masiva de genes que les permite adaptarse a las condiciones de su nicho ecológico y al entorno cambiante de su hospedero.

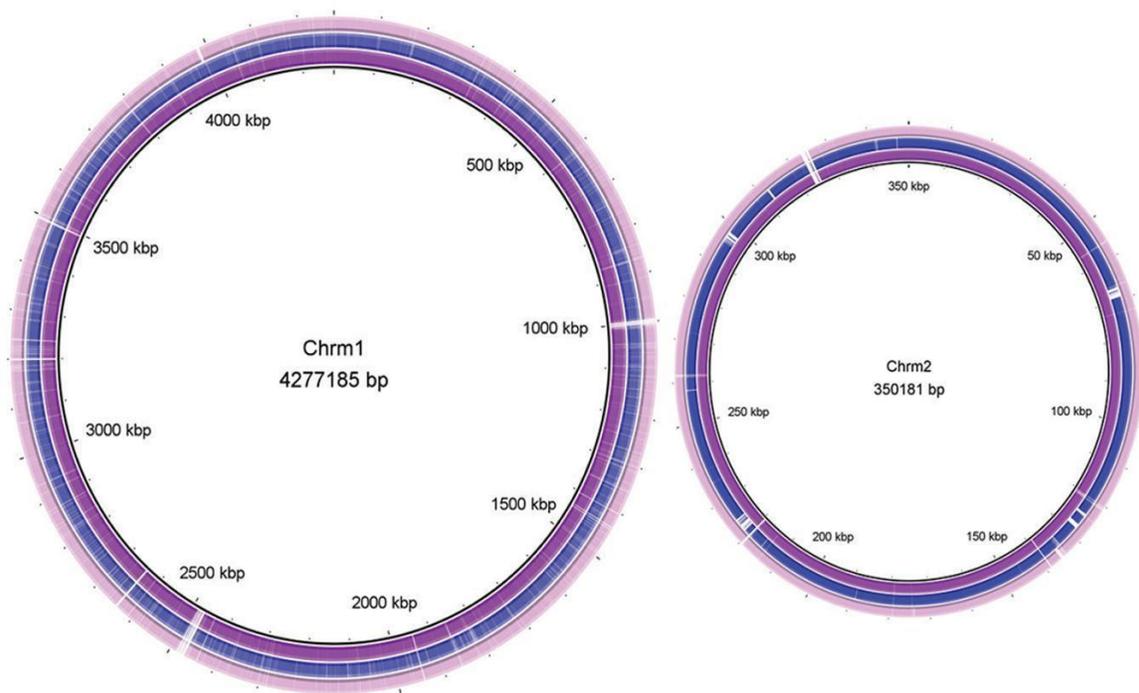


Figura 7. Mapa cromosómico de *L. interrogans* serotipo Copenhageni. Se esquematiza la diferencia de tamaño entre ellos. Tomado de Moreno, y otros, 2018

A pesar de que se dispone de la información genética completa de algunas especies patógenas de *Leptospira spp.*, aún se desconoce la función de aproximadamente el 64 % de los genes, los cuales podrían codificar proteínas asociadas a la virulencia (Romero & Falconar, 2016).

2.3.1 Regulación y modificaciones postranscripcionales

Se ha descubierto que la interacción entre el patógeno y el hospedero puede modificar de forma importante el perfil de expresión génica en este último y se sugiere que la regulación postranscripcional por miRNAs puede relacionarse con esta modificación (Xue, y otros, 2010) (**Anexo 2**).

También puede haber modificaciones postraduccionales en proteínas inmunogénicas y LPS, lo que probablemente es responsable del pobre reconocimiento de anticuerpos después la inmunización con cepas desarrolladas *in vitro*. Idealmente, deberían obtenerse leptospiras de la sangre de pacientes que cursan la fase leptospirémica para ser usadas como fuente de antígenos. Sin embargo, esta obtención es complicada por lo que se propone a las cepas aisladas desde orina como una fuente viable de antígenos con modificaciones postraduccionales (Vernel & Werts, 2018).

3 Epidemiología

La leptospirosis es una infección bacteriana zoonótica endémica, potencialmente epidémica, y reemergente (Organización Mundial de la Salud, 2008); se estiman más de medio millón de casos al año a nivel mundial ya que no se conoce el número de casos subdiagnosticados o con diagnóstico erróneo (Organización Panamericana de la Salud, 2017). Este subdiagnóstico se asocia a la ignorancia de los profesionales de la salud sobre su presencia, magnitud y trascendencia (Velasco, y otros, 2007).

La existencia de la fase persistente o crónica no ha sido confirmada por la OMS (Organización Mundial de la Salud, 2008); pero si acepta la infección crónica en animales (Organización Panamericana de la Salud, 2017) a pesar de que se ha logrado aislar al agente causal meses o años después de la infección aguda en pacientes humanos (Nicolescu & Andreescu, 1984), (Avdeeva, 2003), (Velasco, y otros, 2009). Se ha propuesto una transición entre la infección primaria y la cronicidad, una fase indeterminada similar a la que ocurre con la enfermedad de Chagas, en donde el paciente se estanca el resto de su vida o tarda años en evolucionar a la fase crónica (Velasco, y otros, 2009).

Para fines epidemiológicos, la técnica diagnóstica recomendada es la microaglutinación (MAT) (Haake & Levett, 2015) sin embargo, puede resultar negativa en muestras únicas recolectadas durante la fase aguda o cuando no se disponen los serotipos locales (**Anexo 3**). Incluso en un estudio realizado en Brasil en el que un grupo de vacas fueron inoculadas con cepas de referencia, únicamente el 12 % resultó positiva a MAT, aun cuando se utilizó la cepa inoculada para realizar el diagnóstico (Libonati, y otros, 2017).

En 2020 en México se registraron 104 casos, 353 casos en 2019 y 143 en 2018; considerando únicamente casos positivos a la prueba MAT con títulos $\geq 1/100$ (Dirección General de Epidemiología, 2021). En cuanto a la mortalidad, la leptospirosis puede causar cuadros graves con afectación multisistémica que presentan una letalidad en pacientes menores de 30 años del 5 %, pero se eleva al 60 % en pacientes mayores a

los 60 años (Carrada, 2005), lo cual se puede asociar a cambios en el sistema inmune debido al envejecimiento (Sada, y otros, 2004), condiciones neurológicas (Yourman, y otros, 2020) y desventajas sociales de este grupo poblacional (Dirección General de Comunicación Social UNAM, 2021).

La leptospirosis afecta a cualquier género de animales tanto domésticos como salvajes, incluyendo mamíferos, aves, peces (bagres, tilapias y anguilas) (Mgode, y otros, 2014)., anfibios y reptiles (Ebani, 2017). Anteriormente se creía que, en función de un serotipo específico, determinadas especies animales constituían sus reservorios naturales temporales (accidentales): perros- *L. canicola*; cerdos- *L. pomona*; aves- *L. grippotyphosa*; o permanentes (de mantenimiento): ratas- *L. icterohaemorrhagiae*; y que solamente en los roedores se alojaban en los túbulos renales y se excretaban en orina intermitentemente por muchos años o durante toda su vida (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que más de diez diferentes serotipos pueden encontrarse en un solo individuo (Erosa-Barbachano, 2001). Y que el transporte renal crónico de leptospiras ocurre en animales diferentes a los roedores, como leones marinos (Prager, y otros, 2013), gatos (Calderón, y otros, 2014) y perros (Rojas, y otros, 2010). Esto puede deberse a la capacidad de la bacteria para adaptarse a nuevos hospederos (Terpstra, 2006). La condición de portador renal crónico asintomático se ha encontrado también en humanos (**Anexo 4**), (Chow, y otros, 2012), de este tipo de pacientes se ha dicho que pueden presentar “reinfecciones endógenas” después de meses de convalecencia y continuar con secuelas durante años (Avdeeva, 2003).

La creencia de que los roedores son los portadores crónicos de la enfermedad, mientras que otros animales son considerados hospederos accidentales, puede ser simplista y el papel de los humanos como portadores renales puede haber sido pasado por alto durante demasiado tiempo. Se ha alertado acerca de la eliminación incompleta de leptospiras después del tratamiento con ciertos antibióticos (Ratet, y otros, 2014), situación que aumentaría el riesgo de tener pacientes portadores renales crónicos de

leptospiras tanto en medicina veterinaria como en medicina humana (Ellis, y otros, 1981), (Rojas, y otros, 2010) que pudieran infectar a otros hospederos (Monahan, y otros, 2009).

Las leptospiras penetran al organismo a través de pequeñas lesiones cutáneas, piel reblandecida, mucosa nasal, conjuntiva, y de la mucosa del tracto digestivo (por ingestión de alimento o agua contaminados con orina). Las mordeduras de animales infectados también pueden transmitir la infección, así como los bioaerosoles procedentes de fluidos corporales contaminados (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2013). Aunque es poco usual, la transmisión transplacentaria y la infección congénita son posibles, así como la transmisión por leche materna (Shaked, y otros, 1993), (Puliyath & Singh, 2012) y la transmisión persona a persona por contacto cercano con pacientes graves (especialmente su orina) (Terpstra, 2006).

Las fuentes de infección son: fluidos corporales de animales portadores y sus cadáveres, vegetación y lodo contaminado con orina y otros fluidos, en estos las bacterias pueden sobrevivir cerca de un año si hay un bajo contenido de materia orgánica (Trueba, y otros, 2004); agua contaminada a pH 7 o ligeramente mayor y temperatura 20-30 °C, si es agua dulce pueden sobrevivir 180 días, en un bajo volumen de agua estancada (charcos) sobreviven 3 semanas (García, y otros, 2013), si es agua salada pueden sobrevivir desde algunas horas (Public Health Department, 2014) hasta 4 días (Saito, y otros, 2014); sin embargo, no pueden multiplicarse fuera de un hospedero (Acha & Szyfres, 2003).

Por lo tanto, existe un mayor riesgo de infección en:

- Veterinarios, científicos y técnicos que manipulen animales de laboratorio
- Trabajadores o voluntarios de refugios de animales, dueños de mascotas infectadas, trabajadores de circos con animales y zoológicos
- Pastores, granjeros y pescadores
- Trabajadores de rastros, carniceros y cazadores
- Agricultores de arroz, taro, plátano, caña de azúcar y piñas
- Trabajadores de alcantarillas, militares, mineros y jardineros
- Habitantes de áreas infestadas por ratas o perros callejeros

- Personas expuestas a huracanes e inundaciones (situación exacerbada por el cambio climático) y zonas de guerra
- Deportistas acuáticos, de campo traviesa y excursionistas
- Niños jugando con agua o lodo contaminados

La magnitud del riesgo dependerá de la prevalencia local y el grado y frecuencia de la exposición; sin embargo, también existen factores de riesgo genéticos. En un estudio en participantes del triatlón de Springfield se encontró que polimorfismos en HLA-DQ6 son un factor de riesgo para el desarrollo de la leptospirosis después de la exposición a un lago contaminado (Lingappa, y otros, 2004), (Isasi, y otros, 2016).

Existe, virtualmente, una mayor incidencia en pacientes de sexo masculino (representan el 80 %) (Torgerson, y otros, 2015), pero se asocia directamente al riesgo laboral. Ya que, en eventos de tipo recreativo, la relación de pacientes contagiados entre ambos sexos no muestra una diferencia significativa (Sejvar, y otros, 2003). Sin embargo, estudios epidemiológicos muestran que los hombres son hospitalizados con mayor frecuencia y son más susceptibles que las mujeres a desarrollar la forma severa de la enfermedad (Costa, y otros, 2015), (Biscornet, y otros, 2017), (Ucar & Mimbbrero, 2021) susceptibilidad confirmada en modelo animal (hámster) donde los macho mostraron una mayor tendencia a desarrollar hemorragia pulmonar en comparación con las hembras (Tomizawa, y otros, 2017).

Se considera que la incidencia es mayor en países tropicales y subtropicales que, además, corresponde con países en vías de desarrollo, lo cual impacta en las condiciones de salubridad sociales y familiares, favoreciendo los requerimientos para su transmisión. No obstante, existe evidencia reciente de un varón que adquirió la bacteria en un país no tropical (Bélgica) durante el invierno (Higny, y otros, 2020). Dada su distribución mundial (exceptuando regiones polares), la sinonimia de la infección es grande (**Figura 8**).

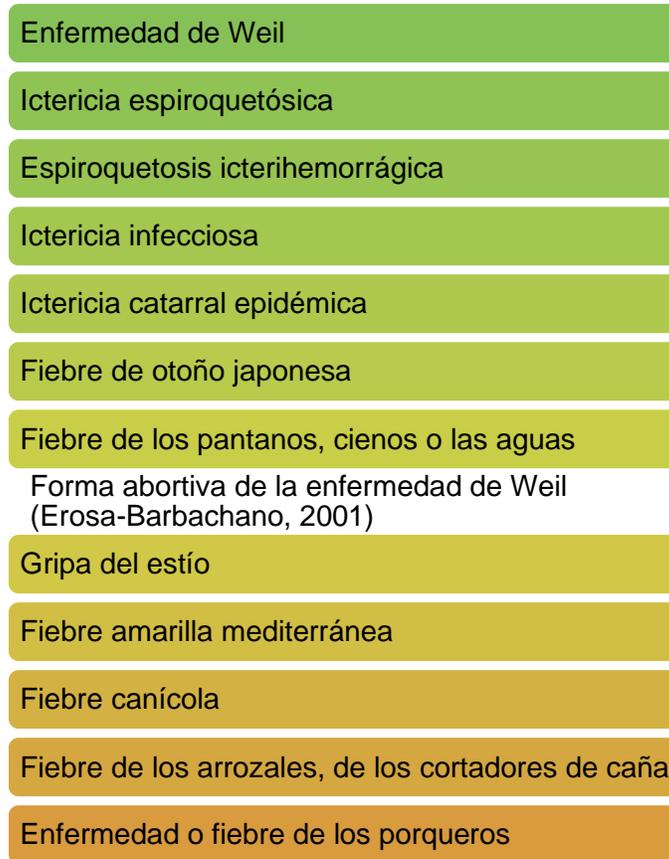


Figura 8. Sinonimia de leptospirosis (García, y otro, 2013)

Hasta 2015 la leptospirosis no había sido incluida en ninguno de los estudios del Global Burden of Diseases. Al respecto se realizó un estudio que encontró datos que podrían ayudar a disminuir al estado de desatención de la leptospirosis, ya que priorizan información de esta enfermedad frente a otras prioridades de investigación, prevención y control de salud pública en el mundo (**Anexo 5**).

4 Historia natural de la leptospirosis

Actualmente la OMS reconoce a la leptospirosis en 4 categorías:

- Enfermedad leve tipo gripal que se resuelve sola
- Síndrome de Weil (caracterizado por ictericia)
- Meningitis o meningoencefalitis
- Hemorragia pulmonar con falla respiratoria

Sin embargo, acepta que en algunos pacientes la recuperación puede tomar meses o años y se pueden presentar secuelas a largo plazo que incluyen fatiga crónica, dolor de cabeza, paresia, parálisis, cambios de carácter, síndrome obsesivo compulsivo, depresión, encefalitis (Tomacruz, y otros, 2019), complicaciones hepatobiliares, urinarias o cardíacas (García, y otros, 2013). Incluso puede ocurrir uveítis e iridociclitis como una presentación “tardía” de la leptospirosis (Rathinam, 2005).

4.1 Fase aguda

Las manifestaciones clínicas no son patognomónicas y son muy variables, van desde formas asintomáticas y subclínicas hasta cuadros graves con afectación multisistémica (Terpstra, 2006); el periodo de incubación varía desde 3 hasta 30 días (Haake & Levett, 2015). En general, tanto los individuos asintomáticos como los sintomáticos leves no son diagnosticados y sólo son detectados durante los estudios epidemiológicos, en brotes epidémicos o estudios de caso (García, y otros, 2013). Usualmente se clasifica en dos etapas: la etapa leptospirémica y la etapa inmune.

4.1.1 Etapa leptospirémica

Es la forma menos grave con una duración de 6 a 9 días; en esta etapa es posible encontrar leptospiras en el torrente sanguíneo del paciente. El comienzo es brusco en el 75 % de los pacientes con un cuadro de fiebre (39 °C) <<quebrantahuesos>> similar al dengue clásico. También se pueden presentar insomnio, delirio, escalofríos, malestar general, cefalea palpitante bitemporal y frontal, congestión intensa de las conjuntivas (sin exudado), fotofobia, dolor retroocular, epistaxis, tos no productiva, disnea de esfuerzo,

disfagia, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómito y diarrea (puede complicarse con melena o enterorragia) (García, y otros, 2013), diaforesis, astenia, adinamia, mialgia (sobre todo en la espalda baja, caderas y en las pantorrillas), artralgia y dolor testicular (Secretaría de Salud, 2016). También se ha descrito, en el 25 % de los casos, un exantema pretibial reversible y erupción cutánea ligera.

Generalmente se trata de una fase anictérica de curso favorable (90 % de los casos) (García, y otros, 2013), pero puede presentarse una recaída en la segunda o tercera semana (Velasco, y otros, 2009). La leptospiruria comienza después de la primera semana, sin embargo, las bacterias persisten en el riñón por meses, incluso años (Vernel & Werts, 2018).

4.1.2 Etapa inmunitaria

Después de 6 a 12 días se vuelve complicado encontrar a las leptospiras en el torrente sanguíneo de los pacientes ya que se han ido asentando en los diferentes tejidos del organismo, simultáneamente los títulos de anticuerpos pueden empezar a elevarse (Bush & Vazquez-Pertejo, 2020).

Al cuadro clínico de la etapa anterior se agregan convulsiones, psicosis transitoria, hemorragia subconjuntival, congestión nasal, hemoptisis, gingivorragia, signos vasculares (petequias, púrpura, equimosis, melena y hematemesis), hepatomegalia y esplenomegalia (que aumentan el dolor abdominal), ictericia (no presente en el 90-95 % de los casos) (Levett, 2001), edema y alteraciones en el peso (Secretaría de Salud, 2016). Esta etapa puede presentarse con o sin la existencia del cuadro clínico de la etapa leptospirémica.

Este cuadro puede agravarse hasta provocar falla hepatorenal (síndrome de Weil), aun cuando la ictericia puede no estar presente (Hurst, y otros, 2009), falla pulmonar (síndrome pulmonar hemorrágico severo) que puede confundirse con neumonía viral y es potencialmente mortal antes de 24 horas de hospitalización (Ludwig, y otros, 2017), y miocarditis con arritmias (que puede ser confundida con cardiopatía chagásica) (Velasco,

y otros, 2009). También puede confundirse con meningitis o meningoencefalitis de diferente origen etiológico y disfunción neurológica (Bhatt, y otros, 2018).

Estas formas graves tienen un porcentaje de mortalidad del 10 al 50 % en adultos de 30 a 40 años (Nascimento, y otros, 2018) y se favorece su desarrollo por las condiciones epidemiológicas, la susceptibilidad del hospedero y la virulencia del patógeno (**Figura 9**).

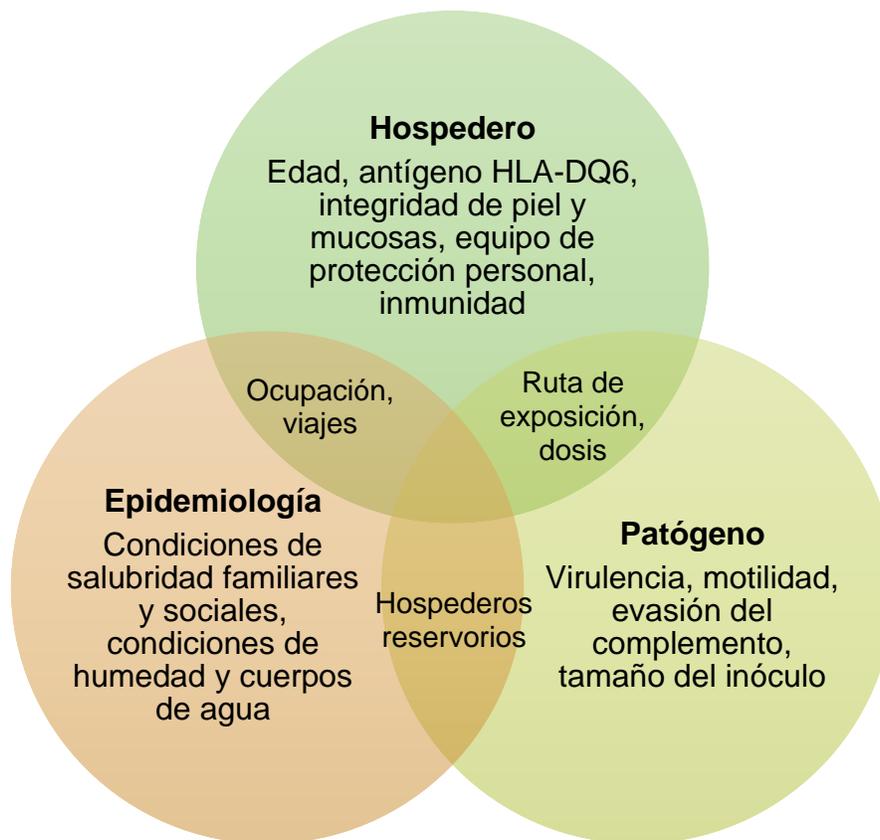


Figura 9. Factores que contribuyen a la gravedad de la leptospirosis. Traducido y modificado de Haake & Levett, 2015 y Chin, y otros, 2019

4.2 Fase crónica

Aunque siempre se ha considerado a la leptospirosis humana como una enfermedad aguda y esporádica, bajo ciertas circunstancias, puede presentarse como una infección crónica (Nicolescu & Andreescu, 1984) que puede pasar desapercibida después de una fase aguda asintomática u oligosintomática (Velasco, y otros, 2009).

De acuerdo con el **PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-029-SSA2-2014. Para la prevención y control de la leptospirosis en el humano**, en fechas recientes ha cambiado el concepto de que la infección solamente podía presentar una forma aguda y desde hace algunos años se ha informado de una forma crónica o persistente de la infección, demostrada en animales y en el humano sustentada en observaciones clínicas. Esta modalidad de la enfermedad puede definirse como un síndrome multiorgánico, clínicamente polimorfo de evolución crónica y comúnmente manifestado por fatiga, cefalea, hipersomnias, depresión, dolores articulares y molestias en el órgano o sistema afectado (Secretaría de Salud, 2016). La gran movilidad y delgadez de las leptospiras facilitan la invasión de sitios tan aislados como el sistema nervioso central o el ojo. Los síntomas más comunes encontrados en orden de frecuencia en esta fase fueron (Velasco, y otros, 2005):

- Molestias mioosteoarticulares
- Fatiga crónica
- Hipersomnias
- Trastornos hemorrágicos
- Trastornos neuropsiquiátricos
- Trastornos urinarios
- Trastornos del sistema nervioso central
- Trastornos respiratorios
- Trastornos oftalmológicos
- Trastornos genitales
- Trastornos dermatológicos
- Trastornos cardiacos

- Trastornos linfáticos
- Trastornos metabólicos
- Trastornos endocrinos

Estos fueron encontrados en 400 pacientes de ambos sexos, entre 1 y 82 años, con más de 50 diagnósticos distintos en el Hospital General de México durante el 2005. Se buscó leptospira en sangre y orina mediante observación microscópica en campo oscuro, resultando positivo el 93 % de las muestras sanguíneas y 95 % de las urinarias. También se realizó la serología MAT, con títulos que oscilaron de 1/20 a 1/320 obteniendo el 96 % de positividad y primocultivos positivos en el 80 % de los casos (Velasco, y otros, 2005).

En un estudio se encontró que la leptospirosis aguda puede resolverse o progresar a una leptospirosis crónica con leptospiruria persistente (Monahan, y otros, 2009). En Taiwán la incidencia de enfermedad renal crónica es mayor que en otros países asiáticos, lo cual puede ser causado por leptospirosis asintomática, ya que casi 10 % de los pacientes hospitalizados con enfermedad renal crónica fueron seropositivos a *L. interrogans*, sin tener antecedentes de leptospirosis (Yang, 2007). Es muy probable que estos pacientes además sean portadores renales crónicos de leptospiras.

Aunado a esto hay un creciente reconocimiento de que hasta el 30 % de los pacientes sufren, crónicamente, síntomas por 24 meses o más después de la fase aguda; sobre todo depresión, artralgia, dolor en la espalda, dolor en los hombros, dolor estomacal, vértigo, tinnitus, fatiga extrema, mialgia, malestar general, cefalea y debilidad (Goris, y otros, 2013); estas “secuelas” son consistentes con los síntomas del proceso infeccioso activo (Torgerson, y otros, 2015). Además de las manifestaciones comunes, anteriormente descritas, se ha encontrado un conjunto de manifestaciones atípicas que implican múltiples órganos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Resumen de manifestaciones atípicas reportadas por leptospirosis. Traducida y modificada de Rajapakse, y otros, 2015

Sistema	Manifestaciones clínicas	Referencias
Gastrointestinal	Pancreatitis aguda	(Harshey, 1961), (Bell, y otros, 1978), (Ribiczey, y otros, 1988), (Edwards & Evarard, 1991), (Jaspersen, y otros, 1991), (Monno & Mizushima, 1993), (O'Brien, y otros, 1998), (Pai & Adhikari, 2002), (Daher, y otros, 2003), (Kaya, y otros, 2005), (Spichler, y otros, 2007), (Chong & Goh, 2007), (Ranawaka, y otros, 2013), (Lim, y otros, 2014)
	Colecistitis aguda	(Bell, y otros, 1978), (Monno & Mizushima, 1993), (Vilaichone, y otros, 1999), (Antón, 2001), (Guarner, y otros, 2001), (Chong & Goh, 2007), (Diktas, y otros, 2013), (Lim, y otros, 2014), (Davies & Aoyagi, 2017)
Hematopoyético	Pancitopenia o hipoplasia eritroide	(Bee, y otros, 2003), (Somers, y otros, 2003), (Stefos, y otros, 2005), (Singh, y otros, 2014)
	Anemia hemolítica autoinmune	(Bowsher, y otros, 1999), (Solmazgul, y otros, 2005), (García, y otros, 2011)
	Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico	(Hanvanich, y otros, 1985), (Laing, y otros, 1990), (Sükran, y otros, 2013), (Quinn, y otros, 2013), (Kobawaka & Fernando, 2018)
Nervioso	Encefalitis diseminada aguda	(Panicker, y otros, 2001), (Alonso-Valle, y otros, 2001), (Chandra, y otros, 2004), (Mathew, y otros, 2006), (Lelis, y otros, 2009), (Panda, y otros, 2020)
	Hidrocefalia e incremento de la presión intracraneal	(Castaño, y otros, 2005), (Sakellaridis, y otros, 2009)
	Coma inducido por encefalitis	(Dimopoulou, y otros, 2002)
	Eventos vasculares intracraneales (hemorragia y trombosis)	(Panicker, y otros, 2001), (Turhan, y otros, 2006), (Babamahmoodi & Babamhmoodi, 2011), (Cardoso, y otros, 2014)
	Síndrome cerebeloso	(Panicker, y otros, 2001), (Thukral, y otros, 2009), (Singh, y otros, 2016)
	Mielitis transversa	(Kavitha & Shastry, 2005)
	Síndrome de Guillain-Barré	(Panicker, y otros, 2001), (Bal, y otros, 2003), (Kobawaka & Fernando, 2018)

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

	Mononeuritis y mononeuritis múltiple (incluyendo parálisis de nervios craneales)	(Yaqoob & Ahmad, 1989), (Hancox, y otros, 1991), (Sharma, y otros, 1999), (de Souza, y otros, 2006), (Bouazzaoui, y otros, 2011), (Moschini, 2011)
Visual	Uveítis y las anormalidades de la cámara anterior y posterior asociadas	(Alexander, y otros, 1952), (Rowen, 1957), (Sturman, y otros, 1959), (Murdoch, 1979), (Barkay & Garzosi, 1984), (Watt, 1990), (Levin, y otros, 1994), (Merien, y otros, 1995), (Rathinam, y otros, 1997), (Chu, y otros, 1998), (Jurczyk & Szulc, 1998), (Mancel, y otros, 1999), (Michot, y otros, 2007), (Koshy, y otros, 2014)
	Neuritis/papilitis óptica (posible asociación) y discapacidad visual severa	(Mancel, y otros, 1999), (Levin, y otros, 1994), (Kobawaka & Fernando, 2018)
	Flebitis retinal	(Rathinam, y otros, 1997), (Rathinam, 2005)
	Neuroretinitis	(Basumatary, y otros, 2012)
Renal	Disfunción del túbulo proximal y rama ascendente gruesa que conduce a desequilibrios electrolíticos y metabólicos	(Lin, y otros, 1999), (Liberopoulos, y otros, 2002), (Krishnan, y otros, 2003), (Spichler, y otros, 2008)
Cardiaco	Arritmias, fibrilación atrial, palpitaciones y bradicardia sinusal	(de Souza, y otros, 1990), (Assimakopoulos, y otros, 2007), (Fernando, y otros, 2013)
Leptospirosis en el embarazo	Aborto espontáneo, muerte fetal, leptospirosis congénita, hemorragia postparto y sepsis	(Faine, y otros, 1984), (Shaked, y otros, 1993), (Carles, y otros, 1995), (Tramoni, y otros, 2003), (Gaspari, y otros, 2007), (Gainer, y otros, 2010), (Sharma, y otros, 2011), (Hicham, y otros, 2013), (Koe, y otros, 2014),

Es común que en la fase crónica se observen recaídas y mejoras intermitentes del cuadro clínico (Velasco, y otros, 2009). Algunos casos de leptospirosis crónica pueden agudizarse y presentar cuadros clínicos similares al síndrome de Weil, meningitis, meningoencefalitis aséptica, neumonía, cuadros neurológicos y miocardiopatías acompañados frecuentemente de síndromes hemorrágicos y distrés respiratorio (Velasco, y otros, 2009).

5 Patogenia

5.1 Factores de virulencia

La transferencia horizontal y la duplicación de genes permiten la adquisición de factores de virulencia a leptospiras patógenas, como parálogos asociados a metaloproteasas, que han evolucionado desde un ancestro común. Además, las familias de proteínas relacionadas con virulencia fueron identificados exclusivamente en especies patógenas (Xu, y otros, 2016).

5.1.1 Adherencia

La adherencia bacteriana es un paso en el proceso infeccioso indispensable para la colonización de los tejidos del hospedero, ya que las bacterias no adherentes son rápidamente eliminadas por mecanismos inespecíficos de defensa del hospedero, tales como el flujo de líquidos, el recambio de células (Vidales, y otros, 2014).

A diferencia de otras espiroquetas, como las causantes de la enfermedad de Lyme o la sífilis, las leptospiras patógenas no causan lesiones cutáneas que evidencien el establecimiento de la infección en la piel, estas ingresan directamente al torrente sanguíneo (Choy, y otros, 2007) donde persiste durante la etapa leptospirémica, previamente descrita.

Con relación a esto se ha demostrado (Kassegne, y otros, 2013) que *L. interrogans* presenta el gen *colA* que codifica para una colagenasa, esta enzima facilitaría la entrada de leptospira a través de piel, encías, cuero cabelludo, pared de los vasos sanguíneos, córnea, fascias y vainas (Pacheco, 1996). *In vitro* puede penetrar intracelularmente al endotelio humano, aunque la propiedad no se ha demostrado *in vivo* esto explicaría la vasculitis hemorrágica petequial (Carrada, 2005), síntoma habitual de la infección.

También en cultivos celulares se ha comprobado la existencia de adhesinas (en ciertas cepas y diversos serotipos) a fibroblastos de ratón, esta propiedad aumenta en cepas más virulentas. Las adhesinas son capaces de unirse a elastina, laminina y

fibronectina (Choy, y otros, 2007). Asimismo, codifican proteínas similares a endostatina humana que se unen a laminina, fibrinógeno y fibronectina (Stevenson, y otros, 2007).

El factor de elongación Tu es una proteína multifuncional localizada en la superficie externa de la bacteria y activa al plasminógeno en plasmina permitiéndole vencer las barreras de células y facilitándole la penetración. *Leptospira* también se une a plasminógeno por medio de las proteínas Lsa23 (Siqueira, y otros, 2017), Lig A y Lig B (Castiblanco, y otros, 2016)

Incluso sus proteínas de membrana pueden cumplir funciones en la adhesión bacteriana, por ejemplo, la lipoproteína LipL32, ubicada en la subsuperficie, y que está altamente conservada en especies patógenas, se une a colágeno I, IV, V, laminina y fibronectina (Pinne & Haake, 2013), (Haake & Zückert, 2018); así como a plasminógeno (Vieira, y otros, 2010). La proteína Lsa63 media la adhesión a componentes de la matriz extracelular como laminina y colágeno tipo IV (Vieira, y otros, 2010).

5.1.2 Biofilm

Es una comunidad de microorganismos que crecen embebidos en una matriz compuesta por agua (97 %), exopolisacáridos, proteínas, DNA y productos procedentes de la lisis bacteriana; y adheridos a una superficie inerte o un tejido vivo. La capacidad de su formación no parece estar restringida a ningún grupo específico de microorganismos y hoy se considera que bajo condiciones ambientales adecuadas todos los microorganismos son capaces de formarlo (Lasa, y otros, 2005)

Se ha demostrado que las leptospiras pueden sintetizar biofilm *in vitro* (Ristow, y otros, 2008), (Thibeaux, y otros, 2020) e *in vivo* (Brihuega, y otros, 2012), (Ackermann, y otros, 2021) lo que le facilitaría colonizar los túbulos renales y el humor vítreo (Nally, y otros, 2005), (Ackermann, y otros, 2021).

5.1.3 Daño celular

De manera general, las endotoxinas o lipopolisacáridos presentes en las bacterias Gram negativas producen efectos potencialmente mortales al estimular diversas células del hospedero a producir citoquinas y otros mediadores responsables de daño de los tejidos (Pepper, 2000).

En lo particular, se ha observado un incremento en la expresión de una proteína de membrana externa, altamente conservada en leptospiras patógenas, denominada Loa22 (el primer factor genético de virulencia reportado) durante la fase aguda de la infección. Esta proteína se involucra en la nefropatía por leptospirosis a través de la mediación de citotoxicidad directa e incrementando la respuesta inflamatoria (Zhang, y otros, 2009).

También se han descubierto hasta el momento cinco genes codificadores de esfingomielinasas, entre ellos *sphA* y *sphH*, que codifican esfingomielinasa C y SphH, respectivamente, las cuales tienen como objetivo lisis celular de eritrocitos y contribuyen al daño del endotelio de pequeños vasos (Narayanavari, y otros, 2012). A lo que se agrega la existencia de hemolisinas, encontradas en cultivos celulares (Choy, y otros, 2007).

La disminución de lámina basal en una gran área conduce a la pérdida de moléculas guía, incluyendo laminina y factores de crecimiento, lo cual supondría una limitación para la regeneración axonal de nervios periféricos (Mammadov, y otros, 2016), contribuyendo al daño neuronal descrito más adelante.

5.1.4 Metabolismo

El metabolismo de las bacterias es un conjunto de procesos por los cuales el microorganismo obtiene la energía y los nutrientes que necesita para vivir y reproducirse. Las leptospiras cuentan con su propio metabolismo de porfirinas (Fouts, y otros, 2016) lo que podría optimizar su requerimiento de hierro (Delepelaire, 2013) y facilitar su reproducción, ya que el hierro es su principal factor de crecimiento (del Real, y otros,

1989). Además, sintetizan su propia vitamina B12 a partir de L-glutamina (Fouts, y otros, 2016) con lo cual pueden hacer uso de sus enzimas dependientes de B12: MetH, dos enzimas tipo metilmalonil-CoA mutasa dependiente de B12 y RNR dependiente de B12 (Ricaldi, y otros, 2012), cuya función es iniciar la síntesis de proteínas, utilizar los ácidos grasos como fuente de energía, y realizar la replicación y reparación del DNA, respectivamente.

5.1.5 Motilidad

La motilidad les permite a las bacterias responder a estímulos externos químicos (pH, concentración de nutrientes, antibióticos, salinidad), positivos o negativos. Este mecanismo se conoce como quimiotaxis. Se ha demostrado que en *L. interrogans* Copenhagen y Laise existen 79 genes asociados a la motilidad, lo que pudiera asociarse a una mayor complejidad en la quimiotaxis de leptospira con respecto a otras espiroquetas (borrelias y treponemas) (Nascimento, y otros, 2004). Se propone que estas características pudieran representar una ventaja en la adaptación y supervivencia de las bacterias en el medio ambiente (García, y otros, 2013).

5.2 Mecanismos de evasión del sistema inmunitario

Parte de la patogenia de las leptospiras se relaciona con características que le permiten resistir a la respuesta inmunitaria de su hospedero. Éstas incluyen mecanismos antifagocitarios, inhibición del complemento y reducción de la cantidad de proteínas de superficie. Por ejemplo, la temperatura es un factor ambiental utilizado por las bacterias para <<sentir>> los cambios de las condiciones, como la entrada desde el medio ambiente hacia el hospedero. Utilizando microarreglos se ha analizado la complejidad de los mecanismos que regulan la expresión de las proteínas de membrana externa en diferentes ambientes: a un crecimiento en medio de cultivo a 30 °C se aumentó gradualmente la temperatura hasta llegar a 37 °C. En respuesta los microorganismos modificaron su expresión proteica, la mayoría de las proteínas no citoplasmáticas, lipoproteínas y proteínas de membrana externa fueron inhibidas (Lo, y otros, 2009).

En un análisis proteómico se observó que el suero de ratas con leptospirosis crónica reaccionó más con las bacterias cultivadas *in vitro* que con las obtenidas de su orina (Monahan, y otros, 2008). Además, existe evidencia de que, a pesar de estar colonizados con leptospiras, solo algunos túbulos renales están rodeados por un infiltrado inflamatorio (Morrison & Wright, 1976), (Monahan, y otros, 2008).

Estos resultados apoyan la hipótesis de que existe un perfil de expresión proteica diferente y una mayor regulación de proteínas antigénicas específicas durante la fase crónica, facilitando la colonización de los túbulos y la leptospiruria persistente (Monahan, y otros, 2009).

5.2.1. Inmunidad innata

La fagocitosis y el sistema del complemento son dos de los mecanismos de la inmunidad innata que actúan como primera línea de defensa contra infecciones bacterianas. Sin embargo, existen pruebas de que las leptospiras patógenas pueden evadir ambos mecanismos como se detalla a continuación.

5.2.1.1 Fagocitosis

Los neutrófilos y macrófagos son las principales células efectoras de la fagocitosis; en un par de estudios se ha encontrado que las leptospiras son capaces de replicarse dentro de los macrófagos humanos, a diferencia de los de origen murino (Li, y otros, 2010), también induce apoptosis en dichas células por la vía de las caspasas 3 y 6 dependiente de FADD-caspasa 8 (Jin, y otros, 2009), involucrando al ion Ca^{2+} intracelular libre (Zhao, y otros, 2013). *L. interrogans* estimula pobremente la producción de especies reactivas de oxígeno en la línea celular THP-1 (Li, y otros, 2017) y sintetizan las toxinas ChpK y MazF que disminuyeron la viabilidad y causaron necrosis en la misma línea celular (Komi, y otros, 2015).

Desde hace tiempo se sabe que los neutrófilos vencen con mayor facilidad a las leptospiras no patógenas que a las patógenas (Wang, y otros, 1984). Una de las posibles causas es la capacidad de los serotipos patógenos para evitar el daño oxidativo generado por la enzima mieloperoxidasa (MPO) sin afectar la desgranulación de los neutrófilos. Se ha identificado a LipL21 como el inhibidor de MPO (Vieira, y otros, 2018). Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) parecen ser el mecanismo más eficiente para prevenir la diseminación de las leptospiras en el organismo (Scharrig, y otros, 2015).

5.2.1.2 Activación del complemento

Las leptospiras patógenas son capaces de controlar las 3 vías de activación del complemento. Esto gracias a su capacidad para utilizar proteasas solubles inespecíficas del hospedero (**Tabla 3**) como reguladores negativos y a la actividad de proteasas endógenas.

Tabla 3. Moléculas del hospedero que interactúan con ligandos de *Leptospira spp.* patógenas para evadir el sistema del complemento. Tomado y modificado de Rodrigues, y otros, 2016

Molécula del hospedero	Proteínas de <i>Leptospira spp.</i> patógenas	Referencia
Factor H	Proteínas de leptospira similares a endostatina A y B (LenA y LenB)	(Stevenson, y otros, 2007)
	Proteínas de leptospira similares a inmunoglobulinas A y B (Lig A y Lig B)	(Castiblanco, y otros, 2012)
	Factor de elongación Tu (EF-Tu)	(Wolff, y otros, 2013)
	Proteína de leptospira adquisidora de reguladores del complemento (LcpA)	(Dos Santos, y otros, 2015)
	Adhesina de 23kDa (Lsa23)	(Siqueira, y otros, 2017)
C4BP	LcpA	(Barbosa, y otros, 2010)
	Lig A y LigB	(Castiblanco, y otros, 2012)
	Adhesina de 30kDa (Lsa30)	(Souza, y otros, 2012)
	Lsa23	(Siqueira, y otros, 2017)
Vitronectina	LcpA	(Barbosa, y otros, 2010)
Plasminógeno	EF-Tu	(Wolff, y otros, 2013)
	Lsa23	(Siqueira, y otros, 2017)
	LipL32	(Vieira, y otros, 2010)
	Lig A y LigB	(Castiblanco, y otros, 2016)

El factor de elongación Tu de leptospira se une al factor H del complemento (**Figura 10**) lo que hace a la bacteria capaz de inactivar la vía alternativa del sistema del complemento del hospedero (Wolff, y otros, 2013). El genoma de *Leptospira* patógena codifica un grupo de proteínas denominadas Len, algunas de las cuales se ha demostrado que también pueden unirse al factor H (Stevenson, y otros, 2007); del mismo modo es capaz de sintetizar ácido siálico (Fouts, y otros, 2016) que es conocido por sus propiedades de polianión y puede ser reconocido por el factor H (Merí, 2016).

El plasminógeno unido a la superficie de la bacteria se convierte en plasmina activa que rompe moléculas biológicas importantes incluyendo proteínas de matriz extracelular como el fibrinógeno, y proteínas de complemento como C3b y C5 (presentes en las tres vías del complemento) (Barthel, y otros, 2012). Se ha demostrado que leptospiras cubiertas con plasmina tiene una menor fijación de C3b e IgG lo cual reduce la opsonización de leptospira (Vieira, y otros, 2011).

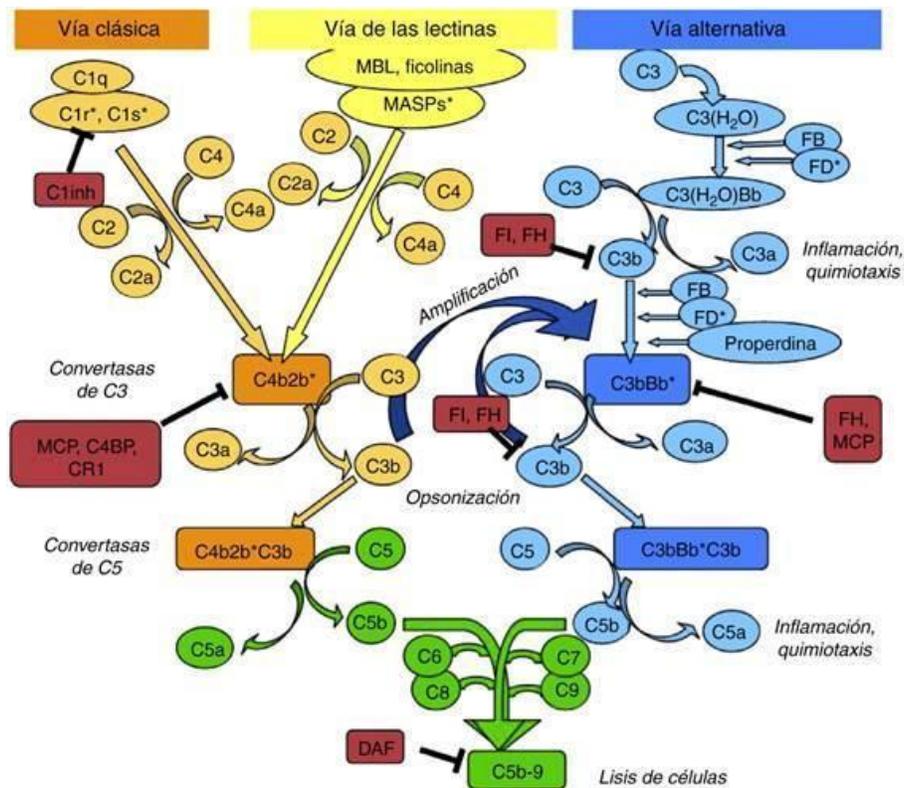


Figura 10. Cascada de activación del sistema del complemento, se muestra como el factor H (FH) y el factor I se unen para evitar la formación de la convertasa de C3b, C3bBb. O bien, si la molécula se ha conformado, favorece su disociación (Nozal y otros, 2016); también dificulta la unión de C3b con el factor B (Meri, y otros, 2005).

Además, se ha encontrado que la adhesina Lsa23, presente únicamente en especies patógenas, se une a C8 y C9 impidiendo la formación del complejo de ataque a la membrana (Siqueira, y otros, 2017). Las metaloproteasas sintetizadas por leptospira son capaces de separar las cadenas α y β del factor C3 del complemento, para posteriormente actuar en sinergia con los reguladores de hospedero para inactivar C3b

(Fraga, y otros, 2013) y las termolisinas, también sintetizadas por leptospira, inhiben el complejo de ataque a la membrana en sus factores C6-C9 (Amamura, y otros, 2017).

Finalmente, las especies patógenas tienen la capacidad de unirse a la proteína reguladora del complemento C4BP gracias a LcpA (Barbosa, y otros, 2010), LigA y LigB (Breda, y otros, 2015), y Lsa30 (Souza, y otros, 2012), lo que agrega resistencia contra las vías clásica y de las lectinas del sistema del complemento del hospedero. Este grupo de proteínas no se encuentran en las leptospiras no patógenas, lo cual apoya la teoría de que la función de estas proteínas es evadir el sistema inmunitaria (Monahan, y otros, 2009), (Castiblanco, y otros, 2012).

5.2.1.3 Receptores tipo Toll

Los receptores tipo Toll juegan un papel crucial en la inmunidad innata debido al reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Los que se encuentran en la superficie de las células (macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, mastocitos, epitelio intestinal) reconocen, principalmente, componentes de la membrana de los microorganismos: TLR4 reconoce al LPS bacteriano, TLR2 junto con TLR1 y TLR6 reconoce una amplia variedad de PAMP incluyendo lipoproteínas, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, cimosano, manano y mucina tGPI, TLR5 reconoce la flagelina bacteriana, TLR10 colabora con TLR2 en el reconocimiento de *Listeria spp.* y también puede reconocer una infección causada por el virus de la influenza tipo A (Kawasaki & Kawai, 2014).

El lípido A de leptospira, componente de su LPS, tiene un residuo fosfato metilado que no se ha encontrado en ningún otro organismo (Que-Gewirth, y otros, 2004), dificultando el reconocimiento por parte del TLR4 (Werts, y otros, 2001), (Nahori, y otros, 2005). Pero, si es activado, el TLR4 libera citocinas proinflamatorias, lo cual puede desencadenar la pancreatitis aguda que ocasionalmente se presenta (Zhang, y otros, 2010).

Sin embargo, el TLR2 humano es capaz de reconocer una lipoproteína de membrana externa LipL32 generando una respuesta inflamatoria temprana (Yang, y otros, 2006)

estimulando la liberación de MCP-1, RANTES, iNOS y TNF- α , la mayoría de los cuales tienen un efecto proinflamatorio, en las células tubulares renales proximales (Yang, 2006) y tejido de pulmón (Palaniappan, y otros, 2007), (Yang, 2007).

Se ha descrito la participación del LPS de esta bacteria en la apoptosis de linfocitos vía inducción del TNF- α (Levett, 2001). Además, se han registrado mutaciones en la proteína LipL32 que incluso afectan a los epítomos más importantes (Witchell, y otros, 2014), estas mutaciones podrían constituir una estrategia de la bacteria para la evasión del sistema inmunitario (Vernel & Werts, 2018).

5.2.2 Inmunidad adaptativa

Es un sistema de defensa del organismo producido después de los mecanismos innatos y se compone de células especializadas (linfocitos) y sus productos solubles (entre ellos los anticuerpos).

5.2.2.1 Inmunidad humoral

Se asume que la inmunidad naturalmente adquirida es de tipo humoral con anticuerpos contra los oligosacáridos del LPS y contra proteínas asociadas a membranas (Ganoza, y otros, 2010). Los hallazgos recientes demuestran que la LipL32 es el antígeno dominante durante la respuesta inmunitaria humoral en humanos, mostrando la mayor sensibilidad y especificidad en pacientes de fase aguda y crónica (Hauk, y otros, 2009).

Se propone que una vez que la bacteria se ha establecido en los riñones, pueden evitar la activación de la inmunidad humoral, y que las modificaciones *in vivo* de las proteínas de superficie de las leptospiras patógenas podrían ser las responsables de la ineficiencia de los anticuerpos generados contra cepas cultivadas *in vitro* para reconocerlas (Vernel & Werts, 2018). Posiblemente, si los anticuerpos contra leptospira se presentan en los túbulos renales o la vejiga serían incapaces de matar a la bacteria debido a la ausencia de los factores del complemento (Adler & de la Peña, 2010).

Se sugiere (Ratet, y otros, 2014) que una respuesta fuerte de tipo IgG, que se sabe ocurre en leptospirosis natural y experimental (Chassin, y otros, 2009), (Adler & de la Peña, 2010), contiene de manera eficiente a las bacterias en los órganos inmunoprivilegiados. Además, se cree que la leptospirosis se protege induciendo en el hospedero humano un estado de tolerancia inmunológica, lo que le permite tornarse crónica (Velasco, y otros, 2009), tal como se ha observado en animales (Anderson, y otros, 1993) y demostrado en borreliosis (Diterich, y otros, 2003).

5.2.2.2 Inmunidad celular

En general la respuesta inmunitaria celular se encuentra suprimida, con reducción de linfocitos CD4+ aunado a una expansión policlonal de linfocitos B (Yamashiro, y otros, 1991), lo que provocaría riesgo de autoinmunidad en el paciente por mimetismo molecular (Boza, 1999). De hecho, existe evidencia que apoya la teoría de que existe reacción cruzada de anticuerpos contra leptospira y tejido ocular, plaquetas y cardiolipinas (Levett, 2001).

Se ha descubierto que la presencia de polimorfismos en el genotipo de HLA-DQ6 modifican su unión a péptidos del TCR, pero no se han asociado con diferencias en la seropositividad. Por lo tanto, en la interacción entre HLA-DQ6 y leptospirosis se ha propuesto un modelo alternativo en el cual una o más proteínas de leptospira actúan como superantígenos (**Figura 11**) (Lingappa, y otros, 2004).

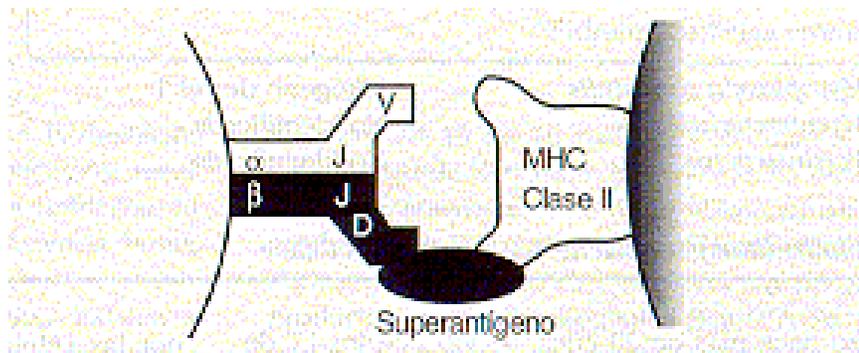


Figura 11. Unión lateral del superantígeno con la molécula HLA (MHC II) y el TCR. Tomado y modificado de Santaloya, 1998

Se ha encontrado que los pacientes con leptospirosis severa tienen evidencia de una tormenta de citocinas con altos niveles de IL-6, TNF-alfa, IL-10 y otras citocinas (Reis, y otros, 2013); en donde la sobreproducción de IL-10 puede inhibir la respuesta tipo Th1, lo que favorecería la infección crónica (Vernel & Werts, 2018).

Tabla 4. Algunas consecuencias de la presencia de superantígenos en el organismo

Producción masiva de citocinas proinflamatorias	Inflamación sistémica, que puede causar fiebre, sarpullido y desembocar en síndrome de shock tóxico y falla multisistémica (Kulhankova, y otros, 2014)
Anergia de las células T activadas	Para controlar la respuesta previa, se producen citocinas antiinflamatorias que inhiben la futura respuesta de los linfocitos de memoria, resultando en un sistema inmune severamente comprometido (Watson, y otros, 2012)
Inducción de condiciones autoinmunes	Gracias a la alta producción de IFN- α , que se ha asociado al inicio de algunas enfermedades autoinmunes (Krakauer, y otros, 2016)

5.3 Manifestaciones clínicas

Como se mencionó anteriormente, la leptospirosis es capaz de afectar prácticamente cualquier sistema en su hospedero generando grandes daños en los órganos que, incluso, pueden llegar a provocar la muerte del paciente. En la India se reportaron 62 pacientes fallecidos por causas desconocidas, todos resultaron positivos para leptospirosis por impregnación argéntica; 48 presentaron hemorragia intraalveolar masiva, 45 nefritis intersticial aguda o necrosis tubular aguda, 24 miocarditis y hemorragia en corazón, tracto gastrointestinal, cerebro, páncreas y glándulas suprarrenales (Salkade, y otros, 2005).

5.3.1 Daño cardiaco

A pesar de que puede ser confundida con la miocardiopatía chagásica (Velasco, y otros, 2009), la miocarditis es bien conocida como una complicación fatal de la leptospirosis. Sus manifestaciones clínicas incluyen hipotensión, arritmia y cambios electrocardiográficos (taquicardia sinusal, fibrilación auricular transitoria e inversión dinámica de la onda T) (Jawanjal, y otros, 2014) y ecocardiográficos (regurgitación mitral o aortica leve, hipocinesia apical y anomalías motoras de las paredes) (Chakurkar, y otros, 2008). Evidencia histológica obtenida de autopsias realizadas en la India se describe a continuación:

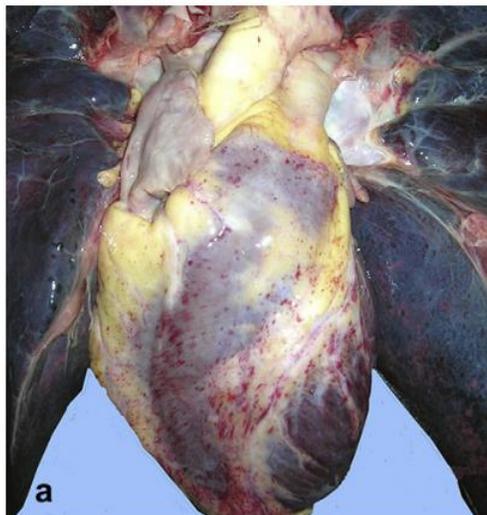


Figura 12. Hemorragias petequiales sobre la superficie epicárdica anterior (Chakurkar, y otros, 2008)

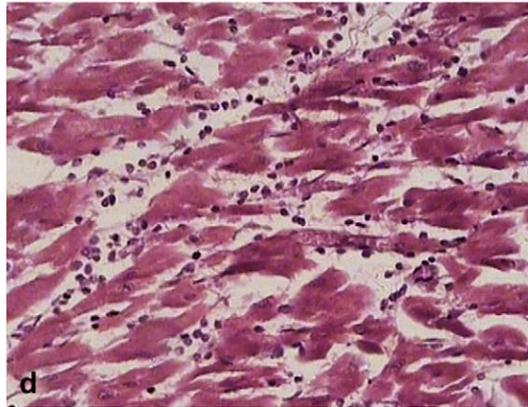


Figura 13. Células inflamatorias infiltradas entre las fibras del tejido conectivo del ventrículo derecho. Hematoxilina-eosina, 400x (Chakurkar, y otros, 2008)

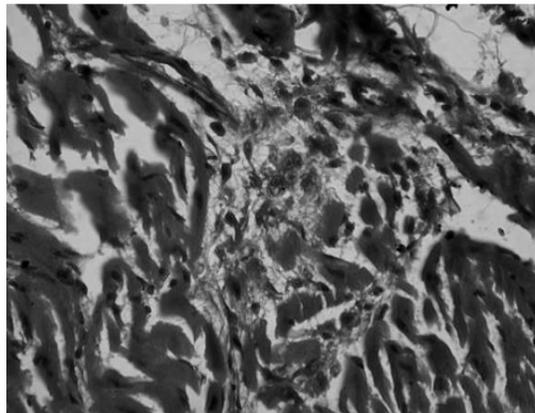


Figura 14. Corte de corazón, se observa miocarditis intersticial con nódulos de Aschoff (focos de necrosis). Hematoxilina-eosina, 400x (Shah, y otros, 2010)

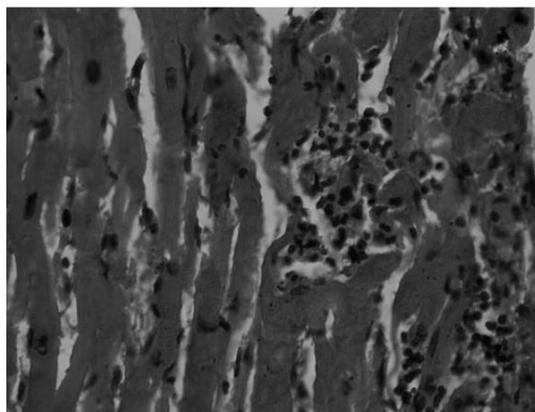


Figura 15. Corte de corazón, se observa necrosis focalizada de miocitos. Hematoxilina-eosina, 400x (Shah, y otros, 2010)

También se ha identificado como posible causante de insuficiencia cardiaca congestiva, que generó cardiomegalia grado IV (**Anexo 6**).



Figura 16. Radiografía del tórax de un paciente donde se puede observar cardiomegalia grado IV (Velasco, y otros, 2009)

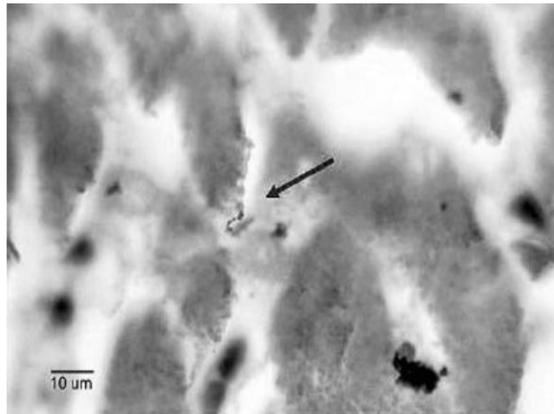


Figura 17. Leptospira en un corte histológico de corazón. Warthin-Starry, 100x (Velasco, y otros, 2009)

Es difícil diferenciar en cada caso si el daño al corazón se debe a un problema cardiaco primario o es resultado de un desequilibrio metabólico y hemodinámico causado por la infección. El daño cardiaco con hipervolemia y la pericarditis también puede aparecer como secuela del daño renal.

5.3.2 Daño en el embarazo

El impacto de la infección durante este estado fisiológico es subestimado debido a la falta de datos, es de suma importancia hacer diagnóstico diferencial entre el síndrome HELLP (síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia) y la leptospirosis severa en pacientes con ictericia ya que ambas son condiciones que ponen en riesgo la vida de la paciente y el producto (Penagos, y otros, 2003), (Gaspari, y otros, 2007), (Instituto Nacional de Salud, 2015), (Cisneros, y otros, 2019), (Ulloa & Salazar, 2019).

La leptospirosis materna severa causa placentitis e isquemia placentaria generando compromiso y sufrimiento fetal (Shaked, y otros, 1993), (Koe, y otros, 2014). También puede causar complicaciones tales como hemorragia postparto (Tramoni, y otros, 2003). La asociación con coagulopatía representa un riesgo potencial durante la aplicación de la anestesia epidural en caso de que se requiera una cirugía cesárea de emergencia. En el recién nacido se debe descartar leptospirosis congénita, ya que es posible que el bebé nazca sano, y la lactancia deberá evitarse hasta que la infección se resuelva en la madre (Koe, y otros, 2014).

La más severa de las complicaciones es el aborto espontáneo asociado a la fase aguda (Shaked, y otros, 1993), ya que si la madre no presentara el cuadro clínico sugestivo el aborto difícilmente sería atribuido a la infección. En modelo animal se considera que la identificación de leptospiras en un feto es indicador de una fase crónica en la madre (Terpstra, 2006).

5.3.3 Daño hepatobiliar y pancreático

En el hígado se han encontrado varios tipos de lesiones entre ellos arteritis fibrinoide en ramas de la triada portal, sinusoides congestionadas, distensión del espacio de Disse (Arean, 1962), infiltración de leptospiras en células mononucleares, cuerpos de Councilman en el espacio de Disse e invasión del espacio de contacto entre los hepatocitos por leptospiras (Merien, y otros, 1998), (Miyahara, y otros, 2014).

Se tiene registro de un paciente que tuvo que ser sometido a una derivación venosa portosistémica intrahepática de emergencia 4 meses después de haber presentado un episodio de leptospirosis. Se sugiere la posibilidad de vasculitis inducida por la infección inicial, causante de daño endotelial y malformaciones vasculares (Kantarci, y otros, 2003).

Inmunohistoquímicamente, se han identificado antígenos bacterianos y escasas bacterias completas en vesícula biliar (**Anexo 7**). En un estudio de 13 casos fatales, todos con hiperamilasemia y daño renal, se evaluó histopatológicamente el páncreas, encontrando características de inflamación: 9 con edema, 8 con infiltración linfocítica inflamatoria, 5 con hemorragia, 4 con congestión, 4 con necrosis grasa y 1 con calcificación pancreática (Daher, y otros, 2003).

5.3.4 Daño neuronal

La manifestación neurológica más común de la leptospirosis es la meningitis aséptica, caracterizada por cefalea y rigidez leve del cuello (Panicker, y otros, 2001). También se han reportado algunos casos de encefalomielitis aguda diseminada post-infección identificada por resonancia magnética (Alonso-Valle, y otros, 2001), (Chandra, y otros, 2004), (Mathew, y otros, 2006), (Lelis, y otros, 2009). El estado mental alterado, que inicia como confusión y deterioro cognitivo leve transitorio sin signos neurológicos focales, puede ser un indicador de meningoencefalitis.

Otros autores han reportado manifestaciones de neuroleptospirosis poco comunes en el sistema nervioso central: coma inducido por encefalitis, mielitis, trombosis de senos venosos y hemorragias intracraneales (Panicker, y otros, 2001), (Dimopoulou, y otros, 2002), (Kavitha & Shastry, 2005), (Turhan, y otros, 2006). Y en el sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillain-Barré, radiculopatía, mono y polineuropatías, incluyendo parálisis de nervios craneales, disfunción autonómica, hemiplejía y mielitis transversa (Panicker, y otros, 2001); (Bal, y otros, 2003); (Hancox, y otros, 1991); (Yaqoob & Ahmad, 1989); (Levett, 2001).

La disfunción cerebelar post-infección en leptospirosis es rara, el porcentaje de pacientes afectados se ubica entre el 3 y 5 % de todos los pacientes con neuroleptospirosis (Panicker, y otros, 2001), (de Souza, 2006), (Thukral, y otros, 2009).

5.3.5 Daño ocular

Los síntomas oculares pueden ser atribuidos a la persistencia de las leptospiras en los ojos, en donde están protegidas de la respuesta inmunitaria del paciente (Rathinam, 2005). Los mecanismos utilizados por leptospira para entrar en el ojo y establecer un entorno proinflamatorio aún se desconocen, pero en un estudio, el 80 % de un grupo de pacientes con uveítis idiopática presentaron DNA de leptospira en el humor acuoso que fue detectado por PCR (Chu, y otros, 1998).

Es la causa infecciosa más común de inflamación de úvea que, por lo general, se presenta en la convalecencia (1 a 10 meses después del evento febril), desde una uveítis anterior ligera hasta una panuveítis severa (Rathinam, 2005). El daño puede ser uni o bilateral, y el pronóstico a largo plazo es incierto, con declaraciones contradictorias hechas por diferentes autores. Su incidencia como secuela crónica probablemente esté subestimada, ya que a la mayoría de los pacientes no se le brinda seguimiento a largo plazo una vez superado el proceso febril.

En 2005 se reportó un caso de una paciente con síntomas de incremento en la presión intracraneal incluyendo parálisis del abducens y daño del nervio óptico con papiledema severo y 15 días de evolución de un cuadro febril e ictericia. El diagnóstico se obtuvo por observación en campo oscuro y posterior inmunofluorescencia indirecta. Nunca se presentó el cuadro clínico de meningitis, y la citología de LCR fue normal. El paciente se recuperó con una derivación ventrículo peritoneal aunada al tratamiento típico de leptospirosis (Castaño, y otros, 2005). También existe el reporte de un caso en el que el paciente (con anemia falciforme previa) desarrolló hifema bilateral y hemorragia vítrea con ceguera mientras presentaba leptospirosis (Costa, y otros 2000).

Si bien el daño directo causado por *Leptospira* a las estructuras oculares es posible, una cantidad creciente de evidencia sugiere que la respuesta autoinmune hacia los componentes del tejido ocular juega un rol importante en la patogénesis (**Anexo 8**).

5.3.6 Daño pulmonar

En los pulmones se ha encontrado neumonía intersticial aguda y degeneración fibrinoide en las arterias (Delgado, y otros, 2007). También se han encontrado petequias en pulmones y la pleura, hemorragia en el tabique alveolar y el espacio intraalveolar (Areal, 1962), material granular fino en tejido pulmonar con antígenos de leptospira (Silva, y otros, 2002), deposición extensa de inmunoglobulinas y sistema de complemento a lo largo de la membrana basal alveolar (Nally, y otros, 2004).

En los casos más graves se puede generar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que, independientemente de su etiología, causa daño pulmonar difuso caracterizado por intercambio gaseoso deteriorado y la necesidad de ventilación mecánica (Haake & Levett, 2015).

Evidencia epidemiológica sugiere que el síndrome hemorrágico pulmonar severo antes mencionado puede ser relativamente nuevo y causado por una cepa de *L. interrogans* con mayor virulencia. También es posible que sea una manifestación antigua que finalmente se ha reconocido y documentado (Haake & Levett, 2015).

5.3.7 Daño renal

El riñón es el órgano diana de mayor importancia en la leptospirosis. Antes se creía que las bacterias tenían un tropismo renal específico, sin embargo, se ha demostrado que inicialmente se disemina por todos los tejidos del organismo con la misma intensidad (Athanzio, y otros, 2008) así que la colonización renal responde a otros factores. Se han encontrado leptospiras en 3 formas (Morrison & Wright, 1976):

- Organismos discretos en los túbulos proximales
- Depósitos granulares en el citoplasma de macrófagos

- Grandes grupos extracelulares en el intersticio

En estudios histopatológicos realizados en cobayo inoculados con *L. interrogans* serogrupo Pomona, se observó glomerulopatía, depósito de proteínas (**Figura 18**), hemorragia e infiltración leucocitaria en glomerulos, así como necrosis multifocal del epitelio tubular con infiltración hialina intra y extracelular (**Figura 19**). En algunos pacientes, después de la infección aguda, se presenta una disfunción renal persistente, atrofia tubular y fibrosis intersticial observadas en biopsias (Herath, y otros, 2014).

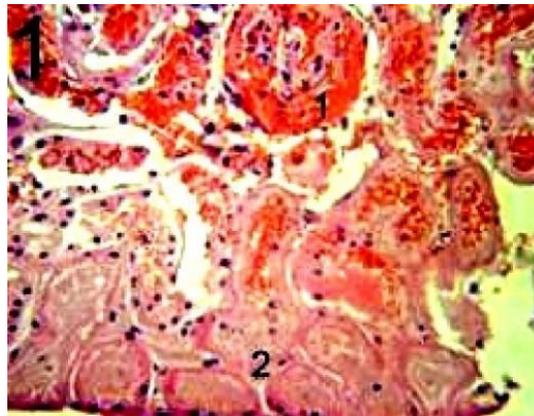


Figura 18. Se observan depósitos de proteínas en las cápsulas de Bowman, hematoxilina/eosina, 400x (Delgado, y otros, 2007)

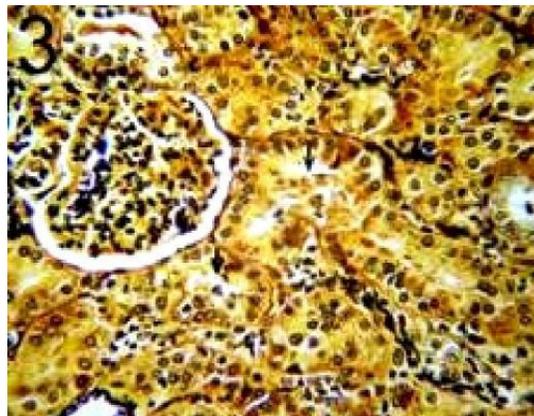


Figura 19. Leptospiras libres en el interior en el interior de los túbulos renales y en la zona apical de las células tubulares, impregnación argéntica, 400x (Delgado, y otros, 2007)

Se ha reportado un caso (Krishnan, y otros, 2003) en el que la paciente presentó el cuadro clínico correspondiente a una hipocalcemia severa (debilidad muscular, dificultad para tragar, parálisis diafragmática, íleo paralítico, hiporreflexia), por lo cual requirió ser intubada. No fue hasta 3 días después que presento algunos de los síntomas de

leptospirosis (ictericia, oliguria, fiebre, incremento en creatinina sérica, trombocitopenia y mialgia severa). En un estudio realizado en Taiwán (Yang, y otros, 2012) se encontró seropositividad en el 9.2 % de los pacientes hospitalizados con síndrome de disfunción orgánica múltiple de causa incierta. Este grupo presentó una disminución en la densidad específica de la orina y los riñones agrandados.

La leptospirosis es considerada un factor de riesgo para la nefropatía mesoamericana, epidemia emergente de enfermedad renal crónica en Centroamérica (Chávez, y otros, 2017).

6 Diagnóstico

Como se mencionó anteriormente el diagnóstico de la leptospirosis basándose únicamente en el cuadro clínico es sumamente complejo y es importante apoyarse en estudios clínicos para realizar el diagnóstico correcto y brindar un tratamiento eficaz.

6.1 Diagnóstico diferencial

No es un proceso sencillo ya que se debe contar con el conocimiento epidemiológico del área para descartar patologías infecciosas y no infecciosas (**Tabla 5**):

Tabla 5. Patologías por descartar ante la sospecha de leptospirosis (Karande, y otros, 2005), (Trevejo, y otros, 1998), (Velasco, y otros, 2009), (Secretaría de Salud, 2016), (Organización Panamericana de la Salud, 2017)

	Fase aguda o agudización de la fase crónica	Fase crónica
Infecciones virales	Fiebre amarilla, dengue hemorrágico, otras fiebres hemorrágicas virales, hepatitis (panel viral negativo), hantavirus, influenza, mononucleosis infecciosa, neumonía viral (Anexo 9), seroconversión primaria por VIH, COVID-19 (Vogel, 2020)	Faringitis de repetición
Infecciones bacterianas	Salmonelosis, fiebre tifoidea, rickettsiosis, brucelosis, borreliosis, legionelosis	Brucelosis, tuberculosis
Parasitosis	Malaria, toxoplasmosis	NA
Micosis	NA	Histoplasmosis
Patologías no infecciosas	Púrpura trombocitopénica, fiebre de origen desconocido, meningitis aséptica (frecuentemente anictérica), encefalitis, intoxicación por químicos o alimentos	Púrpura trombocitopénica, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, artritis reumatoide (los anticuerpos anti-DNA y anti nucleicos negativos), pielonefritis

También existe la fuerte sospecha de que un paciente presente al mismo tiempo leptospirosis y otra infección, aunque no existen suficientes estudios al respecto (Jittapalapong, y otros, 2009), (Vinod, y otros, 2019), (Parra, y otros, 2022).

6.2 Detección directa

El aislamiento es difícil dado que las condiciones para su crecimiento *in vitro* son muy exigentes (**Tabla 6**), por lo que un resultado negativo no es indicativo de ausencia de leptospira en la muestra (Delgado, y otros, 2007). El tiempo de crecimiento tan prolongado puede deberse a que las bacterias provenientes de muestras biológicas (sobre todo de fases crónicas) posean un metabolismo ligeramente diferente a las que se han estudiado *in vitro* (Velasco, y otros, 2009).

Tabla 6. Características del cultivo de *Leptospira spp.* (García, y otros, 2013)

Metabolismo	Aerobio estricto
Enzimas presentes	Oxidasa, catalasa, peroxidasa
Medios de cultivo	Artificiales, ricos en suero de conejo al 10 %, enriquecido con ácidos grasos de cadena larga. Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris es el más usado. Membrana corioalantoidea de huevo embrionado
Tiempo de crecimiento	Después de 6 días; no debe considerarse el cultivo negativo hasta transcurrido un mes (Carrada-Bravo, 2005), incluso se ha tomado 4 meses en desarrollarse el cultivo (Wagenaar, y otros, 2004)
Morfología colonial	No característica, redondas, 1-3 mm de diámetro
Identificación de cepa	Microaglutinación con anticuerpos específicos de serogrupo o serotipo y técnicas de biología molecular
Tiempo de duplicación	12 a 24 horas
Temperatura de crecimiento	28 a 30 °C
pH óptimo de crecimiento	7.2-7.4, en medio ácido pierde su motilidad en aproximadamente 15 minutos
Especies patógenas	La falta de crecimiento puede deberse a una difícil adaptación del metabolismo bacteriano al pasar del hospedero al medio artificial
Especies saprofitas	Crece en presencia de 225 µg/mL de azaguanina

Durante el periodo leptospirémico (las dos primeras semanas del inicio de la infección) se puede aislar al microorganismo desde sangre (**Figura 20**) y LCR, posteriormente desde la segunda semana se puede recuperar de la mayoría de los tejidos, orina (**Figura 21**) y humor acuoso del ojo. La sobrevivencia de las leptospiras en la orina humana excretada es limitada, así que se debe recolectar en un buffer salino de fosfatos estéril. Debido a la gran posibilidad de contaminación del cultivo por el tipo de muestra utilizada, se recomienda usar un medio selectivo con 5-fluorouracil u otro antimicrobiano. Los urocultivos se deben incubar también a 28-30 °C, y ser examinados semanalmente por al menos 13 semanas antes de reportarlo como negativo (Haake & Levett, 2015). Se puede demostrar la presencia de las leptospiras por impregnación argéntica.

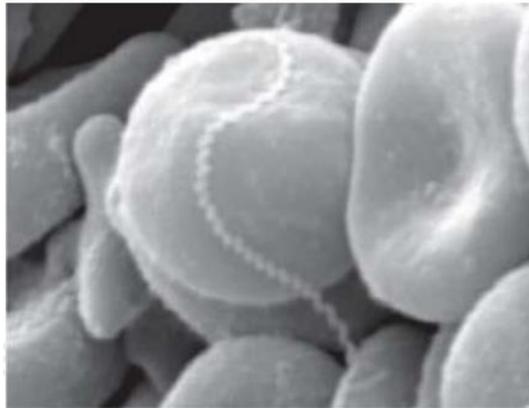


Figura 20. Leptospira sobre la superficie de un eritrocito obtenido a partir de sangre periférica de un paciente con leptospirosis crónica, observada con microscopía electrónica de barrido (Velasco, y otros, 2009)

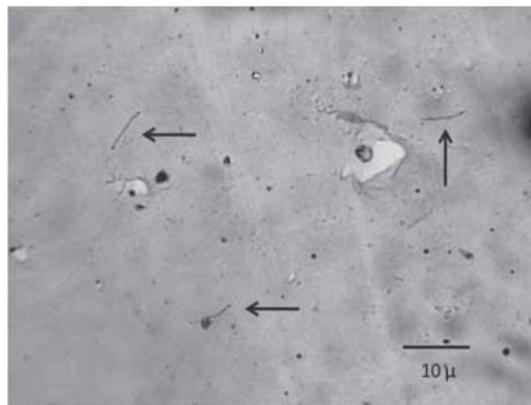


Figura 21. Leptospiras en orina. Warthin-Starry 400x (Velasco, y otros, 2009)

La técnica de inmunofluorescencia directa detecta a las bacterias en muestras de tejido (**Figura 22**). Se requiere un anticuerpo primario contra cada serogrupo a identificar. Por su parte la técnica de inmunohistoquímica permite ubicar las bacterias histológicamente en la muestra (**Figura 23**) y también se requiere un anticuerpo primario contra cada serogrupo a identificar.

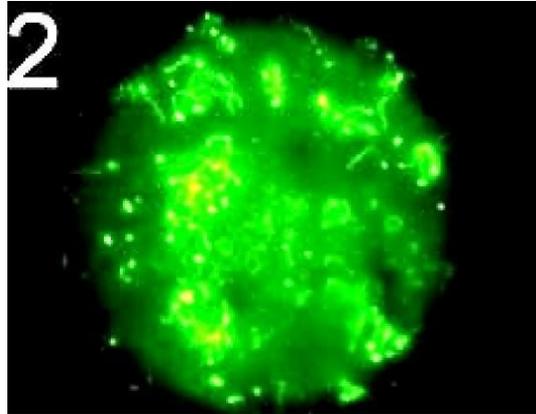


Figura 22. Leptospiras inmunomarcadas libres en el interior de los túbulos y en la zona apical de las células tubulares, inmunohistoquímica, 400x (Delgado, y otros, 2007)

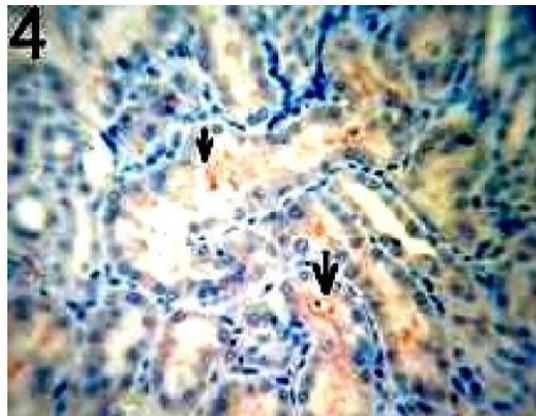


Figura 23. Se observan leptospiras en tejido renal, técnica de inmunofluorescencia, 400x (Delgado, y otros, 2007)

Se ha sugerido el uso de espectrometría de masas MALDI-TOF para mejorar el diagnóstico de *Leptospira*, incluso se ha generado la primera base de datos para 19 especies (Djelouadji, y otros, 2012). Una técnica similar (espectrometría de masas acoplada a electroforesis capilar) ha sido utilizada para determinar un patrón de 43 biomarcadores urinarios polipeptídicos, con una sensibilidad del 93 %, especificidad del 83 % y exactitud del 90 %, que permiten identificar a pacientes leptospirúricos

asintomáticos y con resultado negativo en MAT y microscopía de campo oscuro en orina (Nally, y otros, 2015). Incluso se ha encontrado que el biomarcador urinario 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa puede indicar la presencia de la infección antes de detectarse la leptospiuria (Segawa, y otros, 2014).

También se ha determinado, utilizando espectrometría de masas MALDI-TOF, un conjunto de biomarcadores séricos que aumenta el conocimiento que se tiene la patogenia de *Leptospira spp.* (**Tabla 7**). Además de que nos permiten vislumbrar la respuesta inmunológica del hospedero, así como identificar posibles biomarcadores de pronóstico o diagnóstico (Srivastava, y otros, 2012).

La detección de leptospiremia por PCR cuantitativa, con niveles tan altos como 10^6 /mL, es más efectiva en los primeros 8 días de fiebre, antes de que puedan detectarse los anticuerpos (Agampodi, y otros, 2012); los blancos a amplificar son segmentos de ARNr 16S, 23S, genes *secY* y *flaB*, así como secuencias de inserción (IS 1533) (García, y otros, 2013). Sin embargo, esta técnica no permite determinar el serotipo infectante. En la fase crónica los riñones constituyen el único reservorio de bacterias, ya que no se pueden diagnosticar por PCR desde sangre u otros órganos conocidos por ser el objetivo de las leptospiras en la fase aguda, como el cerebro, el hígado, pulmones y bazo (Ratet, y otros, 2014).

Por su parte la observación en campo oscuro a 400x modificada (utilizando un condensador de inmersión y lámparas de mayor wattaje) ha permitido observaciones más claras con respecto a la técnica común de observar a 200x con lámparas de menor potencia. Representa una gran dificultad diferenciarlas de fibras de actina, fibrina y otros artefactos por lo que se puede aprovechar la motilidad propia de la bacteria: al realizar una videograbación no queda lugar a dudas de que se trata de un leptospira (Velasco, y otros, 2009). Cuando la leptospirosis evoluciona hacia la cronicidad, los títulos de la MAT se reducen a límites no diagnósticos (1/20 a 1/80), notándose que, a medida que esto ocurre, el cuadro clínico se agrava. Caso contrario a la observación en campo oscuro,

las leptospiras se encuentran en mayor cantidad cuando el cuadro clínico es más grave (Velasco, y otros, 2009).

Tabla 7. Lista de proteínas expresadas significativamente diferente en pacientes positivos a leptospirosis. Traducido y modificado de Srivastava, y otros, 2012

Nombre de la proteína registrado en UniProt	Funciones asociadas
<i>Proteínas reguladas negativamente</i>	
Precursor de apolipoproteína A1	Unión a proteínas y lípidos, transporte/metabolismo de lípidos
Precursor de albúmina sérica	Unión a DNA, fármacos, superficie celular y chaperona, actividad antioxidante
Región C de la cadena IgM	Unión antígeno/anticuerpo
Precursor de C3 del complemento	Desarrollo cerebral, activación del complemento
Precursor de clusterina	Unión a proteínas, actividad catalítica
Precursor de apolipoproteína A4	Unión a proteínas, metales y lípidos, actividad antioxidante, transporte y metabolismo de lípidos
Precursor de fetuina A	Unión a proteínas, regulación e inhibición enzimática
Precursor del factor H del complemento	Activación del complemento
Regulador 7 de proteína G de señalización	Unión a proteínas
Región C de la cadena Igk	Unión antígeno/anticuerpo
<i>Proteínas reguladas positivamente</i>	
Precursor del inhibidor de α 1-proteasa	Unión a proteínas, inhibición de peptidasas/proteasas
Precursor de vitronectina	Unión a proteínas
Precursor de α 2-glicoproteína rica en leucina	Unión a proteínas
Precursor α -1B-glicoproteína	Función desconocida
Precursor de C9 del complemento	Activación del complemento, coagulación sanguínea, actividad catalítica
Precursor de α 1-antiquimotripsina	Unión a proteínas y DNA, inhibición de peptidasas/proteasas
Precursor de ceruloplasmina	Unión a metales y chaperonas, actividad antioxidante,
Precursor de la cadena pesada H4 del inter-alfa inhibidor de tripsina	Inhibición de peptidasas/proteasas
Precursor del factor B del complemento	Unión de proteínas
Precursor de apolipoproteína E	Unión de proteínas y lípidos

Región C de la cadena IgA1	Unión de proteínas y lípidos
----------------------------	------------------------------

La identificación mediante la secuenciación del genoma completo probablemente se estandarizará en un futuro próximo (Ahmed, y otros, 2012).

6.3 Detección indirecta

La técnica de aglutinación microscópica (MAT) con títulos $\geq 1/100$, que evalúa la presencia de anticuerpos séricos contra el agente, es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el estándar de oro (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2019). Sin embargo, tiene muchas limitaciones entre las que están (Miller, y otros, 1991):

- Es una técnica complicada de realizar, controlar e interpretar
- Los pacientes con títulos por debajo del punto de corte establecido son considerados negativos y no reciben tratamiento, es decir, baja sensibilidad para la fase crónica
- Alto grado de reacciones cruzadas entre serogrupos
- La dificultad para controlar la prueba consiste en que se requiere un panel de serotipos (cultivos) vivos aislados, representativos de la zona
- Detección tardía de anticuerpos
- La imposibilidad de revelar animales portadores renales asintomáticos con serología negativa
- La dificultad para interpretar los resultados. Una prueba positiva únicamente confirma la exposición a la bacteria, pero su eficacia es limitada para detectar a los reservorios; un resultado negativo puede resultar positivo en el cultivo y viceversa

Los anticuerpos séricos son detectables con técnicas de aglutinación al final de la primera semana de infección, y alcanzan sus niveles máximos en la tercera y cuarta semana. Y, aunque declinan gradualmente, siguen siendo titulables durante meses o años (Carrada, 2005). Se considera de importancia clínica la presencia de seroconversión; aunque puede haber reacciones cruzadas con sífilis, borreliosis, y legionelosis (Carrada, 2005). En raras ocasiones la seroconversión puede demorarse

por semanas, incluso después de la recuperación del paciente (Haake & Levett, 2015) o su fallecimiento (Cumberlad, y otros, 1999). Por su rapidez suele usarse la técnica de ELISA para la detección de IgM. Las tiras reactivas para detectar IgM contra leptospiras han presentado falsos positivos en pacientes con virus de Epstein-Barr, VIH y enfermedad periodontal (Bajani, y otros, 2003).

6.4 Otros hallazgos del laboratorio

6.4.1 Química sanguínea

- Elevación ligera a moderada de las transaminasas (García, y otros, 2013)
- Gamma glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina elevadas (Roca, 2006)
- Las isoenzimas pancreáticas de amilasa y lipasa también pueden elevarse (Kaya, y otros, 2005)
- Elevación de bilirrubina directa. Junto con el daño hepatocelular, la ruptura de las uniones intercelulares de los hepatocitos conduce a la liberación de bilirrubina al torrente sanguíneo, generando las formas ictericas de leptospirosis (Miyahara, y otros, 2014)
- Ocasionalmente puede elevarse la bilirrubina indirecta debido a la hemólisis inducida por la bacteria (Avdeeva, y otros, 2002).
- En los pacientes más graves aumento en la creatinina sérica e hiperazotemia progresiva (Daher, y otros, 2012)
- Hipokalemia, por aumento en la excreción urinaria (García, y otros, 2015)

6.4.2 Biometría hemática

- Es frecuente la leucocitosis mayor a 12 000 células/ μ L, pudiendo alcanzar los 40 000, con neutrofilia. Sin embargo, los neutrófilos pueden no estar activados (Raffray, y otros, 2016)

- En algunos pacientes se ha observado leucopenia acompañada de trombocitopenia y anemia (pancitopenia), lo que sugiere supresión de la médula ósea (Haake & Levett, 2015).
- La anemia que se ha reportado es normocrómica normocítica, se sugiere que las hemolisinas con actividad de fosfolipasa son la causa de este fenómeno (anemia hemolítica). Además, la prueba de Coombs directo resultó positiva, clasificando la anemia como autoinmune (Solmazgul, y otros, 2005)
- La trombocitopenia causada por leptospirosis se ha descrito como púrpura trombocitopénica trombótica, con algunas de sus características típicas: microangiopatía hemolítica, trombocitopenia y alucinaciones visuales (Sükran, y otros, 2013). Este tipo de púrpura puede derivar en un síndrome hemolítico urémico, que contribuiría al daño renal característico de la leptospirosis (Hanvanich, y otros, 1985)
- Formación de rosetas (eritrocitos rodeando una célula mononuclear o cúmulos de eritrocitos enlazados entre sí por leptospiras a manera de puente) cuando cursa con fosfatasa ácida y alcalina elevadas (Velasco, y otros, 2009)

6.4.3 Tiempos de coagulación

- Se puede incrementar el tiempo de protrombina (Wagenaar, y otros, 2010)

6.4.4 Examen general de orina

- Proteinuria, piuria, hematuria microscópica, presencia de cilindros hialinos y granulosos (Carrada, 2005)
- Hiperpotasiuria (Seguro, y otros, 1990)

6.4.5 Imagenología

- Al realizar una radiografía de tórax se observa infiltrado alveolar difuso (Luks, y otros, 2003)
- Puede observarse lodo biliar (Davies & Aoyagi, 2017)

- Páncreas con apariencia normal en el ultrasonido, pero en la tomografía se observó edema pancreático y tejido peripancreático heterogéneo, además de la acumulación de líquido intraabdominal (Davies & Aoyagi, 2017)

6.4.6 Análisis de LCR

- Predominancia linfocítica (conteo mayor a $500/\text{mm}^3$), proteinorraquia de 50 a 100 mg/mL, glucosa normal, consistente con meningitis aséptica (Panicker, y otros, 2001), (Haake & Levett, 2015)

6.4.7 Aspiración y biopsia de médula ósea

- Se ha observado una hipoplasia severa con predominio de adipocitos (**Figura 24**) (Stefos, y otros, 2005)

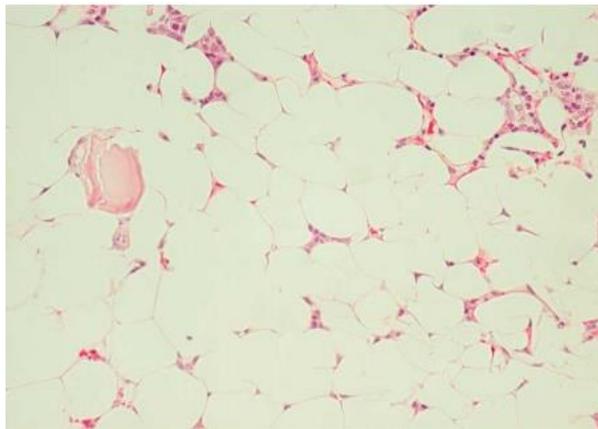


Figura 24. Médula ósea hipoplásica, hematoxilina-eosina 100x. Tomado de Stefos, y otros, 2005

6.4.8 Electrocardiograma

- Anormalidades en la repolarización (Abgueguen & Pichard, 2007)

7 Tratamiento

7.1 Antibiótico

El inicio temprano de la antibioticoterapia puede evitar que el paciente desarrolle fases más severas de la infección (Haake & Levett, 2015); por lo tanto, se recomienda iniciarlo justo después de tomar la muestra para el diagnóstico.

Es sensible a betalactámicos, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas, fluorquinolonas y aminoglucósidos; la concentración mínima bactericida es difícil de determinar por el tiempo de incubación que requiere para su crecimiento. El medicamento indicado en pacientes hospitalizados es:

En adultos:

- Penicilina G sódica 20 millones por día vía intravenosa por 7 a 10 días, penicilina benzatínica 1.2-24 millones de unidades vía intramuscular cada 24 horas durante 7 a 10 días
- 0.5-1 g de ampicilina cada 6 horas, vía intravenosa
- 1-2 g de ceftriaxona cada 12 horas, vía intravenosa o intramuscular o 1 g de cefotaxima cada 6 horas, vía intravenosa
- Trimetoprim con sulfametoxazol 8/400 mg, dos tabletas cada 12 horas para adultos

Y en niños:

- Penicilina benzatínica 25-50 mil unidades vía intramuscular cada 24 horas por 7-10 días
- Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por siete días
- Trimetoprim con sulfametoxazol 8/40 mg/kg/día cada 12 horas por 10 días
- En menores de 8 años es amoxicilina 30-50 mg/kg o eritromicina 25-50 mg/kg cada 6 horas por siete días

Es posible que se presente una reacción de Jarisch-Herxheimer después del tratamiento con penicilina; incluso en un estudio se encontró que los pacientes tratados con este medicamento son más propensos a necesitar diálisis (Lopes, 2003). Además, en modelo murino se observó que, administrándoles en la fase crónica, tanto penicilina como ciprofloxacina son incapaces de eliminar a las leptospiras de los túbulos renales. Por lo que, una vez que el tratamiento ha terminado, las bacterias vuelven a crecer y 15 días después el nivel de colonización es idéntico que antes del tratamiento. En contraste, azitromicina eliminó eficientemente la infección de la mayoría de los túbulos; y sólo en los pocos que persisten las bacterias se observó una recolonización un par de semanas después, es decir, no se obtuvo evidencia de colonización cruzada entre nefronas (Ratet, y otros, 2014).

Estos resultados coinciden con datos de otras fuentes, que mencionan que penicilina y otros antibióticos sólo son eficientes al administrarse durante la fase leptospirémica (Daher, y otros, 2012), antes de que las leptospiras se asienten en los riñones (Ratet, y otros, 2014), (Martins & Lilenbaum, 2017). El biofilm es conocido por conferir a las bacterias resistencia a los antibióticos (Sun, y otros, 2013) y se cree que la resistencia que presenta leptospira a los antibióticos, cuando se alojan en los túbulos renales proximales, está relacionada a la síntesis de esta estructura (Ratet, y otros, 2014).

Los antibióticos mencionados fueron originalmente desarrollados para combatir otras infecciones, hasta ahora no existe un fármaco diseñado específicamente para atacar a leptospira en humanos, además no se conoce el estado de resistencia de estas bacterias hacia los antibióticos comunes. Actualmente se está desarrollando una molécula específica contra *Leptospira spp.* de la familia de las “pyranoisoxazolones” que tiene la capacidad de inhibir la colonización renal y comparte algunas características de estructura con la doxiciclina (Ilangovan, y otros, 2017).

También se ha propuesto el uso del péptido antimicrobiano LL37, ya que reduce la carga bacteriana en la sangre (Lindow, y otros, 2016) además de que promueve la

formación de NET y reduce el proceso inflamatorio al interferir con la señalización inducida por el LPS de la bacteria (Hosoda, y otros, 2017).

7.2 Tratamientos de apoyo

Cuando se produce insuficiencia renal oligúrica, el inicio temprano de la hemodiálisis o diálisis peritoneal reduce la mortalidad de un 67 % a un 17 % (Andrade, y otros, 2007) y, por lo general, solo se necesita a corto plazo.

Los pacientes con insuficiencia respiratoria que requieren intubación suelen tener una distensibilidad pulmonar deficiente ("pulmones rígidos") y se ha descubierto que se benefician de la ventilación con volúmenes corrientes bajos (<6 mL/kg) para reducir las presiones de ventilación, proteger a los pacientes de lesiones alveolares y, por lo tanto, mejorar las tasas de supervivencia. Existe evidencia de que el uso de fármacos esteroideos, en el caso de leptospirosis severa, solo tiene un efecto positivo cuando los pulmones están comprometidos (Rodrigo, y otros, 2014).

Se ha utilizado factor de transferencia para aumentar el tiempo transcurrido entre una recaída y otra (Velasco, 1998).

8 Profilaxis

8.1 Vacunación

Actualmente la principal medida para prevenir la infección tanto en humanos como en animales es la vacunación de ganado y animales domésticos con bacterias completas inactivadas (Vernel & Werts, 2018). Estas inducen la producción de anticuerpos contra el lipopolisacárido de leptospira, por lo tanto, son específicas para ciertos serotipos, que pudieran no ser los locales, y la protección que brindan es de corta duración (Adler, 2015). Además de que no previenen el estado de portador del paciente (leptospiuria persistente) (García, y otros, 2013). Las de uso humano solamente están disponibles en China, Cuba y Francia; sin embargo, tienen las mismas limitaciones que las de uso veterinario (Xu & Ye, 2018).

En un estudio realizado en 2010, se sugirió que las cepas vivas atenuadas con alguna mutación en la vía de síntesis del LPS inducían protección cruzada en modelo de hámster (Murray, y otros, 2010), (Srikram, y otros, 2011). También se propone que el LPS enmascara proteínas antigénicas, las cuales podrían ser utilizadas para generar vacunas protectoras y con reactividad cruzada entre serotipos (Vernel & Werts, 2018). Sin embargo, en Brasil una vacuna polivalente ha sido ineficiente para proteger al ganado, mostrando una completa falta de respuesta humoral, a pesar de ser enfrentada a los serotipos contra los que fue desarrollada (Favero, y otros, 2018).

El gran número de serotipos (>200) representa una gran limitación para la producción de una vacuna múltiple, sin embargo, ya se han identificado 16 proteínas inmunogénicas que comparten los serotipos Canicola, Copenhageni y Pomona (Humphryes, y otros, 2014).

También se han generado vacunas a partir de proteínas quiméricas multiepítope de la membrana externa (ya que usualmente se conservan entre serotipos), sin embargo, los datos obtenidos no han sido concluyentes: mientras que en un estudio sólo confirió protección en las pruebas al 50 % de los animales y no logró evitar la leptospiuria

(Fernandes, y otros, 2017); en otro estudio, utilizando una combinación de 2 epítomos inmunodominantes para células B y T de cada una de las 3 proteínas de membrana externa principales: OmpL1, LipL32 y LipL21, se encontró una disminución en la lesión renal y no se presentó colonización en los riñones, atribuible a un aumento en la producción de IFN- γ (Lin, y otros, 2016).

La OmpL1 se postula como antígeno específico para el desarrollo de vacunas y diagnóstico serológico ya que se encuentra en todas las cepas patógenas de *Leptospira* y está ausente de las cepas saprófitas (Dong, y otros, 2008).

Aunque las vacunas de subunidades recombinantes son más seguras que las vacunas de bacterias atenuadas, hasta ahora sólo existe una proteína candidata viable para generar una vacuna así en humanos: LigB con hidróxido de aluminio como adyuvante. Dos dosis administradas intramuscularmente en modelo de hámster confirieron un 87.5-100 % de protección e inmunidad estéril (Conrad, y otros, 2017).

Existe también una propuesta utilizando como adyuvante flagelina de *Salmonella* (FliC) y un pool de proteínas recombinantes de membrana externa de leptospirosis. FliC es un agonista potente del receptor TLR5 (estimulante de NF-kappa beta y TNF-alfa), que permitió disminuir la colonización renal; se sugiere que las leptospiras patógenas pueden escapar naturalmente de esta defensa debido a la peculiar localización de su endoflagelo (Holzapfel, y otros, 2020).

Una inmunización mucosal (vacuna administrada por vía oral) puede proveer una respuesta inmunitaria más apropiada ya que *Leptospira spp.* utiliza esa ruta para infectar a su hospedero. Sin embargo, los experimentos hasta el momento realizados no han logrado prevenir la colonización renal (Lourdault, y otros, 2014)

8.2 Quimioprofilaxis

Se ha administrado doxiciclina pre y post exposición, 200 mg semanales mientras se esté en zona de riesgo o 12 semanas posteriores a la exposición. Sin embargo, esta

medida no previene la infección, únicamente disminuye la gravedad del cuadro clínico (Sehgal, y otros, 2000).

En un estudio de leptospirosis crónica y aguda en modelo murino se propuso que la administración de azitromicina preexposición evitó la letalidad en animales altamente susceptibles, así como la presentación del cuadro clínico. Tres meses después se analizó la orina de los animales de estudio (tratados con ciprofloxacina, penicilina o azitromicina) y únicamente el grupo tratado con azitromicina se encontró libre de leptospiruria. Se propone que el uso de azitromicina como profilaxis prevendría la presentación del cuadro clínico y la colonización renal de leptospirosis (Ratet, y otros, 2014).

Ahora bien, en una comparación en trabajadores de arrozales entre doxiciclina y azitromicina se encontró que ambos disminuyeron la incidencia de seropositividad (tanto IgG como IgM), con respecto a un placebo. Sin embargo, en la incidencia de la presentación de cuadro clínico no hubo una diferencia estadísticamente significativa; aunque se mostró un ligero beneficio general al utilizar azitromicina (Alikhani, y otros, 2018).

Además, se realizó un interesante estudio que consistió en la administración de *Lactobacillus plantarum* en modelo de ratón por varias semanas y posteriormente infectados con *L. fiocruzi* cepa L1-130. Los ratones tratados cursaron una infección aguda menos grave y sus lesiones renales fueron menores, aunque no se previno la colonización renal (Potula, y otros, 2017).

8.3 Control de transmisores

En materia de educación el profesional de salud debe informar, orientar y capacitar a la población sobre la importancia de la leptospirosis como enfermedad, sus mecanismos de transmisión, los factores de riesgo y las medidas de prevención indispensables para evitar su propagación. En el último punto se debe incluir notificaciones de casos, aislamiento de pacientes, investigación de los posibles contactos, ubicación de fuentes

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

de infección, desinfección de superficies contaminadas con orina y drenaje de aguas contaminadas; además de evitar la infestación por roedores, potabilizar el agua, evitar bañarse en aguas estancadas y utilizar ropa de trabajo impermeable (batas, guantes y protección ocular) en personas con riesgo ocupacional (Secretaría de Salud, 2016). Sin embargo, es prácticamente imposible de erradicar debido a la enorme cantidad de reservorios salvajes.

9 Casos clínicos

9.1 Paciente 1

En 2012 una paciente femenina de 42 años presenta un cuadro clínico de dolor articular generalizado, fatiga, episodios de depresión, diarreas frecuentes y gingivorragia de 3 años de evolución, además fiebre ocasional los últimos 2 meses. Como antecedente personal la paciente refiere estrecha convivencia con múltiples animales en su infancia (cerdos, gallinas, patos, perros, gatos, ratas).

MEDICINA TROPICAL, UME-UNAM, HGralMex
Dr. Balmis 148 col. Doctores, Méx. D. F. 06726. Tels. 5623-2678 y 77

MEXICO D. F. A 27 DE FEBRERO DE 2012.

Paciente: _____
Edad: 41 años
Estudio: Leptospirosis
Referencia: Dra. Hernández
Toma/recepción de muestra: 120223

RESULTADOS DE LA SEROLOGÍA PARA LA BÚSQUEDA DE ANTICUERPOS ANTI-*Leptospira*
POR LA TÉCNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

IgG 1:40
* IgM Serovar *Grippothyphosa* 1:20

BÚSQUEDA DE *Leptospira sp* MEDIANTE VIDEO-OBSERVACIÓN EN CAMPO OSCURO.

SANGRE: POSITIVO
ORINA: POSITIVO

OBSERVACIONES:
Ninguna

ATENTAMENTE
Men^C BEATRIZ RIVAS SÁNCHEZ

Titulo IgM \geq 1:80 significativo en leptospirosis aguda (Norma técnica mexicana)
Titulo IgG y/o IgM \geq 1:20 significativo en leptospirosis crónica, evolutiva o persistente, en caso de existir cuadro clínico compatible.
La detección de IgG anti *Leptospira interrogans*, se realiza mediante pull de 13 serovariedades y 9 aislados de *L. i. Serovar Pomona* obtenidos a partir de pacientes mexicanos con leptospirosis crónica.
La detección de IgM se realiza contra 13 serovariedades de referencia y un pull de 9 aislados de *L. i. Serovar Pomona* obtenidos de pacientes mexicanos con leptospirosis crónica.
Búsqueda de *Leptospira*: Positivo: Observación de formas típicas de leptospira. Sospechoso: Observación de formas cortas sugestivas de leptospira.

Figura 25. Reporte del hallazgo de leptospirosis por video-observación en campo oscuro e inmunofluorescencia indirecta por el servicio de Medicina Tropical en el Hospital General de México

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

A la exploración física se encontró eritema en nariz y mejillas, presencia de petequias generalizada. Solicita la búsqueda de leptospira por recomendación tras recibir un diagnóstico de fibromialgia, resultando positivo con títulos bajos (**Figura 25**). Decidió acudir con el diagnóstico al IMSS para solicitar tratamiento (**Figura 26**):

IMSS CAMA REFERENCIA-CONTRARREFERENCIA

REFERENCIA

ORDINARIO URGENTE

NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL Y AGREGADO MEDICO

APELLIDO PATERNO _____ MATERNO _____ NOMBRE _____

CURP _____

ENVIO A LA ESPECIALIDAD DE **INFECTOLOGIA**

UNIDAD A LA QUE SE ENVIA **CMN SXXI** DELEGACION _____

UNIDAD QUE ENVIA **Medicina Interna.** DELEGACION _____

DIAGNOSTICO(S) DE ENVIO: **LEPTOSPIROSIS**

FECHA DE LA SOLICITUD: **04** / **04** / **2012** DIA MES AÑO

FECHA DE CITA DE PRIMERA VEZ: _____ DIA MES AÑO

RESUMEN CLINICO 100/65

ANOTAR UN RESUMEN DE LOS PRINCIPALES DATOS DEL INTERROGATORIO Y EXPLORACION FISICA, ESTUDIOS AUXILIARES DE DIAGNOSTICO, TERAPEUTICA PREVIA Y RESULTADOS OBTENIDOS

Femenino de 42 años con antecedentes de hipotiroidismo en control con levotiroxina 125 mcg diario en ayuno, ha cursado con cuadro malsistemizado caracterizado por dolor articular y muscular, ataque al estado general, astenia, adinamia sin origino dx como fibromialgia sin mejoría, posteriormente se investigo leptospirosis encontrando y clasificando en fase crónica evolutiva.

Solicito valoración y manejo por INFECTOLOGIA IMSS

MOTIVO DEL ENVIO

1. FALTA DE RESPUESTA FAVORABLE AL TRATAMIENTO

2. PRESENCIA DE COMPLICACIONES

3. REQUIERE ESTUDIOS AUXILIARES DE DIAGNOSTICO ESPECIALES

4. RIESGO DE SECUELAS

5. COMPLEMENTACION DIAGNOSTICA

6. TRATAMIENTO ESPECIALIZADO

7. PROTECCION ANTICANCEBRAL METODO ANTICANCEBRAL

8. OTROS _____

INCAPACIDAD: No. DE FOLIO _____ POR _____ DIAS

FECHA DE INICIO: _____ DIA MES AÑO

INICIAL SUBSECUENTE No. DIAS ACUMULADOS

RAMO DE SEGURO: ENFERMEDAD GENERAL RIESGO DE TRABAJO MATERNIDAD

MEDICO RESPONSABLE (NOMBRE, MATRICULA Y FIRMA): **Dr Cisneros R 8703256**

MEDICO DIRECTIVO QUE AUTORIZA (NOMBRE, MATRICULA, CARGO Y FIRMA): **SUBDIRECCION MEDICA TV**
Dr. Carlos Velazquez Sarmiento
Mat. 7430876
Ced. Prof. 196839 (F.V.)

Figura 26. Solicitud de la paciente al IMSS para ser atendida por leptospirosis. Se deriva a la paciente a Centro Médico Nacional Siglo XXI

Sin embargo, en dicho hospital no se realiza este tipo de diagnóstico, por lo que es derivada al Centro Médico Nacional La Raza (**Figura 27**).

9/Abril/2012 Infectología HE CMN SXXI
 No contamos en esta Unidad
 ningún método diagnóstico para
 leptospirosis por lo que se deriva
 a la paciente al hospital
 de Infectología de La Raza.

Dra. Leticia Pérez Saleme
 MAT. 11759321
 HE CMN S. XXI

Figura 27. El Centro Médico Nacional Siglo XXI indica no contar con algún método de diagnóstico para leptospirosis

Una vez en el Centro Médico Nacional La Raza el departamento de Infectología descartó la necesidad de realizar el diagnóstico de leptospirosis, simplificando el diagnóstico de la paciente a “fibromialgia reumática” (**Figura 28**).

NOTAS MEDICAS		CAMA No.	HOJA No.
FECHA Y HORA	NOTAS		
	Contacto via internet a paciente con leptospirosis quien le comento que acudiría con al Dra. Rivas Sanchez o el Dr. Velasco del hospital general de México en donde se realizo prueba para dicha bacteria.		
	Actualmente se refiere con significativa mejoría, únicamente con disuria ha mejorado significativamente la fibromialgia.		
	EF: Consciente, alteración de calculo, orientado en espacio, nervios del cráneo sin alteraciones, mucosa oral moderadamente hidratada, cuello sin presencia de adenomegalias, murmullo vesicular sin alteraciones, ruido respiratorio presente, ruidos cardiacos rítmicos de bajo tono e intensidad, abdomen plano depresible no doloroso, normoperistalsis. Laboratorios trae serología para anticuerpos anti-leptospira IgG 1:40, Igm 1:20, campo oscuro reportado positivo en sangre y orina realizado en UME-UNAM HGral México.		
	Cuadro clínico sugestivo de manifestaciones relacionadas a fibromialgia reumática, no requiere de continuar tratamiento antibiótico, es conveniente continuar estudio y tratamiento de fibromialgia reumática por reumatología y medicina interna de HGZ.		
	Dr. Alberto Chaparro Sánchez 99161744 Dr. Med. Esquival. R3MI		

Figura 28. Negativa del departamento de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza a confirmar el diagnóstico de leptospirosis

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

Dos años después, posterior a una excursión al Lago de Guadalupe, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, la paciente presenta un cuadro clínico de mialgia, artralgia, insomnio, cefalea, taquicardia, episodios de diarrea/estreñimiento y prurito generalizado; además, deterioro cognitivo leve transitorio, irritabilidad y ansiedad. Al obtener el diagnóstico de leptospirosis por campo oscuro, de nuevo con títulos bajos (**Figura 29**), decide acudir al IMSS para validar el diagnóstico.

MEDICINA TROPICAL e INMUNOTERAPIA
Dr. Oscar Velasco Castrejón
A. Obregón No. 12-303 Col. Roma, México D.F. 06700 Tel. 8596-4500, 5264-2551
FAX: 8596-4500 E-mail: oscarvell@yahoo.com.mx

MÉXICO D.F. A 8 DE MAYO DE 2014.

Paciente:
Edad: 45
Registro No.: 14/408
Estudio: LEPTOSPIRA
Referencia:
Toma y/o recepción de muestra: 210414

BUSQUEDA DE ANTICUERPOS CONTRA *Leptospira interrogans* POR LA TÉCNICA DE INMUNOFUORESCENCIA INDIRECTA: IgM

<i>L. Icterohaemorrhagiae</i>	1:20
<i>L. Canicola</i>	1:40
<i>L. Pomona</i>	NEG
<i>L. Hardjo</i>	1:40
<i>L. Pyrogenes</i>	NEG
<i>L. Ballum</i>	NEG
<i>L. Grippotiphosa</i>	1:20
<i>L. Wolffi</i>	NEG
<i>L. Shermani</i>	1:20
<i>L. Pomona Mexicanas</i>	NEG
<i>L. Autumnales</i>	NEG
<i>L. Muenchen</i>	NEG
<i>L. Bratislava</i>	NEG
<i>L. Tarasovi</i>	NEG

BUSQUEDA DE *Leptospira sp* EN SANGRE POR VIDEOGRABACIÓN EN CAMPO OSCURO:
POSITIVO
++Abundantes leptospirosis en sangre

BUSQUEDA DE *Leptospira sp* EN ORINA POR MICROSCOPIA EN CAMPO OSCURO:
POSITIVO
ATENTAMENTE

Dr. Oscar Velasco Castrejón

Título IgM \geq 1:80 significativo en leptospirosis aguda (norma técnica mexicana)
Título IgM \geq 1:20 significativo en leptospirosis evolutiva o persistente, en caso de existir cuadro clínico compatible.
Título IgG \geq 1:20 significativo en leptospirosis crónica
Búsqueda de *Leptospira sp* Positivo = observación de formas típicas de leptospira.
Sospechoso = observación de formas cortas sugestivas de leptospira.
La detección de IgG. Se realiza con un pool de 13 serovariedades diferentes de *Leptospira interrogans* más un pool de 9 aislados de *L. Pomona* obtenidos a partir de pacientes con leptospirosis México.
La detección de IgM se realiza contra 13 serovariedades diferentes de *Leptospira interrogans* y un pool de 9 aislados de *L. Pomona* obtenidos a partir de pacientes con leptospirosis crónica de México

Figura 29. Reporte del hallazgo de leptospirosis por video-observación en campo oscuro e inmunofluorescencia indirecta por el servicio de Medicina Tropical en el Hospital General de México

Sin embargo, dicha institución menciona que el estudio del InDRE fue negativo, aunque nunca se entregó evidencia (**Figura 30**).

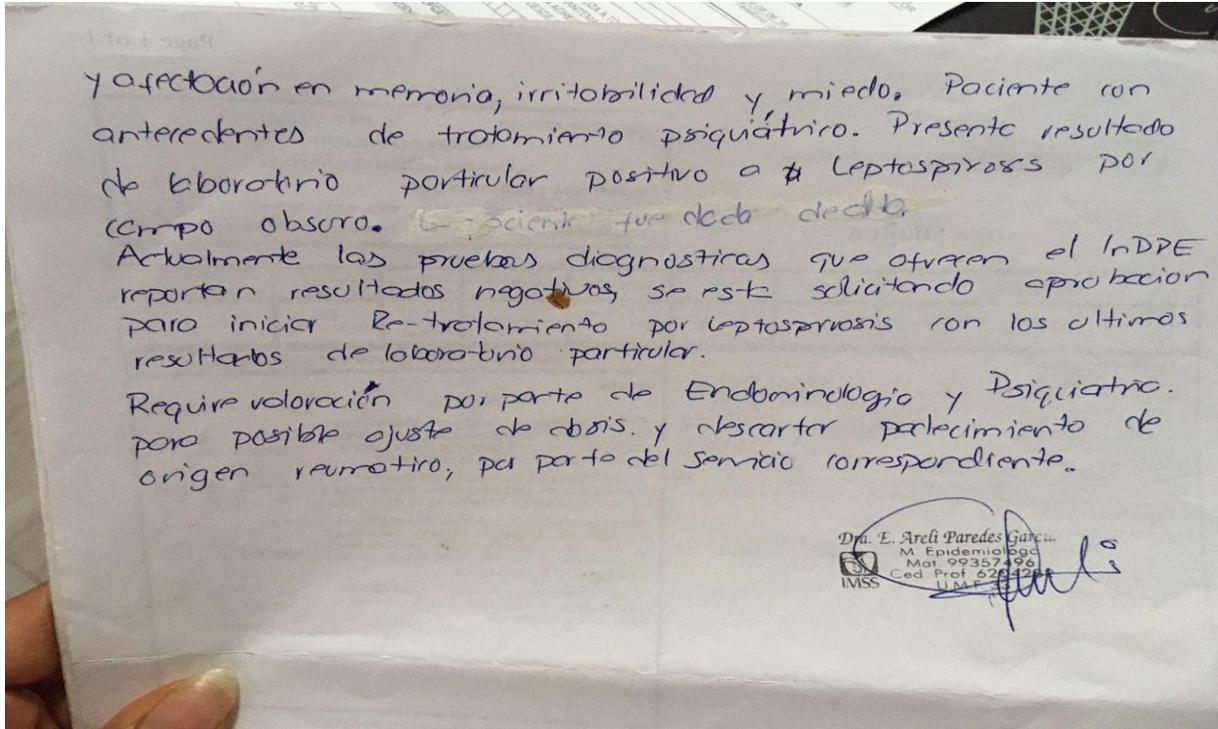


Figura 30. Nota en la que se menciona la supuesta prueba negativa para leptospirosis del InDRE

Aun así, por el hallazgo cardiaco, la paciente fue derivada al servicio de cardiología en donde se encontró insuficiencia tricúspidea leve y el especialista validó el estado de portadora de leptospirosis de la paciente (**Figura 31**).

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

DEBE SER LLENADO POR EL ESPECIALISTA QUE DA EL ALTA (TEMPORAL O DEFINITIVA)

CONTRAREFERENCIA: UNIDAD A LA QUE SE ENVIA 33 DELEGACION _____

FECHA DE LA PRIMERA CONSULTA _____ FECHA DE ALTA DEL SERVICIO 15/10/14

DIAGNOSTICO(S) INICIAL(ES) _____ DIAGNOSTICO(S) FINAL(ES) Insuficiencia tricuspídea leve sin repercusión hemodinámica. Hipotiroidismo controlado/ leptospirosis controlada

TOTAL DE CONSULTAS OTORGADAS _____ CODIGO CIE _____

RESUMEN CLINICO Cardiología.

Fem 45 a. FRCV abajismo susp. niega otros. HCVB portadora de sople cardíaco no estudiado. sin repercusión hemodinámica. otras enf. Hipotiroidismo control levotiroxina 11/4x1. Además de portadora de leptospirosis. con cuadros de recaídas. Actualmente en tratamiento con eftriaxona y P-Benzatínica.

A nivel CV se encuentra en CP 1 NYHA, niega angina no síncope ni lipotimia. edemas, palpitaciones ocasionales, sin repercusión hemodinámica. TA 100/70 FC 72 X' FR 20 X' afebril, cuellosin PY, cs ps ventilados sin Sx PP rs c. RS 55 G 1/4 en FT no S3 ni S4 no frot. abdomen sin HMG extremidades sin edemas pulsos normales ECG RS FC 72 X' AQRS +600 PR 150 ms QRS 90 ms QTm 360 ms con pobre progresión 1er vector, sin isquemia, resto nl. Rx tórax sin CMG, resto nl. Lab Gl 90 Cr 0.9 CP 134 TG 85

PRONOSTICO: _____

LA INFORMACION SIGUIENTE ES FUNDAMENTAL PARA EL SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS AL PACIENTE EN LA UNIDAD MEDICA DE ORIGEN

INDICACIONES DE USO DE MEDICAMENTOS:

MEDICAMENTOS

NOMBRE GENERICO	DOSIS	TIEMPO DE ADMINISTRACION	REQUERIMIENTO MENSUAL
<u>Sin tratamiento.</u>			

OTRAS MEDIDAS TERAPEUTICAS DE CONTROL Dieta ejercicio a tope, abundante líquidos, vida saludable.

H.G.R No. 72

INCAPACIDAD:

NO AMERITA INCAPACIDAD

DEBE CONTINUAR CON INCAPACIDAD SI NO

REQUIERE DE NUEVA VALORACION SI NO

ULTIMA INCAPACIDAD OTORGADA _____

CLINICA: 33

R.P.: Sinto

TIEMPO PROBABLE T.M.: 07

CUANDO EM: 15/10/14

NUMERO DE DIAS QUE AMERITA: 15/10/14

FECHA: _____

MATERNIDAD: _____

NOMBRE Y FIRMA _____

POSTNATAL

ENFERMEDAD GENERAL RIESGO DE TRABAJO ENLACE

MEDICO RESPONSABLE (NOMBRE, MATRICULA Y FIRMA) _____

MEDICO DIRECTIVO QUE AUTORIZA (NOMBRE, MATRICULA, CARGO Y FIRMA) Dr. José...

Figura 31. Nota médica del servicio de cardiología en donde se reconoce que la paciente es portadora de leptospirosis

9.2.1 Contacto 1

Femenina 18 años, presenta dolores óseos asociados a bajas temperaturas desde la infancia, un cuadro de hepatitis negativa a panel viral simultánea con pielonefritis a los 4 años y cistitis de repetición, así como gonartrosis de rodilla bilateral, ambas de 2 años de evolución. Se realiza el diagnóstico de leptospirosis por el InDRE por ser contacto de la paciente, resultando positivo en títulos bajos (**Figura 32**):

Dr. GALAN
SEV. 18

SECRETARÍA DE SALUD
SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS
"DR. MANUEL MARTÍNEZ BAEZ"
CARRIO 470, COL. SANTO TOMÁS DEL MIGUEL HIDALGO, CP. 11340
TELÉFONO: 5342-7550
FAX: 5341-1188, 5342-1230
PÁGINA ELECTRÓNICA: www.cenavece.salud.gob.mx/indre/
CORREO ELECTRÓNICO: indre@salud.gob.mx

29

SALUD
EPIDEMIOLOGIA
INDRE

DR. FCO. JAVIER SERNA ALVARADO
SS-JSIZT SS. JURISDICCIÓN SANITARIA "IZTAPALAPA"
CALLE ALFONSO TORO S/N
ESCUADRON 201
C.P. 9000
IZTAPALAPA, DF
FAX : 20-85-31-50, T20653118 Y 19

impresión: 30/05/2012 - 19:33:23 hr

Comunico a usted el resultado de la (s) muestra (s) que nos envió con fecha 24/05/2012 para DIAGNOSTICO de LEPTOSPIROSIS

Número	Nombre	Estado	RESULTADOS	
			MICROAGLUTINACIÓN	PCR
975		DF	Positivo Leptospira Australis 1:80	
			Positivo Leptospira Pomona 1:80	

Tipo de muestra: SUERO 2A MUESTRA

Observaciones: RESULTADO POSITIVO CONFIRMADO MEDIANTE MUESTRAS PAREADAS

INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS, S. S. A.
RECEPCIÓN DE MUESTRAS

M EN C CARINA B. BRITO LORAN
JEFE DEL LABORATORIO DE LEPTOSPIROSIS

REFERENCIA: Faine, S., Adler, B., Bolin, C., Perolat, P., 1999
Leptospira and Leptospirosis. 2nd Ed. Med. Sci, Melbourne, Vic. Australia

El informe de la prueba no podrá ser reproducido en forma total o parcial sin la autorización previa del Laboratorio de pruebas

El informe de la prueba se refiere exclusivamente a la muestra probada

Figura 32. Evidencia de estudio positivo a leptospirosis a títulos bajos, presentado por una persona contacto de la paciente 1

9.2.2 Contacto 2

Masculino, 46 años, su único síntoma es cialgia intermitente de 19 años de evolución, coincidente con el tiempo de convivencia con la paciente 1. Se realiza el diagnóstico de leptospirosis por el InDRE por ser contacto, resultando positivo en títulos bajos (**Figura 33**):

Dr. GALARI
SENI 18

SECRETARÍA DE SALUD
SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS
DR. MANUEL MARTÍNEZ BÁEZ
CARPIO 470, COL. SANTO TOMÁS, DEL MIGUEL HIDALGO, CP. 11340
TELEFONO: 5342-7550 FAX: 5341-1168, 5342-1230
PÁGINA ELECTRÓNICA: www.cdnavece.salud.gob.mx/indre/
CORREO ELECTRÓNICO: indre@salud.gob.mx

SALUD
EPIDEMIOLOGIA
INDRE

Dr. Galari

DR. FCO JAVIER SERNA ALVARADO
SS-JSIZT SS JURISDICCION SANITARIA "IZTAPALAPA"
CALLE ALFONSO TORO S/N
ESCUADRON 201
C.P. 9060
IZTAPALAPA, DF
FAX: 20-65-31-50, T20653118 Y 19

Impresión: 30/05/2012 - 19:33:36 hr

Comunico a usted el resultado de la (s) muestra (s) que nos envió con fecha 24/05/2012 para DIAGNOSTICO de LEPTOSPIROSIS

Número	Nombre	Estado	RESULTADOS	
			MICROAGLUTINACIÓN	PCR
976		DF	Positivo	Leptospira Tarassovi 1:80

Tipo de muestra: SUERO 2A. MUESTRA

Observaciones: RESULTADO POSITIVO CONFIRMADO MEDIANTE MUESTRAS PAREADAS

RECEPCION DE MUESTRAS

M EN C CARINA B. BRITO LORAN
JEFE DEL LABORATORIO DE LEPTOSPIROSIS

REFERENCIA: Fairh, S. edict, B. Bullin, C. Parotat, P., 1999
Leptospira and Leptospirosis. 2nd Ed. Med. Sci.
Melbourne, Vic. Australia

El informe de la prueba no podrá ser reproducido en forma total o parcial sin la autorización previa del Laboratorio de pruebas.

El informe de la prueba se refiere exclusivamente a:

Figura 33. Evidencia de estudio positivo a leptospirosis a títulos bajos, presentado por una persona contacto de la paciente 1

9.2 Paciente 2

En 2018 un paciente masculino de 33 años presenta petequias (**Figura 34**) y uretritis de 15 años de evolución, posteriores a comportamiento sexual de alto riesgo; un año después presentó neuralgia del nervio occipital y diplopía de 11 años de evolución. Se agregó linfadenopatía y eritema generalizado de 7 años de evolución, se realizaron estudios negativos para sífilis, VIH y urocultivos. El paciente es enviado a psicología por somatización.



Figura 34. Manchas rojas, pequeñas como la punta de un alfiler, planas y redondas por debajo de la piel de la fosa del codo

Un año después el cuadro clínico se agrava con artralgias, fasciculaciones musculares, y hormigueo en extremidades, dolor retroocular, febrícula, dolor de ganglios que dificultaban la marcha, faringitis, tinnitus y aftas. Posteriormente se desarrollan palpitaciones cardiacas, disnea, vértigo, diplopía. Por asociación con las conductas sexuales de riesgo decide automedicarse con antibióticos notando mejoría en la uretritis y el resto de la sintomatología se tornó intermitente.

Investigando la sintomatología, el paciente llegó a la sospecha de la enfermedad de Lyme; sin embargo, debido a que la transmisión se propone que fue de persona a persona, primero se realiza la búsqueda de leptospirosis por videograbación en campo oscuro, resultando positivo a títulos bajos (**Figura 35**):

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

MenC Beatriz Rivas Sánchez

Fecha: 9 de julio de 2018

Paciente: _____
 Edad: 33 años
 Estudio: Leptospira
 Referencia: _____
 Toma/recepción de muestra: 2018 0703

RESULTADOS DE LA SEROLOGÍA PARA LA BÚSQUEDA DE ANTICUERPOS ANTI-
Leptospira interrogans POR LA TÉCNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

IgG 1:40

IgM Serovar:

Icterohaemorrhagiae	Negativo	Canicola	Negativo	Pomona	Negativo
Pomona (Mexicanas)	Negativo	Pyrogenes	Negativo	Hardjo	1:20
Grippotyphosa	Negativo	Shermani	Negativo	Ballum	Negativo
Autumnalis	Negativo	Tarassovi	Negativo	Wolffi	Negativo
Bratislava	Negativo	Muechen	Negativo	Lai lai	Negativo

BUSQUEDA DE *Leptospira sp* MEDIANTE VIDEO-OBSERVACIÓN EN MICROSCOPIA EN CAMPO OSCURO:

EN SANGRE: POSITIVA
EN ORINA: POSITIVA

OBSERVACIONES:
 Ninguna.

ATENTAMENTE

MenC BEATRIZ RIVAS SÁNCHEZ

Título IgM \geq 1:80 significativo en leptospirosis aguda (Norma técnica mexicana)
 Título IgG y/o IgM \geq 1:20 significativo en leptospirosis crónica o persistente, en caso de existir cuadro clínico compatible.
 Título IgG \geq 1:20 con IgM negativo y ausencia de leptosiras en sangre y orina sugiere curación.
 En pacientes graves los títulos de IgM pueden ser negativos por captación antigénica y/o tolerancia inmunológica.
 La detección de IgG anti *Leptospira interrogans*, se realiza mediante pull de 14 serovariedades y 9 aislados de *L. i.* Serovar Pomona obtenidos a partir de pacientes mexicanos con leptospirosis crónica.
 La detección de IgM se realiza contra 13 serovariedades de referencia de *L. interrogans* y un pull de 9 aislados mexicanos de *L. i.* Pomona.

Figura 35. Resultados de la serología por inmunofluorescencia indirecta y videograbación de *Leptospira* en sangre y orina

9.3 Paciente 3

En 2020 una paciente femenina de 27 años se presenta al servicio de diagnóstico con un cuadro clínico de dolor generalizado que aumenta en las noches, cefalea, agotamiento, problemas en la memoria y mareos de 8 años de evolución; antecedentes de malestar abdominal no específico de 5 años de evolución que incluyó la extirpación quirúrgica del apéndice, vesícula biliar y un quiste ovárico; así como radioterapia por supuesto cáncer de estómago (**Figura 36**) y ovario (**Figura 37**), sin embargo, nunca se encontró evidencia de células oncológicas. En julio de 2020 un servicio hospitalario particular le diagnosticó pancreatitis aguda (**Figura 38**) y probable autólisis pancreática.

También presentaba un cuadro clínico correspondiente con cistitis de 9 meses de evolución (**Figura 39**) y refiere convivencia continúa con múltiples perros en su hogar. En la exploración física se encontró pérdida de cabello, eritema en nariz y mejillas, falta de fuerza en las manos, región hepática inflamada y dolorosa al tacto (**Figura 40**), ligero edema en abdomen y extremidades inferiores incluyendo piel fría y palidez. Signos vitales normales.

LABORATORIO JVC
DR. VARGAS DE LA CRUZ

REPORTE DE ESTUDIO
TIPO: ANATOMO-PATOLÓGICO

No: Q15277-IH
Recibido: 26/01/2015
Elaborado: 28/01/2015

Paciente: [Redacted]
Sexo: Femenino
Edad: 21 años **Fecha de Nacimiento:** 05/09/1993
Médico: Dr. Cesar Villa Jirash
Especimen recibido: Biopsia de la unión esófago-gástrica

LABORATORIO DE ANATOMÍA Y CITOPATOLOGÍA
S.A. DE C.V.

TUXPAN No. 27
1ER PISO
C.P. 06760
MÉXICO, D.F.

TEL./FAX 5564-2959
5265-2828

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:

Se recibe muestra fijada en formol etiquetada como "Biopsia de la unión esófago-gástrica", consta de dos fragmentos de tejido que miden en promedio 0.4 x 0.3 x 0.2 cm, de superficie mucosa blanca y blanda.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

En los cortes obtenidos por inclusión en parafina a 4 micras de espesor y teñidos con hematoxilina-eosina se observa mucosa del cardias con leve infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la lámina propia, las glándulas mucosas tienen cambios inflamatorios inespecíficos. No se observa compatibles con *Helicobacter pylori*. No se observa esófago.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA:

Carditis crónica inespecífica.

Atentamente
Dr. José Ernesto Carrera González
(Ced. Prof. 1429060)

Control de calidad: Dra. Ana Silvia Ordóñez Barrera
Control interno: AO/EC/AA

LAB-DIG-FRM-02 Rev. 01

Figura 36. Resultados de biopsia esófago-gástrica, no se encuentra evidencia de células cancerosas

LABORATORIO JVC
DR. VARGAS DE LA CRUZ

RESULTADO DE ESTUDIO
TIPO: ANATOMO-PATOLÓGICO

No.: Q15942-IH
Recibido: 13/03/2015
Elaborado: 17/03/2015

Paciente:
Sexo: Femenino
Edad: 21 años **Fecha de Nacimiento:** 05/09/1993
Médico: Dr. César Villa Jirash
Espécimen recibido: Trompa de Falopio derecha más granuloma de la iliaca

LABORATORIO
DE ANATOMÍA Y
CITOPATOLOGÍA
S.A. DE C.V.

TUXPAN No. 27
1ER PISO
C.P. 06760
MÉXICO, D.F.

TEL./FAX 5564-2959
5265-2828

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:

Se recibe una muestra en formol, consta de salpínges y un fragmento irregular de tejido. La salpínges mide 5.6 x 0.6 cm, la serosa es gris, lisa, opaca y blanda. Al corte la pared mide 0.3 cm, la mucosa es blanca, rugosa y lumen puntiforme. El fragmento irregular de tejido mide 0.6 x 0.4 cm, es blanco-verdoso, rugoso y de aspecto fibroso. Al corte conserva las mismas características. Se incluyen cortes en una cápsula.



DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

En los cortes obtenidos por inclusión en parafina a 4 micras de espesor y teñidos con hematoxilina-eosina se observa un segmento de trompa uterina con congestión vascular y hay un fragmento de tejido fibroconectivo con vasos sanguíneos congestivos e infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA:

Segmento de trompa uterina derecha con congestión vascular y tejido fibroconectivo de región iliaca con congestión vascular e inflamación crónica inespecífica.

Atentamente

Dr. José Ernesto Carrera González
(Ced. Prof. 1429060)

Dra. Ana Silvia Ordóñez Barrera
(Céd. Prof. 3838333)

Control de calidad: Dra. Ana Silvia Ordóñez Barrera
Control interno: AO/EC/aa

LAB-DIG-FRM-02 R4

Figura 37. Resultados de biopsia tuba uterina, no se encuentra evidencia de células cancerosas

Diagnóstico(s) final(es)
Pancreatitis aguda leve remitida
Infección de vías urinarias en remisión

Problemas clínicos pendientes y condición del paciente a su egreso
Continuar vigilancia por consulta externa

Recomendaciones para vigilancia ambulatoria e instrucciones de seguimiento
Mantener control dietético

Atención a factores de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, otros)
Sin factores de riesgo

Educación al paciente

En caso de defunción causa(s) de la muerte

Se llevo a cabo estudio de necropsia: Si No

Conciliación de medicamentos al egreso del paciente (medicación que tomará el paciente en su domicilio)

Nombre, Firma y Cédula Profesional del Médico que elaboró el Resumen

Nombre, Firma y Cédula Profesional del Médico Tratante

Figura 38. Nota de egreso hospitalario, se menciona la pancreatitis aguda e infección de vías urinarias

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

Página 2/2
PxLab

Hosp. 4° Piso
Paciente :
Fecha Nacimiento :05/09/1993
Edad : 26 Años Sexo : Femenino
Dr(a) : A quien corresponda
Fecha : 20 jul 2020 Hora : 23:40:37

0202-0051
Impresión: martes, 21 jul 2020, 00:53

San Ángel Inn
PATRIOTISMO

	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA	
I.N.R.	1.22	0.85	1.15
Tiempo de tromboplastina parcial activada Método: Fotoóptico automatizado			
Tiempo de tromboplastina parcial activado	32.8 s	25	36
Examen General de Orina Método: Observación Macroscópica, Fotometría de Reflexión			
Examen Macroscópico			
Color	Ambar	Amarillo	
Aspecto	Turbio	Transparente	
Análisis Físico-Químico			
Densidad Específica	1.030	1.005	1.030
pH	5.0	5.00	6.50
Glucosa	Negativo	mg/dL	Negativo
Proteínas	30	mg/dL	Negativo
Sangre	300	Eri/uL	Negativo
Cuerpos Cetónicos	5	mg/dL	Negativo
Bilirrubina	Negativo		Negativo
Urobilinógeno	Normal	mg/dL	Normal
Nitritos	Negativo		Negativo
Esterasa Leucocitaria	70	Leu/uL	Negativo
Análisis Microscópico de Sedimento			
Celularidad de Origen			
Células Epiteliales	4-8	/Campo	0.0 3.0
Leucocitos	10-20	/Campo	0.0 4.0
Bacterias	Abundantes		No se observan
Filamentos de Mucina	Moderado		No se observan
Eritrocitos	20-25	/Campo	0.0 3.0

Validó : *[Firma]* IRVING JECSAN OLIVARES MARTINEZ

ATENTAMENTE
Q.F.B. Aldo Victor Hugo Martínez Barrera
Ced. Prof. 8133971

Centro Hospitalario Patriotismo, S.A. de C.V.
Av. Patriotismo No. 67, Col. San Juan, Deleg. Benito Juárez
C.P. 03730, Ciudad de México, Tel. (55) 4770 4870
www.hospitalsanangelinn.mx

Figura 39. Resultados de examen general de orina, se reporta la infección de vías urinarias

 **Hospital**
San Ángel Inn
PATRIOTISMO

Nombre del Paciente: _____
Fecha de Nacimiento: 05/09/1993
No. de expediente: _____
Edad: 26
Estudio: TAC HELICOIDAL ABDOMINOPELVICA
Sexo: F
Fecha el estudio: 21/07/2020 3:58 AM

TOMOGRAFÍA DE ABDOMEN

Se realizó TAC de abdomen en fase simple y con doble contraste, con cortes helicoidales desde las bases pulmonares hasta la sínfisis del pubis, observando:

- Lo visualizado de las bases pulmonares no muestra alteraciones que consignar.
- Hígado de morfología, situación y densidad normal, con diámetro AP de 170 mm. No se observan imágenes cálcicas ni quísticas parenquimatosas, así como tampoco dilatación vascular o de la vía biliar intra o extrahepática.
- Grapas quirúrgicas hacia la topografía de la vesícula biliar.
- Bazo y páncreas de características tomográficas normales.
- Ambos riñones son de morfología y situación normal, sin imágenes sólidas o quísticas sospechosas en su parénquima, ni dilatación pielocalicial. Ambos concentran, perfunden y eliminan adecuadamente el medio de contraste.
- Los ureteres son normales en todo su trayecto.
- No se observan ganglios anormales ni masas en retroperitoneo.
- Vejiga pobremente distendida, sin embargo, la pared impresiona normal y no se observan litos en el interior.
- Útero en anteversión, sin imágenes dependientes de su parénquima. Se observa líquido en la cavidad endometrial. El cérvix impresiona aumentado de tamaño, con medidas de 59 x 32 mm, a correlacionar clínicamente.
- Anexo izquierdo con volumen de 13 cc, a expensas de quiste simple, se sugiere complemento ecográfico. El anexo derecho no se logra identificar por este método de estudio.
- Marco cólico adecuadamente distendido por medio de contraste, no se identifican engrosamientos anormales ni datos de enfermedad diverticular.
- Estructuras óseas de adecuada densidad, sin lesiones líticas, blásticas ni trazos de fractura.
- Osteofitos incipientes hacia el cuerpo de L3.

Impresión diagnóstica:

- **Hepatomegalia.**
- **Ausencia de vesícula biliar.**
- **Cérvix heterogéneo, se sugiere estudios de extensión.**
- **Quiste simple anexial izquierdo.**
- **Correlación clínica y con antecedentes.**

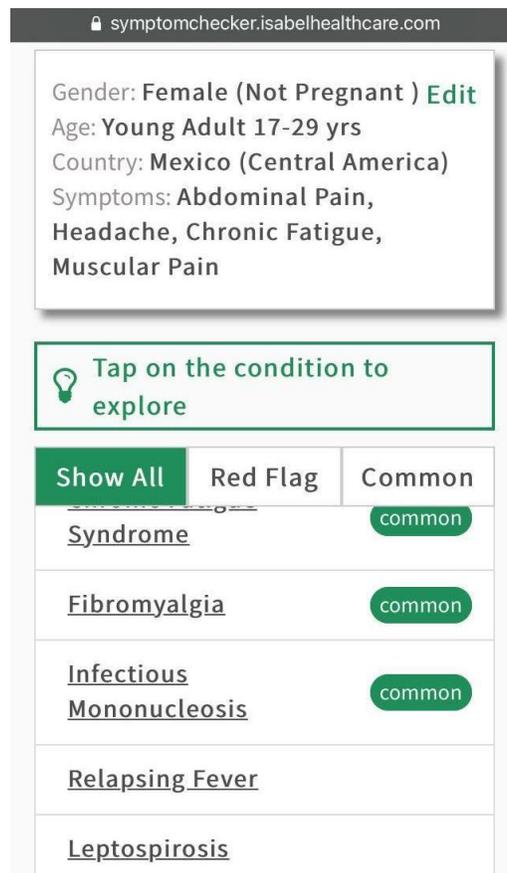
Atentamente
Dra. Margot Camargo

Centro Hospitalario Patriotismo, S.A. de C.V.
Av. Patriotismo No. 67, Col. San Juan, Deleg. Benito Juárez
C.P. 03730, Ciudad de México, Tel. (55) 4770 4870
www.hospitalsanangelinn.mx

page 1 of 2

Figura 40. Tomografía abdominal, se reporta hepatomegalia

Al ingresar los datos generales de la paciente a una herramienta virtual de diagnóstico diferencial, *Isabel Symptom Checker*, indica como quinta causa probable la leptospirosis (**Figura 41**). El resto de las opciones fueron mencionadas anteriormente como parte del diagnóstico diferencial.



The screenshot shows the Isabel Symptom Checker interface. At the top, the URL is 'symptomchecker.isabelhealthcare.com'. Below this, patient information is displayed: Gender: Female (Not Pregnant) with an 'Edit' link; Age: Young Adult 17-29 yrs; Country: Mexico (Central America); and Symptoms: Abdominal Pain, Headache, Chronic Fatigue, Muscular Pain. A green callout box with a lightbulb icon says 'Tap on the condition to explore'. Below this is a filter bar with 'Show All' (selected), 'Red Flag', and 'Common' options. The search results are listed in a table:

Condition	Frequency
<u>Syndrome</u>	common
<u>Fibromyalgia</u>	common
<u>Infectious Mononucleosis</u>	common
<u>Relapsing Fever</u>	
<u>Leptospirosis</u>	

Figura 41. Resultados de la búsqueda de los síntomas de la paciente en una herramienta digital de diagnóstico diferencial (Isabel Healthcare, 2020)

Debido a la estrecha convivencia de la paciente con perros, se propone realizar primero el diagnóstico de leptospira. Por lo que se refirió a la paciente a un servicio especializado en el diagnóstico y tratamiento de leptospirosis en donde se confirmó la presencia de leptospirosis (**Figura 42**).



cDra. Beatriz Rivas Sánchez

www.leptospirosis.com.mx

Fecha: 9 de octubre de 2020

Paciente: -
 Edad: 27 años
 Estudio: Leptospira
 Referencia: Dr. Andrés R.
 Toma/recepción de muestra: 2020 1005

**RESULTADOS DE LA SEROLOGÍA PARA LA BÚSQUEDA DE ANTICUERPOS ANTI-
Leptospira interrogans POR LA TÉCNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.**

IgG 1:320

IgM Serovar:

Icterohaemorrhagiae	1:40	Canicola	Negativo	Pomona	1:80
Pomona (Mexicanas)	Negativo	Pyrogenes	Negativo	Hardjo	Negativo
Grippotyphosa	Negativo	Shermani	Negativo	Ballum	1:80
Autumnalis	Negativo	Tarassovi	Negativo	Wolffi	Negativo
Bratislava	Negativo	Muechen	Negativo	Hebdomadis	Negativo

BUSQUEDA DE *Leptospira sp* MEDIANTE VIDEO-OBSERVACIÓN EN MICROSCOPIA EN CAMPO OSCURO:

EN SANGRE: POSITIVA

EN ORINA: POSITIVA

OBSERVACIONES:

Ninguna.

ATENTAMENTE

cDra. BEATRIZ RIVAS SÁNCHEZ

Título IgM \geq 1:80 significativo en leptospirosis aguda (Norma técnica mexicana)
 Título IgG y/o IgM \geq 1:20 significativo en leptospirosis crónica o persistente, en caso de existir cuadro clínico compatible.
 Título IgG \geq 1:20 con IgM negativo y ausencia de leptospiras en sangre y orina sugiere curación.
 En **pacientes graves** los títulos de IgM pueden ser negativos por captación antigénica y/o tolerancia inmunológica.
 La detección de IgG anti *Leptospira interrogans*, se realiza mediante pull de 14 serovariedades y 9 aislados de *L. i.* Serovar Pomona obtenidos a partir de pacientes mexicanos con leptospirosis crónica.
 La detección de IgM se realiza contra 13 serovariedades de referencia de *L. interrogans* y un pull de 9 aislados mexicanos de *L. i.* Pomona.

Figura 42. Reporte de la búsqueda de *Leptospira spp.* por video observación en campo oscuro y sus anticuerpos por inmunofluorescencia.

10 Corolarios

Esta investigación documental tuvo como objetivo resaltar la importancia de la leptospirosis en su fase crónica y su estado de subdiagnóstico. En este sentido se encontró que a pesar de que el “cuadro clínico” fue descrito en 1886, la leptospirosis se ha confundido con otras patologías como fiebre amarilla y hepatitis, desde inicios del siglo XX; confusión atribuible a que el cuadro clínico fue limitado a un síndrome febril icterico y a la dificultad para aislar y observar al agente causal.

Desafortunadamente, aún existen instituciones que asocian la leptospirosis grave a un cuadro agudo febril e icterico, mientras que la leptospirosis no icterica se considera benigna, por lo que no se le da el seguimiento clínico ni epidemiológico pertinente. Un ejemplo de estas instituciones es la Secretaría de Salud en la norma vigente **NOM-029-SSA2-1999, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de la leptospirosis en el humano**; que además considera a la técnica MAT el estándar de oro para su diagnóstico, a pesar de ser una prueba dirigida a identificar anticuerpos.

Aun así, en México desde 1985 se han realizado trabajos que resaltan la existencia de la fase crónica de la leptospirosis y proponen una mejor técnica de diagnóstico. De forma coincidente, en 2011, el Grupo de Referencia de Epidemiología de la Carga de Leptospirosis, planteó la probabilidad de la fase crónica de la leptospirosis en humanos, así como las deficiencias de la prueba MAT como estándar de oro para el diagnóstico.

Por grupo de edad los individuos con mayor riesgo de mortalidad son los extremos: los recién nacidos, particularmente si nacieron pretérmino, son susceptibles debido a que la mayoría de sus poblaciones celulares inmunitarias presentan algunos defectos funcionales y tanto éstas como las citocinas se encuentran disminuidas con respecto a las proporciones de un adulto. En el caso de los adultos mayores se observa una disminución de células TCD8+ *naive*, cambios en la fagocitosis que puede relacionarse con defectos en la presentación de antígenos polisacáridos, y la reducción de TNF-alfa y el estallido respiratorio, entre otros cambios. Esta entidad clínica es tan común que tiene su propio nombre: inmunosenescencia.

Sin embargo, a pesar de que ambos grupos etarios presentan factores internos de riesgo para la complicación de infecciones, los adultos mayores pueden ser víctimas de negligencia o abandono, exponiéndose a factores externos de riesgo e impidiendo que su cuadro clínico sea atendido adecuadamente. Aunado a esto, la presencia de deterioro cognitivo y demencia en este grupo de edad dificulta la comunicación de síntomas y apego al tratamiento. Ahora, en el caso de la población neonatal se considera que la leptospirosis está subdiagnosticada, ya que las infecciones son la segunda causa de muerte neonatal (sólo por detrás de la prematuridad) y aunque *Leptospira spp.* no se encuentra entre los agentes causales de infecciones neonatales más frecuentes, no se puede descartar una coinfección.

En cuanto al género, aunque generalmente se asocia una mayor incidencia en los hombres, se puede asociar directamente a riesgos ocupacionales; ya que las labores y actividades recreativas que suponen una mayor exposición a material contaminado son, en su gran mayoría, realizadas por varones. Puesto que en igualdad de condiciones ambientales ambos sexos muestran una prevalencia similar de la fase aguda. Para la fase crónica si existe una diferencia ya que es más probable que un portador renal crónico sea mujer (y a mayor edad incrementa la probabilidad), con respecto a un hombre ya que, además de estar mayormente expuestos, desencadenan una respuesta inmunológica más agresiva pudiendo terminar muy bien (anticuerpos protectores contra *Leptospira spp.* serotipo-específicos) o muy mal (complicaciones potencialmente fatales, como la hemorragia pulmonar).

Aunque existe evidencia que asocia la presencia del alelo HLA-DQ6 a una mayor probabilidad de adquirir la infección, determinada por seropositividad MAT y ELISA IgM positiva, no se han realizado más estudios al respecto. Su identificación en la población se propone como referencia para dirigir la profilaxis, evitar factores de riesgo externos y auxiliar en un proceso diagnóstico. El alelo en cuestión también se encuentra asociado a pacientes que presentan cuadros clínicos correspondientes a enfermedades reumáticas (fibromialgia) y sensibilidad al gluten no celíaca, lo que contribuiría a explicar la complejidad de las manifestaciones clínicas.

Entre las características más importantes que le permiten a *Leptospira spp.* penetrar, invadir y colonizar a su hospedero tenemos: formación de biofilm (estructura que contribuye a que la colonización de los túbulos renales se mantenga por meses o años, puede alojar otros microorganismo patógenos como *Staphylococcus aureus* y también le confieren una resistencia parcial a los antibióticos), esfingomielinasas (pudieran ser responsables de las secuelas a largo plazo como el síndrome de fatiga crónica, paresia, cambios de carácter, síndrome obsesivo compulsivo, depresión, encefalitis), metabolismo (destaca la autonomía de la bacteria para sintetizar vitamina B12 y porfirinas, características que demuestran su sofisticado grado de adaptación al hospedero) y motilidad (*Leptospira spp.* cuenta con, aproximadamente, el doble de genes implicados en el movimiento autónomo con respecto a sus compañeras del orden *Spirochaetales*: *Borrelia burgdorferi*, causante de la enfermedad de Lyme, y *Treponema pallidum*, causante de la sífilis; esto podría asociarse a una mayor virulencia de leptospira).

Después de colonizado el hospedero es indispensable que el patógeno sea capaz de sobrevivir a los ataques de su sistema inmunológico, para este fin *Leptospira spp.* ha desarrollado una serie de refinados mecanismos: es capaz de modificar su expresión proteica al encontrarse dentro de su hospedero para reducir la posibilidad de ser reconocida por el sistema inmunitario, puede inducir la muerte programada en células especializadas en fagocitar. También es capaz de eludir al complejo de ataque a la membrana, ya sea apoderándose de los inhibidores del complemento de su hospedero o sintetizando sus propias moléculas reguladoras, y refugiándose en sitios inmunoprivilegiados como los túbulos renales en donde no se encuentran los factores del complemento. Así mismo ha desarrollado sutiles cambios en sus moléculas antigénicas para dificultar el reconocimiento de los TLR. Estas características pertenecen a la inmunidad innata, al mismo tiempo es capaz de evadir a la inmunidad adaptativa, a saber: el cambio en la expresión proteica antes mencionada disminuye la capacidad del hospedero para reconocerlo con anticuerpos de memoria. Se propone que el alelo HLA-DQ6 puede establecer una unión de superantígenos con algunas proteínas de leptospira

causando en el paciente una tormenta de citocinas, en donde la sobreproducción de IL-10 puede inhibir la respuesta tipo Th1 favoreciendo la infección crónica. O bien la alta producción de IFN- α puede favorecer el desarrollo de procesos autoinmunes, además de que se sospecha que existe reacción cruzada de anticuerpos contra leptospira con tejido ocular, plaquetas y cardiolipinas.

La leptospirosis es capaz de afectar, prácticamente, cualquier órgano o sistema del cuerpo humano, por ejemplo: puede causar miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, placentitis, isquemia placentaria, aborto espontáneo, hemorragia postparto, arteritis fibrinoide hepática, infiltración de leptospiras en células mononucleares, invasión del espacio de contacto entre hepatocitos por leptospira, apoptosis de hepatocitos, antígenos bacterianos y bacterias completas en vesícula biliar, y diferentes grados de inflamación pancreática (necrosis grasa, edema, hemorragia, congestión, infiltración linfocítica inflamatoria y calcificación). También se han encontrado meningitis aséptica, encefalomiелitis aguda diseminada, meningoencefalitis, hemorragias intracraneales, síndrome de Guillain-Barré, radiculopatía, parálisis de nervios craneales, disfunción autonómica, uveítis idiopática, hemorragia vítrea, neumonía intersticial aguda, hemorragia del espacio intraalveolar, material granular fino en tejido pulmonar con antígenos de leptospira; en los casos más graves se puede generar síndrome de distrés respiratorio agudo y síndrome hemorrágico pulmonar severo. El riñón es el órgano diana de mayor importancia para leptospirosis en donde se ha observado: depósito de proteínas, hemorragia e infiltración leucocitaria en glomérulos, necrosis multifocal del epitelio tubular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y disfunción renal persistente. De hecho, la leptospirosis es considerada un factor de riesgo para una epidemia emergente de nefropatía crónica en Centroamérica (Chávez, y otros, 2017).

Además de la identificación directa o indirecta de la bacteria, en el laboratorio se han obtenido los siguientes resultados en química clínica: creatinina, urea, bilirrubinas, enzimas hepáticas y pancreáticas elevadas; por el contrario, el potasio disminuye. En biometría hemática: leucocitosis con neutrófilos no activados, pancitopenia, anemia normocítica normocrómica, prueba de Coombs directa positiva, trombocitopenia,

eritrocitos rodeando una célula mononuclear. Puede incrementarse el tiempo de protrombina. El examen general de orina ha presentado proteinuria, piuria, hematuria microscópica, presencia de cilindros hialinos y granulosos e hiperpotasiuria. Cuando se ha realizado un análisis de LCR en pacientes durante la fase aguda se ha encontrado predominancia linfocítica, proteinorraquia y glucosa normal, es decir, las mismas características que la meningitis aséptica. Y en el análisis de médula ósea se encontró hipoplasia severa con predominio de adipocitos, lo que podría explicar la pancitopenia antes mencionada. Los estudios de imagenología han mostrado infiltrado alveolar difuso, lodo biliar, páncreas normal en el ultrasonido, pero en la tomografía se observó edema pancreático y tejido peripancreático heterogéneo; por último, en el electrocardiograma se encuentran anomalías en la repolarización (Abgueuen & Pichard, 2007).

A pesar de que el tratamiento más eficaz tendría que ser el antibiótico, la posición de las bacterias en sitios anatómicos inmunoprivilegiados conlleva tratamientos largos buscando eliminarlas de esos sitios. O bien, la eliminación incompleta supondría un riesgo de reinfección endógena; incluso la susceptibilidad genética propuesta implicaría una mayor frecuencia de antibioticoterapia. Y este tipo de fármacos no son inocuos, su consumo a largo plazo supone un riesgo para la presentación de hepatotoxicidad, desequilibrio en la microbiota (con el consiguiente aumento en la aparición de infecciones como candidiasis y colitis pseudomembranosa) y cada uno presenta sus propios efectos secundarios: los β -lactámicos favorecen la presencia de la reacción de Jarisch-Herxheimer y aumentan la probabilidad de necesitar diálisis, las cefalosporinas son antagonistas de la vitamina K, las sulfonamidas predisponen a la aparición de cálculos renales y el trimetoprim a la aparición de anemia megaloblástica, las tetraciclinas aumentan el riesgo de quemaduras cutáneas por exposición al sol y los macrólidos son ototóxicos. Además, por la dificultad de su cultivo *in vitro*, se desconoce el grado de resistencia a los antibióticos y las concentraciones mínimas inhibitoria y bactericida. Actualmente se está desarrollando un fármaco específico con *Leptospira*, este presenta una estructura similar a la doxiciclina. También se está estudiando el uso terapéutico de un péptido antimicrobiano humano, LL37, y se ha propuesto que la administración de

factor de transferencia podría disminuir la frecuencia de las reinfecciones. (Velasco, 1998).

Las medidas de prevención actuales se reducen a la vacunación pero tiene muchas limitaciones: es específica para serotipo (existen más de 200 de estos y la única vacuna polivalente que se ha probado en veterinaria tuvo nula respuesta humoral), los anticuerpos protectores se mantienen en circulación máximo 6 meses (pero se han reportado casos en donde a las 2 semanas ya no se encuentran), no previenen el estado de portador renal y sólo forma parte de la cartilla de vacunación humana en China, Cuba y Francia. Inclusive se ha presentado una infección menos grave y con menos lesiones renales cuando se administró *Lactobacillus plantarum* previo a la infección con *L. fiocruzi* cepa L1-130 aunque la colonización renal tampoco se evitó (Potula, y otros, 2017).

En adición a las limitaciones de las vacunas actuales, resultaría prácticamente imposible vacunar a todos los reservorios salvajes ya que es capaz de infectar a mamíferos, aves, peces, anfibios y reptiles, quienes se convierten portadores renales crónicos que pueden excretar hasta 10 serotipos diferentes a su entorno por años. Por lo tanto, las medidas de prevención ambiental se reducen evitar la infestación de fauna silvestre, potabilizar el agua, drenaje de aguas estancadas y descartar bañarse en ellas, desinfección de superficies contaminadas y utilizar ropa de trabajo impermeable (batas, guantes y protección ocular) en personas con riesgo ocupacional (Secretaría de Salud, 2016).

Finalmente, aunque existe una gran cantidad de casos clínicos que expone los mimetismos de la leptospirosis con diversas patologías, se trata de artículos estrictamente descriptivos en donde la infección por *Leptospira* patógena es un hallazgo fortuito; es decir, el estudio no estaba enfocado a la leptospirosis. Además, no se analiza el caso desde la perspectiva de la fase crónica, ya que sería necesario adoptar un método diagnóstico que permita identificar de manera eficiente el estado de cronicidad. Por ejemplo, la observación de orina en campo oscuro al ser un estudio económico y apto para identificar el estado de portador crónico podría usarse para realizar estudios

analíticos observacionales en poblaciones grandes y así generar datos estadísticamente significativos que constituyan evidencia de alta calidad que respalde la fase crónica de la leptospirosis. En este trabajo los casos clínicos analizados recibieron los siguientes diagnósticos presuntivos: fibromialgia, lupus, artritis, hipocondría, hepatitis viral, disfunción del nervio ciático, VIH, sífilis, enfermedad de Lyme, cáncer de ovario y colón; de los cuales nunca se obtuvo evidencia diagnóstica, y enfermedad inflamatoria pancreática por autoagresión enzimática, de la cual no se estableció el agente etiológico.

11 Anexos

○ Anexo 1

Se presentó una hiperendemia palúdica en las zonas típicas de México, por lo que decenas de pacientes acudieron a la Ciudad de México por diagnóstico y tratamiento con supuesta malaria crónica. 35 de los pacientes resultaron negativos a malaria y otras enfermedades infecciosas, incluyendo leptospirosis (con los criterios de infección aguda, MAT \geq 1/100) y siendo diagnosticados como síndrome febril oscuro, síndrome de fatiga crónica, síndrome icterico, fiebre por hepatopatía aguda no viral, hepatitis crónica activa, miocardiopatía idiopática y neumonitis atípica entre otros. Sin embargo, se analizaron sangre y orina de estos pacientes por microscopía de campo oscuro, encontrando a *Leptospira interrogans* como agente causal. Los sueros volvieron a analizarse con MAT, esta vez desde 1/10, siguiendo el criterio de Frenkel en sus estudios de toxoplasmosis, y 1/25 recomendado por el Centro Panamericano de Zoonosis para estudios seroepidemiológicos; así como 1/24 propuesto por Blackmore y Schollum (Blackmore & Schollum, 1984). Entonces, 32 de los 35 pacientes fueron diagnosticados con leptospirosis crónica. También fueron positivos a dichas pruebas pacientes con otros diagnósticos infecciosos que no reaccionaban favorablemente al tratamiento correspondiente (Velasco, 1998).

○ **Anexo 2**

Se sugiere que en el caso de leptospirosis la regulación postranscripcional por micro-RNAs (miRNAs) juega un papel importante en la respuesta del hospedero frente a la infección; estos son modulados de forma diferente en cada cepa. En total se identificaron 29 significativamente alterados en macrófagos infectados (**Figura 43**), 10 de ellos con una función predicha en cinco procesos biológicos: mecanismos moleculares de cáncer, fagocitosis mediada por el receptor Fc-gamma en macrófagos, señalización PI3K/AKT, señalización PTEN y el papel de los macrófagos en la artritis reumatoide.

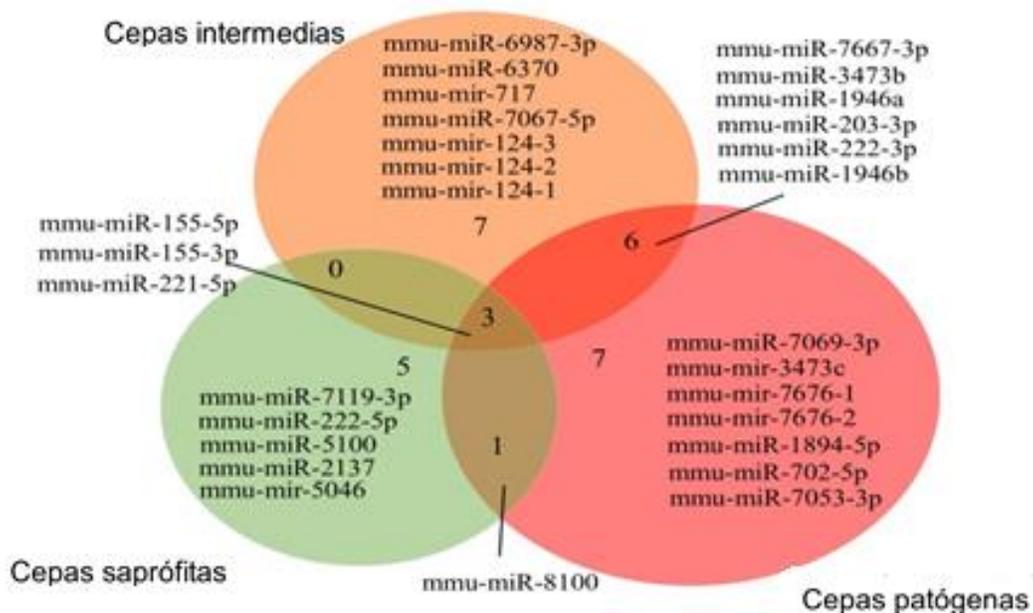


Figura 43. Diagrama de Venn de miRNAs modulados en macrófagos después de 8 horas incubados con diferentes cepas de *Leptospira* spp. Tomado y modificado de (Garcia, y otros, 2018)

La vía de señalización del receptor Fc-gamma en macrófagos juega un rol importante en reconocer a los patógenos cubiertos por IgG durante la fagocitosis. Se encontró que el mmu-miR-155-5p disminuye la actividad de los genes SHIP-1, VAV3 y VAMP3 implicados en la formación del fagosoma y el gen PTEN, disminuido por mmu-miR-222-3p, implicado en el reciclaje de la membrana celular. La disminución de la actividad del gen VAV3 además inhibe el desarrollo y actividad de las células B y T, dada su

implicación en el reordenamiento de la actina en el citoesqueleto y el aumento en el movimiento celular.

El gen INPPD5 disminuye su actividad a causa de mmu-miR-155-5p, derivando en una mayor producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 α y TNF- α . La señalización PI3K/AKT tiene varios genes diana para mmu-miR-155-5p involucrados en la respuesta inflamatoria; la inhibición de la señalización PI3K deriva en inmunodeficiencia, activación autoinmune y leucemia. La protrombina también es afectada por miR-155-5p, sugiriendo un control epigenético postranscripcional de la formación del coágulo en pacientes con leptospirosis.

Se ha reportado que la leptospirosis puede inducir el arresto del ciclo celular en macrófagos dependiente de p53/p21, la vía de p53 puede activarse por: daño de DNA, hipoxia, citocinas, cambios metabólicos, infecciones virales, oncogenes y leptospirosis. Esta vía dispara tres procesos importantes en las células hospederas: arresto del ciclo celular por reparación de DNA, apoptosis y sobrevivencia celular.

El gen BCL2 (antiapoptótico) disminuye su actividad por mmu-miR-7667-3p, sugiriendo que la sobrevivencia celular se pone en riesgo después de la invasión de macrófagos por leptospirosis.

La activación del receptor de ácido retinoico se relaciona con el desarrollo, diferenciación, apoptosis y homeostasis celular. Esto tiene una gran importancia en la inmunidad adaptativa, específicamente en la expansión clonal, diferenciación y sobrevivencia de linfocitos T CD8 de memoria.

Es importante mencionar que los miRNAs exclusivos de cepas saprófitas no se relacionaron con ningún proceso biológico (García, y otros, 2018).

○ **Anexo 3**

La microaglutinación (MAT) es una técnica complicada de realizar, controlar e interpretar: el suero del paciente se incuba con una suspensión de serotipos de leptospira; los serotipos deben representar a todos los serogrupos existentes, ya que puede tratarse de serotipos poco frecuentes o no detectados previamente en el área, e incluir los serotipos locales más comunes. Después de la incubación, la mezcla de suero y antígenos se examina en microscopio de campo oscuro. El punto final o título es la mayor dilución del suero en la cual ocurre el 50 % de aglutinación, es decir, en la cual exista un 50 % de leptospiras libres (no aglutinadas) con respecto a la suspensión control (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2019).

○ **Anexo 4**

El Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de Perú analizó a 314 habitantes de una región amazónica hiperendémica de leptospirosis, en donde la prevalencia de leptospirosis severa es muy baja. Se encontró que el 5 % de los pobladores excretaba leptospiras vía urinaria (por PCR) siendo seronegativos (por MAT) y sin evidencia clínica de infección reciente (infección crónica asintomática). Se propone que estas personas pudieron padecer una infección subclínica de tal forma que no generaron anticuerpos o todos tuvieron un falso negativo en la prueba serológica. Se plantea que se trata de excretores renales asintomáticos a largo plazo de leptospiras, independientemente de si pasaron por una infección subclínica o una infección aguda que se resolvió sola. El 100 % de estos pacientes fueron mujeres y la incidencia aumentaba con la edad demostrando un incremento en la exposición o en la susceptibilidad; sin embargo, el 67.5 % de los participantes en el estudio fueron mujeres. Así que este hallazgo puede no ser significativo. Además, los títulos de MAT fueron significativamente más altos en varones que en mujeres, sugiriendo que los hombres son más capaces de montar una respuesta inmunitaria.

Los excretores renales asintomáticos a largo plazo de leptospiras potencialmente son fuentes de exposición para su familia por lo que se debe estudiar la transmisión persona a persona con más cuidado. Las leptospiras encontradas fueron tanto patógenas como patógenas intermedias. Se concluyó que la leptospirosis inaparente es común y conduce a la leptospirosis humana crónica (Ganoza, y otros, 2010).

○ **Anexo 5**

Se ha demostrado que la leptospirosis es una enfermedad infecciosa importante en todo el mundo, con una carga global de aproximadamente 2.90 millones de AVAD por año (equivalente a que todos los habitantes de una ciudad del tamaño de Roma pierdan un año de vida saludable); el 52 % del total de la carga afectó a adultos entre 25 y 49 años. En la recopilación de datos se tuvieron varios inconvenientes: hubo pruebas de laboratorio incompletas de casos sospechosos, la mayoría de los datos de incidencia se obtuvieron de estudios de vigilancia hospitalarios que probablemente subestiman la morbilidad de la leptospirosis y, por lo tanto, es probable que haya subestimaciones de la mortalidad. Este estudio confirmó que las áreas con más impacto incluyen Oceanía, el Caribe, partes de América Latina, África subsahariana, Asia oriental y partes del sudeste asiático.

Debido a las dificultades que implica el diagnóstico y las brechas de información, la verdadera carga puede ser considerablemente mayor. La fiebre es un síntoma que se presenta comúnmente entre las personas que buscan atención médica en áreas de bajos recursos. En muchas de ellas, la malaria está sobre-diagnosticada y los pacientes erróneamente diagnosticados tienen evoluciones desfavorables. Por ejemplo, en un estudio reciente en el norte de Tanzania se investigaron 870 personas con enfermedades febriles. El diagnóstico clínico en el 60,7 % de ellos fue malaria, pero la frecuencia real de malaria fue solo del 1,6 %. Se identificó leptospirosis en el 8,8 % (Crump, y otros, 2013). De manera similar, un estudio en la cuenca del Amazonas indicó que la leptospirosis era una causa más frecuente de enfermedad febril aguda que la malaria (Manock, y otros, 2009).

En el estudio no se utilizó ninguna forma de ponderación basada en la edad en el cálculo de los AVAD, lo que habría llevado a una estimación más alta de la carga global, ya que recae de manera desproporcionada sobre los hombres jóvenes de entre 20 y 49 años; en países tropicales de bajos ingresos, la enfermedad además tiene un impacto económico sustancial (Torgerson, y otros, 2015).

○ **Anexo 6**

En 2009, en el Hospital General de México, se reportó un caso de un varón de 26 años con insuficiencia cardiaca congestiva que derivó en cardiomegalia grado IV y síndrome icterico de 90 días de evolución. Se sugirió cardiopatía chagásica como hipótesis diagnóstica, el paciente habitaba una vivienda infestada de ratas y ratones. Se realizó un panel viral para hepatitis y pruebas para hepatitis autoinmune, con resultados negativos. En la detección de *T. cruzi*, únicamente se detectó en hemaglutinación indirecta positiva 1/16; sin embargo, ELISA, IFI y hemocultivo resultaron negativos. En el caso de leptospirosis, con observación en campo oscuro se detectaron abundantes leptospiras en sangre y orina, la serología (MAT) fue positiva a títulos bajos, 1/80, para el serotipo Pomona. También IA (**Figura 44**), IHQ (**Figura 45**) e IFI (**Figura 46**) fueron positivos.

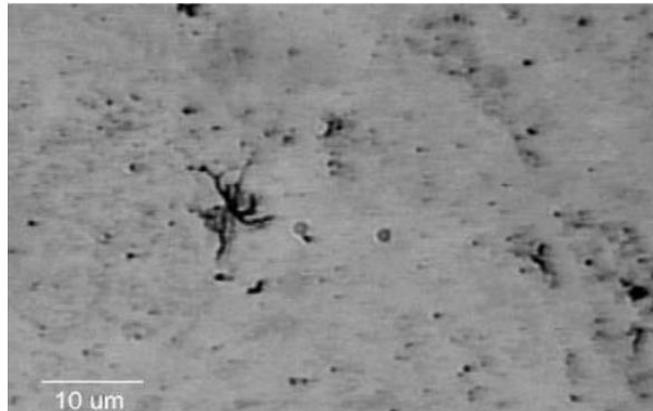


Figura 44. Acumulación de leptospiras en orina. Warthin-Starry, 100x

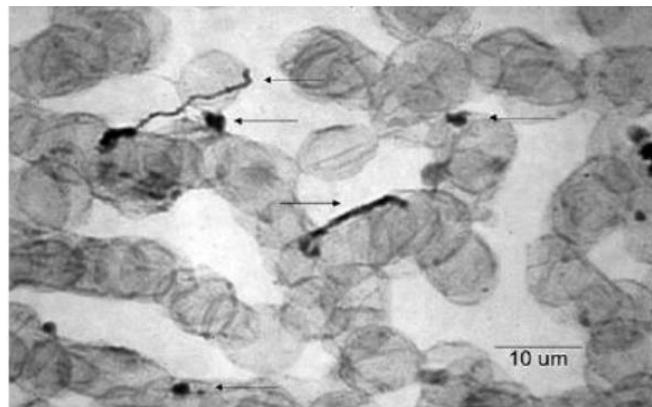


Figura 45. Leptospiras en sangre, se observan bacterias típicas y antígeno granular. Inmunohistoquímica, 100x

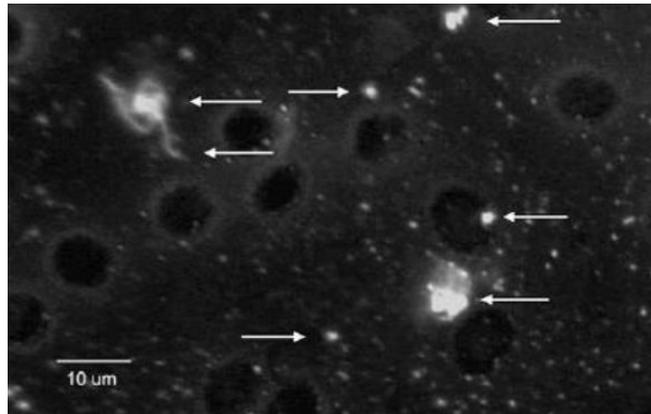


Figura 46. Leptospiras en sangre, se observan bacterias completas y antígeno granular. Inmunofluorescencia indirecta, 100x

El paciente falleció y en la autopsia se reportó lo siguiente: cardiomiopatía dilatada idiopática, fibrosis hepática intersticial extensa, colestasis de predominio centrolobulillar y ascitis. Se descartó miocardiopatía chagásica ya que no se encontraron parásitos; sin embargo, las imágenes histopatológicas sugirieron tuberculosis miliar en pulmones, riñón, hígado, bazo y ganglios linfáticos, misma que fue descartada por no observar bacilos con la tinción de Ziehl-Neelsen ni crecimiento en el medio de cultivo específico. Dos meses después del fallecimiento del paciente se detectó crecimiento en el medio EMJH, caracterizándose como *Leptospira interrogans* serotipo Pomona; también se identificaron espiroquetas en los cortes de diversos órganos (**Figura 17**) (Velasco, y otros, 2009).

○ **Anexo 7**

En 2001, se realizó un triatlón en Illinois, Estados Unidos donde compitieron 876 atletas, de ellos 122 solicitaron atención médica por enfermedad febril aguda, 75 presentaron al menos 2 de los siguientes signos o síntomas: escalofríos, dolor de cabeza, mialgia, dolor ocular, conjuntivitis y diarrea. 52 de estos pacientes fueron diagnosticados con leptospirosis por MAT o ELISA IgM, 22 fueron hospitalizados y 2 de ellos se sometieron a una colecistectomía por dolor abdominal agudo.

En el análisis macroscópico las vesículas biliares mostraban paredes engrosadas, superficie serosa suave y mucosa ictérica. No se identificaron cálculos biliares. La tinción con hematoxilina-eosina mostró un marcado edema y focos dispersos de inflamación mononuclear en la submucosa y alrededor de algunos vasos de la serosa. En ambos casos, el diagnóstico de colecistitis alitiásica se basó en una correlación clínico-patológica; la tinción inmunohistoquímica mostró pequeños focos de antígenos granulares y filamentosos en las paredes de los vasos y ocasionalmente en la submucosa asociados a células mononucleares inflamatorias. Una de las dos vesículas observadas contenía escasas leptospirosis intactas (**Figura 47**) (Guarner, y otros, 2001)



Figura 47. Leptospira en vesícula biliar humana, IHQ, 100x

○ **Anexo 8**

La infección por *Leptospira interrogans* ha sido propuesta como causante de uveítis humana y equina. Se ha demostrado que las lipoproteínas de leptospira LruA y LruB son expresadas en los ojos de caballos con uveítis, y que los anticuerpos generados contra estas proteínas reaccionan con el cristalino y extractos de retina, respectivamente. Estas reacciones fueron demostradas posteriormente con ensayos de inmunofluorescencia en secciones tisulares de cristalino y retina: se incubó el tejido de cristalino con antisuero contra LruA y el tejido de retina con antisuero contra LruB, ambos resultaron positivos en la fluorescencia. Al realizar una electroforesis bidimensional, seguida de Western Blot y espectrometría de masa se identificaron las proteínas implicadas en la reacción cruzada: las de lentes que interactuaron con LruA se conocen como cadena B de alfa-cristalina y vimentina. Así mismo, la proteína que reaccionó con LruB es cadena B2 de beta-cristalina. Se expusieron la cadena B de alfa-cristalina, la vimentina, y cadena B2 de beta-cristalina humanas recombinantes purificadas a un antisuero específico contra LruA y LruB, que las reconocieron respectivamente; contrario a lo que sucedió con un suero control preinmune. Los resultados indicaron que LruA y LruB comparten epítomos inmunorelevantes con proteínas oculares, sugiriendo que los anticuerpos, al tener reacciones cruzadas, contribuyen a la inmunopatogénesis de la uveítis recurrente asociada a leptospirosis (Verma, y otros, 2010).

○ **Anexo 9**

En Nicaragua, en 1995, ocurrió un brote de neumonía hemorrágica asociado a diferentes microorganismos: virus del dengue, arenavirus del Nuevo Mundo, virus de la coriomeningitis linfocítica, bunyavirus, filovirus, flavivirus, alfavirus, *Rickettsia typhi* y *R. prowazekii*, *Ehrlichia chaffeensis* y *Coxiella burnetii*. Estos microorganismos fueron descartados por el CDC como agente causal.

El brote sucedió justo después de una temporada de lluvias abundantes e inundaciones. En estudios de tejido pulmonar *post mortem* se encontraron leptospiras por impregnación argéntica e inmunohistoquímica; por lo cual se realizó microaglutinación en 33 pacientes, resultando todos positivos a, por lo menos, un serotipo de leptospira (**Figura 48**). Ninguno de ellos presentó ictericia ni manifestaciones renales (Trevejo, y otros, 1998).

Serovar (strain)	Case-patients
alexi	4/33 (12.1)
australis	1/32 (3.1)
autumnalis	3/33 (9.1)
ballum (Mus 127)	12/33 (36.4)
ballum (S102)	ND
bratislava	5/33 (15.2)
canicola (Hond-Utrecht IV)	18/33 (54.5)
celledoni	1/30 (3.3)
copenhageni	7/32 (21.9)
grippotyphosa	0/33
hardjobovis	ND
icterohaemorrhagiae	6/33 (18.2)
mankarso	11/33 (33.3)
pomona (Pomona)	2/33 (6.1)
pomona type kennewicki	ND
pyrogenes	12/33 (36.4)
shermani	ND
wolffi	1/33 (3.0)

Figura 48. Muestras positivas a microaglutinación para diferentes serotipos de *Leptospira*. ND: sin dato. Muestras positivas/pruebas totales, entre paréntesis porcentajes

12 Glosario

Ácidos nucleicos: macromoléculas que componen el material genético

Adyuvante: (del latín *adjuvare*, «ayudar») son sustancias de estructura química muy variada que se utilizan para reforzar la respuesta inmunitaria adaptativa contra un antígeno administrado simultáneamente (vacuna) (Edelman, Hardegree, & Chedid, 1980)

Aglutinación: proceso por el cual las células que están en suspensión en un líquido se agrupan entre sí por reacción de un antígeno del cual son portadoras con el anticuerpo correspondiente.

Aglutininas: anticuerpos que hacen que los glóbulos rojos se agrupen.

Anergia: incapacidad de los linfocitos para reaccionar frente a su antígeno

Anfítrico: localización de uno o más flagelos en ambos extremos de una bacteria

Antígeno: molécula extraña para el organismo que, una vez dentro del cuerpo, induce en este una respuesta inmunitaria, provocando la formación de anticuerpos

Arteritis fibrinoide: inflamación que afecta a las arterias caracterizada por una desorganización de las proteínas que toman un aspecto similar al de

Autólisis: degradación de las células por sus propias enzimas

AVAD: medida utilizada para cuantificar las pérdidas de vida sana, ya sea por mortalidad prematura o por el tiempo vivido con una salud menguada

Campo oscuro: técnica microscópica en la que el haz de luz muy intensa en forma de un cono hueco se concentra sobre la muestra. El objeto iluminado dispersa la luz y se hace así visible contra el fondo oscuro que tiene detrás

CDC: Center for Diseases Control, Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades

Célula mononuclear: célula sanguínea caracterizada por tener un núcleo redondo, como los linfocitos y los monocitos

Colagenasa: enzima que rompe los enlaces peptídicos del colágeno

Córnea: capa externa del ojo

Cuerpo basal: estructura de anclaje del endoflagelo con el cuerpo de la bacteria

Cuerpos de Councilman: células de hígado en muerte controlada

Daño endotelial: lesión de la capa única de células que recubre el interior de los vasos sanguíneos

Degeneración fibrinoide: daño en el tejido caracterizada por la desorganización de las proteínas que toman un aspecto similar a bolas de estambre

Derivación venosa porto-sistémica: cirugía realizada para crear una nueva conexión entre la vena porta y la vena hepática izquierda y disminuir la presión en el hígado

Dextrógiro: que gira en el sentido de las agujas del reloj

Diagnóstico directo: observación o aislamiento e identificación del microorganismo causante de la enfermedad.

Diagnóstico indirecto: demostración del contacto del agente infeccioso con el sistema inmunitario. Lo más frecuente es la presencia de anticuerpos específicos, por lo que también se le denomina diagnóstico serológico.

Disautonomía: anomalía de los nervios que regulan las funciones del cuerpo no voluntarias, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la sudoración

Disfunción cerebelosa: pérdida de la coordinación motora de los movimientos voluntarios

Distensión: cambio en el tamaño o forma de un tejido u órgano tras aplicar una tensión externa

Dosis infectante media: número de microorganismos necesarios para causar enfermedad en el 50 % de los sujetos de experimentación

Ecocardiograma: ultrasonido del corazón

Edema: acumulación de líquidos en el organismo

Encefalitis: inflamación del cerebro

Endostatina: proteína producida por el cuerpo humano cuya función es evitar el crecimiento de vasos sanguíneos

Elastina: proteína extracelular que brinda elasticidad a los tejidos de arterias, pulmones, tendones, piel y ligamentos

Electrocardiograma: representación visual de la actividad eléctrica del corazón en función del tiempo

Encefalomiелitis: inflamación del cerebro y la médula espinal

Endoflagelo: flagelo especializado situado en el espacio periplasmático que producen un movimiento giratorio que permite a la bacteria entera desplazarse hacia adelante, como si fuese un sacacorchos

Enzima: proteína que acelera la velocidad de reacciones químicas dentro del cuerpo

Epidemiológica: relativo al estudio de los procesos de salud y enfermedad en un pueblo o comunidad.

Esfingomielinasa: enzima que rompe los enlaces fosfodiéster de la esfingomielina, componente estructural y de señalización de células animales, especialmente las de sistema nervioso

Espacio de Disse: espacio ubicado entre las células endoteliales que forman los sinusoides hepáticos y los hepatocitos

Espectrometría de masas MALDI-TOF: técnica de análisis que permite determinar la distribución de las moléculas de una sustancia en función de su masa

Espiroqueta: bacterias con forma de espiral que varía desde aquellas con giros poco evidentes a formas rígidas con aspecto de sacacorchos.

Estándar de oro: prueba que ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de una enfermedad y por lo tanto es la más aceptada como criterio de verdad.

Exantema: erupción en la piel, de color rojizo y más o menos extensa; es la manifestación de un gran número de infecciones.

Exopolisacárido: carbohidratos que se sintetizan por enzimas bacterianas que se excretan y acumulan extracelularmente

Factor de virulencia: características que le permiten a un patógeno infectar o dañar los tejidos de sus hospederos

Fascia: red de tejido conectivo en bandas que envuelve todas las partes internas del cuerpo desde la cabeza a los pies y lo fusiona todo

Fenotipo: expresión visible de la información genética del individuo

Fibrinógeno: proteína que, en su forma activa, participa en la formación de coágulos de sangre

Fibrilación auricular transitoria: cuando en condiciones normales, el ritmo cardíaco deja de ser regular y constante, el tiempo entre latido y latido es desigual, y el corazón "tiembla"

Fibronectina: proteína adhesiva que se encuentra en la matriz extracelular y soluble en el torrente sanguíneo. Puede unirse a colágeno, fibrinógeno, fibrina, heparina, factor XIII y plaquetas, por lo que sus principales funciones son participar en la coagulación y la remodelación de tejidos

Flagelo: estructura filamentosa cuyo fin es impulsar la célula bacteriana

Global Burden of Disease Study: Estudio de la Carga Global de Enfermedades, es un programa de investigación regional y mundial sobre la carga de morbilidad que evalúa la mortalidad y el potencial discapacitante de las principales enfermedades, heridas y factores de riesgo

Hemodinámica: rama de la biofísica que se encarga del estudio de la dinámica de la sangre en el interior de las estructuras sanguíneas como arterias, venas, vénulas, arteriolas y capilares; y de la mecánica del corazón

Hemolisina: sustancias que producen lisis en los eritrocitos, mediante la formación de poros en su membrana citoplasmática

Hepatobiliar: relativo al hígado y vesícula y vías biliares

Hepatocitos: células del hígado

Hifema: presencia de sangre en la cámara anterior del ojo (espacio comprendido entre la córnea y el iris).

Hipersomnía: somnolencia excesiva durante al menos 1 mes, evidenciada tanto por episodios prolongados de sueño como por episodios de sueño diurno que se producen prácticamente cada día

Hipervolemia: aumento anormal del volumen de plasma en la sangre de un organismo

Hipocinesia apical: disminución del movimiento de la pared del corazón

HLA: *human leukocyte antigens*, moléculas ubicadas en la superficie de la mayoría de las células humanas, sobre todo en las del sistema inmunitario. Su función es diferenciar las moléculas propias de las extrañas

Idiopático: enfermedad de origen desconocido

IHQ: inmunohistoquímica

Inmunogénico: capaz de generar una respuesta inmunológica en el organismo

Inmunoprivilegio: capacidad de un tejido para tolerar la presencia de antígenos sin desencadenar una respuesta inmunitaria inflamatoria

Inversión dinámica de la onda T: alteración en la señal eléctrica que ocurre cuando las dos cavidades grandes del corazón dejan de contraerse y empiezan a relajarse

Iridiociclitis: inflamación del iris (tejido de color en el frente del ojo)

Kb (kilobases): unidad de longitud de los ácidos nucleicos que corresponde a 1000 nucleótidos. En DNA de doble cadena sería 1000 pares de bases

Laminina: proteína que compone la matriz extracelular; cumple diferentes funciones, entre ellas la adhesión de ciertos tipos celulares a la matriz, la adhesión de células entre sí, y la promoción de la proliferación celular

LCR: líquido cefalorraquídeo

Leptospiemia: presencia de *Leptospira interrogans* en torrente sanguíneo

Leptospiuria: presencia de *Leptospira interrogans* en orina

LERG: *Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group*, Grupo de Referencia de Epidemiología de la Carga de Leptospirosis, grupo asesor del director general de la OMS

Lisis: ruptura de la membrana celular de bacterias o células que provoca la salida de su material biológico, lo cual provoca su muerte

LPS: lipopolisacárido, cadena de lípidos y azúcares, que compone membrana externa bacteriana. Es potencialmente tóxico y su función principal es la adhesión de bacterias a las células de su hospedero.

Matriz extracelular: Red grande de proteínas y otras moléculas que rodean, sostienen y dan estructura a los tejidos del cuerpo

Membrana externa: segunda capa de lípidos presente en las bacterias gramnegativas

Membrana interna: primera capa de lípidos presente en las bacterias gramnegativas

Meningoencefalitis: inflamación del cerebro y los tejidos que lo rodean

Metaloproteasa: enzima que degrada matriz extracelular, necesita un ion metálico para trabajar

Microarreglo: técnica de biología molecular que permite cuantificar la expresión génica o identificar mutaciones en genes específicos

Mielitis: inflamación de la médula espinal

Miocardiopatía: enfermedad del músculo cardíaco anormal en la cual resulta debilitado, dilatado o tiene otro problema estructural

miRNA: RNA pequeños no codificantes que se unen a uno o más RNA mensajeros; esta unión inhibe la traducción del RNA mensajero en proteínas

Modificación postraduccional: cambio químico ocurrido en las proteínas después de su síntesis

Mononeuropatía: lesión de un nervio periférico

Morbilidad: cantidad de personas que enferman en un lugar y un período de tiempo determinados en relación con el total de la población

Necrosis: daño del tejido

Nefritis intersticial: inflamación de los espacios entre los túbulos de los riñones

Nervio abducens: nervio motor responsable del giro externo de los ojos

Neumonía intersticial aguda, inflamación de los sacos aéreos pulmonares, caracterizada por edema en los tabiques alveolares e infiltración de células inflamatorias

Nucleótidos: pieza que conforma de los ácidos nucleicos, se compone de un azúcar, un grupo fosfato y una base nitrogenada

Panuveítis: inflamación que afecta los segmentos anteriores, medios y posteriores de la úvea

Papiledema: inflamación del nervio óptico causada por aumento de la presión en el cerebro

Parálogo: genes duplicados que ocupan dos posiciones diferentes en el mismo genoma

Paresia: pérdida de la fuerza de los músculos con disminución del rango de movimientos voluntarios

Patógeno intermedio: especie diferente a las patógenas y saprófitas por su secuencia de rRNA 16S y cuya virulencia no ha sido estudiada experimentalmente (Picardeau, 2013)

Patognomónico: signo o síntoma cuya existencia indica que una enfermedad determinada está presente sin lugar a duda

PCR: *polymerase chain reaction*, técnica de laboratorio utilizada para multiplicar secuencias de material genético.

Peptidoglicano: cadenas de moléculas de azúcares y aminoácidos, brinda estructura a la bacteria y regula las interacciones hospedero-microorganismo

Perfil de expresión génica: medida de la actividad de miles de genes simultáneamente

Pericarditis: inflamación de la membrana que cubre al corazón

Plasminógeno: forma inactiva de la enzima plasmina, cuya función es degradar coágulos dentro del cuerpo humano

Polimorfismo: fenotipo alternativo, normal y común

Polineuropatía: disfunción simultánea de varios nervios periféricos

Porina: proteínas que atraviesan la membrana celular y su función es permitir el paso de moléculas.

Primocultivo: crecimiento de un microorganismo desde una muestra clínica en un medio de cultivo enriquecido

Protoplasma: contenido celular acuoso delimitado por una membrana

Prueba serológica: técnica de diagnóstico basada en la identificación de anticuerpos

Radiculopatía: pérdida o disminución de la función sensitiva o motora de una raíz nerviosa

Reacción de Jarisch-Herxheimer: reacción febril aguda que ocurre tras la administración de antimicrobianos en enfermedades espiroquetales.

Reemergente: enfermedad infecciosa conocida (y generalmente controlada), que por algún motivo cambió su estándar epidemiológico, teniendo como consecuencia, un aumento repentino de casos.

Regulación postranscripcional: proceso complejo de control de la expresión de genes en los tejidos

Regurgitación aórtica: insuficiencia de la válvula ubicada entre la aorta y el corazón

Regurgitación mitral: insuficiencia de la válvula ubicada entre las dos cavidades izquierdas del corazón

RNA mensajero: ácido ribonucleico que transfiere el código genético procedente del DNA a un ribosoma, es decir, actúa como plantilla o patrón para la síntesis de una proteína

Salvarsán: compuesto sintetizado por Paul Ehrlich y su equipo, dado a conocer en el año de 1910.

Se trata del dioxidiamidoarsenobenzol o "arsénico que salva", desarrollado para combatir la sífilis; es el primer microbicida sintetizado (Fresquet, 2011).

Saprófito: que no necesita invadir a otro organismo para sobrevivir

Seroconversión: aumento significativo (al menos 4 veces) del título de anticuerpos entre dos muestras de suero, la primera obtenida en los primeros días de la enfermedad y la segunda 10-15 días después; o bien la obtención de títulos elevados en una sola muestra (1/800 o mayor).

Seroepidemiológico: estudio de la frecuencia y distribución de la inmunidad protectora frente a determinada infección, en grupos de población, realizado mediante el uso de pruebas serológicas

Seroespecífico: relacionado con serotipos determinados

Serogrupo: conjunto de serotipos reunidos por presentar reacciones antigénicas cruzadas

Seropositivo: persona o de un animal cuya sangre, infectada por algún microorganismo contiene anticuerpos específicos.

Serotipo: clasificación bacteriana determinada por anticuerpos generados frente a los lipopolisacáridos de la pared celular.

Síndrome de Guillain-Barré: afección en donde el sistema inmunitario del paciente ataca sus nervios periféricos

Síndrome hemolítico urémico: inflamación de los capilares renales, lo que puede generar coágulos que obstruyen el sistema de filtración de los riñones y provocan insuficiencia renal

Sinusoides hepáticos: canales donde se fusionan la arteria hepática y la vena porta

Superantígeno: son potentes activadores policlonales no específicos de células T. Pueden activar hasta el 20 % de los linfocitos del organismo, en contraste con el 0.0001 % de los linfocitos que normalmente activa un antígeno

Tabique alveolar: estructura que separa alveolos adyacentes en el tejido pulmonar

Taquicardia sinusal: aumento de la frecuencia cardíaca por encima de 100 latidos por minuto

Taxonomía: subdisciplina de la biología sistemática, que estudia las relaciones de parentesco entre los organismos y su historia evolutiva

Tinción de Gram: técnica de tinción bacteriana que permite diferenciar bacterias que tienen membrana externa (negativas) de las que no la tienen (positivas)

Título de anticuerpos: mayor dilución del suero del paciente a la que aún se presenta aglutinación

Transferencia horizontal de genes: evento por el cual un organismo adquiere material genético de otro organismo que no es su progenitor

Trombosis de senos venosos: formación de coágulos en los sistemas colectores de sangre desde el encéfalo hacia las venas yugulares internas

Tropismo: tendencia de un organismo a reaccionar de una manera definida a los estímulos exteriores

Túbulos renales: pequeños tubos en el riñón formados por las células que filtran y limpian la sangre

Úvea: capa media del ojo, se encuentra debajo de la parte blanca del ojo (esclerótica). Está formada por el iris (tejido de color en el frente del ojo), el cuerpo ciliar y la coroides.

Vaina: capa de tejido conjuntivo que rodea estructuras como vasos sanguíneos, músculos, nervios y tendones

Vena porta: vaso sanguíneo que transporta la sangre desde los intestinos, el bazo, el páncreas y la vesícula biliar hasta el hígado

Virulencia: grado de patogenicidad de un serotipo, una cepa o una colonia microbiana en un hospedero susceptible

Zoonosis: enfermedades infecciosas transmisibles naturalmente desde animales vertebrados al ser humano.

13 Referencias

1. Abgueguen, P., & Pichard, É. (2007). Leptospirosis. *EMC-Tratado de Medicina*, 11(1), E4-1161.
2. Acha, P., & Szyfres, B. (2003). *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales*. Washington: OPS/OMS.
3. Ackermann, K., Kennigott, R., Settles, M., Gerhards, H., Maierl, J., & Wollanke, B. (2021). In Vivo Biofilm Formation of Pathogenic *Leptospira* spp. in the Vitreous Humor of Horses with Recurrent Uveitis. *Microorganisms*, 9(9), 1951.
4. Adler, B. (2015). Vaccines against leptospirosis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 387, 251-272.
5. Adler, B., & de la Peña, A. (2010). *Leptospira* and leptospirosis. *Veterinary Microbiology*, 140(3-4), 287-296.
6. Agampodi, S., Matthias, M., Moreno, A., & Vinetz, J. (2012). Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka. *Clinical Infectious Diseases*, 54(9), 1249-1255.
7. Ahmed, A., Grobusch, M., Klatser, P., & Hartskeerl, R. (2012). Molecular approaches in the detection and characterization of *Leptospira*. *Journal of Bacteriology and Parasitology*, 3(2), 1-12.
8. Alexander, A. (1960). La distribución de la leptospirosis en América Latina. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 49(2), 149-164.
9. Alexander, A., Baer, A., Fair, J., Gochenour, W., King, J., & Yager, R. (1952). Leptospiral Uveitis. Report of a Bacteriologically Verified Case. *American Medical Association. Archives of Ophthalmology*, 48(3), 292-297.
10. Alikhani, A., Salehifar, E., Zameni, F., Rafiei, A., Yazdani-charati, J., Delavaryan, L., Babamahmoudi, F. (2018). Comparison of azithromycin vs doxycycline prophylaxis in leptospirosis, A randomized double blind placebo-controlled trial. *Journal of Infection in Developing Countries*, 12(11), 991-995.
11. Alonso-Valle, H., Muñoz, R., Hernández, J., & Matorras, P. (2001). Acute disseminated encephalomyelitis following *Leptospira* infection. *European Neurology*, 46(2), 104-105.
12. Amamura, T., Fraga, T., Vasconcellos, S., Barbosa, A., & Isaac, L. (2017). Pathogenic *Leptospira* secreted proteases target the membrane attack complex: a potential role for thermolysin in complement inhibition. *Frontiers in Microbiology*, 8(958), 1-16.
13. American Psychological Association. (2010). *Manual de Publicaciones de la American Psychological Association* (6 ed.). (M. G. Frías, Trad.) México, México: El Manual Moderno.
14. Anderson, J., Miller, D., Post, J., Johnson, R., Magnarelli, L., & Andreadis, T. (1993). Isolation of *Leptospira interrogans* serovar Grippotyphosa from the skin of a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203(11), 1550-1551.
15. Andrade, L., Cleto, S., & Seguro, A. (2007). Door-to-Dialysis Time and Daily Hemodialysis in Patients with Leptospirosis: Impact on Mortality. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(4), 739-744.
16. Antón, E. (2001). Acute acalculous cholecystitis associated with leptospirosis. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 93(11), 743-744.
17. Areal, V. (1962). The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *The American Journal of Pathology*, 40(4), 393-423.
18. Assimakopoulos, S., Michalopoulou, S., Papakonstantinou, C., Lekkou, A., Syrokosta, I., & Gogos, C. (2007). A case of severe sinus bradycardia complicating anicteric leptospirosis. *American Journal of the Medical Sciences*, 333(6), 381-383.
19. Athanazio, D., Silva, E., Santos, C., Rocha, G., Vannier-Santos, M., McBride, A., . . . Reis, M. (2008). *Rattus norvegicus* as a model for persistent renal colonization by pathogenic *Leptospira interrogans*. *Acta Tropica*, 105(2), 176-180.
20. Avdeeva, M. (2003). Outcome and tendency of late convalescence in icterohemorrhagic leptospirosis. *Klinicheskaia Meditsina*, 81(6), 42-47.
21. Avdeeva, M., Moiseva, D., Gorodin, V., Kostomarov, A., & Cherniavskaia, O. (2002). The role glucose-6-phosphate dehydrogenase in pathogenesis of anemia in leptospirosis. *Klin Med (Mosk)*, 80(6), 42-44.
22. Babamahmoudi, F., & Babamhmooidi, A. (2011). Recovery from Intracranial Hemorrhage Due to Leptospirosis. *Case Reports in Medicine*, 2011, 1-3.

23. Bajani, M., Ashford, D., Bragg, S., Woods, C., Aye, T., Spiegel, R., & Weyant, R. (2003). Evaluation of Four Commercially Available Rapid Serologic Tests for Diagnosis of Leptospirosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(2), 803-809.
24. Bal, A., Bharadwaj, R., Gita, N., Joshi, S., & Thakare, J. (2003). Guillain-Barre syndrome in a pediatric patient following infection due to *Leptospira*. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 56(1), 29-31.
25. Baquero, M., Gómez, A., & Hernández, P. (2010). Aspectos moleculares relevantes de las proteínas de patogenicidad de *Leptospira* sp. *Revista de Medicina Veterinaria*, 19, 101-111.
26. Barbosa, A., Monaris, D., Abreu, P., Silva, L., Morais, Z., Vasconcellos, S., . . . Abreu, P. (2010). Functional characterization of LcpA, a surface-exposed protein of *Leptospira* spp. that binds the human complement regulator C4BP. *Infection and Immunity*, 78(7), 3207-3216.
27. Barkay, S., & Garzoni, H. (1984). Leptospirosis and uveitis. *Annals of Ophthalmology*, 16(2), 164-168.
28. Barthel, D., Schindler, S., & Zipfel, P. (2012). Plasminogen is a complement inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 287(22), 18831-18842.
29. Basumatary, L., Das, S., Das, M., Goswami, M., & Kayal, A. (2012). Leptospirosis presenting as neuroretinitis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 3(2), 224-226.
30. Bee, P., Chow, S., & Tan, L. (2003). A case of severe leptospirosis with pancytopenia. *Medical Journal of Malaysia*, 58(5), 777-779.
31. Bell, M., Ternberg, J., & Feigin, R. (1978). Surgical complications of leptospirosis in children. *Journal of Pediatric Surgery*, 13(3), 325-330.
32. Bhatt, M., Rastogi, N., Soneja, M., & Biswas, A. (2018). Uncommon manifestation of leptospirosis: a diagnostic challenge. *BMJ Case Reports*, 225281.
33. Biscornet, L., Dellagi, K., Pagès, F., Bibi, J., de Comarmond, J., Mèlade, J., . . . Tortosa, P. (2017). Human leptospirosis in Seychelles: A prospective study confirms the heavy burden of the disease but suggests that rats are not the main reservoir. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(8), e0005831.
34. Blackmore, D., & Shollum, L. (1984). The magnitude and duration of titers of leptospiral agglutination in human sera. *The New Zealand Medical Journal*, 97(749), 83-86.
35. Bouazzaoui, A., Houari, N., Arika, A., Belhoucine, I., Boukatta, B., Sbai, H., . . . Kanjaa, N. (2011). Facial palsy associated with leptospirosis. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(5), 275-277.
36. Bourhy, P., Collet, L., Brisse, S., & Picardeau, M. (2014). *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of the genus *Leptospira* isolated from humans. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 64(12), 4061-4067.
37. Bowsher, B., Callahan, C., Person, D., & Ruess, L. (1999). Unilateral leptospiral pneumonia and cold agglutinin disease. *Chest*, 116(3), 830-832.
38. Boza, R. (1999). Sobre la patogenesis de la leptospira. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 20(1-2), 115-120.
39. Breda, L., Hsieh, C., Castiblanco, M., da Silva, L., Barbosa, A., Blom, A., . . . Isaac, L. (2015). Fine Mapping of the Interaction between C4b-Binding Protein and Outer Membrane Proteins LigA and LigB of Pathogenic *Leptospira* interrogans. *PLoS Neglected Tropical Disease*, 9(10), e0004192.
40. Brihuega, B. (2008). Leptospirosis: Diagnóstico y Tipificación. En R. Cacchione, R. Durlach, & P. Martino, *Temas de Zoonosis IV* (págs. 221-227). Buenos Aires: Asociación Argentina de Zoonosis.
41. Brihuega, B., Samartino, L., Auteri, C., Venzano, A., & Caimi, K. (2012). In vivo cell aggregations of a recent swine biofilm-forming isolate of *Leptospira* interrogans strain from Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*, 44(3), 138-143.
42. Bulach, D., Zuerner, R., Wilson, P., Seemann, T., McGrath, A., Cullen, P., . . . Adler, B. (2006). Genome reduction in *Leptospira borgpetersenii* reflects limited transmission potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(39), 14560-14565.
43. Caballero, S., & Romero, G. (1991). Leptospirosis en México. Premio Canifarma. *Industria Farmacéutica Veterinaria*, 1(1), 107-124.
44. Calderón, A., Rodríguez, V., Máttar, S., & Arrieta, G. (2014). Leptospirosis in pigs, dogs, rodents, humans, and water in an area of the Colombian tropics. *Tropical animal health and production*, 46(2), 427-432.

45. Cardoso, T., Camargos de Toledo, G., Fernandes, S., Antunes, A., Figueiredo, F., Assuncao, M., . . . Lucio, A. (2014). Weil Syndrome. A Rare Cause of Cerebral Venous Thrombosis. *Journal of the American Medical Association*, 71(2), 238-239.
46. Carles, G., Montoya, E., Joly, F., & Peneau, C. (1995). Leptospirosis and pregnancy. Eleven cases in French Guyana. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 24(4), 418-421.
47. Carrada, T. (2005). Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 52(4), 246-256.
48. Castaño, A., Volcy, M., García, F., Uribe, C., Bigal, M., & Restrepo, M. (2005). Headache in symptomatic intracranial hypertension secondary to leptospirosis: a case report. *Cephalalgia*, 25(4), 309-311.
49. Castiblanco, M., Rodrigues, T., Bezerra, L., Monaris, D., Abreu, A., Strobel, S., . . . Silva, A. (2012). Leptospiral immunoglobulin-like proteins interact with human complement regulators factor H, FHL-1, FHR-1, and C4BP. *Journal of Infectious Diseases*, 205(6), 995-1004.
50. Castiblanco, M., Rodrigues, T., Pagotto, A., de Toledo, S., Estima, P., Silva, A., & Isaac, L. (2016). Plasmin cleaves fibrinogen and the human complement proteins C3b and C5 in the presence of *Leptospira interrogans* proteins: A new role of LigA and LigB in invasion and complement immune evasion. *Immunobiology*, 221(5), 679-689.
51. Chakurkar, G., Vaideeswar, P., Pandit, S., & Divate, S. (2008). Cardiovascular lesions in leptospirosis: an autopsy study. *Journal of Infection*, 56(3), 197-203.
52. Chandra, S., Kalpana, D., Anilkumar, T., Kabeer, K., Chithra, P., & Bhaskaran, R. (2004). Acute Disseminated Encephalomyelitis Following Leptospirosis. *Journal of the Association of Physicians of India*, 52, 327-329.
53. Chassin, C., Picardeau, M., Goujon, J., Bourhy, P., Quellard, N., Darce, S., . . . Werts, C. (2009). TLR4- and TLR2-mediated B cell responses control the clearance of the bacterial pathogen, *Leptospira interrogans*. *Journal of Immunology*, 183(4), 2669-2677.
54. Chávez, N., Cabello, A., Gopar, R., Aguilar, G., Marin, K., Aceves, M., . . . Juárez, C. (2017). Enfermedad renal crónica en México y su relación con los metales pesados. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(6), 725-734.
55. Chin, V., Basir, R., Nordin, S., Abdullah, M., & Sekawi, Z. (2019). Pathology and Host Immune Evasion During Human Leptospirosis: a Review. *International Microbiology*, 1-10.
56. Chong, V., & Goh, S. (2007). Leptospirosis presenting as acute acalculous cholecystitis and pancreatitis. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 36, 215-216.
57. Chow, E., Deville, J., Nally, J., Lovett, M., & Nielsen-Saines, K. (2012). Prolonged *Leptospira* Urinary Shedding in a 10-Year-Old Girl. *Case Reports in Pediatrics*, 2012, 1-3.
58. Choy, H., Kelley, M., Chen, T., Møller, A., Matsunaga, J., & Haake, D. (2007). Physiological osmotic induction of *Leptospira interrogans* adhesion: LigA and LigB bind extracellular matrix proteins and fibrinogen. *Infection and immunity*, 75(5), 2441-2450.
59. Chu, K., Rathinam, R., Namperumalsamy, P., & Dean, D. (1998). Identification of *Leptospira* Species in the Pathogenesis of Uveitis and Determination of Clinical Ocular Characteristics in South India. *The Journal of Infectious Diseases*, 177(5), 1314-1321.
60. Cinco, M., Banfi, E., & Soranzo, M. (1981). Studies on the interaction between macrophages and leptospires. *Journal of General Microbiology*, 124(2), 409-413.
61. Cisneros, L., Peralta, V., Barboza, J., (2019). Recién nacido hijo de una madre con leptospirosis: reporte de caso. *Horizonte Médico (Lima)*, 19(1), 81-86.
62. Conrad, N., Cruz, F., Souza, J., Silveira, M., Félix, S., Mendonça, K., . . . McBride, A. (2017). LigB subunit vaccine confers sterile immunity against challenge in the hamster model of leptospirosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(3), e0005441.
63. Costa, E., Lopes, A., Sacramento, E., & Santos, P. (2000). Massive ocular hemorrhage resulting in blindness in a patient with the sickle cell trait who developed leptospirosis. Case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 42(5), 287-289.
64. Costa, F., Hagan, J., Calcagno, J., Kane, M., Torgerson, P., Martínez, M., . . . Ko, A. (2015). Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(9), e0003898.

65. Crump, J., Morrissey, A., Nicholson, W., Massung, R., Stoddard, R., Galloway, R., . . . Bartlett, J. (2013). Etiology of Severe Non-malaria Febrile Illness in Northern Tanzania: A Prospective Cohort Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 7(7), 1-8.
66. Cumberland, P., Everard, C., & Levett, P. (1999). Assessment of the efficacy of an IgM-elisa and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 61(5), 731-734.
67. Daher, E., Brunetta, D., Silva Júnior, G., Puster, R., & Patrocínio, R. (2003). Pancreatic involvement in fatal human leptospirosis: clinical and histopathological features. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 45(6), 307-313.
68. Daher, E., Silva, G., de Abreu, K., Mota, R., Batista, D., Rocha, N., . . . Libório, A. (2012). Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(4), 420-425.
69. Davies, P., & Aoyagi, Y. (2017). Leptospirosis presenting as acute acalculous cholecystitis. *Clinical Case Reports*, 5(11), 1775-1779.
70. de Souza, A. (2006). Neuroleptospirosis: unexplored & overlooked. *Indian Journal of Medical Research*, 124(2), 125-128.
71. de Souza, A., Sztajn bok, J., Spichler, A., Carvalho, S., de Oliveira, A., & Seguro, A. (2006). Peripheral nerve palsy in a case of leptospirosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(7), 701-703.
72. de Souza, C., Dwivedi, S., & Balasubramanian, R. (1990). Leptospirosis with atrial flutter (a case report). *Journal of Postgraduate Medicine*, 36(4), 222-224.
73. del Real, G., Seegers, R., van der Zeijst, B., & Gaastra, W. (1989). Cloning of a Hemolysin Gene from *Leptospira interrogans* Serovar Hardjo. *Infection and Immunity*, 57(8), 2588-2590.
74. Delepelaire, P. (31 de enero de 2013). *Heme and porphyrin metabolism in commensal/pathogen bacteria: from functions to mechanisms*. Obtenido de Agence Nationale de la Recherche: <https://anr.fr/Project-ANR-12-BSV3-0022>
75. Delgado, F., Brihuega, B., Venzano, A., Funes, D., Blanco, F., Auteri, C., . . . Sarmiento, L. (2007). Adaptación de un protocolo de inmunohistoquímica para la detección de la *Leptospira* spp. en muestras de tejido fijado en formaldehído. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 59(1), 14-18.
76. Diktas, H., Ecemis, O., & Yilmaz, S. (2013). Acute Acalculous Cholecystitis due to Leptospirosis. *Kuwait Medical Journal*, 45(1), 73-74.
77. Dimopoulou, I., Politis, P., Panagiotakopoulos, G., Mouloupoulos, L., Theodorakopoulou, M., Bisirtzoglou, D., . . . Roussos, C. (2002). Leptospirosis presenting with encephalitis-induced coma. *Intensive Care Medicine*, 28(11), 1682.
78. Dirección General de Comunicación Social UNAM. (13 de junio de 2021). *Terrible realidad el maltrato a adultos mayores*. https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2021_496.html
79. Dirección General de Epidemiología. (2021). Boletín Epidemiológico. *Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información*, 37(53), 37.
80. Diterich, I., Rauter, C., Kirschning, C., & Hartung, T. (2003). Borrelia burgdorferi-Induced Tolerance as a Model of Persistence via Immunosuppression. *Infection and Immunity*, 71(7), 3979-3987.
81. Djelouadji, Z., Roux, V., Raoult, D., Kodjo, A., & Drancourt, M. (2012). Rapid MALDI-TOF mass spectrometry identification of *Leptospira* organisms. *Veterinary Microbiology*, 158, 142-146.
82. Dong, H., Hu, Y., Xue, F., Sun, D., Ojcius, D., Mao, Y., & Yan, J. (2008). Characterization of the ompL1 gene of pathogenic *Leptospira* species in China and cross-immunogenicity of the OmpL1 protein. *BMC Microbiology*, 8(223), 1-12.
83. Dos Santos, L., Bezerra, L., Carvalho, L., Abe, C., Costa, M., Moro, A., . . . Silva, A. (2015). Pathogenic *Leptospira* species acquire factor H and vitronectin via the surface protein LcpA. *Infection and Immunity*, 83(3), 888-897.
84. Ebani, V. (2017). Domestic reptiles as a source of zoonotic bacteria: a mini review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(8), 723-728.
85. Edelman, R., Hardegree, M., & Chedid, L. (1980). Summary of an International Symposium on potentiation of the immune response to vaccines. *Journal of Infectious Diseases*, 14(1), 103-112.
86. Edwards, C., & Evarard, C. (1991). Hyperamylasemia and pancreatitis in leptospirosis. *American Journal of Gastroenterology*, 86(11), 1665-1668.

87. Ellis, W., & Little, T. (1986). *The Present State of Leptospirosis Diagnosis and Control*. Dordrecht: Martinus Nijhoff.
88. Ellis, W., O'Brien, J., & Cassells, J. (1981). Role of the cattle in the maintenance of *Leptospira interrogans* serotype Hardjo infection in Northern Ireland. *Veterinary Record*, 108(26), 555-557.
89. Erosa-Barbachano, A. (2001). Leptospirosis. *Revista Biomédica*, 12(4), 282-287.
90. Espinosa, E. (23 de noviembre de 2020). El Dollop [Podcast]. *E41: Acción de Gracias*. Ciudad Juárez, Chihuahua, México: <https://omny.fm/shows/el-dollop/e41-acci-n-de-gracias>.
91. Faine, S., Adler, B., Christopher, W., & Valentine, R. (1984). Fatal congenital human leptospirosis. *Zentralblatt Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A.*, 257(4), 548.
92. Favero, J., Fritzen, A., Lovato, L., Martins, P., Baldissera, M., Stefani, L., & da Silva, A. (2018). Immune response of a commercial vaccine against *Leptospira interrogans*: antibodies and cytokine levels. *Microbial Pathogenesis*, 114(1-5), 46-49.
93. Fernandes, L., Teixeira, A., Filho, A., Souza, G., Vasconcellos, S., & Heinemann, M. (2017). Immune response and protective profile elicited by a multi-epitope chimeric protein derived from *Leptospira interrogans*. *International Journal of Infectious Diseases*, 57, 61-69.
94. Fernando, T., Rodrigo, C., Samarakoon, L., Navinan, M., Dandeniya, C., Constantine, G., & Rajapakse, S. (2013). Electrocardiographic and echocardiographic manifestations of cardiac involvement in leptospirosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 107(7), 457-459.
95. Fouts, D., Matthias, M., Adhikarla, H., Adler, B., Amorim-Santos, L., Berg, D., . . . Vinetz, J. (2016). What Makes a Bacterial Species Pathogenic?: Comparative Genomic Analysis of the Genus *Leptospira*. *PLoS Neglected Tropical Disease*, 10(2), e0004403.
96. Fraga, T., Courrol, D., Castiblanco, M., Hirata, I., Vasconcellos, S., Juliano, L., . . . Isaac, L. (2013). Immune evasion by pathogenic *Leptospira* strains: the secretion of proteases that directly cleave complement proteins. *Journal of Infectious Diseases*, 29(6), 876-886.
97. Fresquet, J. (15 de enero de 2011). *La introducción del '606' en España, contada por la prensa diaria*. Obtenido de El Argonauta español: <https://journals.openedition.org/argonauta/122>
98. Gainer, S., Singla, R., Dhaliwal, L., & Suri, V. (2010). Leptospirosis as a cause of intrauterine fetal demise: short report of rare presentation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281(6), 1061-1063.
99. Ganoza, C., Matthias, M., Saito, M., Cespedes, M., Gotuzzo, E., & Vinetz, J. (2010). Asymptomatic Renal Colonization of Humans in the Peruvian Amazon by *Leptospira*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(2), e612.
100. García, L., Corrêa, E., Martins, L., Poletto, J., Peiro, J., Marçal, V., . . . Lombardi, F. (2018). Characterization of the microtranscriptome of macrophages infected with virulent, attenuated and saprophyte strains of *Leptospira* spp. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(7), e0006621.
101. García, R., García, M., & García, M. (2015). Aspectos a tener en cuenta en la patogénesis de la leptospirosis humana. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 19(6), 1219-1230.
102. García, R., Reyes, A., Basilio, D., Ramírez, M., & Rivas, B. (2013). Leptospirosis; un problema de salud pública. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*, 60(1), 57-70.
103. García, R., Ruz, M., García, M., & Marín, D. (2011). Leptospirosis con anemia hemolítica microangiopática. Presentación de un caso. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 15(1), 206-212.
104. Gaspari, R., Annetta, M., Cavaliere, F., Pallavicini, F., Grillo, R., Conti, G., . . . Proietti, R. (2007). Unusual presentation of leptospirosis in the late stage of pregnancy. *Minerva Anestesiologica*, 73(7-8), 429-432.
105. Gavaldón, D., Cisneros, M., Rojas, N., & Moles-Cervantes, L. (1995). La importancia de la leptospirosis humana en México. Detección de anticuerpos antileptospira en una población de donadores de sangre. *Gaceta Médica de México*, 131(3), 289-292.
106. Goris, M., Kikken, V., Straetemans, M., Alba, S., Goeijenbier, M., van Grop, E., . . . Hartskeerl, R. (2013). Towards the Burden of Human Leptospirosis: Duration of Acute Illness and Occurrence of Post-Leptospirosis Symptoms of Patients in The Netherlands. *PLoS ONE*, 8(10), 1-10.
107. Granito, A., Ballardini, G., Fusconi, M., Volta, U., Muratori, P., Sambri, V., . . . Bianchi, F. (2004). A case of leptospirosis simulating colon cancer with liver metastases. *World Journal of Gastroenterology*, 10(16), 2455-2456.
108. Greene, C., & Shott, E. (1990). *Infectious Diseases of the Dogs and Cat*. Philadelphia: Saunders.

109. Guarnier, J., Shieh, W.-J., Morgan, J., Bragg, S., Bajani, M., Tappero, J., & Zaki, S. (2001). Leptospirosis mimicking acute cholecystitis among athletes. *Human Pathology*, 32(7), 750-752.
110. Haake, D., & Levett, P. (2015). Leptospirosis in Humans. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 387, 65-97.
111. Haake, D., & Matsunaga, J. (2002). Characterization of the Leptospiral Outer Membrane and Description of Three Novel Leptospiral Membrane Proteins. *Infection and Immunity*, 70(9), 4936-4945.
112. Haake, D., & Zückert, W. (2018). Spirochetal lipoproteins in pathogenesis and immunity. *Current topics in microbiology and immunology*, 415, 239-271.
113. Hancox, R., Karalus, N., & Singh, V. (1991). Mononeuritis multiplex in leptospirosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 23(3), 395-396.
114. Hanvanich, M., Moollaor, P., Suwangool, P., & Sitprija, V. (1985). Hemolytic uremic syndrome in leptospirosis bataviae. *Nephron*, 40(2), 230-231.
115. Harshey, J. (1961). Acute pancreatitis in Weil's disease. Case report and review of the literature. *Ohio State Medical Journal*, 57, 1261-1262.
116. Hartskeerl, R. (2005). International Leptospirosis Society: objectives and achievements. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 57(1), 7-10.
117. Hauk, P., Rodrigues, C., Roman, H., Lee, P., & Shaker, C. (2009). Structure and calcium-binding activity of LipL32, the major surface antigen of pathogenic *Leptospira* sp. *Journal of Molecular Biology*, 390(4), 722-736.
118. Herath, N., Kularatne, S., Weerakoon, K., Wazil, A., Subasinghe, N., & Ratnatunga, N. (2014). Long term outcome of acute kidney injury due to leptospirosis? A longitudinal study in Sri Lanka. *BMC Research Notes*, 7(1), 398-401.
119. Hicham, S., Ihsane, M., Abderahim, E., Brahim, B., Labib, S., Mustapha, H., . . . Nabil, K. (2013). Multivisceral organ failure related to leptospirosis in pregnant patient. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 17(1), 43-45.
120. Higny, J., Forêt, F., & Laterre, P. (2020). Leptospirosis-induced purpura: An atypical manifestation of Weil's disease. *Clinical Case Reports*, 8(3), 572-573.
121. Holzapfel, M., Bonhomme, D., Cagliero, J., Vernel, F., Fanton, M., Bortolussi, S., . . . Werts, C. (2020). Escape of TLR5 Recognition by *Leptospira* spp.: A Rationale for Atypical Endoflagella. *Frontiers in Immunology*, 11(1), 2007.
122. Hosoda, H., Nakamura, K., Hu, Z., Tamura, H., Reich, J., Kuwahara, K., . . . Nagaoka, I. (2017). Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 induces NET formation and suppresses the inflammatory response in a mouse septic model. *Molecular Medicine Reports*, 16(4), 5618-5626.
123. Humphries, P., Weeks, M., & Coldham, N. (2014). Characterisation of the Proteome of *Leptospira interrogans* Serovar Canicola as a Resource for the Identification of Common Serovar Immunogenic Proteins. *International Journal of Proteomics*, 1-6.
124. Hurst, F., Neff, R., Katz, A., Buchholz, A., Sasaki, D., Berg, B., & Abbott, K. (2009). Acute kidney injury requiring hemodialysis in patients with anicteric leptospirosis. *Clinical nephrology*, 72(3), 186-192.
125. Ilangovan, A., Sakhivel, P., Sivasankari, K., Akino, C., & Natarajaseenivasan, K. (2017). Discovery of 6, 7-dihydro-3H-pyrano[4, 3-c]isoxazol-3-ones as a new class of pathogen specific anti-leptospiral agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 29-40.
126. Instituto Nacional de Salud. (2015). *Evaluación externa de la mortalidad neonatal en población afiliada al Seguro Popular: Línea basal*. <http://www.transparencia.seguro-popular.gob.mx/contenidos/archivos/transparencia/estudios/L%C3%ADnea%20Basal.pdf>
127. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. (03 de 12 de 2013). *Leptospira interrogans* Obtenido de Ministerio de Trabajo y Economía Social: <https://www.insst.es/documents/94886/353495/Leptospira+interrogans.pdf/9c5fec05-a7d3-4ad0-98a2-03e481431aa0>
128. Isasi, C., Tejerina, E. & Morán, L., (2016). Sensibilidad al gluten no celiaca y enfermedades reumatológicas. *Reumatología Clínica*, 12(1), 4-10.
129. Jaspersen, C., Hammar, C., & Fassbinder, W. (1991). Jaundice and pancreatitis in a 50-year-old patient (Leptospirosis icterohaemorrhagica). *Medizinische Klinik*, 86(10), 518-520.
130. Jawanjal, M., Patil, S., Pendse, M., Bhate, A., & Hooda, S. (2014). An Unusual Presentation of Leptospirosis: A Case Report. *Open Journal of Clinical Diagnostics*, 4(2), 112-116.

131. Jin, D., Ojcius, D., Sun, D., Dong, H., Luo, Y., Mao, Y., & Yan, J. (2009). *Leptospira interrogans* induces apoptosis in macrophages via caspase-8- and caspase-3-dependent pathways. *Infection and Immunity*, 77(2), 799-809.
132. Jittapalapong, S., Sittisan, P., Sakpuaram, T., Kabeya, H., Maruyama S., Inpankaew, T., (2009). Coinfection of *Leptospira spp* and *Toxoplasma gondii* among stray dogs in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 40(2), 247-252.
133. Jurczyk, K., & Szulc, M. (1998). A case of meningitis and uveitis caused by Spirochetes of the genus *Leptospira*. *Przegląd Epidemiologiczny*, 52(3), 317-320.
134. Kantarci, F., Mihmanli, I., Kara, B., Cantasdemir, M., & Adaletli, I. (2003). Spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt in leptospirosis: is it a rare association or coincidence? *European Radiology*, 13(S06), L235-L236.
135. Karande, S., Patil, S., Kulkarni, M., Joshi, A., & Bharadwaj, R. (2005). Acute aseptic meningitis as the only presenting feature of leptospirosis. *The Pediatric infectious disease journal*, 24(4), 390-391.
136. Kassegne, K., Hu, W., Ojcius, D., Sun, D., Ge, Y., Zhao, J., . . . Yan, J. (2013). Identification of Collagenase as a Critical Virulence Factor for Invasiveness and Transmission of Pathogenic *Leptospira* Species. *Journal of Infectious Diseases*, 209(7), 1105-1115.
137. Kavitha, S., & Shastry, B. (2005). Leptospirosis with transverse myelitis. *Journal of the Association of Physicians of India*, 53, 159-160.
138. Kawasaki, T., & Kawai, T. (2014). Toll-like receptor signaling pathways. *Frontiers in Immunology*, 5(461), 1-8.
139. Kaya, E., Dervisoglu, A., Eroglu, C., Polat, C., Sunbul, M., & Ozkan, K. (2005). Acute pancreatitis caused by leptospirosis: Report of two cases. *World Journal of Gastroenterology*, 4447-4449.
140. Ko, A., Goarant, C., & Picaudeau, M. (2009). *Leptospira*: The Dawn of the Molecular Genetics Era for an Emerging Zoonotic Pathogen. *Nature Reviews Microbiology*, 7(10), 736-747.
141. Kobawaka, K., & Fernando, H. (2018). Leptospirosis complicated with Guillain-Barre syndrome, papillitis and thrombotic thrombocytopenic Purpura; a case report. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 1-4.
142. Koe, S., Tan, K., & Tan, T. (2014). Leptospirosis in pregnancy with pathological fetal cardiotocography changes. *Singapore Medical Journal*, 55(2), e20-4.
143. Koe, S., Tan, K., & Tan, T. (2014). Leptospirosis in pregnancy with pathological fetal cardiotocography changes. *Singapore Medical Journal*, 55(2), 20-24.
144. Komi, K., Ge, Y., Xin, X., Ojcius, D., Sun, D., Hu, W., . . . Yan, J. (2015). ChpK and MazF of the toxin-antitoxin modules are involved in the virulence of *Leptospira interrogans* during infection. *Microbes and Infection*, 17(1), 34-47.
145. Koshy, M., Koshy, J., John, M., Loomba, V., & Deodhar, D. (2014). Leptospiral Uveitis. *Journal of the Association of Physicians of India*, 62(11), 65-67.
146. Krakauer, T., Pradhan, K., & Stiles, B. (2016). Staphylococcal superantigens spark host-mediated danger signals. *Frontiers in Immunology*, 7(23), 1-14.
147. Krishnan, A., Karnad, D., & Medhekar, T. (2003). Paralysis due to renal potassium wasting: an unusual presentation of leptospirosis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation. European Renal Association*, 18(11), 2454-2455.
148. Kuenen, W. (1917). Demonstration of the spirochaete ictero-haemorrhagica found in Japan (with Weil's disease). *Proceedings of a meeting of the Netherlands Society for Tropical Medicine*, 10(1), 902-926.
149. Kulhankova, K., King, J., & Salgado, W. (2014). Staphylococcal toxic shock syndrome: superantigen-mediated enhancement of endotoxin shock and adaptive immune suppression. *Immunologic research*, 59(1-3), 182-187.
150. Laing, R., Teh, C., & Toh, C. (1990). Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) complicating leptospirosis: a previously undescribed association. *Journal of Clinical Pathology*, 43(11), 961-962.
151. Lasa, I., del Pozo, J., Penadés, J., & Leiva, J. (2005). Biofilms bacterianos e infección. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 28(2), 163-175.
152. Lelis, S., Fonseca, L., Xavier, C., Horta, M., & Cordeiro, S. (2009). Acute disseminated encephalomyelitis after leptospirosis. *Pediatric Neurology*, 40(6), 471-473.
153. Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group. (2011). Report of the Second Meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group. *Second meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group* (pág. 17). Ginebra: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
154. Levett, P. (2001). Leptospirosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(2), 296-326.

155. Levin, N., Nguyen-Khoa, J., Charpentier, D., Strobel, M., Fournié-Amazouz, E., & Denis, P. (1994). Panuveitis with papillitis in leptospirosis. *American Journal of Ophthalmology*, 117(1), 118-119.
156. Li, S., Li, P., Zhang, L., Hu, W., Wang, M., Liu, Y., . . . Yan, J. (2017). The role of reactive oxygen intermediates in the intracellular fate of *Leptospira interrogans* in the macrophages of different hosts. *PLoS One*, 12(6), e0178618.
157. Li, S., Ojcius, D., Liao, S., Li, L., Xue, F., Dong, H., & Yan, J. (2010). Replication or death: distinct fates of pathogenic *Leptospira* strain Lai within macrophages of human or mouse origin. *Innate Immunity*, 16(2), 80-92.
158. Liberopoulos, E., Bairaktari, E., & Elisaf, M. (2002). Reversible proximal tubular dysfunction in a patient with acute febrile illness, marked hyperbilirubinemia and normal renal function: evidence of leptospirosis. *Nephron*, 91(3), 532-533.
159. Libonati, H., Pinto, P., & Lilenbaum, W. (2017). Seronegativity of bovines face to their own recovered leptospiral isolates. *Microbial Pathogenesis*, 108, 101-103.
160. Lim, S., Hoo, F., Sulaiman, W., Ramachandran, V., & Siew-Mooi, C. (2014). Acute necrotising pancreatitis and acalculous cholecystitis: a rare presentation of leptospirosis. *Journal of Pakistan Medical Association*, 64(8), 958-959.
161. Lin, C., Wu, M., Yang, C., & Huang, C. (1999). Leptospirosis associated with hypokalaemia and thick ascending limb dysfunction. *Nephrology, Dialysis, Transplantation. European Renal Association*, 14(1), 193-195.
162. Lin, X., Xiao, G., Luo, D., Kong, L., Chen, X., Sun, D., & Yan, J. (2016). Chimeric epitope vaccine against *Leptospira interrogans* infection and induced specific immunity in guinea pigs. *BMC Microbiology*, 16(1), 241.
163. Lindow, J., Wunder, E., Popper, S., Min, J., Mannam, P., Srivastava, A., . . . Ko, A. (2016). Cathelicidin Insufficiency in Patients with Fatal Leptospirosis. *PLoS Pathogens*, 12(11), e1005943.
164. Lingappa, J., Kuffner, T., Tappero, J., Whitworth, W., Mize, A., Kaiser, R., & McNicholl, J. (2004). HLA-DQ6 and ingestion of contaminated water: possible gene–environment interaction in an outbreak of Leptospirosis. *Genes and Immunity*, 5(3), 197-202.
165. Lo, M., Cordwell, S., Bulach, D., & Adler, B. (2009). Comparative transcriptional and translational analysis of leptospiral outer membrane protein expression in response to temperature. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 3(12), 1-13.
166. Lopes, A. (2003). Penicillin at the late stage of leptospirosis: a randomized controlled trial. Authors' reply. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 45(4), 238.
167. Loudault, K., Wang, L., Vieira, A., Matsunaga, J., Melo, R., Lewis, M., . . . Gomes, M. (2014). Oral immunization with *Escherichia coli* expressing a lipidated form of LigA protects hamsters against challenge with *Leptospira interrogans* serovar Copenhageni. *Infection and Immunity*, 82(2), 893-902.
168. Ludwig, B., Zotzmann, V., Bode, C., Staudacher, D., & Zschiedrich, S. (2017). Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to *Leptospira* infection transmitted by pet rat. *IDCases*, 8, 84-86.
169. Luks, A., Lakshminarayanan, S., & Hirschmann, J. (2003). Leptospirosis Presenting as Diffuse Alveolar Hemorrhage: Case Report and Literature Review. *Chest*, 123(2), 639-643.
170. Mammadov, B., Sever, M., Gecer, M., Zor, F., Ozturk, S., Akgun, H., . . . Tekinay, A. (2016). Sciatic nerve regeneration induced by glycosaminoglycan and laminin mimetic peptide nanofiber gels. *Royal Society of Chemistry*, 6, 110535-110547.
171. Mancel, E., Merien, F., Pesenti, L., Salino, D., Angibaud, G., & Perolat, P. (1999). Clinical aspects of ocular leptospirosis in New Caledonia (South Pacific). *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*, 27(6), 380-386.
172. Manock, S., Jacobsen, K., Bravo, N., Russell, K., Negrete, M., Olson, J., . . . Kochel, T. (2009). Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(1), 146-151.
173. Marr, J., & Cathey, J. (2010). New Hypothesis for Cause of Epidemic among Native Americans, New England, 1616-1619. *Emerging Infectious Diseases*, 16(2), 281-286.
174. Martins, G., & Lilenbaum, W. (2017). Control of bovine leptospirosis: aspects for consideration in a tropical environment. *Research in Veterinary Science*, 112, 156-160.
175. Mathew, T., Satishchandra, P., Mahadevan, A., Nagarathna, S., Yasha, T., Chandramukhi, U., . . . Shankar, S. (2006). Neuroleptospirosis - revisited: experience from a tertiary care neurological centre from south India. *Indian Journal of Medical Research*, 124(2), 155-162.

176. Merí, S. (2016). Self-nonsel self discrimination by the complement system. *FEBS Letters*, 590(15), 2418-2434.
177. Meri, T., Murgia, R., Stefanel, P., Meri, S., & Cinco, M. (2005). Regulation of complement activation at the C3-level by serum resistant leptospire. *Microbial Pathogenesis*, 39(4), 139-147.
178. Merien, F., Truccolo, J., Rougier, Y., Baranton, G., & Perolat, P. (1998). In vivo apoptosis of hepatocytes in guinea pigs infected with *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae. *FEMS Microbiology Letters*, 169(1), 95-102.
179. Merien, F., Baranton, G., & Perolat, P. (1995). Comparison of Polymerase Chain Reaction with Microagglutination Test and Culture for Diagnosis of Leptospirosis. *Journal of Infectious Diseases*, 172(1), 281-285.
180. Mgode, G., Mhamphi, G., Katakweba, A., & Thomas, M. (2014). *Leptospira* infections in freshwater fish in Morogoro Tanzania: a hidden public health. *Tanzania Journal of Health Research*, 16(2), 1-7.
181. Michot, J., Lidove, O., Boutboul, D., Aguilar, C., Merle, H., Olindo, S., . . . Papo, T. (2007). Leptospirosis: an unusual etiology of anterior uveitis. *Revue de Medecine Interne*, 28(8), 566-567.
182. Miller, D., Wilson, M., & Beran, G. (1991). Survey to estimate prevalence of *Leptospira interrogans* infection in mature cattle in the United States. *American Journal of Veterinary Research*, 52, 1761-1765.
183. Miyahara, S., Saito, M., Kanemaru, T., Villanueva, S., Gloriani, N., & Yoshida, S. (2014). Destruction of the hepatocyte junction by intercellular invasion of *Leptospira* causes jaundice in a hamster model of Weil's disease. *International Journal of Experimental Pathology*, 95(4), 271-281.
184. Monahan, A., Callanan, J., & Nally, J. (2008). Proteomic Analysis of *Leptospira interrogans* Shed in Urine of Chronically Infected Hosts. *Infection and Immunity*, 76(11), 4952-4958.
185. Monahan, A., Callanan, J., & Nally, J. (2009). Host-pathogen interaction in the kidney during chronic leptospirosis. *Veterinary Pathology*, 46(5), 792-799.
186. Monno, S., & Mizushima, Y. (1993). Leptospirosis with acute acalculous cholecystitis and pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 16(1), 52-54.
187. Moreno, L., Miraglia, F., Kremer, F., Eslabao, M., Dellagostin, O., Lilienbaum, W., . . . Moreno, A. (2018). Comparative genomics of pathogenic *Leptospira interrogans*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(2), 126-129.
188. Morrison, W., & Wright, N. (1976). Canine leptospirosis: an immunopathological study of interstitial nephritis due to *Leptospira canicola*. *Journal of pathology*, 120(2), 83-89.
189. Moschini, J. (2011). Leptospirosis humana con compromiso del sistema nervioso central. Comunicación de dos casos y revisión de la literatura. *Neurología Argentina*, 3(4), 222-228.
190. Murdoch, D. (1979). Leptospiral uveitis. *Transactions of the Ophthalmological Society of New Zealand*, 32, 73-75.
191. Murphy, L., & Alexander, A. (1957). Significance of Leptospiroses in Military Medicine. *Military Medicine*, 121(1), 1-10.
192. Murray, G., Srikram, A., Henry, R., Hartskeerl, R., Sermsswan, R., & Adler, B. (2010). Mutations affecting *Leptospira interrogans* lipopolysaccharide attenuate virulence. *Molecular microbiology*, 78(3), 701-709.
193. Nahori, M., Fournie-Amazouz, E., Que-Gewirth, N., Balloy, V., Chignard, M., Raetz, C., . . . Werts, C. (2005). Differential TLR recognition of leptospiral lipid A and lipopolysaccharide in murine and human cells. *Journal of Immunology*, 175(9), 6022-6031.
194. Nally, J., Chantranuwat, C., Wu, X., Fishbein, M., Pereira, M., Da Silva, J., . . . Lovett, M. (2004). Alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in a guinea pig model of severe pulmonary leptospirosis. *The American Journal of Pathology*, 164(3), 1115-1127.
195. Nally, J., Choe, E., Fishbein, M., Blanco, D., & Lovett, M. (2005). Changes in lipopolysaccharide O antigen distinguish acute versus chronic *Leptospira interrogans* infections. *Infection and Immunity*, 73(6), 3251-3260.
196. Nally, J., Mullen, W., Callanan, J., Mischak, H., & Albalat, A. (2015). Detection of urinary biomarkers in reservoir hosts of leptospirosis by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *PROTEOMICS-Clinical Applications*, 9(56), 543-551.
197. Narayanavari, S., Sritharan, M., Haake, D., & Matsunaga, J. (2012). Multiple leptospiral sphingomyelinases (or are there?). *Microbiology*, 158(5), 1137-1146.
198. Nascimento, L., Ko, A., Martins, A., Monteiro, C., Ho, P., & Haake, D. (2004). Comparative genomics of two *Leptospira interrogans* serovars reveal novel insights into physiology and pathogenesis. *Journal of Bacteriology*, 186, 2164-2172.

199. Nascimento, E., Vieira, M., Teixeira, A., Santos, J., Fernandes, L., Passalia, F., . . . Nascimento, A. (2018). Proteomics as a tool to understand Leptospira physiology and virulence: recent advances, challenges and clinical implications. *Journal of Proteomics*, 180, 80-87.
200. Navarrete, J., Moreno, M., Rivas, B., & Velasco, O. (2011). Leptospirosis Prevalence in a Population of Yucatan, Mexico. *Journal of Pathogens*, 11(1), 1-5.
201. Nicolescu, M., & Andreescu, N. (1984). May human leptospirosis develop as a chronic infection? *Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hygiene A*, 257(4), 531-534.
202. Noguchi, H. (1919). Etiology of Yellow Fever: VI. Cultivation, morphology, virulence, and biological properties of *Leptospira icteroides*. *Journal of Experimental Medicine*, 30(1), 13-29.
203. Nozal, P., & López-Trascasa, M. (2016). Autoanticuerpos frente a proteínas de la vía alternativa del complemento en enfermedad renal. *Nefrología*, 36(5), 489-495.
204. O'Brien, M., Vincent, J., Persona, D., & Cook, B. (1998). Leptospirosis and pancreatitis: a report of ten cases. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(5), 436-438.
205. Organización Mundial de la Salud. (1 de Enero de 2008). *Leptospirosis humana: guía para el diagnóstico, vigilancia y control*. Obtenido de Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/WHO-Guia-Lepto-2003-Spa.pdf>
206. Organización Mundial de Sanidad Animal. (22 de Octubre de 2019). *Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas 2019*. Obtenido de Organización Mundial de Sanidad Animal: <https://www.oie.int/es/normas/manual-terrestre/acceso-en-linea/>
207. Organización Panamericana de la Salud. (1 de Mayo de 2017). *Leptospirosis*. Obtenido de OPS/OMS: <https://www.paho.org/es/node/59075>
208. Pacheco, D. (1996). *Bioquímica Estructural y Aplicada a la Medicina*. Ciudad de México: Instituto Politécnico Nacional.
209. Pai, N., & Adhikari, P. (2002). Painless pancreatitis: a rare manifestation of leptospirosis. *Journal of the Association of Physicians of India*, 50, 1318-1319.
210. Palaniappan, R., Ramanujam, S., & Chang, Y. (2007). Leptospirosis: pathogenesis, immunity, and diagnosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 20(3), 284-292.
211. Panda, P., Sharawat, I., & Bolia, R. (2020). *Leptospira* Triggered Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1-4.
212. Panicker, J., Mammachan, R., & Jayakumar, R. (2001). Primary neuroleptospirosis. *Postgraduate Medical Journal*, 77(911), 589-590.
213. Parra, E., Bello, S., Gallego, G., Atero, N., Reyes, E., Bautista, A., (2022). Distribution, frequency and clinical presentation of leptospirosis and coinfections: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 12: e055187. doi:10.1136/bmjopen-2021-055187
214. Penagos, M., Berrón, R., García, M. & Zaragoza, J., (2003). El sistema inmune del recién nacido. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 12(2), 63-68.
215. Pepper, I. (1 de enero de 2000). *Atlas de Inmunología*. Obtenido de Universidad de Chile: <https://atlas.med.uchile.cl/27.htm>
216. Picardeau, M. (2013). Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 43(1), 1-9.
217. Pinne, M., & Haake, D. (2013). LipL32 Is a Subsurface Lipoprotein of *Leptospira interrogans*: presentation of new data and reevaluation of previous studies. *PLoS ONE*, 8(1), e51025.
218. Potula, H., Richer, L., Werts, C., & Gomes, M. (2017). Pre-treatment with *Lactobacillus plantarum* prevents severe pathogenesis in mice infected with *Leptospira interrogans* and may be associated with recruitment of myeloid cells. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(1), e0005870.
219. Prager, K., Greig, D., Alt, D., Galloway, R., Hornsby, R., Palmer, L., . . . Lloyd-Smith, J. (2013). Asymptomatic and chronic carriage of *Leptospira interrogans* serovar Pomona in California sea lions (*Zalophus californianus*). *Veterinary Microbiology*, 164(1-2), 177-183.
220. Public Health Department. (01 de Junio de 2014). *NHS Borders*. Obtenido de Leptospirosis: important information: <https://www.nhs.uk/borders.scot.nhs.uk/media/197827/Leptospirosis-June-2014.pdf>
221. Puliyath, G., & Singh, S. (2012). Leptospirosis in pregnancy. *Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31(10), 2491-2496.

222. Que-Gewirth, N., Ribeiro, A., Kalb, S., Cotter, R., Bulach, D., Adler, B., . . . Raetz, C. (2004). A methylated phosphate group and four amide-linked acyl chains in *Leptospira interrogans* lipid A. *Journal of Biological Chemistry*, 279(24), 25420-25429.
223. Quinn, D., Quinn, J., Conlon, P., & Murphy, P. (2013). A case of leptospirosis presenting as TTP. *American Journal of Hematology*, 88(4), 337.
224. Raffray, L., Giry, C., Vandroux, D., Kuli, B., Randrianjohany, A., Pequin, A., . . . Gasque, P. (2016). Major Neutrophilia Observed in Acute Phase of Human Leptospirosis Is Not Associated with Increased Expression of Granulocyte Cell Activation Markers. *PLoS One*, 11(11), e0165716.
225. Rajapakse, S., Rodrigo, C., Balaji, K., & Fernando, S. (2015). Atypical manifestations of leptospirosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(5), 294-302.
226. Ranawaka, N., Jeevagan, V., Karunanayake, P., & Jayasinghe, S. (2013). Pancreatitis and myocarditis followed by pulmonary hemorrhage, a rare presentation of leptospirosis- A case report and literature survey. *BMC Infectious Diseases*, 13(38), 1-4.
227. Ratet, G., Veyrier, F., d'Andon, M., Kammerscheit, X., Nicola, M., Picardeau, M., . . . Werts, C. (2014). Live Imaging of Bioluminescent *Leptospira interrogans* in Mice Reveals Renal Colonization as a Stealth Escape from the Blood Defenses and Antibiotics. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(12), e3359.
228. Rathinam, S. (2005). Ocular manifestations of leptospirosis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 51, 189-194.
229. Rathinam, S., Rathnam, S., Selvaraj, S., Dean, D., Nozik, R., & Namperumalsamy, P. (1997). Uveitis associated with an epidemic outbreak of leptospirosis. *American Journal of Ophthalmology*, 124(1), 71-79.
230. Reis, E., Hagan, J., Ribeiro, G., Teixeira-Carvalho, A., Martins-Filho, O., Montgomery, R., . . . Reis, M. (2013). Cytokine response signatures in disease progression and development of severe clinical outcomes for leptospirosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*(7), 1-7.
231. Ribiczey, P., Szekeres, I., & Turóczy, I. (1988). Acute pancreatitis as a complication of leptospirosis]. *Orvosi hetilap*, 129(26), 1367-1369.
232. Ricaldi, J., Fouts, D., Selengut, J., Harkins, D., Patra, K., Moreno, A., . . . Matthias, M. (2012). Whole Genome Analysis of *Leptospira licerasiae* Provides Insight into Leptospiral Evolution and Pathogenicity. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(10), e1853.
233. Ristow, P., Bourhy, P., Kerneis, S., Schmitt, C., Prevost, M., Lilenbaum, W., & Picardeau, M. (2008). Biofilm formation by saprophytic and pathogenic leptospires. *Microbiology*, 154(4), 1309-1317.
234. Rivas, B., Velasco, O., & Jimenez, J. (2016). Isolation of *L. interrogans* Serovar Pomona in 14 Human Cases and an African Lion, All with Chronic Leptospirosis. *Open Journal of Medical Microbiology*, 6(4), 158-170.
235. Roca, B. (2006). Leptospirosis. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 50(2), 3-6.
236. Rodrigo, C., Lakshitha, N., Goonaratne, R., Samarasekera, K., Wijesinghe, I., Parthipan, B., & Rajapakse, S. (2014). High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 108(12), 743-750.
237. Rodrigues, T., Isaac, L., & Silva, A. (2016). Complement Evasion by Pathogenic *Leptospira*. *Frontiers in Immunology*, 7(623), 1-7.
238. Rojas, P., Monahan, A., Schuller, S., Miller, I., Markey, B., & Nally, J. (2010). Detection and quantification of leptospires in urine of dogs: a maintenance host for the zoonotic disease leptospirosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 29(10), 1305-1309.
239. Romero, C., & Falconar, A. (2016). *Leptospira* spp. y leptospirosis humana. *Salud Uninorte*, 32(1), 123-143.
240. Rowen, G. (1957). Leptospiral Uveitis. *American Medical Association. Archives of Ophthalmology*, 58(5), 754-757.
241. Sada, I., Gorocica, P., Lascurain, R., Zenteno, E., (2004). Aspectos inmunológicos del envejecimiento. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 17(4), 293-300.
242. Saito, M., Miyahara, S., Villanueva, S., Aramki, N., Ikejiri, M., Kobayashi, Y., . . . Yoshida, S. (2014). PCR and culture identification of pathogenic *Leptospira* spp. from coastal soil in Leyte, Philippines, after a storm surge during Super Typhoon Haiyan (Yolanda). *Applied and Environmental Microbiology*, 80(22), 6926-6932.
243. Sakellaridis, N., Panagopoulos, D., & Androulis, A. (2009). Neuroleptospirosis with hydrocephalus and very elevated cerebrospinal fluid protein. *Southern Medical Journal*, 102(5), 549-550.

Leptospirosis humana y la importancia de su diagnóstico en la fase crónica

244. Salkade, H., Divate, S., Deshpande, J., Kawishwar, V., Chaturvedi, R., Kandalkar, B., & Vaideeswar, P. (2005). A study of autopsy findings in 62 cases of leptospirosis in a metropolitan city in India. *Journal of Postgraduate Medicine*, 51(3), 169-173.
245. Santaloya, M. (1998). Superantígenos y su rol en las enfermedades infecciosas. *Revista Médica de Chile*, 126(7), 846-854.
246. Scharrig, E., Carestia, A., Ferrer, M., Cédola, M., Petre, G., Drut, R., . . . Gómez, R. (2015). Neutrophil extracellular traps are involved in the innate immune response to infection with *Leptospira*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9, e0003927.
247. Secretaría de Salud. (07 de 01 de 2016). *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-029-SSA2-2014. Para la prevención y control de la leptospirosis*. Obtenido de Diario Oficial de la Federación: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5422281&fecha=07/01/2016
248. Segawa, T., Nomura, K. H., Villanueva, S., Saito, M., Nomura, K., Gloriani, N., & Yoshida, S. (2014). Identification of leptospiral 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase released in the urine of infected hamsters. *BMC Microbiology*, 14(1), 1-10.
249. Seguro, A., Lomar, A., & Rocha, A. (1990). Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron*, 55, 146-151.
250. Sehgal, S., Sugunan, A., Murhekar, M., Sharma, S., & Vijayachari, P. (2000). Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 13(4), 249-255.
251. Sejvar, J., Bancroft, E., Winthrop, K., Bettinger, J., Bajani, M., Bragg, S., . . . Eco-Challenge Investigation Team. (2003). Leptospirosis in "Eco-Challenge" Athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerging Infectious Diseases*, 9(6), 702-702.
252. Shah, K., Amonkar, G., Kamat, R., & Deshpande, J. (2010). Cardiac findings in leptospirosis. *Journal of Clinical Pathology*, 63(2), 119-123.
253. Shaked, Y., Shpilberg, O., & Samra, Y. (1993). Leptospirosis in pregnancy and its effect on the fetus: case report and review. *Clinical Infectious Diseases*, 17(2), 241-243.
254. Sharma, K., Madhvilatha, P., Kalawat, U., & Sivakumar, V. (2011). Leptospirosis-induced still birth and postpartum sepsis. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*, 54(2), 426-427.
255. Sharma, O., Eltahir, N., & Roy, M. (1999). Facial palsy in a patient with leptospirosis: causal or accidental. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*, 16(1), 104-106.
256. Silva, J., Dalston, M., Carvalho, J., Setúbal, S., Oliveira, J., & Pereira, M. (2002). Clinicopathological and immunohistochemical features of the severe pulmonary form of leptospirosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35(4), 395-399.
257. Singh, H., Talapatra, P., Lather, K., & Chaudhary, V. (2014). Reversible pancytopenia: An unusual presentation of leptospirosis. *International Journal of Medicine and Public Health*, 4(3), 301-303.
258. Singh, R., Khurana, D., Mehta, S., Choudhary, A., Petluri, G., & Lal, V. (2016). Cerebellar ataxia due to Leptospirosis- a case report. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 1-3.
259. Siqueira, G., Souza, G., Heinemann, M., Vasconcellos, S., & Nascimento, A. (2017). The role of Lsa23 to mediate the interaction of *Leptospira interrogans* with the terminal complement components pathway. *Microbial Pathogenesis*, 112, 182-189.
260. Solmazgul, E., Turhan, V., Unver, S., Demirci, M., Nalbant, S., & Danaci, M. (2005). A case of Weil's syndrome developing steroid resistant immune haemolytic anaemia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 37(9), 700-702.
261. Somers, C., Al-Kindi, S., Montague, S., O'Connor, R., Murphy, P., Jeffers, M., & Enright, H. (2003). Erythroid hypoplasia associated with leptospirosis. *Journal of Infection*, 47(1), 85-86.
262. Souza, N., Vieira, M., Alves, I., de Moraes, Z., Vasconcellos, S., & Nascimento, A. (2012). Lsa30, a novel adhesin of *Leptospira interrogans* binds human plasminogen and the complement regulator C4BP. *Microbial Pathogenesis*, 53(3-4), 125-134.
263. Spichler, A., Athanazio, D., Furtado, J., Seguro, A., & Vinetz, J. (2008). Case Report: Severe, Symptomatic Hypomagnesemia in Acute Leptospirosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 79(6), 915-917.
264. Spichler, A., Spichler, E., Mook, M., Vinetz, J., & Leake, J. (2007). Acute pancreatitis in fatal anicteric leptospirosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(5), 886-887.

265. Srikram, A., Zhang, K., Bartpho, T., Lo, M., Hoke, D., Sermswan, R., . . . Murray, G. (2011). Cross-protective Immunity Against Leptospirosis Elicited by a Live, Attenuated Lipopolysaccharide Mutant. *Journal of Infectious Diseases*, 203(6), 870-879.
266. Srivastava, R., Ray, S., Vaibhav, V., Gollapalli, K., Jhaveri, T., Taur, S., . . . Srivastava, S. (2012). Serum profiling of leptospirosis patients to investigate proteomic alterations. *Journal of proteomics*, 76, 56-68.
267. Stefos, A., Georgiadou, S., Gioti, C., Loukpoulos, A., Ioannou, M., Pournaras, S., & Dalekos, G. (2005). Leptospirosis and pancytopenia: two case reports and review of the literature. *Journal of Infection*, 51(5), 277-280.
268. Stevenson, B., Choy, H., Pinne, M., Rotondi, M., Miller, M., DeMoll, E., . . . Haake, D. (2007). *Leptospira interrogans* endostatin-like outer membrane proteins bind host fibronectin, laminin and regulators of complement. *PLoS ONE*, 2(11), e1188.
269. Sturman, R., Laval, J., & Weil, V. (1959). Leptospiral uveitis. *American Medical Association. Archives of Ophthalmology*, 61(4), 633-640.
270. Sükran, K., Tatar, B., Ersan, G., & Topaloğlu, S. (2013). A Leptospirosis Case Presenting with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Balkan Medical Journal*, 30(4), 436-438.
271. Sun, F., Qu, F., Ling, Y., Mao, P., Xia, P., Chen, H., & Zhou, D. (2013). Biofilm-associated infections: antibiotic resistance and novel therapeutic strategies. *Future Microbiology*, 8(7), 877-886.
272. Terpstra, W. (2006). Historical perspectives in leptospirosis. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 24(4), 316-320.
273. Thibeaux, R., Soupé, M., Kainiu, M., Girault, D., Bierque, E., Fernandes, J., . . . Goarant, C. (2020). The zoonotic pathogen *Leptospira interrogans* mitigates environmental stress through cyclic-di-GMP-controlled biofilm production. *Biofilms and Microbiomes*, 6(24), 1-11.
274. Thukral, A., Khan, I., & Tripathi, K. (2009). Slurred speech and spirochaetes. *The Lancet Journal*, 373(9667), 978.
275. Tomacruz, I., Sandejas, J., Berba, R., & Saccalan, D. (2019). Behavioural change: a rare presentation of leptospirosis. *BMJ Case Reports*, 12(8), e230619.
276. Tomizawa, R., Sugiyama, H., Sato, R., Ohnishi, M., & Koizumi, N. (2017). Male-specific pulmonary hemorrhage and cytokine gene expression in golden hamster in early-phase *Leptospira interrogans* serovar Hebdomadis infection. *Microbial Pathogenesis*, 111(1), 33-40.
277. Torgerson, P., Hagan, J., Costa, F., Calcagno, J., Kane, M., Martínez-Silveira, M., . . . Abela-Ridder, B. (2015). Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 1-14.
278. Tramoni, G., Clément, H., Lopez, F., & Viale, J. (2003). An unusual case of post partum haemorrhage: leptospirosis infection. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*, 22(4), 363-365.
279. Trevejo, R., Rigau-Pérez, J., Ashford, D., McClure, E., Jarquín-González, C., Amador, J., . . . Spiegel, R. (2008). Epidemic Leptospirosis Associated with Pulmonary Hemorrhage. Nicaragua, 1995. *The Journal of Infectious Diseases*, 178(5), 1457-1463.
280. Trueba, G., Zapata, S., Madrid, K., Cukken, O., & Haake, D. (2004). Cell aggregation a mechanism of pathogenic *Leptospira* to survive in fresh water. *Internacional Microbiology*, 7(1), 35-40.
281. Turhan, V., Senol, M., Sonmez, G., Oncul, O., Cavuslu, S., & Tanridag, O. (2006). Cerebral venous thrombosis as a complication of leptospirosis. *Journal of Infection*, 53(6), 247-249.
282. Ucar, D. & Minbrero, E., (11 de noviembre de 2021). ¿Sabías que el sistema inmune funciona mejor en las mujeres que en los hombres? Saber vivir tve. https://www.sabervivirtv.com/medicina-general/sistema-inmune-funciona-mejor-mujeres-hombres_6414
283. Ulloa, A., Salazar, B., (2019). Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Revista del Hospital Juárez de México*, 86(3):110-115.
284. Varela, G., & Zavala, V. (1961). Estudio serológico de la leptospirosis en la República Mexicana. *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, 21(1), 49-52.
285. Velasco, O. (1998). Importancia de la leptospirosis como una zoonosis emergente en México. *Curso teórico organizado por el Programa de Zoonosis de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica* (págs. 1-4). México, D.F.: Secretaria de Salud.
286. Velasco, O., Rivas, B., & Rivera, H. (2009). Transición de la leptospirosis aguda a crónica. Seguimiento de siete casos. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 56(3), 183-192.

287. Velasco, O., Rivas, B., Espinoza, J., & Martínez, E. (2007). Diagnóstico de leptospirosis crónica, comparación entre la aglutinación microscópica y 3 técnicas diagnósticas confirmatorias. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 59(1), 8-13.
288. Velasco, O., Rivas, B., Espinoza, J., Jiménez, J., & Ruiz, E. (2005). Enfermedades simuladas y acompañantes de leptospirosis. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 57(1), 75-76.
289. Velasco, O., Rivas, B., Gutiérrez, E., Chávez, L., Duarte, P., Chavarría, S., & Rivera, H. (2005). *Leptospira* ¿simulador o causante de leucemia? *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 57(1), 17-24.
290. Velasco, O., Rivas, B., Sánchez, M., Soriano, J., Rivera, H., & Garibay, V. (2009). Leptospirosis crónica en México: diagnóstico microscópico y evidencias que respaldan su existencia e importancia. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 56(3), 157-167.
291. Velasco, O., Rivas, B., Soriano, J., & Rivera, H. (2009). Daño miocárdico grave por leptospirosis. Informe de un caso fatal en México. *Archivos de Cardiología de México*, 79(4), 268-273.
292. Verma, A., Kumar, P., Babb, K., Timoney, J., & Stevenson, B. (2010). Cross-Reactivity of Antibodies against Leptospiral Recurrent Uveitis-Associated Proteins A and B (LruA and LruB) with Eye Proteins. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 4(8), e778.
293. Vernel, F., & Werts, C. (2018). Recent findings relate to immune responses against leptospirosis and novel strategies to prevent infection. *Microbes and Infection*, 1-11.
294. Vidales, L., Miranda, P., de Santiago, D., Sánchez, S., & Ramírez, R. (2014). Los patrones de adherencia de *Escherichia coli* patogénica aviar y *E. coli* patogénica de humanos a células epiteliales en cultivo son similares. *Archivos de Medicina*, 10(1:21), 1-8.
295. Vieira, M., Atzingen, M., Oliveira, R., Andrade, D., Vasconcellos, S., & Nascimento, A. (2010). In vitro identification of novel plasminogen-binding receptors of the pathogen *Leptospira interrogans*. *PLoS One*, 5(6), e11259.
296. Vieira, M., de Moraes, Z., Goncalves, A., Romero, E., Vasconcellos, S., & Nascimento, A. (2010). Lsa63, a newly identified surface protein of *Leptospira interrogans* binds laminin and collagen IV. *Journal of Infection*, 60(1), 52-64.
297. Vieira, M., de Moraes, Z., Vasconcellos, S., Romero, E., & Nascimento, A. (2011). In vitro evidence for immune evasion activity by human plasmin associated to pathogenic *Leptospira interrogans*. *Microbial Pathogenesis*, 51(5), 360-365.
298. Vieira, M., Teixeira, A., Pidde, G., Ching, A., Tambourgi, D., Nascimento, A., & Herwald, H. (2018). *Leptospira interrogans* outer membrane protein LipL21 is a potent inhibitor of neutrophil myeloperoxidase. *Virulence*, 9(1), 414-425.
299. Vilaichone, R., Mahachai, V., & Wilde, H. (1999). Acute acalculous cholecystitis in leptospirosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 29(3), 280-283.
300. Vinetz, J., Glass, G., Flexner, C., Mueller, P., & Kaslow, D. (1996). Sporadic Urban Leptospirosis. *Annals of Internal Medicine*, 125(10), 794-798.
301. Vinod, K., Lall, C., Raj, R., Vijayachari, P., (2019). Coaggregation and biofilm formation of *Leptospira* with *Staphylococcus aureus*. *Microbiology and Immunology*, 63(3-4), 147-150.
302. Vogel, N. (2020). *Leptospira* – Zebra unter der Coronaherde. *Der Internist*, 61(11), 1189-1192.
303. Wagenaar, J., de Vries, P., & Hartskeerl, R. (2004). Leptospirosis with Pulmonary Hemorrhage, Caused by a New Strain of Serovar Lai: Langkawi. *Journal of Travel Medicine*, 11(6), 379-382.
304. Wagenaar, J., Goris, M., Partiningrum, D., Isbandrio, B., Hartskeerl, R., Brandjes, D., . . . van Gorp, E. (2010). Coagulation disorders in patients with severe leptospirosis are associated with severe bleeding and mortality. *Tropical Medicine & International Health*, 15(2), 152-159.
305. Wang, B., Sullivan, J., & Sullivan, G. (1984). Role of specific antibody in interaction of leptospires with human monocytes and monocyte-derived macrophages. *Infection and Immunity*, 46(3), 809-813.
306. Watson, A., Janik, D., & Lee, W. (2012). Superantigen-induced CD4 memory T cell anergy. I. Staphylococcal enterotoxin B induces Fyn-mediated negative signaling. *Cellular Immunology*, 276(1-2), 16-25.
307. Watt, G. (1990). Leptospirosis as a Cause of Uveitis. *Archives of Internal Medicine*, 150(5), 1130.
308. Werts, C., Tapping, R., Mathison, J., Chuang, T., Kravchenko, V., Saint Girons, I., . . . Ulevitch, R. (2001). Leptospiral endotoxin activates cells via a TLR2-dependent mechanism. *Nature Immunology*, 2(4), 346-352.
309. Wittchell, T., Eshghi, A., Nally, J., Hof, R., Boulanger, M., Wunder, E., . . . Cameron, C. (2014). Post-translational Modification of LipL32 during *Leptospira interrogans* Infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(10), e3280.

310. Wolff, D., Castiblanco-Valencia, M., Abe, C., Monaris, D., Morais, Z., Souza, G., . . . Barbosa, A. (2013). Interaction of Leptospira Elongation Factor Tu with Plasminogen and Complement Factor H: A Metabolic Leptospiral Protein with Moonlighting Activities. *Plos One*, 8(11), 1-10.
311. Wolter, F. (1929). Weil's disease and yellow fever. *Zeitschrift für Einheitsbestrebungen der Gegenwartsmedizin*, 2(1), 128-145.
312. Xu, Y., & Ye, Q. (2018). Human leptospirosis vaccines in China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(4), 984-993.
313. Xu, Y., Zhu, Y., Wang, Y., Chang, Y., Zhang, Y., Jiang, X., . . . Wang, J. (2016). Whole genome sequencing revealed host adaptation-focused genomic plasticity of pathogenic Leptospira. *Nature*, 6(1), 1-11.
314. Xue, F., Dong, H., Wu, J., Wu, Z., Hu, W., Sun, A., . . . Yan, J. (2010). Transcriptional responses of Leptospira interrogans to host innate immunity: significant changes in metabolism, oxygen tolerance, and outer membrane. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(10), e857.
315. Yamashiro, E., Benard, G., Sato, M., Seguro, A., & Duarte, A. (1991). Cellular immune response analysis of patients with leptospirosis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 45(1), 138-145.
316. Yang, C. (2007). Leptospirosis in Taiwan--an underestimated infectious disease. *Chang Gung Medical Journal*, 30(2), 109-115.
317. Yang, C. (2007). Leptospirosis renal disease: understanding the initiation by Toll-like receptors. *Kidney International*, 72(8), 918-925.
318. Yang, C., Hung, C., Wu, M., Tian, Y., Chang, C., Pan, M., & Vandewalle, A. (2006). Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney international*, 69(5), 815-822.
319. Yang, C., Hung, C., Wu, M., Tian, Y., Chang, C., Pan, M., & Vandewalle, A. (2006). Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney international*, 69(5), 815-822.
320. Yang, H., Yen, T., Lin, C., Chen, Y., Pan, M., Lee, C., . . . Yang, C. (2012). Early Identification of Leptospirosis as an Ignored Cause of Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Shock*, 38(1), 24-29.
321. Yaqoob, M., & Ahmad, R. (1989). Mononeuritis multiplex as an unusual complication of leptospirosis. *Journal of Infection*, 19(2), 188-189.
322. Yourman, L., Kent, T., Israni, J., Ko, K., Lesser, A., (2020). Association of dementia diagnosis with urinary tract infection in the emergency department. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 1291–1296.
323. Zavala, J., Caballero, C., & Sánchez, I. (1976). Leptospirosis en el estado de Chiapas, México. *Salud Pública de México*, 18(6), 989-998.
324. Zavala, J., Pinzón, J., Cantarell, J., & Flores, M. (2014). La leptospirosis en Yucatán. Estudio serológico en humanos y animales. *Salud Pública de México*, 26(3), 254-259.
325. Zavala, J., Vado, I., Rodríguez, M., Rodríguez, E., Barrera, M., & Guzmán, E. (1998). Leptospirosis anictérica en un brote epidémico de dengue en la Península de Yucatán. *Revista Biomédica*, 9(2), 78-83.
326. Zhang, X., Zhu, C., Wu, D., & Jiang, X. (2010). Possible role of toll-like receptor 4 in acute pancreatitis. *Pancreas*, 39(6), 819-824.
327. Zhang, Y., Bao, L., Zhu, H., Huang, B., & Zhang, H. (2009). OmpA-like protein Loa22 from Leptospira interrogans serovar Lai is cytotoxic to cultured rat renal cells and promotes inflammatory responses. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 42(1), 70-79.
328. Zhao, J., Chen, H., Ojcius, D., Zhao, X., Sun, D., Ge, Y., . . . Yan, J. (2013). Identification of Leptospira interrogans Phospholipase C as a Novel Virulence Factor Responsible for Intracellular Free Calcium Ion Elevation during Macrophage Death. *PLOS ONE*, 8(10), e75652.