

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**“Leptospirosis: Enfermedad Emergente”**

**POR:**

**ANTONIO LUGO TREJO**

**MONOGRAFÍA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO**

**NOVIEMBRE DE 2007**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**MONOGRAFÍA**

**“Leptospirosis: Enfermedad Emergente”**

**APROBADA POR EL COMITÉ PARTICULAR DE ASESORÍA**

**PRESIDENTE DEL JURADO**

---

**M.C.V. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ**

**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

---

**M.C. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELIAS**

# **“Leptospirosis: Enfermedad Emergente”**

MONOGRAFÍA ELABORADA BAJO LA SUPERVISIÓN DEL COMITÉ PARTICULAR DE  
ASESORÍA Y APROBADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

## **MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**PRESIDENTE**

---

**M.C.V. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ**

**VOCAL**

---

**PH. D. JUAN DAVID HERNÁNDEZ BUSTAMANTE**

**VOCAL**

---

**M.C. MA. GUADALUPE DE LA FUENTE SALCIDO**

**VOCAL SUPLENTE**

---

**M.V.Z. JESÚS ALFONSO AMAYA GONZÁLEZ**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**LEPTOSPIROSIS: “ENFERMEDAD EMERGENTE”**

---

**M.C.V. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
PRESIDENTE**

---

**PH. D. JUAN DAVID HERNÁNDEZ BUSTAMANTE  
VOCAL**

---

**M.C. MA. GUADALUPE DE LA FUENTE SALCIDO  
VOCAL**

---

**M.V.Z. JESÚS ALFONSO AMAYA GONZÁLEZ  
VOCAL SUPLENTE**

**TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO**

**NOVIEMBRE 2007**

## INDICE

### Página

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>I</b>
<b>DEDICATORIAS.....</b>	<b>II</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>III</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Revisión de literatura.....</b>	<b>2</b>
<b>3. Aspectos históricos.....</b>	<b>2</b>
<b>4. Etiología.....</b>	<b>4</b>
4.1. Clasificación serológica.....	4
4.2. Clasificación genotípica .....	5
<b>5. Microbiología .....</b>	<b>10</b>
<b>6. Epidemiología .....</b>	<b>11</b>
<b>7. Epizootiología .....</b>	<b>16</b>
<b>8. Patogenia y Factores clínicos de la leptospirosis.....</b>	<b>18</b>
8.1. Leptospirosis anictérica .....	21
8.2. Leptospirosis icterica (síndrome de Weil).....	22
<b>9. Patología.....</b>	<b>24</b>
9.1. Daños hepáticos.....	25
9.2. Daños renales.....	26
9.3. Daños pulmonares.....	26
9.4. Daños oculares.....	27

9.5. Daños meníngeos.....	27
9.6. Daños en corazón .....	27
9.7. Daños musculares.....	28
9.8. Daños gastrointestinales.....	28
9.9. Relación con la gestación.....	28
<b>10. Diagnóstico.....</b>	<b>29</b>
10.1. Diagnóstico serológico.....	30
<b>11. Tratamiento.....</b>	<b>32</b>
<b>12. Conclusion.....</b>	<b>35</b>
<b>13. Referencias.....</b>	<b>36</b>

## INDICE DE CUADROS.

### Página

1 Serogrupos y algunas serovariedades de <i>Leptospira interrogans</i> .....	6
2 Genomoespecies de <i>Leptospiras</i> y distribución de serogrupos.....	7
3 Serogrupos asociados con genomoespecies.....	8
4 Serovares de <i>Leptospiras</i> asociadas en diferentes especies.....	9
5 Frecuencia de síntomas y signos de leptospirosis en diversas series de casos clínicos.....	20
6 Diagnosticos diferenciales de leptospirosis.....	20
7 Diagnóstico diferencial dela Leptospirosis.....	32
8 Esquemas recomendados para el tratamiento de <i>Leptospira</i> , según la forma de presentación.....	34

## RESUMEN.

*Se realizó una investigación de forma general del estado actual de la leptospirosis, tratando de hacerlo de una forma clara, entendible y con información reciente. Por lo mismo, la presente no pretende ser una revisión exhaustiva, sino simplemente ofrecer información básica que permita familiarizarse con el agente causal de la leptospirosis con la finalidad de conocer y entender los fenómenos que favorecen a la presentación de esta enfermedad.*

*La leptospirosis es una zoonosis de amplia distribución mundial, de gran importancia en la medicina tanto humana como veterinaria dada la manera en que afecta la salud del hombre y de los animales. Causada por una espiroqueta del género Leptospira, cuyas especies, interrogans y borgpetersenii, entre otras, son patógenas para el ser humano y los animales y biflexa, que es saprofita y se localiza en la superficie del suelo y el agua.*

Los signos y síntomas de la leptospirosis son inespecíficos, por lo que fácilmente se confunden con otros procesos infecciosos como son dengue clásico y hemorrágico, paludismo y brucelosis.

Afecta tanto a humanos como animales siendo el hombre un hospedero accidental que adquiere la infección directamente al contacto de la piel, membranas mucosas, con orina sangre o tejidos de animales contaminados. Indirectamente puede ser a través del contacto con agua o suelo húmedo contaminados por animales infectados.

## **AGRADECIMIENTOS**

A **Dios** por brindarme esta hermosa vida, llena de oportunidades, retos, tropiezos y satisfacciones. Por guiarme en todo momento y por darme la oportunidad de seguir viviendo.

Al Sr. José Luis Lugo Gonzalez y a la Sra. Yolanda Trejo Zuñiga; mis padres que me impulsan y nunca me sueltan. Ellos me enseñaron a no darle la espalda a los problemas ni a los retos, a fijar mis metas y saborear la satisfacción de alcanzarlas y superarlas; pero nunca darse por vencido. A Israel, Maribel, José Alfonso, José Luis, Adan Francisco y Angel, mis hermanos a quienes tanto quiero y admiro, “si no te puedo ayudar, busco la manera de apoyarte”. Es un placer tenerlos como hermanos, disfruto cada momento que compartimos, y el gran apoyo que tengo de ustedes. Gracias.

A mi asesor M.C.V. Ramón A. Delgado González por su confianza y apoyo al compartir su tiempo y conocimientos para realizar la presente investigación.

Al jurado Ph.D. Juan David Hernández Bustamante, M.C. Ma. Guadalupe de la Fuente Salcido, M.V.Z. Jesús Alfonso Amaya González por su presencia y tiempo para revisar y evaluar la presente. A todos los docentes de esta mi Universidad, quienes forjaron mi carrera con sus conocimientos y consejos; los cuales son ahora mi herramienta de trabajo. Gracias a todos sin excepción.

A todos mis amigos en general, que no los puedo mencionar porque no terminaría; por esa gran amistad, compañerismo y hermandad que nos brindamos y nos seguiremos brindando.

## **DEDICATORIAS.**

A mi hija Karen Naomi Lugo García (mi chaparrita), que me llena de ilusiones y por ella puedo soñar un buen futuro y forjar un mejor presente. A mi esposa Olivia García Morales que esta a mi lado en las buenas y las malas, Gracias por ser la compañera de mi vida, por tus consejos y virtudes TQM. Gracias a ambas por ser mi familia; las amo.

## INTRODUCCIÓN

Descrita por primera vez por Adolfo Weil en 1886, la leptospirosis es una enfermedad infecciosa aguda comprendida entre las zoonosis y es causada por espiroquetas del género *Leptospira*, que básicamente comprendían dos especies: *L. interrogans* y *L. biflexa*, siendo la primera patógena y la segunda saprofita. *Leptospira interrogans* incluye alrededor de 23 serogrupos y 218 serovares y *Leptospira biflexa* 28 serogrupos y 60 serovares. Los serovares antihigiénicamente relacionados se agrupan en serogrupos.

Estudios mas recientes de ADN, han establecido algunos cambios taxonómicos con respecto a esta clasificación, de modo que el género *Leptospira* comprende tres especies no patógenas; *L. biflexa*, *L. mayerii*, *L. wolbachii*, y las siguientes siete especies patógenas; *L. borgpetersenii*, *L. inadai*, *L. interrogans*, *L. kirchneri*, *L. noguchii*, *L. santarosai* y *L. weillii*; distribuidas en 24 serogrupos y 237 serovares (Plank y Dean 2000).

La leptospirosis tiene una distribución universal afecta alrededor de 160 especies de mamíferos domésticos y silvestres y predomina en climas cálidos. Los mamíferos infectados constituyen el reservorio, excretando al microorganismo por largo tiempo, a través de la orina y contaminando el ambiente (Zunino y Pizarro, 2007).

La supervivencia de las *Leptospiras* se ve favorecida por un ambiente cálido, húmedo y con un pH neutro o ligeramente alcalino. Por el hecho de ser una patología reconocidamente sub-diagnosticada, con múltiples manifestaciones clínicas y combinaciones de ellas que están presentes entre nosotros y para el cual hay importantes reservorios en nuestro país, nos ha parecido interesante hacer esta investigación sobre el tema (Zunino y Pizarro, 2007).

## REVISIÓN DE LITERATURA.

### Aspectos históricos.

La primera descripción cuidadosa de la enfermedad la presentó el Dr. Adolfo Weil, en 1886, en Alemania, en cuatro pacientes humanos con la enfermedad febril acompañada de trastornos renales, inflamación de hígado y bazo e ictericia generalizada. Goldmich (1887) la refiere como “enfermedad de Weil” cuando se presenta en un paciente con cuadro icterico; Sin embargo, el agente causal fue descubierto por Inada e Ido en Japón, en 1914, donde lo reportaron como una “espiroqueta” (Blood., 1996).

En 1917, el investigador japonés Hideo Noguchi, logró aislar la bacteria a partir de ratas silvestre capturadas en la ciudad de Nueva York, y las comparó con otras cepas aisladas en Japón, Bélgica y Estados Unidos, proponiendo la creación del género *Leptospira* (Faine *et al.*, 1999).

En 1918, Noguchi, en el puerto de Guayaquil, Ecuador, al realizar investigaciones sobre la fiebre amarilla descubrió en la sangre de los enfermos una espiroqueta que la llamó *Leptospira icteroides*. En diciembre de 1919 se traslada a Mérida Yucatán, y describe el primer caso de leptospirosis en México. En la península de Yucatán, en 1984, Zavala *et al.*, reportan seropositividad en los humanos de 14.1%, porcinos en 23.3% y bovinos en 11.3% (Cottral, 1986; Faine *et al.*, 1999).

La leptospirosis era reconocida como un peligro para los que se ocupaban de cosechar arroz en la antigua China (Faine, 1994), y los Japoneses la nombraban akiyami o fiebre de otoño, persistente aun en la medicina moderna. En estudios retrospectivos, la descripción clara de leptospira icterica pudo ser reconocida antes del siglo 19, algunos años antes de la descripción por Weil (Faine, 1994). Se ha sugerido que la serovariedad icterohemorrágica de *leptospira interrogans* fue introducida

accidentalmente a Europa en el siglo 18 y se extendió hacia el oeste de Europa y Asia por ratas *Rattus norvegicus* (Allent *et al.*, 1999).

Independientemente la etiología de leptospirosis, se demuestra en Japón y Alemania en 1915 (Everard, 1996). En Japón, se detectaron espiroquetas y anticuerpos específicos ambos en sangre de mineros japoneses con ictericia infecciosa, y dos grupos de médicos alemanes estudiaron a soldados preocupados por la “Enfermedad francesa” en las trincheras del noreste de Francia. Uhlenhuth y Fromme (Taylor *et al.*, 1991) y Huberner y Reiter (Isogai, 1997) detectaron espiroquetas en sangre de cuyos inoculados con sangre de soldados infectados. Desafortunadamente estos dos grupos entraron en controversia y las primeras publicaciones las tuvieron por casi 8 meses (Everard, 1996). La confirmación de la presencia de leptospirosis en ambos lados del frente occidental fue obtenida rápidamente después del trabajo publicado en Europa y la India (Stokes *et al.*, 1987).

Dada la controversia inicial sobre la nomenclatura, es irónico que el organismo se haya descrito casi 10 años atrás (Jhon *et al.*, 2000). Stimson demostró que las espiroquetas se teñían con plata dentro de los túbulos del riñón de pacientes que según informes murieron de fiebre amarilla. Las espiroquetas tenían enganchados los extremos y Stimson las nombro “*Spirocheta interrogans*” debido a su parecido con el signo de interrogación. Desafortunadamente la observación de este grupo centinela fue pasada por alto por muchos años (Faine, 1994).

La importancia que ocupa como factor de riesgo fue reconocida tempranamente. El papel de la rata como fuente de infección para el humano fue descubierta en 1917 (Ito *et al.*, 1987), mientras que la potencia de la enfermedad por leptospira en perros fue reconocida, pero la distinción clara entre la infección en caninos con *L. Interrogans*, serovariedades *icterohemorrágica* y *canicola* tomó varios años (Klarenbeek y Schuffner, 1983). La leptospirosis en ganado fue reconocida algunos años después (Altson y Broom 1988). Varias monografías proporcionan información temprana y extensa para

conocer el desarrollo de la leptospirosis (Altson y Broom 1988; Faine, 1994; Faine *et al.*, 1999).

## Etiología.

La leptospira presenta la siguiente clasificación taxonómica (Laguna, 2000).

- \*División: *Procariotes*
- \*Clase: *Schizomicetes*
- \*Orden: *Spirochaetales*
- \*Familia: *Leptospiraceae*.
- \*Género: *Leptospira*
- \*Especies: *L. interrogans* y *L. biflexa*.



Las leptospiras son bacterias aeróbicas o microaerofílicas, miembros del orden *Spirochaetales*. La enfermedad es producida por muchos serotipos de espiroquetas del género *Leptospira*. Los organismos tienen forma de espiral, son muy finos, de 5 a 18  $\mu\text{m}$  de longitud y de 0.1 a 0.2  $\mu\text{m}$  de ancho. Tienden a formar un gancho aerobio que se ha diferenciado de otras espiroquetas patógenas y se puede cultivar en medios artificiales (Acosta *et al.*, 1994). La temperatura óptima de crecimiento es de 30  $^{\circ}\text{C}$  y el tiempo para obtener una nueva generación es de 7 a 10 días para nuevas colonias aisladas, pero son difíciles de cultivar mediante cultivos *in vitro* (Mc Donough, 2001). Las leptospiras son Gram negativas; no se tiñen bien con la tinción convencional de Gram, pero son fácilmente visibles con tinciones de anticuerpos fluorescentes (FA) de preparados tisulares ó sedimento urinario, la tinción de plata de Waring Starry o tinción de tejidos fijados por inmunohistoquímica. Su morfología microscópica es en espiral a menudo con ganchos visibles en cada extremo de la célula bacteriana (Browman, 2003).

## **Clasificación Serológica.**

Desde antes de 1989 el género de leptospira estaba dividido en dos especies, *L. interrogans* y *L. biflexa*. Todas las leptospiras patógenas fueron clasificadas como una especie, *L. interrogans*; las serovariedades de vida libre no patógenas fueron incluidas en la especie *L. biflexa* (Borman, 2003). *L. biflexa* era diferenciada de *L. interrogans* por que crecía por debajo de los 13 °C y su desarrollo en presencia de 8-azaguanina (225 ug/ml) y por la imposibilidad de *L. biflexa* de formar células esféricas en 1 M de NaCl. Ambas *L. interrogans* y *L. biflexa* fueron divididas en numerosas serovariedades definidas por aglutinación cruzada después de absorción con antígenos homólogos (Kmety y Dikken, 1983). Más de 60 serovariedades de *L. biflexa* han sido registradas (Johnson y Faine, 1994). Dentro de las especies de *L. interrogans* son reconocidas más de 200 serovariedades. Las serovariedades que se relacionan antígenicamente se han agrupado tradicionalmente en serogrupos (Kmety y Dikken, 1983). Mientras que los serogrupos no tienen una situación taxonómica, ha sido útil para la comprensión epidemiológica. Entre los serogrupos de mayor interés de *L. interrogans*, se muestran las serovariedades más comunes en el Cuadro 1.

## **Clasificación Genotípica.**

La clasificación fenotípica de leptospiras ha sido sustituida por un genotipo, el cual incluye todos los números de genomoespecies de ambas serovariedades *L. interrogans* y *L. biflexa*. La heterogeneidad genética fue demostrada hace algún tiempo (Brendle et al., 1994), y estudios sobre hibridización de DNA llevaron a la definición de 10 genomoespecies de *Leptospira* (Yasuda et al., 1997). Genomoespecies adicionales como *L. kirschneri* fueron agregadas después (Ramadas et al., 1992). Después de extensivos estudios de diferentes variedades, trabajadores del Centro de Control de Enfermedades, definieron 16 genomoespecies de leptospiras, que incluyen a las descritas anteriormente (Yasuda et al., 1997) y agregaron cinco genomoespecies (Bernner et al., 1999) una que nombraron *L. alexanderi*, *L. fainei* (Perolat et al., 1998). Estudios de hibridización de DNA también han confirmado el estado taxonómico

monoespecífico del género *Leptonema* (Bernner *et al.*, 1999; Ramadas *et al.*, 2000). La clasificación genotípica de leptospiras ha sido soportada por múltiple datos de electroforesis enzimáticos (Letocard *et al.*, 1999; Postic *et al.*, 2000).

Las genomoespecies de leptospira que no corresponden a grupos anteriores (*L. interrogans* y *L. biflexa*) y de hecho, en serovariedades patógenas y no patógenas hay especies iguales (Cuadro 2). Así ni serogrupos ni serovariedades, predicen las especies de leptospira de manera confiable (Cuadro 3).

**Cuadro 1.** Serogrupos y algunas serovariedades de *Leptospira interrogans*.

Serogrupo	Serovariedades
<i>Icterihemorragiae</i>	<i>icterohemorragiae, copenhageni, lai, Zimbabwe.</i>
<i>Hebdomadis</i>	<i>hebdomadis, jules, kremastos.</i>
<i>Autumnalis</i>	<i>autumnalis, fortbragg, bim, weerasingle.</i>
<i>Pyrogenes</i>	<i>Pyrogenes</i>
<i>Bataviae</i>	<i>Bataviae</i>
<i>Grippotyphosa</i>	<i>grippotyphosa, canalzonae, ratnapura</i>
<i>Canicola</i>	<i>Canicola</i>
<i>Australis</i>	<i>australis, bratislava, lora</i>
<i>Pomona</i>	<i>Pomona</i>
<i>Javanica</i>	<i>Javanica</i>
<i>Sejroe</i>	<i>sejroe, saxkoeving, hardjo</i>
<i>Panama</i>	<i>panama, mangus</i>
<i>Cinopteri</i>	<i>cinopteri,</i>
<i>Djasiman</i>	<i>Djasiman</i>
<i>Sarmin</i>	<i>Sarmin</i>
<i>Mini</i>	<i>mini, Georgia</i>
<i>Tarasovi</i>	<i>Tarasovi</i>
<i>Ballum</i>	<i>ballum, aroborea</i>
<i>Celledoni</i>	<i>Celledoni</i>

<i>Louisiana</i>	<i>louisiana, lanka</i>
<i>Ranarum</i>	<i>Ranarum</i>
<i>Manhao</i>	<i>Manhao</i>
<i>Shermani</i>	<i>Shermani</i>
<i>Hurstbridge</i>	<i>Hurstbridge</i>

**Cuadro 2.** Genomoespecies de *Leptospira* y distribución de serogrupos.

Especies	Serogrupos**
<b>L. interrogans</b>	<i>Icterohaemorrhagiae, Canicola, Pomona, Australis, Autumnalis, Pyrogenes, Grippotyphosa, Djasiman, Hebdomadis, Sejroe, Bataviae, Ranarum, Louisiana, Mini, Sarmin.</i>
<i>L. noguchii</i>	<i>Panama, Autumnalis, Pyrogenes, Louisiana, Bataviae, Tarassovi, Australis, Shermani, Djasiman, Pomona.</i>
<i>L. satarosai</i>	<i>Shermani, Hebdomadis, Tarasovi, Pyrogenes, Autumnalis, Bataviae, Mini, Grippotyphomosa, Sejroe, Pomona, Javanica, Sarmin, Cynopteri.</i>
<i>L. mayeri</i>	<i>Ranarum, Semarang, Sejroe, Mini, Javanica.</i>
<i>L. wolbachii</i> ***	<i>Codice.</i>
<i>L. biflexa</i> ***	<i>Semarang, Andamana.</i>
<i>L. fainei</i>	<i>Hursbritge.</i>
<i>L. borgpetersenii</i>	<i>Javanica, Ballum, Habdomadis, Sejroe, Tarasivi, Mini, Celledoni, Pyrogenes, Bataviae, Australis, Autumnalis.</i>
<i>L. krischneri</i>	<i>Grippotyphomosa, Autumnalis, Cynopteri, Hebdomadis, Australis, Pomona, Djasiman, Canicola, Icterohaemorrhagiae, bataviae.</i>
<i>L. weilii</i>	<i>Celledoni, Icterohaemorrhagiae, Sarmin, Javanica, Mini, Tarasovi, Hebdomadis, Pyrogenes, Manaho, Sejroe.</i>
<i>L. inadai</i>	<i>Lime, Sermani; Icterohaemorrhagiae, Tarasovi, Manhao,</i>

---

	<i>Canicola, Panam, Javanica.</i>
<b>L. parva***</b>	<i>Turneria.</i>
<i>L.alexanderi</i>	<i>Manhao, Hebdomadis, Javanica, Mini.</i>

---

Por otra parte, estudios recientes (Feresu *et al.*, 1999; Bernner *et al.*, 1999) incluyen múltiples cepas de algunas serovariedades y demuestran la heterogeneidad genética dentro de las serovariedades (Cuadro 4). Además, los métodos usados anteriormente para distinguir las características fenotípicas en el sentido estricto de *L. interrogans* de *L. biflexa* no mostraban diferencias entre genomoespecies (Bernner *et al.*, 1999).

**Cuadro 3.** Serogrupos asociados con genomoespecies.

---

<b>Serogrupo</b>	<b>Genomoespecies</b>
<i>Andamana</i>	<i>L. biflexa.</i>
<i>Australis</i>	<i>L. interrogans, L. noguchii, L. borgpetersenii, L. kirschneri.</i>
<i>Autumnalis</i>	<i>L. interrogans, L. noguchii, L. santarosai, L. borgpetersenii, L. kirschneri.</i>
<i>Ballum</i>	<i>L. borgpetersenii.</i>
<i>Bataviae</i>	<i>L. interrogans, L. noguchi, L. santarosai, L. borgpetersenii, L. kirschneri.</i>
<i>Canicola</i>	<i>L. interrogans, l. inadai, L. kirschneri.</i>
<i>Celledoni</i>	<i>L. weilli, L. borgpetersenii.</i>
<i>Codice</i>	<i>L. wolbachii</i>
<i>Cynopteri</i>	<i>L. santarosai, L. kirschneri.</i>
<i>Djasiman</i>	<i>L. interrogans, L. noguchii. L.kirschneri.</i>
<i>Grippotyphomosa</i>	<i>L. interrogans L. santarosai, L.kirschneri.</i>
<i>Hebdomadis</i>	<i>L. interrogans, L. weilli, L. santarosai, L. borgpetersenii, L. kirschneri, L. alexanderi.</i>
<i>Hurtsbridge</i>	<i>L. fainei.</i>

---

---

<i>Icterohaemorrhagiae</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. weilii</i> , <i>L. inadai</i> , <i>L. kirschneri</i> .
<i>Javanica</i>	<i>L. weilii</i> , <i>L. santarosai</i> , <i>L. borgpetersenii</i> , <i>L. meyeri</i> , <i>L. inadai</i> , <i>L. alexanderi</i> .
<i>Louisiana</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. noguchii</i> .
<i>Lyme</i>	<i>L. inadai</i> .
<i>Monhao</i>	<i>L. weilii</i> , <i>L. inadai</i> , <i>L. alexanderi</i> .
<i>Mini</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. weilii</i> , <i>L. santarosai</i> , <i>L. borgpetersenii</i> , <i>L. meyeri</i> , <i>L. alexanderi</i> .
<i>Panama</i>	<i>L. noguchi</i> , <i>L. inadai</i> .
<i>Pomona</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. noguchi</i> , <i>L. santarosai</i> , <i>L. kirschneri</i> .
<i>Pyrogenes</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. noguchi</i> , <i>L. weilii</i> , <i>L. santarosai</i> , <i>L. borgpetersenii</i> .
<i>Ranarum</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. meyeri</i> .
<i>Sarmin</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. weilii</i> , <i>L. santarosai</i> .
<i>Sejroe</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. weilii</i> , <i>L. santarosai</i> , <i>L. borgpetersenii</i> , <i>L. meyeri</i> .
<i>Semaranga</i>	<i>L. meyeri</i> , <i>L. biflexa</i> .
<i>Shermani</i>	<i>L. noguchi</i> , <i>L. santarosai</i> , <i>L. inadai</i> .
<i>Tarasovi</i>	<i>L. noguchi</i> , <i>L. weilii</i> , <i>L. santarosai</i> , <i>L. borgpetersenii</i> , <i>L. inadai</i> .

---

**Cuadro 4.** Serovares de *Leptospiras* asociadas con diferentes especies

<b>Serovar</b>	<b>Especies</b>
<i>Bataviae</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. santarosai</i> .
<i>Bulgarica</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. kirschneri</i> .
<i>Grippotyphosa</i>	<i>L. kirschneri</i> , <i>L. interrogans</i> .
<i>Hardjo</i>	<i>L. borgpetersenii</i> , <i>L. interrogans</i> , <i>L. meyeri</i> .
<i>Icterohaemorrhagiae</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. inadai</i> .
<i>Kremastos</i>	<i>L. interrogans</i> , <i>L. santarosai</i> .
<i>Mwogolo</i>	<i>L. kirschneri</i> , <i>L. interrogans</i> .

---

---

<i>paidjan</i>	<i>L. krischneri, L. interrogans.</i>
<i>Pomona</i>	<i>L. interrogans, L. noguchii.</i>
<i>Pyrogenes</i>	<i>L. interrogans, L. santarosai.</i>
<i>Szwajizak</i>	<i>L. interrogans, L. santarosai.</i>
<i>Valbuzzi</i>	<i>L. interrogans, L. krischneri.</i>

---

La reclasificación de leptospiras en genotipos con fundamentos taxonómicos correctos proporcionan una buena base para futuras clasificaciones. Sin embargo, la clasificación molecular es difícil para un clínico microbiólogo, porque es claramente incompatible con sistemas de serogrupos, los cuales han servido muy bien a clínicos y epidemiólogos por muchos años. Hasta que se desarrollen y validen métodos mas simples basados en la identificación de ADN, será necesario que los laboratorios clínicos conserven la clasificación serológica de las leptospiras para el futuro próximo. Además, la retención de *L. interrogans* y *L. biflexa*, como nombres específicos en la clasificación genómica también permite la confusión de nomenclatura. En las paginas siguientes, en sentido estricto, se incluyen los miembros específicos que se refieren a las especies genómicas de *L. interrogans* y *L. biflexa*.

### **Microbiología.**

Las leptospiras son espiroquetas enrolladas (Alexander *et al.*, 1992), estrechamente delgadas, flexibles, que pertenecen a las dos grandes especies mencionadas, siendo *biflexa* de característica saprofita. En la especie *interrogans* se agrupan las leptospiras patógenas clasificadas en grupos a través de sus serotipos y subserotipos que presentan características comunes (Alexander *et al.*, 1996).

Las *Leptospiras* son microorganismos helicoides que están constituidos por un cuerpo citoplasmático y un axostilo que se dispone en forma de espiral. Una membrana envolvente recubre ambas estructuras. El axostilo consiste en dos filamentos axiales que se insertan en la extremidad del cuerpo citoplasmático, por medio de botones terminales. Este organelo es el encargado de la motilidad de la leptospira (Alexander *et*

*al.*, 1996). Tiene un activo movimiento de rotación pero no se le conocen flagelos (Alexander *et al.*, 1992).

Al microscopio de campo oscuro puede observarse que una de las extremidades termina en gancho. Es tan delicada que en campo oscuro puede aparecer como una cadena de cocos diminutos (Alexander *et al.*, 1992). Todas son muy sensibles a la desecación, al calor y frío excesivo así como a las variaciones de pH no tolerando el medio ácido, el pH óptimo para su manipulación es de 7.2 a 7.4, en el agua salada no sobreviven al contrario de los largos periodos que pueden permanecer en el agua dulce principalmente si se encuentra almacenada (hasta 180 días) (Alani *et al.*, 2003). En la leche las leptospiras no sobreviven salvo que este diluida en agua a razón de 1:20 o más (Alexander *et al.*, 1996).

En frío puede sobrevivir hasta 100 días a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Es importante mencionar que la pasteurización no destruye a las leptospiras lo que indica que es necesaria la ebullición para cumplir su destrucción. A los 10 segundos muere con  $100^{\circ}\text{C}$  y solo a los 10 minutos si la temperatura está a  $56^{\circ}\text{C}$  (Alani *et al.*, 2003).

La orina ácida es letal para las leptospiras y por eso es necesario alcalinizarla si se pretende aislar en la orina de un enfermo. En un medio ácido pierde su motilidad en tan solo 15 minutos. En suelo húmedo sobreviven por un largo tiempo, mientras que en el suelo seco la sobrevivencia es corta (Alani *et al.*, 2003).

## **Epidemiología.**

La leptospirosis es una de las zoonosis más extensas en todo el mundo (World Health Organization, 1999). La fuente de infección en humanos normalmente es por contacto directo o indirecto con orina de un animal infectado. La incidencia es significativamente más alta en países con clima caluroso que en las regiones de clima templado (Everard y Everard, 1998; Ratnem *et al.* 1994), esto es principalmente debido a la mayor supervivencia de las leptospiras en un ambiente húmedo-caluroso. Sin embargo, la

mayoría de los países tropicales, también son países en vías de desarrollo y hay mayor oportunidad para la exposición de la población humana a los animales infectados, animales salvajes, ganado o mascotas. La enfermedad es estacional, con mayor incidencia en verano u otoño en regiones templadas, donde la temperatura es un factor limitante para la supervivencia y durante estaciones lluviosas en regiones con clima caliente (Everard y Everad, 1998).

Dentro de los Estados Unidos la incidencia más alta de *Leptospira* se encuentra en Hawai (Center for Diseases Control and prevention, 1994). La leptospirosis dejó de ser una enfermedad notificable dentro de los Estados Unidos en 1994 (Center for Diseases Control and prevention, 1997). Algunos estudios en centro y sur América reportan cifras muy altas de infección por *Leptospiras*. Estudios recientes en Chile comunican las siguientes cifras 37% en perros, 88.7 a 91.7% en bovinos, 24.9% en ovinos, 7.1% en equinos, 69.9% en porcinos y 47.2% en roedores silvestres. Se han establecido, asimismo, serotipos predominantes en relación con cada especie animal, pero puede existir cruza de serotipos de *leptospiras* entre especies animales (Zunino y Pizarro, 2007).

La puerta de entrada es a través de abrasiones o cortadas en la piel o vía conjuntival, la infección también puede darse a través de la piel intacta después de una inmersión prolongada en agua, esta vía de entrada es motivo de controversias porque esto normalmente ocurre cuando hay probabilidad que haya pequeñas abrasiones que son difíciles de probar, se ha documentado la transmisión flotante (en agua); apunta a la contaminación de suministro de agua produciendo varios brotes de leptospirosis. La inhalación de agua o aerosoles también puede producir la infección vía membranas mucosas del tracto respiratorio. Raramente la infección puede surgir por mordeduras de animales (Gollop *et al.*, 1993). La transmisión directa entre los humanos raramente se ha demostrado. Sin embargo, la excreción de leptospiras en orina humana meses después de la recuperación se ha agravado (Ball *et al.*, 1996). Se piensa que el pH bajo de la orina humana limita la supervivencia de las leptospiras después de la excreción.

Se ha reportado la transmisión por contacto sexual durante la convalecencia (Harrison y Fitzgerald, 1998).

Los animales, incluyendo seres humanos, pueden ser divididos en los huéspedes de mantenimiento y los huéspedes accidentales. En infección crónica la enfermedad se mantiene por naturaleza en los túbulos renales como hospederos de mantenimiento (Babudieri, 1998). Un hospedador de mantenimiento se define como una especie en la que la infección es endémica y normalmente se transmite de animal a animal. Otros animales y humanos pueden infectarse por contacto indirecto con el hospedero de mantenimiento. Los animales pueden ser hospedadores de mantenimiento de algunas serovares, pero hospederos incidentales de otros con los que la infección puede causar la enfermedad severa o fatal. Los hospederos de mantenimiento más importantes son mamíferos pequeños que pueden transmitir la enfermedad a los animales domésticos de granja, perros y humanos. La magnitud de la transmisión de la enfermedad depende de muchos factores, como el clima, la densidad de población y el grado de contacto con los hospederos de mantenimiento y accidentales (Babudieri, 1998).

Diferentes especies de roedores pueden ser hospederos de distintos serovares, pero las ratas generalmente son hospederos de mantenimiento para el serovar *icterohemorrhagiae* y de serogrupos *ballum*, y los ratones son hospederos de mantenimiento para el serogrupo *ballum*. Los animales domésticos también son reservorios de mantenimiento, el ganado lechero puede albergar seroveres de *hardjo*, *pomona* y *grippotyphosa*; los cerdos pueden albergar *pomona*, *tarassovi* o *bratislava*; las ovejas pueden albergar *hardjo* y *pomona* y los perros pueden albergar *canicola* (Bolin, 2000). Las distintas variaciones en los hospederos de mantenimiento y los serovares que ellos llevan ocurren a lo largo de todo el mundo (Hartskeel y Terpsfra, 1996). El conocimiento de los serovares prevalecientes y sus organizaciones de mantenimiento es esencial para entender la epidemiología de la enfermedad en cada región (Babudieri, 1998).

Las infecciones humanas se pueden adquirir mediante exposiciones. La ocupación es un factor de riesgo significativo para los humanos (Waltkins, 1996). El contacto directo con el animal infectado explica la mayoría de las infecciones en granjeros, veterinarios, trabajadores de rastro (Campagnolo et al., 2000), inspectores de carne (Blackmore, 1999), trabajadores de control de roedores y otra ocupación que requiere contacto con animales (Looke, 1996). El contacto indirecto es importante para los trabajadores de alcantarillas, mineros, soldados (Jhonston et al., 2003). Los limpiadores de tanque sépticos, criadores de peces (Gill et al., 1995), guardabosques (Andre-Fontaine et al., 2002), trabajadores de campos de arroz (Padre et al., 1998), trabajadores en huertos de plátanos, cortadores de caña de azúcar (Smyte et al., 2002).

La minería fue el primer riesgo ocupacional que se reconoció (Buchanan, 1987). La ocurrencia de la enfermedad de Weil en trabajadores de alcantarillas, se informó que fue reportada en los años treinta (Alston, 1985). La serovar *icterohemorrhagiae* fue aislada de pacientes e inoculado en cuyos, ratas atrapadas en alcantarillas y del limo que se encontraban las alcantarillas (Alston, 1985). En Glasgow, Escocia fue reportada la prevalencia del 17% en trabajadores de las alcantarillas. El reconocimiento de esta actividad de riesgo importante llevó a la adopción de programas de control de roedores y el uso de ropa de protección, produciendo una reducción significativa en los casos asociados con esta ocupación. También se piensa que la presencia de detergentes en aguas residuales, pudo haber reducido la supervivencia de leptospiros en las alcantarillas (Waltkins, 1994).

Los trabajadores de criadores de peces fueron reconocidos como otro sector de trabajo que se exponen a adquirir leptospirosis. En 1934, el 86% de todos los casos del noreste de Escocia ocurrieron en los trabajadores de criaderos de peces en Aberdeen (Smith, 1999). El reconocimiento de factores de riesgo, adopción de medidas preventivas y el control de roedores ha reducido la incidencia de estas infecciones laborales. De 1933 a 1948 en las Islas Británicas, había 139 casos en los trabajadores de minas de carbón, 79 en trabajadores de alcantarillas y 216 en trabajadores de criaderos de peces (Smith, 1999).

En el periodo de 1978 a 1983 había casi 9 casos de estas tres diferentes ocupaciones combinados (Waltkins, 1994). Se ha demostrado que corren más riesgo los trabajadores de criaderos de peces. Particularmente para la infección con serovares del serogrupo *icterohaemorrhagiae*, esto fue considerado un grupo de riesgo laboral importante, a pesar de que era un pequeño grupo de trabajadores infectados (Gil *et al.*, 1995). El criar ganado es el mayor factor de riesgo laboral en todo el mundo. El riesgo más alto es el ganado lechero y está asociado con la serovar *hardjo* (Harte *et al.*, 1994), particularmente en los ordeñadores (Levine, 1999). El ganado es portador de mantenimiento de la serovar *hardjo* (Ellis *et al.*, 2000) y la infección con esta serovar ocurre a lo largo de todo el mundo (Bahaman *et al.*, 1998). Muchos de los animales son portadores seronegativos (Hathaway *et al.*, 1996). Después de la infección las leptospiras se localizan en los riñones (Gregoire *et al.*, 1997) y se excreta intermitentemente en orina (Ellis *et al.*, 2000). La serovar *hardjo* causa brotes de mastitis y aborto. La serovar *hardjo* se encuentra en fetos abortados y terneros prematuros (Giles *et al.*, 1993) además la serovar *hardjo* se ha aislado de fetos normales, de los tractos genitales de las vacas preñadas, tracto genital y tracto urinario de más del 50% de las vacas (Ellis *et al.*, 1994) y los toros (Ellis y Thiernann, 1996). En Australia se han aislado ambos serovares *hardjo* y *pomona* en abortos de bovinos, pero la evidencia serológica que la incidencia de la infección por el serovar *hardjo* fue mucho más alta (Jarrett *et al.*, 1994). En Escocia el 42% de ganado fue seropositivo a *hardjo* y representaban el 85% de todos los animales seropositivos. En los Estados Unidos la serovar *hardjo*, normalmente es aislada del ganado, pero la serovar *pomona* también se ha aislado (Ellis y Thiernann, 1996).

Hay un riesgo significativo asociado con exposiciones recreativas, que ocurren en deportes acuáticos (Munford, 1999), incluyendo el nadar el canotaje (Shaw, 1998), agua que se transporta en bolsas (Riesberg *et al.*, 1997) y otros muchos riesgos en la exposición común con el agua infectada (Waltkins y Buchan, 1997). El mayor porcentaje de exposición de grandes números de individuos ocurre durante eventos competitivos (Evans y Baranton, 2000). Se han reportado grandes brotes de

leptospirosis asociados con el agua, muchos de estos brotes han surgido después de periodos prolongados de calor, con mayor incidencia en lugares donde hay estanque de agua o ríos. Los casos de leptospirosis también se presentan después de extensas inundaciones (Vanasco *et al.*, 2004).

Se han aislado del agua serovares patógenas en regiones tropicales (Alexander *et al.*, 1995) y en Estados Unidos se han recuperado serovares de *L. icterohaemorrhagiae*, *dakota*, *ballum*, *pomona*, *grippotyphosa* (Crawford *et al.*, 1995). La supervivencia de leptospiras patógenas en el ambiente, depende de varios factores, como el pH, temperatura y la presencia de compuestos inhibitorios. Bajo condiciones de laboratorio, las leptospiras en agua permanecen viables durante varios meses con un pH de 7.2 a 8.0 (Gordon *et al.*, 1996), pero la supervivencia en agua de río es más corta. La presencia de alcantarillado doméstico también disminuye la supervivencia a unas horas. Pero en una zanja llena de desechos de ganado, se detectan leptospiras viables por varias semanas (Diesch, 1997).

Muchos casos esporádicos de leptospirosis en regiones tropicales son adquiridos ocasionalmente en las actividades de la vida diaria (Everard *et al.*, 1992). Muchas de las infecciones se dan por caminar descalzo en suelos húmedos o del cultivo de huertos con las manos sin protección y con pequeñas abrasiones en la piel (Doglin *et al.*, 1997). Los perros son un reservorio importante para la transmisión de la enfermedad hacia los humanos, en países tropicales (Weekes *et al.*, 1997) y muchos son fuente de importantes brotes. Un número importante de brotes de leptospirosis es resultado de la contaminación del agua potable y de manejar roedores (Agrawal y Srivastava, 1996).

Los patrones epidemiológicos de *Leptospira* fueron definidos por Faine (Faine, 1994). El primero ocurre en climas templados donde son pocos los serovares que están implicados en una infección humana, que ocurre casi siempre al estar en contacto directo con animales infectados. El control y la inmunización de animales y/o humanos es casi imposible. La segunda ocurre en áreas tropicales húmedas, dentro de la cual son muchos los serovares que infectan tanto al humano como a los animales y con grandes números de reservorios en las especies, incluyendo roedores, animales de campo y perros. La ocupación, no es un factor limitante para la exposición a la infección, frecuentemente es resultado de una extensa contaminación ambiental, particularmente durante los climas lluviosos. El control del número de roedores, áreas

húmedas del alcantarillado y la higiene en las diferentes ocupaciones; todos son necesarios para la prevención de la leptospirosis humana. Estas áreas con grandes brotes de leptospirosis son más probable que ocurran después de inundaciones, huracanes u otros desastres (Vanasco *et al.*, 2004). El tercer cuadro clínico lo comprenden las transmisiones por roedores que conforman una transmisión ambiental urbana. Mientras que a este se le da menor importancia en todo el mundo, es potencialmente más importante en toda la infraestructura urbana cuando rompe en guerra u otros desastres naturales. Este tipo de infección es nueva, rara vez se presenta en países desarrollados (Derham, 1996), pero fue identificada en el descubrimiento de leptospirosis humana en Baltimore (Vinetz *et al.*, 1996) y por los brotes que ocurren en áreas de los tugurios en países en vías de desarrollo (Ko *et al.*, 1999).

### **Epizootiología.**

La Leptospirosis ocurre mundialmente; sin embargo, no es poco común encontrarla de forma endémica en una región geográfica particular causada por infección con sólo una, ó varias serovares. La *Leptospira* se adaptó a "huéspedes reservorios primarios", los cuales comúnmente son animales salvajes. Estas mismas especies de *Leptospira* también ocurren en casi cualquier otro huésped mamífero como "huéspedes incidentales o accidentales". El perro es el "huésped reservorio primario" para la *L. canicola* (*L. canicola* se encuentra en los huéspedes accidentales como ratas, mapaches, erizos, ratones de campo y zorrillos) y la *L. bataviae* (*L. bataviae* ocurre en los huéspedes accidentales como son los erizos y campañoles ó ratón de campo). Los perros además pueden infectarse con varias serovares más y servir como "huéspedes accidentales ó incidentales". Históricamente, los serovares asociados con la enfermedad clínica en el perro incluían a *L. canicola* y *L. Icterohaemorrhagiae* (el huésped reservorio primario es la rata; los huéspedes incidentales son ratones, mapaches, zarigüeyas, puercoespines, zorros, marmotas, zorrillos, y ratón almizclero). Sin embargo, la idea que se tenía de la enfermedad en el Noreste de USA cambió cuando cientos de casos de leptospirosis fueron reportados en Long Island, Nueva York

(USA) en 1996. Desde entonces, ambos *L. Grippotyphosa* (el huésped reservorio primario es el ratón de campo; huéspedes incidentales son ratones, ratas, mapaches, zarigüeyas, zorros, ardillas, zorrillos, puercoespines, rata almizclera, topo) y *L. pomona* (los huéspedes reservorios primarios son bovinos y porcinos; los huéspedes incidentales son ciervo, ratón, mapache, zarigüeya, puercoespín, zorro, marmota, ratón de campo) se han convertido en más prevalente en esa región. La *L. Bratislava* (reservorio primario en cerdos y caballos) emergió en el 2000 como un problema adicional. La prevalencia/incidencia reportada de leptospirosis en perros podría estar subestimada, porque aparentemente la enfermedad canina es subdiagnosticada ya que muchas infecciones son asintomáticas. Además, muchos veterinarios no han incluido leptospirosis en el diagnóstico diferencial de enfermedad renal aguda, ó los dueños no han buscado ayuda veterinaria. Debería reconocerse que la seroconversión no siempre se correlaciona con la enfermedad clínica declarada en el perro. Las leptospiras no se multiplican fuera de la especie animal huésped, pero sobreviven bien en un ambiente con óptimas condiciones, como se dijo anteriormente. Con respecto a la ocurrencia de infección directa, los perros deben estar expuestos a leptospiras por orinas infectadas, vía transplacentaria y ruta venérea, heridas por mordedura, ó ingesta de carne contaminada. La fuente más común de leptospirosis en perros es el agua contaminada. La transmisión indirecta además ocurre desde vegetación, suelo, ó comida contaminada por orina infectada (Borman, 2003)-

### **Patogenia y factores clínicos de la leptospirosis.**

La leptospirosis ha sido descrita como una zoonosis de grandes manifestaciones (Peter, 1992). El espectro de los signos y síntomas es extremadamente amplio; el síndrome clásico de la enfermedad de Weil representa solamente la presentación más severa. Antes los distintos síndromes clínicos eran asociados a serogrupos específicos (Feigin y Anderson, 1995). Sin embargo esta opinión fue cuestionada por algunas autoridades, y un estudio más intenso en los últimos 30 años ha refutado esta hipótesis (Feigin y Anderson, 1995). En humanos, en los casos severos de leptospirosis, frecuentemente es causado por serogrupos con la serovar *icterohaemorrhagiae*. Las serovares específicos en gran parte dependen de la región geográfica y la ecología local para los hospederos de mantenimiento. Así en Europa, las serovares *icterohaemorrhagiae* y *copenhageni*, llevados por ratas, eran usualmente responsables

de las infecciones, mientras que en el sudeste de Asia, la serovar *lai* es común (Feigin y Anderson, 1995).

Se ha observado un amplio espectro de las manifestaciones, desde una forma inaparente, hasta una complicación grave de múltiples órganos, potencialmente letal, probablemente la presentación asintomática sea la más frecuente. En los casos asintomáticos, habitualmente, el cuadro se inicia en forma brusca, con escalofríos y con un estado general débil (Zunino y Pizarro, 2007).

Como se observa en el Cuadro 5, los síntomas y signos más frecuentes son fiebre (100%), mialgias intensas (71 a 92%), cefalea (85 a 99%), manifestaciones gastrointestinales como vómitos, alteraciones de la digestión y dolor abdominal (17.2 a 62.3%), afección conjuntival (36.3 a 77.2%) y síndrome meníngeo (19.4 a 22.7%, en la segunda semana de evolución (Zunino y Pizarro, 2007).

La leptospirosis puede presentarse con diferentes formas, grados y combinaciones de complicaciones orgánicas, ya sea como un cuadro febril inespecífico autolimitado, con afección preferente de uno o más órganos involucrados (Lomart. 2000), o como una enfermedad grave de complicación multiorgánica y alta letalidad (Garrido, 1996; Abuauat, 2005). Clásicamente se define como una enfermedad febril bifásica, en que la mayor parte de las manifestaciones clínicas se observan durante el periodo septicémico, en la primera semana de evolución. La meningitis, en cambio, desaparece concomitantemente con una nueva ola febril, en la segunda semana del curso clínico (periodo inmune) (Levett, 2005).

Estas manifestaciones clínicas se pueden agrupar, constituyendo las formas clínicas clásicamente descritas, como se señala en el Cuadro 6. En el 52.8% de los casos se observa alguna evidencia de tipo específico de uno o más órganos, y en 47.2%, un síndrome febril inespecífico. La forma clínica mas grave clásicamente es la llamada enfermedad de Weil y a esta se ha visto asociada con mayor frecuencia a *L. icterohemorrágica* (Zunino y Pizarro, 2007).

La presentación clínica de leptospirosis es bifásica, la fase aguda o septicemia puede durar alrededor de una semana, seguida por la fase inmune, caracterizada por la producción de anticuerpos y la excreción de leptospiras dentro de los tejidos finos durante la fase inmune y así ocurre durante la segunda semana de la enfermedad (Levett, 2005).

**Cuadro 5.** Frecuencia de síntomas y signos de leptospirosis en diversas series de casos clínicos.

<b>Síntomas</b>	<b>Chile 1960</b>	<b>E.U.A. 1965</b>	<b>Vietman 1973</b>	<b>Chile 1985</b>
Fiebre	100	100	97	100
Cefalea	99	77	98	85
Mialgias	71	68	79	92
Calofríos	--	--	78	39
Nauceas/vomitos	64	60	41	47
Dolor abdominal	48	30	28	22
Constipación	35	6	--	33
Diarrea	17	15	29	30.5
Tos	--	23	20	8.3
<b>Signos</b>				
Eyección conjuntival	36.2	33	42	77.2
Signos meníngeos	22.7	37	12	19.4
Ictericia	7.2	43	1.5	19.4
Hepatomegalia	12.2	18	--	8.3
Epistaxis	19.1	3	--	8.3
Esplenomegalia	10.9	5	22	5.6
Exantema	5.5	9	7	5.6

**Cuadro 6.** Formas clínicas de leptospirosis en 36 casos.

<b>Forma clínica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Específica (total)	19	52.8
Renal	12	33.3
Meníngea	9	25.0
Hepática	7	19.4
Enfermedad de Weil	2	5.5
Inespecífica	17	47.2

En el hombre el microorganismo causa la infección al entrar en contacto directo con la orina o tejidos infectados, o en forma indirecta, a través del agua o suelos contaminados. La bacteria penetra, principalmente, por inoculación a través de la piel erosionada, mucosas nasofaríngeas, bucal genital o conjuntival (Levett, 2005). Excepcionalmente, se ha documentado la transmisión sexual y transplacentaria y la infestación por ingestión del agua contaminada (Cacciapouti, 1997).

### **Leptospirosis anictérica.**

En las infecciones causadas por *Leptospira*, la mayoría de cualquiera de los casos subclínicos son de severidad moderada y es probable que los pacientes no busquen atención médica por voluntad propia, la proporción de las infecciones a humanos es pequeña, pero los casos reconocidos son abrumadores; se presentan con el repentino inicio de un cuadro fébril. Otros síntomas incluyen frialdades, dolor de cabeza, mialgias, dolor abdominal, sufusión conjuntival y con menor frecuencia erupciones en la piel. Si se presentan erupciones, a menudo son transitorias y duran menos de 24 horas. El síndrome anictérico normalmente dura cerca de dos semanas y la resolución coincide con la aparición de anticuerpos. La fiebre puede ser bifásica y recurrente con remisión de 3 a 4 días. El dolor de cabeza a menudo es muy severo, semejante al del dengue, con dolor retro-orbital y fotofobia. Las mialgias afectan la espalda baja, los muslos y a menudo parálisis intensas (Kelley, 1998).

La meningitis aséptica puede encontrarse en el 25% de todos los casos de leptospirosis y puede ser responsable de casos de menor importancia de meningitis aséptica (Beeson y Hankey, 1992). De los pacientes con meningitis aséptica han tendido a ser los más jóvenes los que tienen leptospirosis anictérica. Alston y Broom observaron que el 62% de los niños de entre 14 años presentaban meningitis aséptica, mientras que solamente el 31% de los pacientes fueron mayores de 15 a 29 años y solamente el 10% fueron de más de 30 años de edad. La mortalidad fue casi nula en leptospirosis anictérica, pero puede haber muerte por hemorragia pulmonar masiva en el 24% de los pacientes con leptospirosis anictérica (Wang *et al.*, 1995).

Constituye del 90 al 95% de los casos y clínicamente, presenta dos fases (McDonough, 2001).

**Fase 1** (infecciosa). Dura de 4 a 9 días. Hay presencia abrupta de cefalea, fiebre alta, escalofríos y mialgias severas, sobre todo en los miembros inferiores, en ocasiones acompañadas de hiperestesias. La anorexia, las náuseas y el vómito ocurren en la mitad o más de los pacientes. Hay problemas sensoriales (25%), eyección conjuntival, conjuntivitis y exantema que puede ser maculopapular, macular o urticarial. La hepatoesplenomegalia puede ocurrir, pero es más bien rara. Esta fase coincide con la presencia de leptospiras en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la sangre (McDonough, 2001).

**Fase 2** (inmune). Aparece después de un periodo corto de 2 a 3 días, con disminución importante de síntomas y fiebre (corresponde a la aparición de la leptospira en la sangre y el LCR), y dura de 1 a 3 días. Las manifestaciones clínicas son más acentuadas que en la fase 1, o puede faltar y se agrega delirio. Hay cefalea intensa persistente que no responde a analgésicos comunes. Se encuentran mialgias severas que comprometen en especial los gastronemios, la región paraespinal, el abdomen y el cuello. También hay adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia en 15 a 25% de los casos y erupción. A nivel ocular y en forma característica se presenta fotofobia, dolor, hemorragia conjuntival e iridociclitis (Zunino y Pizarro, 2007).

### **Leptospirosis icterica (Síndrome o enfermedad de Weil).**

La leptospirosis icterica es una forma de presentación más severa de la enfermedad, en la cual el cuadro clínico a menudo es más rápido y progresivo. Comúnmente los casos severos se presentan tarde en el curso de la enfermedad, y esto contribuye a un elevado porcentaje de mortalidad, con rangos de entre el 5 y 15%. Entre el 5 y 10% de todos los pacientes con leptospirosis tiene la forma icterica de la enfermedad (Heath *et al.*, 1995; Lilenbaum *et al.*, 2002; Thiermann, 1995). La ictericia ocurre en leptospirosis asociadas con necrosis hepatocelular y más tarde el hígado recobra su función normal (Morales y Diaz, 1999). Los niveles de bilirrubina sérica pueden estar bajos y se pueden requerir varias semanas para la normalización. Hay elevación moderada de los niveles de transaminasa y generalmente en menor grado hay elevación de la fosfatasa alcalina. Las complicaciones severas de leptospirosis acentúan la naturaleza multisistémica de la enfermedad. La leptospirosis comúnmente es causa de falla renal aguda (ARF), se presenta en 16 a 40% de los casos (Levett, 2005).

Los síntomas iniciales son similares a los de la leptospirosis anictérica, pero en el día tercero o sexto aparece la ictericia progresiva con valores de bilirrubina no mayores a 20 mL/dL y fosfatasa alcalina moderadamente elevada. Hay dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia leve o moderada, y alza de aminotransferasa que raramente excede a cinco veces los valores normales (Acosta *et al.*, 1994).

Las hemorragias generalizadas constituyen una de las manifestaciones clínicas más notorias de esta forma de enfermedad, epistaxis, sangrado del tracto gastrointestinal, hemorragias pulmonares que dan infiltraciones pulmonares hasta en el 40% de los casos (Bal, 2005). En Buenos Aires dos pacientes que no presentaron ictericia ni insuficiencia renal desarrollaron neumonía bilateral grave, seguida de dificultad respiratoria (Sergio *et al* 2002).

Además, hay sangrado a nivel de glándulas suprarrenales y sistema nervioso central. Esta tendencia hemorrágica se puede explicar por la vasculitis generalizada, la trombocitopenia esta presente hasta en el 50% de los casos y en menor grado por la hipotrombinemia. La función renal está comprometida debido principalmente a una necrosis tubular y otros mecanismos que pueden llevar al paciente a una azoemia severa, recurriéndose en la mayoría de estos casos a diálisis peritoneal o hemodiálisis (Acosta *et al.*, 1994).

La alteración del miocardio es una complicación frecuente en la fase tardía del síndrome de Weil pero con pocas repercusiones hemodinámicas. Watt *et al.*, estudiaron 38 pacientes con el síndrome de Weil, y encontraron 39% de anormalidades electrocardiográficas, bloqueo atrio ventricular (AV) de primer grado y cambios sugestivos de pericarditis agudas como lo mas frecuente. También se han informado alteraciones más raras, como fibrilación auricular con falla aguda del ventrículo izquierdo. El colapso cardiovascular por lo general es la causa de muerte en estos pacientes. En el desarrollo de esta complicación se han implicado factores de tipo endotóxico (Acosta *et al.*, 1994).

## Patología.

La leptospirosis es caracterizada por el desarrollo de vasculitis, daños endoteliales e infiltraciones inflamatorias de células plasmáticas, histiocitos y neutrófilos. Son comunes las hemorragias petequiales y sufusiones (Arean, 1992), y órganos frecuentemente descoloridos debido al grado de ictericia (Pierce *et al.*, 1997). La lesiones histopatológicas son más marcada en el hígado, riñones, corazón y pulmones (Zaki y Spiegel, 1998), pero otros órganos también pueden estar afectados de acuerdo con la severidad del daño al individuo. La estructura total del hígado no se afecta perceptiblemente pero puede haber colestasis intrahepática (Arean, 1992). Es evidente la hipertrofia y la hiperplasia en las células de Kupffer, y también ha sido reportada la eritrofagocitosis (Alini *et al.*, 2003). En los riñones, se encuentra principalmente nefritis intersticial, acompañada de intensa infiltración celular de neutrófilos y monocitos. Las leptospiras pueden verse dentro de los túbulos renales (Zaki y Spiegel, 1998). En los glomérulos se consideran los cambios de menor importancia, sugiriendo una base anatómica para la proteinuria en leptospirosis. Los resultados patológicos del corazón incluyen miocarditis intersticial con infiltración predominante de linfocitos y células plasmáticas, hemorragias petequiales (principalmente en el epicardio), infiltración mononuclear en el epicardio, efusiones pericardiales y arteritis coronaria (Debiase *et al.*, 1997). En pulmón es común encontrar hemorragias y congestión pulmonar (Zaki *et al.*, 1996) y hay infiltración de neutrófilos y linfocitos en los espacios alveolares (Ramachandran y Perera, 1997). Puede haber formación de membrana hialina (Zaltzman *et al.*, 2001). Las *Leptospiras* pueden estar en los septos alveolares y atacar los capilares de las células endoteliales (Nicodemo *et al.*, 1997).

En músculo esquelético, particularmente en los muslos (piernas), puede haber necrosis focal aislada de las fibras musculares, con infiltración de histiocitos, neutrófilos y células plasmáticas (Vip *et al.*, 2002). Puede evidenciarse miositis correlativa con mialgias intensas, reportadas en algunos pacientes (Kelly, 1998). En el cerebro se han observado contusiones perivasculares (Zaki y Spiegel, 1998).

## **Daños hepáticos.**

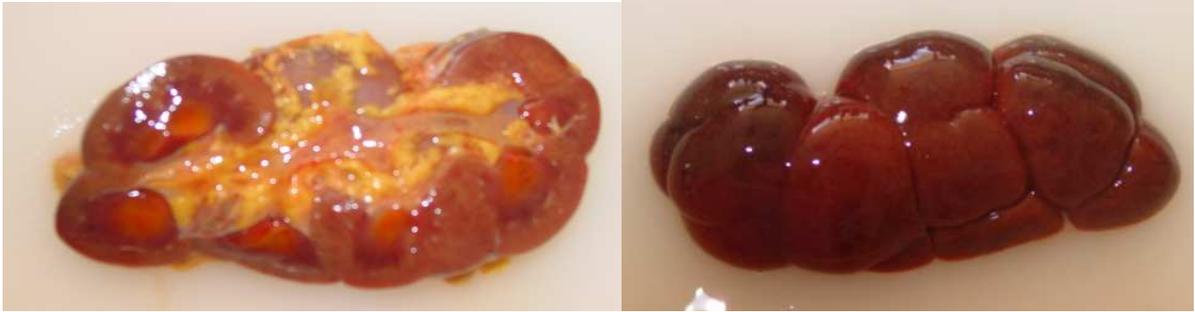
Se manifiesta clínicamente por hepatomegalia e ictericia, secundaria a la invasión celular de sinusoides, espacio de Disse y hepatocitos, experimentando estos últimos una destrucción focal y limitada (Enna y Rolando, 2007).



Los daños se deben sobre todo a una difusión hepatocelular usualmente sin necrosis o con un ataque estructural leve. Los cambios microscópicos no son diagnósticos y se correlacionan poco con el grado de compromiso funcional. Estos cambios incluyen: edema de hepatocitos, disociación de cordones hepáticos, agrandamiento de las células de Kupffer y estasis biliar canalicular, lo que explica en buena parte la ictericia en algunos pacientes. Las espiroquetas se pueden encontrar en el hígado en un 25% a un 30% de los casos (Acosta *et al.*, 2004).

## **Daños renales.**

Se manifiesta con insuficiencia renal, con el patrón de nefrosis hipoxémica, aunque asociada a elementos sugerentes de daño celular mediano por toxinas. Se observa vasculitis, hemorragias, edema intersticial, necrosis del epitelio tubular y ruptura de la membrana basal. Puede producirse insuficiencia renal no oligúrica, asociada a hipocalcemia. La lesión renal evoluciona como un evento reversible (Enna y Rolando, 2007).



La insuficiencia renal es principalmente a consecuencia de lesiones tubulares. Este daño parece ser originado por isquemia renal, por hipovolemia e hipotensión por pérdida del volumen intravascular, debido al compromiso endotelial o por algún efecto tóxico directo de la leptospira. Las Leptospiras se visualizan con frecuencia en el lumen de los túbulos. En los casos graves hay edema intersticial e infiltrado celular de linfocitos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas. Las lesiones glomerulares son raras o consisten en hiperplasia mesangial que se asocia con complejos inmunes circulantes y depósitos de componentes del glomérulo (Acosta et al., 2004).

### **Daños pulmonares.**

Ocurre con frecuencia variable, muy rara vez. Generalmente, es leve a moderado y excepcionalmente denota la gravedad del cuadro. El hallazgo predominante es un trastorno hemorrágico traqueal, intersticial e intra-alveolar, que se traduce en hipoxia, insuficiencia respiratoria y en ocasiones, hemoptisis (Segura, 2005). En 80 a 85% de los casos con hemoptisis la radiología del tórax demuestra infiltraciones retículo nodulares (Zunino y Pizarro, 2007).

### **Daños oculares.**

Es frecuente encontrar hemorragia subconjuntival. Ocasionalmente puede producirse uveítis, manifestada por visión borrosa, fotofobia y dolor. Esta lesión suele aparecer en forma precoz en la infección aguda o, tardíamente, meses después. Plank y Dean

comunicaron que el 16% de sus pacientes en su serie tenían vasculitis del ojo (Plank, 2000).

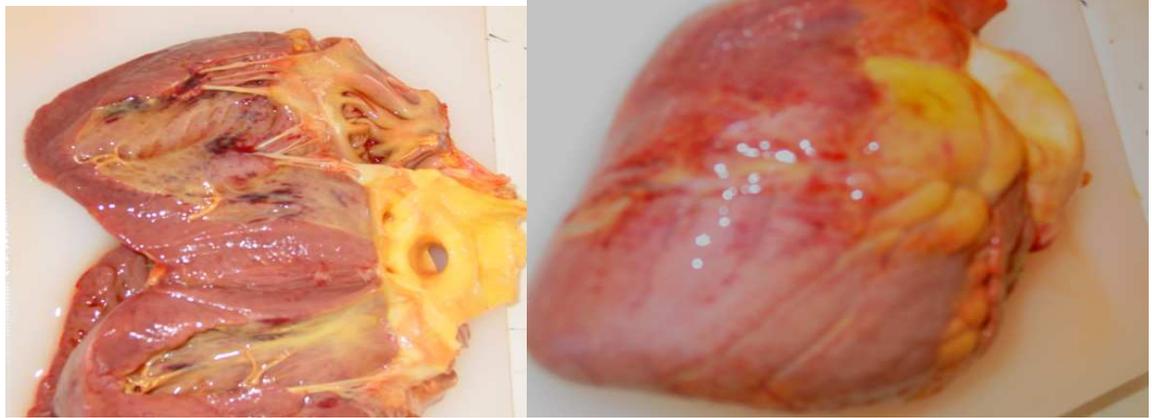
Manifestaciones oculares pueden derivar a una morbilidad significativa. Durante la fase aguda de la enfermedad, la congestión conjuntival es un hallazgo clínico común. Uveítis es una secuela poco común, pero se puede presentar una panuveítis con o sin hipopión (Bal, 2005). Se ha postulado que la persistencia de antígenos provoque una reacción auto inmune (Zunino y Pizarro, 2007).

### **Daños meníngeos.**

Su frecuencia varía entre 5 y 37%. Se manifiesta por cefalea intensa, vómitos, signos de irritación meníngea y, rara vez, pérdida de conciencia. Ocurre en la fase inmune y se traduce en alteraciones del examen citoquímico del LCR, con un patrón de meningitis linfocitaria (Lomart, 2000; Zunino y Pizarro, 2007).

### **Daños en corazón.**

El 70% de los pacientes tienen anomalías electrocardiográficas, normalmente con fibrilación atrial. También se han encontrado bloqueos, miocarditis, arteritis coronaria, aortitis, pericarditis y un caso de endocarditis. Se cree que una fracción glicoprotéica de la célula *leptospiral* es la responsable de estos disturbios rítmicos, ya que podrían inhibir la bomba de sodio y potasio ATPasa (Bal, 2005).



### **Daños musculares.**

Los músculos voluntarios, en especial los de los miembros posteriores, presentan lesiones características que consisten en necrosis de fibras, vacuolización, hialinización e infiltrado inflamatorio (Dammeerrt, 2005).

### **Daños gastrointestinales.**

Como hallazgos aislados se pueden encontrar peritonitis y pancreatitis (Dammeerrt, 2005).



## **Relación con la gestación.**

La infección puede afectar el curso de la gestación por efecto de la fiebre y las alteraciones patológicas en la madre o por la transmisión transplacentaria al feto, pudiendo ocurrir daños de diversa magnitud que, eventualmente, induzcan a la interrupción del embarazo. Rara vez se han descrito secuelas. En 1993, Shaked comunicó en una revisión de 16 casos de mujeres embarazadas que presentaron leptospirosis en distintas etapas de la gestación; se produjeron abortos en 8 casos, en embarazos de 6 a 34 semanas. En tres casos hubo infección congénita, tratada con buen resultado. Otras cuatro pacientes tuvieron partos normales, con un recién nacido fallecido a las 38 horas (Zunino y Pizarro, 2007).

## **Diagnóstico.**

A veces se hace muy difícil. En general se deben considerar los cuadros de hepatitis viral, meningitis aséptica, síndromes virales, fiebres de origen desconocido, fiebre amarilla, malaria o dengue. Otras enfermedades pueden eventualmente ser confundidas con la leptospirosis como colecistitis, infecciones respiratorias, sarampión, rubéola, pielonefritis, brucelosis con ictericia y endocarditis, por lo que el examen clínico epidemiológico será de gran ayuda en el diagnóstico definitivo (Laguna, 2000; Bal, 2005).

La presencia de mialgias en los gastronemios, la eyección conjuntival, el dolor ocular, la presencia de aumento en la creatininfosfoquinasa y el valor de enzimas hepáticas elevadas, en promedio de cinco veces de lo normal (aunque puede ser más), son signos a tener en cuenta, así como la historia epidemiológica, el tipo de ocupación, la evolución del cuadro, el gran compromiso general, una ictericia y la sospecha clínica, hacen pensar en el diagnóstico, lógicamente descartando otras entidades antes mencionadas (Dammeerrt, 2005)

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

La aglutinación microscópica con microscopía de campo oscuro es muy útil pero requiere de un operador experto y puede dar resultados falsamente positivos, sin embargo es la prueba de oro para la leptospirosis. Aglutinación microscópica igual o mayor a 1/1000, asociada a la enfermedad clínica compatible.

Aislamiento microbiano: pueden recuperarse leptospiras durante los 10 primeros días de la enfermedad, en sangre, tejidos o LCR y posteriormente en orina. Para ello pueden efectuarse cultivos en medios especiales, semisólidos, durante 5 a 6 semanas de 28 a 30°C, en un ambiente oscuro (Enna y Rolando, 2007).

Reacción en cadena de la polimerasa: en algunos trabajos se ha demostrado útil en muestras de sangre, LCR, orina o tejidos. Si bien en sangre tiene mejor sensibilidad que el cultivo, es positiva solo en el 50% de los casos. Utilizada en muestras de orina Bal *et al.*, obtuvieron una positividad del 90% (Bal *et al.*, 2005), incluso en seis pacientes tratados con antimicrobianos, y desde el octavo día de evolución. En 1993, Merien *et al.*, comunicaron el primer caso de uveítis con PCR positiva para *Leptospira* sp en humor acuoso (Zunino y Pizarro, 2007).

Otros métodos de identificación son la técnicas de impregnación argéntica en tejidos. Inoculación experimental en hámsters: se utiliza sangre o macerado de órganos, por vía intraperitoneal

## **Diagnóstico serológico.**

Muchos casos de leptospirosis se diagnostican serológicamente. Los anticuerpos se detectan en sangre, aproximadamente de 5 a 7 días después de presentados los síntomas. Los métodos serológicos se pueden dividir en dos grupos: los de género específico (Cuadro 7) y los de serogrupo específico. El uso de la prueba de aglutinación fue descrita inmediatamente después del primer aislamiento del organismo (Schuffner y Mochtar, 1997). En ese momento eran pocos los serovares reconocidos y entre los laboratorios había poca tendencia a estandarizar la metodología. Se han aplicado desde entonces muchas otras metodologías para el diagnóstico serológico, pero las investigaciones para el diagnóstico definitivo de leptospirosis mencionan la prueba de aglutinación microscópica (MAT) (Schuffner y Mochtar, 1997).

Prueba de aglutinación microscópica. El método de referencia para el diagnóstico serológico de leptospirosis es MAT, en el cual, los sueros de los pacientes reaccionan con los restos del antígeno de la serovar de *Leptospira*. Después de la incubación, las mezclas suero-antígeno son examinadas por aglutinación microscópica y se determinan los títulos. Antes, el método era conocido como lisis-aglutinación debido a la formación en el momento de la lisis de restos celulares en presencia de el antisuero con títulos altos (Turner, 1969).

Los métodos anteriores sufrieron severas modificaciones (Sulzer et al., 1973) concluyendo en el método MAT. El cual puede realizarse y leerse dentro de las bandejas de micro títulos. La ejecución y el protocolo de MAT ha sido descrita a detalle (Kaufmann y Weyant, 1995., Trueva *et al.* 1995), la MAT es una prueba completa para el control, ejecución e interpretación (Turner, 1968). Los cultivos vivos de todos los serovares de uso necesitan ser mantenidos con antígenos. Esto se aplica de igual manera si la prueba es llevada a cabo con antígenos vivos o muertos con formalina. El

cultivo semanal repetitivo de resistencia de grandes números, representan un peligro para los técnicos en el laboratorio ya que se han presentado infecciones adquiridas en el laboratorio (Pique, 1976). Otras desventajas incluyen el riesgo continuo de contaminación cruzada del cultivo de los antígenos, necesitan una revisión periódica de cada una de las serovares. Los títulos de MAT también se ven afectados por el medio de cultivo en el cual crecen los antígenos (Myers, 1976).

No existe una prueba sensible para el diagnóstico de leptospirosis, específica, rápida, de bajo costo y ampliamente disponible. Con estas limitaciones, la prueba de aglutinación microscópica es la piedra angular del diagnóstico serológico. Tiene alta sensibilidad y permite detectar anticuerpos específicos del grupo. Sus limitaciones son: requerir cepas para preparar antígenos vivos (con el riesgo correspondiente para el personal del laboratorio), dificultan en cubrir una amplia gama de serovares y la posibilidad de producirse una aglutinación cruzada. Se acepta como indicador de infección aguda un aumento igual o mayor a cuatro veces del título de anticuerpos en serología pareada (fase aguda y de convalecencia). Su especificidad es de 94 y 92% en fase aguda y de convalecencia, respectivamente (Zunino y Pizarro, 2007).

La prueba de aglutinación macroscópica en placa utiliza antígenos muertos y es útil en el tamizaje inicial. Otros métodos de detección de anticuerpos son ELISA y la hemaglutinación directa. Son útiles con alta sensibilidad en la detección de IgM específica. Su limitación es el costo. Los anticuerpos aglutinantes aparecen entre el sexto y doceavo día y alcanzan el máximo entre la tercera y cuarta semana. Suelen permanecer altos hasta un año y positivos por varios años. Puede haber reacción cruzada entre los serotipos, lo que dificulta la identificación precisa de la *Leptospira* causal. Por otra parte, suele haber seronegatividad persistente si el serotipo no está representado en el pool de antígenos usados. En estos casos, es necesario contar con una técnica de biología molecular que permita apoyar el diagnóstico frente a una fundada sospecha clínica (Enna y Rolando, 2007).

### Cuadro 7. Diagnósticos diferenciales de la Leptopirosis.

Forma clínica	Diagnostico diferencial.
Síndrome febril	Influenza, triquinosis.
Síndrome icterico	Hepatitis viral.
Síndrome renal	Otras causas de insuficiencia renal aguda
Síndrome hemorrágico	Fiebres hemorrágicas virales (Dengue, Hantovirus), hemopatías.
Síndrome meníngeo	Meningitis virales u otros agentes causales de meningitis aguda linfocitaria

#### Tratamiento.

El tratamiento de la leptospirosis es diferente, dependiendo de la severidad y duración de los síntomas y el tiempo de presentación. Los pacientes con síntomas leves como gripe, requieren tratamiento sintomático, pero se les advierte buscar ayuda médica adicional si se desarrolla ictericia. Los pacientes que presentan síntomas más severos como los de la leptospirosis icterica requieren hospitalización y estar bajo observación médica.

Antimicrobiano. Durante décadas se ha conocido la eficiencia de varios antimicrobianos frente a *Leptospira* sp, tanto *in vitro* como en infección experimental. Sin embargo, se han producido controversias en relación con la eficacia clínica. Los resultados terapéuticos evaluados en algunos trabajos se han considerado insatisfactorios, aún cuando el tratamiento se iniciara precozmente, durante los cuatro primeros días del cuadro clínico. Otros estudios demuestran beneficios del tratamiento antimicrobiano aún con terapia iniciada tardíamente, en términos de interrupción de la leptospiremia, disminución de la duración de las alteraciones del laboratorio y disminución de la frecuencia de uveítis (Lomart, 2000; Zunino y Pizarro, 2007).

A pesar de no haberse acumulado evidencia suficiente (Guidugli, 2000), considerando los antecedentes recopilados y en ausencia de métodos diagnósticos rápidos, específicos y sensibles, puede concluirse que los pacientes se benefician con el

tratamiento antibacteriano. Recientemente se ha publicado un estudio aleatorio, abierto, controlado, efectuado en Tailandia, que involucró 123 pacientes. La conclusión señala similares resultados terapéuticos en los tratados con penicilina G o cefotaxima (Panaphut, 2003). Un estudio posterior de igual diseño, en 540 pacientes, establece a doxicilina y cefotaxima como alternativas satisfactorias con respecto a penicilina G (Supittamongkol, 2004). El antimicrobiano de primera elección es la penicilina, siendo también eficaces ampicilina, doxiciclina, estreptomicina y otros (Kobayashi, 2002). El Cuadro 8 muestra las dosis, vía de administración y duración del tratamiento recomendados que dependen de la intensidad del cuadro clínico (Supittamongkol, 2004).

**Cuadro 8.** Esquemas recomendados para el tratamiento de *Leptospira* según la forma de presentación clínica.

Fármaco.	Dosis diaria	Vía de administración	Duración (días)
Formas graves			
Penicilina sódica	4-6 millones	IV	7
Ampicilina	4-6g	IV	7
F. moderadas o leves			
Ampicilina	2-4 g	Oral	5-7
Amoxicilina	2 g	Oral	5-7
Doxicilina	200 mg	Oral	5-7

## CONCLUSIÓN

La leptospirosis es probablemente la zoonosis más difundida en todo el mundo. La prevalencia de la enfermedad depende del área geográfica, del nivel socioeconómico y de las actividades del individuo. Algunos autores la señalan como una enfermedad emergente o reemergente. En México es endémica, y sus antecedentes datan de más de 80 años. Las encuestas serológicas que se han hecho tanto en humanos como en animales revelan con frecuencia cifras altas de seroprevalencia.

La elevada prevalencia encontrada probablemente se deba a una estimulación antigénica persistente en el área de trabajo. La leptospira se encuentra en su medio ambiente natural, y depende del agua para sobrevivir y alcanzar a su huésped definitivo, por lo que diversos materiales húmedos o aguas contaminadas con la orina de roedores infectados son frecuentes fuentes de infección, y si a ello agregamos que la vía de entrada del microorganismo al hombre es a través de las mucosas o de heridas en la piel, o incluso en la piel integra macerada, y que estos trabajadores se ven expuestos a ambas circunstancias, entonces el riesgo es real.

Lo anterior nos lleva a la conclusión de que la leptospirosis es un problema evidente que debe abordarse con más frecuencia, tanto por grupos especializados en investigación epidemiológica y clínica médica como de veterinaria, en especial en grupos de riesgo, como pueden ser los militares, los veterinarios, los mineros, los trabajadores de caminos, los estibadores, los trabajadores de zoológicos, los de alcantarillados, de limpieza, de rastros, etc., en este último con mayor énfasis dado el mercado globalizado actual, lo que implica la importación de ganado de diversos países con leptospiras diferentes a las que circulan en México. Conjuntamente con su respectiva investigación deberá avanzarse en la vigilancia epidemiológica, con todo lo que esto implica. En México no se cuenta con programas de investigación en grupos de riesgo.

## REFERENCIAS

- Agrawal P. K., y Srivastava D. K. 1996. Outbreak of Weil's disease in a food fad commune in India. *Bull. Med. J.* 293:1646-1647.
- Alani F. S., Mahoney M. P., Ormerod L. P., Wright P. A., y Garrues M. 2003. Leptospirosis presenting as atypical pneumonia, respiratory failure and phatogenic meningitis. *J. Infect.* 27;281-283.
- Alexander A. A., Baer A., Fair J. R., Gochenour W. S., King J. H., y Yager R. N. 1992. Leptospiral uveitis: report of a bacteriologically confirmed case. *Arch. Ophthalmol.* 48:292-297.
- Alexander A. D. 1996. Serological diagnosis of Leptospirosis, p. 435-439. Manual of clinical laboratory inmunology, 3<sup>a</sup> ed. American Society for Microbiology, Washintong, D.C.
- Alexander A. D., Evans L. B., Baker M. F., Baker H. J., Elison D., y Marriapan M. 1995. Phatogenic leptospiras isolated from Malaysian surface waters. *Appl. Micribiolol.* 29:30-33.
- Alston J. M. y Broom J. C. 1988. Leptospirosis in man and animals. E & S. Livingstone. Edinburg, U.K.
- Allen P., Raftery S, y Phelan D. 1999. Masive pulmonary hemorrhage due the leptospirosis. *Intensive Care Med.* 15: 322-324.
- Andre-Fontaine G., Peslerbe X., y Ganiere. 1992. Ocupational Hazard of unnoticed leptospirosis in water ways maintenance staff. *Eur. J. Epidemiol.* 8:228-232.
- Areán V. M. 1992. The phatologic anatomy and phatogenesis ot fatal human leptospirosis (Weil's diseases). *Am. J. Patol.* 40:393-423.
- Babudieri B. 1998. Animal reservoirs of leptospirosis. *Ann. N.Y. Acad. Science.* 70:393-413.
- Bahaman A. R., Ibrahim A. L., Stallman N. D., y Tiniswood R. D. 1998. The bacteriological prevalence of leptospiral infection in cattle and buffaloes in West Malaysia. *Epidemiol. Infect.* 100:239-246.

- Bal A. E., Gravekamp C., Hartskeerl R. A., Meza-Brewster J., Korver H., y Terpstra W. J. 1994. Detection of leptospires in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *J. Clin. Microbiol.* 32:1894-1898.
- Beson P. B., y Hankey D. D. 1992. Leptospiral meningitis. *Arch. Intern. Med.* 89:575-583.
- Blackmore D. K., Bell L., y Schollum L. 1999. Leptospirosis in meat inspectors: preliminary results of a serological survey. *N. Z. Med. J.* 90:415-418.
- Bolin V. 2000. Leptospirosis, p. 185-200. in C. Brown y C. Bolin. *Emerging diseases of animals*. ASM Press. Washinton D. C.
- Breenle J. J., Rogul M., y Alexander A. D. 1994. Deoxyribonucleic acid hybridization among selected leptospiral serotypes. *In. J. Syst. Bacteriol.* 24: 205-214.
- Buchanan G. 1987. Spirochetal jaundice. Special Report Series. No. 13. Medical Research Council. London U. K.
- Campagnolo E. R., Warwick M. C., Marx H. L., Cowart R. P., Donell H. D., Bajani N. D., Barg S. L., Esteban J. E., Alt D. P., Tappero J. W., Bolin C. A., y Ashford D. A. 2000. Analisis of the 1998 outbreak of leptospirosis in Missouri in human exposed to infect swine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216:676-682.
- Center for Disease Control and Prevention. 1994. Summary of notifiable diseases. United States 1994. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 43(53):1-80.
- Center for Disease Control and Prevention. 1997. Case definitions for infectious under public health surveillance. *Meorb. Mortal. Wkly. Rep.* 46(RR-10):49.
- Center for Disease Control and Prevention. 2000. Outbreak of acute febrile illness among participants in EcoChange Sabah 2000-Malaysia, 2000. *Morb. Martal. Wkly. Rep.* 49:816-817.
- Communicable Disease Surveillance Centre. 2000. Leptospirosis outbreak in Eco Change 2000 participants. *Commun. Dis. Rep.* 10:341.
- Cottral G. E., 1986. *Microbiología Veterinaria*. México. La prensa Mexicana S.A.
- Crawford R. P., Heinemann J. M., McCulloch W. F., y Diesch S. L. 1991. Human infection associates with waterborne leptospires and survival studies on serotype *pomona*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 159:1477-1484.

- Chan O. Y., Paul D. R., y Sng E. H. 1997. Leptospirosis among abattoir workers a serological study. *Singapore. Med. J.* 28:293-296.
- Dammeert N. 2005. leptospirosis: una revisión bibliográfica. Por Nicole Dammeert. Recuperado el 20 de septiembre de 2007. disponible en: [www.sapuvetnet.org/Pdf%20Files/Monografia\\_leptospira.pdf](http://www.sapuvetnet.org/Pdf%20Files/Monografia_leptospira.pdf).
- De Biase L., De Curtis G., Paparoni S., Sciarra D., y Campa P. P. 1997. Fatal leptospiral myocarditis. *G. Ital. Cardiol.* 17:992-994.
- Demers R. Y., Frank R., Demers P., y Clay M. 1995. Leptospiral exposure in Detroit rodent control workers. *Am. J. Public. Health.* 75:1090-1091.
- Derham R. L. J. 1996. Leptospirosis as a cause of erythema nodosum. *Bull. Med. J.* 2:403-404.
- Diesch S. L. 1997. Survival of leptospire in cattle manure. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 159:1513-1517.
- Douglin C. P., Jordan C., Rock R., Hurley A., y Levett. 1997. Risk factors for severe leptospirosis in the parish of St. Andrew, Barbados. *Emerg. Infect. Dis.* 3:78-80.
- Ellis W. A., O'Brien J. J., y Cassells. 2000. Role of cattle in the maintenance of *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* infection in Northern Ireland. *Vet. Rec.* 108:555-557.
- Ellis W. A., Songer J. G., Montgomery J., y Cassells J. A. 1996. Prevalence of *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* in the genital and urinary tracts of non-pregnant cattle. *Vet. Rec.* 118:11-13.
- Ellis W. A., y Michna S. W. 1997. Bovine leptospirosis: experimental infection of pregnant heifers with a strain belonging to the *haebdomadis* serogroup. *Res. Vet. Sci.* 22:229-236.
- Ellis W. A., y Thiermann A. B. 1996. Isolation of leptospire from the genital tracts of Iowa cows. *Am. J. Vet. Res.* 47:1694-1696.
- Evans M., y Baranton G. 2000. Leptospirosis outbreak in Ecko Change 2000 participants. Eurosurveillance Weekly 4:000921. Disponible en: [www.eurocurv.org/2000/000921.htm](http://www.eurocurv.org/2000/000921.htm).

- Everard J. D. 1996. Leptospirosis, p. 111-119. En F. E. G. Cox (ed). The Wellcome Trust illustrated history of tropical diseases. The Wellcome Trust. London. U. K.
- Everard C. O. R., Bennet S., Edwards C. N., Nicholson G. D., Hassell T. A., Carrington D. G., y Everard J. D. 1992. An investigation of some risk factors for severe leptospirosis on Barbados. *J. Trop. Med. Hyg.* 95:13-32.
- Faber N. A., Crawford A. M., LeFebvre R. B., Bayuhmochci N. C., Madigan J. E., y Willits N. H. 2000. Detection of *Leptospira* spp. In the aqueous humor of horses with naturally acquired recurrent uveitis. *J. Clin. Microbiol.* 38:2731-2733.
- Faine B. A., Bolin C., y Perolat P., 1999. Leptospira and Leptospirosis. Segunda Edición. Melbourne Australia. Meddisci.
- Faine S, 1994. Leptospira and Leptospirosis. CRC Pres, Boca Raton, Fla. Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice, vol1.
- Faine S. B., Alder B., Bolin C., y Perolat P. 1999. Leptospira and leptospirosis. 2<sup>nd</sup>. Med. Sci. Melbourne, Australia.
- Farr W. 1995. Leptospirosis. *Clin. Infect. Dis.* 21:1-8.
- Feigin R. D., y Anderson D. C. 1995. human leptospirosis. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 5:413-467.
- Feresu S. B., Bollin C. A., Van de Kemp H., y Korver H. 1999. Identification of a serogroup *Bataviae* *Leptospira* strain isolated from an ox in Zimbabwe. *Zentralbl. Bakteriol.* 289:19-20.
- Freedman D. O., Woodall J. 2000. Emerging infectious diseases and risk to the traveler. *Medical Clinics of North America.* 83-84.
- Giles N., Hathaway S. C., y Stevens A. 1993. Isolation of *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* from a viable premature calf. *Vet. Rec.* 113:174-176.
- Gill N., Waitkins S. A., y Calder I. M. 1995. Further update on leptospirosis: continuing risk in fish farmers. *Bull. Med. J.* 290:1988.
- Gill O. N., Coghlan J. D., y Calder I. M. 1995. The risk of leptospirosis in United Kingdom fish farm workers. *J. Hyg.* 94:81-86.
- Gollop J. H., Katz A. R., Rudoy R. C., y Sasaki D. M. 1993. Rat-bite leptospirosis. *West. J. Med.* 159:76-77.
- Gordon Smith C. E., y Turner L. H. 1996. The effect of pH on the survival of leptospirae in water. *Bull. WHO.* 24:35-43.

- Gregoire N., Higgins R., y Robinson Y. 1997. Isolation of leptospire from nephritic kidneys of beef cattle at slaughter. *Am. J. Vet. Res.* 48:370-371.
- Harrison N. A., y Fitzgerald W. R. 1998. Leptospirosis – can it be a sexually transmitted disease? *Postgrad. Med. J.* 64:163-164.
- Hart R. J. C., Gallegher J., y Waitkins S. 1994. An outbreak of leptospirosis in cattle and man. *Bull. Med. J.* 288:1983-1984.
- Hartskeerl R. A., y Terpstra W. J. 1996. Leptospirosis in wild animals. *Vet. Q.* 18 (supp 3):S146-S150.
- Hataway S. C., Little T. W. A., y Pritchard D. G. 1996. Problems associated with the serological diagnosis of *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* infection in bovine populations. *Vet. Rec.* 119:84-86.
- Heath C. W., Alexander A. D., y Galton M. M. 1995. Leptospirosis in the United States: 1949-1961. n. *Engl. J. Med.* 273:857-964, 915-922.
- Ido Y., Hoki R., Ito H., y Wani H. 1987. The rat as a carrier of *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, the causative agent of Weil's disease (spirochetosis icterohaemorrhagica). *J. Exp. Med.* 26:341-353.
- International Comite on Systematic Bacteriology Subcomitee on the Taxonomy of *Leptospira*. 1987. Minutes of meeting, 5 and 6 september 1986, Manchester, England. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 37:472-473.
- Isogaí E. K., Hirosr K., Kimura K., Hayasy S., Kubota T., Fujii N, y Isogay H. 1997. Role of platelet – activating – factor (PAF) of cellular responses after simulation wiht leptospire lypopolysaccharide. *Microbiol. Immunol.* 41: 271-275.
- Jerret I. V., McOrist S., Waddington J., Browning J. W., Malecki J. C., y McCausland. 1994. Diagnostic studies of the fetus, placenta and maternal blood from 265 bovine abortions. *Cornell. Vet.* 74:8-20.
- Johnson R. C., y Faine S. 1994. *Leptospira* p. 62-67. in N. R. Krieg and J. G. Holt (ed). *Bergey's manual of systematic bacteriology*, vol. 1. Williams & Wilkins, Baltimore. Md.
- Johnston J. H., Lloyd J., McDonald J., y Waitkins S. 2003. Leptospirosis an ocupational disease of soldiers. *J. R. Army. Med. Corps.* 129:111-114-

- Kaufmann, A. F., Weyant R. S. 1995. leptospiraceae, p. 621-625. in P. R. Murray et al. (ed.), Manual of clinical microbiology, 6<sup>th</sup> ed. ASM Press, Washington, D. C.
- Kelly, P. W. 1998. Leptospirosis, p.1580-1587. in S. L. Gorbach, J. G. Bartlet , and N. R. Blacklow., Infectious diseases. 2ed W. B. Saunders Philadelphia. Pa.
- Klarenbeek A., y Schuffner W. A. P. 1993. Het voorkomen van een afwijkend leptospira-ras in Nederland. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 77:4271-4276.
- Kmety E., y Dikken H. 1993. Classification of the *Leptospira interrogans* and history of his serovars. University Press Groningen, Groningen. The Netherlands.
- Ko A. I., Galvao R. M., Ribeiro Dourado C. M., Jhonson W. D. Riley L. w., y Salvador. 1999. Leptospirosis study group. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet.* 354:820-825.
- Laguna V. 2000. Leptospirosis. Módulos Técnicos. (oficina General de Epidemiología / Instituto Nacional de Salud). Serie Documentos Monográficos. No 2. lima. Recuperado el 20 de septiembre de 2007.  
Disponible en: [www://ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf](http://www://ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf).
- Letocard M., Bolin P., Boerlin-Petzold F., Goudet J., Baranton G., y Perolar P. 1999. Genetic structure of the genus *Leptospira* by multilocus enzyme electrophoresis. *Int. J. Sys. Bacteriol.* 49:231-238.
- Levet P. Leptospirosis. 2005. En Madel, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, eds. Dolin R, eds. fifth edition.
- Levine D. F. 1999. Leptospirosis in the milking parlour. *Br. Hosp. Med.* 42:340.
- Looke D. F. 1996. Weil's syndrome in a zoologist. *Med. J. Aust.* 144:597-601.
- McDonough P. L. 2001. Leptospirosis in Dogs-Current Status. Recent Advances in Canine Infectious Diseases, Carmichael L. International Veterinary Information Service, Ithaca N.Y. Disponible en: [www.IVIS.org](http://www.IVIS.org).
- Munford C. J. 1999. Leptospirosis and water sports. *Br. Hosp. Med.* 41:519.
- Myers, D. M. 1976. Effect of culture medium on the agglutinability of leptospire by the microscopic agglutination test. *Rev. Argent. Microbiol.* 8:14-20.
- Nicodemo A. C., Duarte M. I. S., Alves V. A. F., Takakura C. F. H., Santos R. T. M., y Nicodemo E. I. 1997. Lung lesions in human leptospirosis: microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features related to thrombocytopenia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 56:181-187.

- Padre L. P., Watt G., Tauzon M. L., Gray M. R., y Laughlin L. W. 1998. A serologic survey of rice-field leptospirosis in central Luzon, Philippines. *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Healt.* 19:197-199.
- Peter G. 2002. Leptospirosis a zoonosis of protean manifestations. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1:282-288.
- Pierce P. F., Utz J. P., y Lack E. E. 1997. Leptospirosis p. 615-619. In Connor D. H., Chandler F. W., Schwartz D. A., Manz H. J., y Lack E. E. *Phatology of infectious diseases*, vol. 1. Appleton & Lange, Stanford. Con.
- Pike, R. M. 1976. Laboratory-associated infections; sumary and analysis of 3921 cases. *Healt Lab. Sci.* 13:105-114.
- Plank R., Dean D. 2000. Overview of the epidemiology, microbiology and pathogenesis of *Leptospira* spp. In humans. *Microbes Infect.* 12:65-76.
- Postic D. N., Riquelme-Sertour N., Merien F., Perolat P., y Baranton G. 2000. Iterest of partial 16S rDNA gene sequences to resolve heterogeneities between *Leptospira* collections applicaton to *L. meyeri*. *Res. Mocrobiol.* 151:333-341.
- Ramachandran S., y Perers M. V. F. 1997. Cardiac and pulmonery involvement in leptospirosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 71:56-59.
- Ramadass P., Jarvis B. D. W., Corner R. J., Cinco M., y Marshall R. B. 1990. DNA relatedness among strains of *Leptospira biflexa*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 40:231-235.
- Ramadass P., Jarvis B. D. W., Corner R. J., Peny D., y Marshald R. B. 1992. Genetic charecterization of pathogenic *Leptospira* species by DNA hybridization. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 42:215-219.
- Ramos-Morales F., Díaz-Rivera R. S., Cintron-Rivera A. A., Rullan J. A., Benenson A. S., y Acosta-Maienzo J. 1999. The pathogenesis ot leptospiral jaundice. *Ann. Intern. Med.* 51:861:878.
- Ratnani S. 1994. Leptospirosis: an Indian perspective. *Indian J. Med. Microbiol.* 12:228-239.
- Reisberg B. E., Wurtz R., Diáz P., Francis B., Zakowski P., Fannin S., Sesline D., Waterman S., Sanderson R., McChesney T., Boddie R., Levy M., Miller G., y Herrera G. 1997. Outbreak of leptospirosis among white-water rafters Costa Rica. 1996. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 46:577-579.
- Schuffner W., y Mochtar A. 1997. Versuche sur Aufteilung von Leptospirenstammen, mit einleitenden Bamerkungen uber den Verlauf von Agglutination und Lysis. *Zentbl. Bakteriol.* 101:405-413.
- Shaw R. D., 2002. Kayaking as a risk factor of leptospirosis *Med.* 89:354-357.
- Smith J. 1999. Weil's disease in the norh-east of Scotland. *Br. J. Ind. Med.* 6:213-220.
- Smythe L., Dohnt M., Simonds M., Barnett L. Moore M., Brookes D., y Vallanjon M. 2000. Review of leptospirosis notifications in Queensland and Austrlia: January 1998-June 1999. *Commun. Dis. Intell.* 24:153-157.
- St. John M. A., King S., Bullen S. E. M., Cherian J., y Levett P. N. 2000. Leptospirosis occurring in two children afther fresh water immersion. *West. Andian Med. J.* 49:340-343.

- Stokes A., Rile J. A., y Tytler W. H. 1987. Weill's disease (*Spirochaetosis Icteric haemorrhagica*) in the British army in Flanders. *Lancet*:142-153.
- Sulzer , C. R., y Jones, J.W. 1973. A modified semi-micro method for the test for leptospirosis. *Health Lab Sci* 10:13-17.
- Taylor K. A., Barbour A. G., y Thomas D. D. 1997. Pulsed field gel electrophoretic analysis of Leptospiral DNA. *Infect. Immun.* 59: 223-329.
- Trueba, G. A., Bollin C. A., Zuerner R. L. 1995. Cloning of the *pfaP* gene of *Leptospira borgpetersenii*. *Gene* 160:133-134.
- Turner L. H. 1968. Leptospirosis II. Serology. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 62:880-889.
- Turner L. H. 1969. Leptospirosis. I:231-235.
- Uip D. E., Amato Neto V., y Duarte M. S. 2002. Diagnóstico precoce da leptospirose por demonstracao de antígenos a través de exame inmuno-histoquímico em músculo da panturrilha. *Rev. Inst. med. Trop. Sao Paulo* 34:375-381.
- Vanasco N. B., Sequeira G., Fontana M. I. D., Fusco S., Sequeira M. D., y Enria D. 2002. Descripción de un brote de leptospirosis en la ciudad de Sante Fe, Argentina, marzo-abril de 1998. *Rev. Panam. Salud Pública* 7:35-40.
- Vinetz J. M., Glass G. F., Flexner C. E., Mueller P., y Klaslow D. C. 1996. Sporadic human leptospirosis. *An. Intern. Med.* 125:794-798.
- Waitkins S. A. 1996. Leptospirosis as an occupational disease. *Br. J. Ind. Med.* 43:721-725.
- Waitkins S. A., y Buchan J. 1997. Leptospirosis in Britishcavers in Malasya. The Sarawak experience. *Isr. J. Vet. Med.* 43:346.
- Waltkins S. A. 1994. An update on Leptospirosis conintun. *Dis. Rep.* 44:3-4.
- Wang C., John L., Chang T., Heng W., Luo M., y Hung A. 1995. Studies on anicteric leptospirosis. I. Clinical manifestations an antibiotic therapy. *Chin. Med. J.* 84:283-291.
- World Health Organisation. 1999. Leptospirosis worldwide, 1999. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 74:237-242.
- World Health Organization. 2000. Leptospirosis, India: report of the investigation of a post-cyclone outbreak in Orissa, November 1999. *Wkly. Epidemiol. Rec. WHO.* 75:217-223.
- Yasuda P. H., Steigerwalt A. G., Sulzer K. R., Kaaufmann A. F., Rogers F., Bernner D. J. 1997. Deoxyribonucleic acid relatedness between serogroups and serovars in the family leptospiraceae with proposals for seven new *Leptospira* species. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 37:407-415.
- Zaki S. R., Shieh W.J., y the Epidemic Working Group. 1996. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua,1995. *Lancet* 347:535.
- Zaki S. R., y Spiegel R. A. 1998. Leptospirosis p. 73-92. In Nelson y Horsburgh, A.M. Pathology of emerging infections 2. American Society for Microbiology. Washintong D. C.

Zaltzman M., Kallenbach J. M., Goss G. D., Lewis M., Zwi S., y Gear J. H. S. 2001. Adult respiratory distress syndrome in *Leptospira canicola* infection. *BMJ*. 283:519-520.

Zunino E. Z., y Pizarro R. P. 2007. Infectología al día. Leptospirosis puesta al día. *Rev. Chill. Infec.* 24(3): 220-225.