

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



Informe final del trabajo de graduación:

**“PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CATALOGADOS
COMO SOSPECHOSOS DE LEPTOSPIROSIS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN
BLOOM, DESDE ENERO 2015 A DICIEMBRE 2016”**

Presentado por:

Karla Teresa Piche Guerrero

Para optar al título de especialista en

Pediatría

Asesor de Tesis:

Dr. Mario Moreno Retana

San Salvador, Marzo de 2019

ÍNDICE

RESUMEN	2
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	4
OBJETIVOS	5
MARCO TEÓRICO.....	6
DISEÑO METODOLÓGICO.....	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
RESULTADOS	27
<i>Objetivo 1. Enumerar las principales manifestaciones clínicas, de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis.....</i>	<i>27</i>
<i>Objetivo 2. Determinar el perfil epidemiológico y las características ecológico sociales de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis.....</i>	<i>29</i>
<i>Objetivo 3. Conocer las variantes en los exámenes de laboratorio, incluyendo hematología, bioquímica y serología de los pacientes en estudio.</i>	<i>35</i>
<i>Objetivo 4. Identificar los métodos diagnósticos utilizados para el estudio de los pacientes sospechosos de leptospirosis.....</i>	<i>40</i>
DISCUSIÓN	¡Error! Marcador no definido.
CONCLUSIONES.....	¡E rror! Marcador no definido.
RECOMENDACIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS.....	50

RESUMEN

La presente investigación estuvo orientada a describir las manifestaciones clínicas, la caracterización epidemiológica y los hallazgos de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de Leptospirosis en la población pediátrica de El Salvador. Se trató de un estudio descriptivo y retrospectivo que incluyó al total de pacientes del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, catalogados como sospechosos de leptospirosis entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016.

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa causada por bacterias patógenas llamadas leptospiras que son transmitidas, directa o indirectamente, desde los animales a los seres humanos siendo, por tanto, una zoonosis. Un caso confirmado es aquel que se demuestra serológicamente mediante MAT incrementado o títulos elevados o identificación de ADN de la bacteria en suero u orina. Un caso sospechoso es toda persona con fiebre de 7 días o más de duración y al menos dos de los siguientes síntomas: mialgias en miembros inferiores, cefalea, signos de irritación meníngea, inyección conjuntival, alteración del estado de conciencia, manifestaciones hemorrágicas, rash, falla cardíaca, náuseas, vómitos, dolor abdominal u oliguria, anuria o proteinuria. Cumpliendo esta definición de caso se investigaron los expedientes catalogados como sospechosos de leptospirosis. Esta información, se obtuvo a partir de revisión de expedientes, recolectando los datos específicos y determinando así un perfil integral de los pacientes afectados por esta infección de alta relevancia nacional y mundial. Los datos fueron introducidos en Google forms, una herramienta en línea de administración de encuestas que se incluye en el conjunto de aplicaciones de Google Drive. Para el análisis se utilizó estadística descriptiva, con elaboración de tablas de frecuencias para generar diferentes gráficos y uso de medidas de tendencia central como moda y media aritmética. Los principales resultados fueron que el 97.4% de los pacientes presentan fiebre, siendo los síntomas principales los vómitos, diarrea, dolor abdominal e ictericia, así como cefalea y mialgias. Los hallazgos más frecuentes al examen físico corresponden a hepato y/o esplenomegalia, ictericia y palidez. Predomina el sexo masculino y niños menores de 2 años. La mayoría de pacientes habitan en área urbana y cuenta con servicios básicos no encontrando mayor contacto con animales, sólo 1 paciente afirma contacto con ratas. Las principales alteraciones de laboratorio son anemia y trombocitopenia. En el hospital Bloom no hay casos confirmados de leptospirosis en el período descrito.

ANTECEDENTES

La leptospirosis es la zoonosis más extensa del mundo y se presenta en países desarrollados y en desarrollo, tanto en zonas rurales como urbanas, aunque está más extendida en países de clima tropical, debido a la mayor supervivencia del microorganismo en ambientes cálidos y húmedos. Se producen, a nivel mundial, unos 100.000 casos humanos anuales y unas 1000 muertes al año¹.

Dicha patología constituye un problema de salud pública mundial; en las áreas tropicales y subtropicales húmedas, donde se encuentran la mayoría de países en desarrollo, constituye un problema de mayor significación que en aquellos países que tienen un clima templado.

En los últimos años ha existido varios brotes en Latinoamérica: en 1995 ocurre en Nicaragua una epidemia denominada fiebre hemorrágica, como consecuencia de fuertes inundaciones, en 26 de 51 pacientes se logró evidenciar por serología Leptospirosis aguda postmortem. En Honduras, en 1997 se confirmaron 68 pacientes con hemocultivos positivos para la serovariedad de *Leptospira Icterohaemorrhagiae*.

En el 2004 se reportó un brote epidémico de Leptospirosis en Lima Perú, asociado a la natación en una fuente de agua en una zona costera de Lima Perú, 50 pacientes fueron diagnosticados como casos probables y 21 pacientes fueron casos confirmados.

En el 2007 surge en Nicaragua otro brote epidémico con un total de 687 casos confirmados y 12 fallecidos para una tasa de letalidad de 1.8% coincidiendo con el paso del huracán Félix, en el 2010 se reportó otro brote de Leptospirosis con 194 casos confirmados y 16 fallecidos para una tasa de letalidad 8.3% en todo el país.

En El Salvador, se ha reportado un considerable incremento de casos sospechosos en 2016: 233, contra 95 contabilizados en 2015 (en 2014 fueron 125) en el mismo período de tiempo; de estos 233, se han confirmado cinco (en 2015 se confirmaron dos y en 2014, uno). Los casos de sospechas por leptospirosis tuvieron un incremento considerable en los últimos meses: de 60 pruebas del método de campo oscuro, el 80 % resultó positivo, esto del 1.º de enero al 16 de mayo.

¹ Leptospirosis - Epidemiología y situación mundial. Asociación de médicos de Sanidad Exterior. Octubre 2016. <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/167-leptospirosis-epidemiologia-y-situacion-mundial>

JUSTIFICACIÓN

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa, de distribución universal, que se transmite de forma natural de los animales al ser humano. En las regiones tropicales y subtropicales constituye un mayor problema debido a las condiciones climáticas y ambientales y a las prácticas locales de agricultura que dan como consecuencia una alta probabilidad de personas y animales de entrar en contacto con ambientes contaminados con *Leptospira*.

En los países en desarrollo, se trata de una enfermedad emergente que ha llevado a aumentar el interés, la demanda de información y a la necesidad de incrementar la conciencia así como el conocimiento de dicha enfermedad que un problema de salud pública.

A pesar de que se han realizado estudios de la enfermedad en países de Centroamérica como Honduras y Nicaragua, no se cuenta con estudios que describan su caracterización clínica o epidemiológica en El Salvador. Se considera que se trata de una enfermedad, con frecuencia subdiagnosticada por presentar una amplia variedad de manifestaciones clínicas, por lo que es necesario un diagnóstico correcto al inicio de los síntomas para evitar casos graves y salvar vidas principalmente en situaciones de brotes. La presente investigación tuvo como objetivo describir el perfil clínico; considerando la variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad, epidemiológico; intentando establecer grupo etario, en qué áreas de El Salvador es más frecuente la enfermedad así como otros aspectos ecológico-sociales, además de las principales alteraciones de laboratorio de los pacientes diagnosticados como sospechosos de leptospirosis en el HNNBB, desde enero 2015 a diciembre 2016, período en el que hubo un alza de casos sospechosos de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Establecer el perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis, en el Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016.

Objetivos específicos

- Enumerar las principales manifestaciones clínicas, de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis
- Determinar el perfil epidemiológico y las características ecológico-sociales de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis
- Conocer las variantes en los exámenes de laboratorio, incluyendo hematología, bioquímica y serología de los pacientes en estudio.
- Identificar los métodos diagnósticos utilizados para el estudio de los pacientes sospechosos de leptospirosis.
- Cuantificar los casos confirmados y casos sospechosos de Leptospirosis en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período descrito.

MARCO TEÓRICO

◆ LEPTOSPIROSIS. GENERALIDADES

Historia

Adolf Weil describió la leptospirosis como una enfermedad en el año 1886, su nombre aún es relacionado a la forma severa de la leptospirosis, también conocida como enfermedad de Weil y que es tradicionalmente atribuida a una infección transmitida por ratas, causada por los serovares icterohaemorrhagiae y copenhageni. No fue sino hasta la segunda década del siglo XX que las leptospiras fueron reconocidas por Inada e Ido en Japón y muy poco después, e independientemente, en Alemania por Uhlenhuth y Fromme como la causa de la enfermedad que había sido originalmente descrita por Weil.

◆ DEFINICIÓN

Es una enfermedad infecciosa causada por bacterias patógenas llamadas leptospiras que son transmitidas, directa o indirectamente, desde los animales a los seres humanos siendo, por tanto, una zoonosis. La transmisión entre humanos ocurre muy raramente.

Definición de caso epidemiológico²

- **Caso confirmado**

Toda persona que cumple con la definición de caso sospechoso y cualquiera de las siguientes condiciones:

- a) Incremento del cuádruple o más de los títulos de aglutinación leptospirémicos por microaglutinación, entre la primera y segunda muestra de sangre con al menos 2 semanas de separación entre ambas muestras, pero no más de cuatro semanas.
- b) Títulos en MAT \geq 1:400 en muestra única de suero.
- c) Identificación de ADN en suero u orina, por reacción en cadena de polimerasa (PCR).

² Lineamientos técnicos para la prevención y control de la leptospirosis. Ministerio de Salud. San Salvador, El Salvador, junio de 2017

Caso sospechoso

Toda persona con fiebre de 7 días o más de duración y al menos dos de los siguientes síntomas:

- ✓ Dolor muscular en muslos y pantorrillas
- ✓ Cefalea o signos de irritación meníngea
- ✓ Escalofríos
- ✓ Congestión conjuntival bilateral
- ✓ Alteraciones en el estado de consciencia (confusión o depresión) con o sin ictericia
- ✓ Manifestaciones hemorrágicas en la piel
- ✓ Rash cutáneo
- ✓ Hemorragia intestinal o pulmonar
- ✓ Arritmia o falla cardíaca
- ✓ Náuseas, vómitos o dolor abdominal
- ✓ Anuria, oliguria o proteinuria

Nexo epidemiológico

Nexo epidemiológico: antecedente de contacto con aguas estancadas, pozas o ríos, contacto con orina de animales domésticos o silvestres, en el último mes previo al inicio de síntomas, personas expuestas al riesgo tales como: trabajadores de arrozales y de campos de caña de azúcar, granjeros, pescadores, mineros, veterinarios, trabajadores de rastros y alcantarillados, así como personal militar destacado en el campo.

◆ EPIDEMIOLOGÍA

Distribución

La leptospirosis ocurre en todo el mundo, pero es más común en las áreas tropicales y subtropicales con altos índices de precipitación. La enfermedad se encuentra en cualquier lugar en donde los humanos entran en contacto con la orina de animales infectados o un ambiente contaminado con orina.

Incidencia

El número de casos humanos que ocurren mundialmente no es conocido con precisión. De acuerdo con los reportes disponibles, la incidencia anual varía dentro de un rango desde, aproximadamente 0.1-1 por 100 000 en climas templados hasta 10 -100 por 100.000 en climas húmedos tropicales. Cuando se producen brotes, y en los grupos con alto riesgo de exposición, la incidencia de la enfermedad puede alcanzar más de 100 por 100.000

Leptospirosis en Latinoamérica³

El terreno, el clima, las prácticas agrícolas y la abundante fauna de extensas zonas de Mesoamérica y América del Sur, son sumamente apropiados para la propagación de la leptospirosis en el hombre y los animales. Sin embargo, la prevalencia de esta enfermedad se ha estudiado sistemáticamente en muy pocos lugares. Se han descrito más de 60 serotipos pero sólo se ha comprobado definitivamente la existencia de siete en Mesoamérica y de cinco en América del Sur. Anteriormente, los casos o brotes de leptospirosis se confundían con los de fiebre amarilla, en especial en el Ecuador, México, Brasil y Perú.

La mayoría de las leptospirosis en América Latina se han relacionado con la cepa clásica *Leptospira icterohaemorrhagiae*, que se ha encontrado en el hombre o en los roedores en México, Costa Rica, Cuba, Puerto Rico, Jamaica, algunas islas de las Antillas Menores, Brasil, Argentina, Chile, Perú, Uruguay, Ecuador, Venezuela, Guayana Francesa y Surinam. Se han observado algunos casos humanos de infección por *L. cunicoli* en Cuba, Puerto Rico, Jamaica, Argentina, Brasil y Uruguay. En la Argentina han aparecido brotes repetidos de infección por *L. Pomona* en el hombre, y en Chile se ha notificado un caso. con *L. Icremustos*. En Puerto Rico, zona hiperendémica de leptospirosis múltiples, se han registrado infecciones humanas relacionadas con seis serotipos: *L. icterohaemorrhagiae*, *L. djutzi*, *L. bullum*, *L. grippotyphosu*, *L. ulexi* y *L. borincanu*. Encuestas serológicas realizadas recientemente en Panamá, México, Perú, Bolivia y Surinam, indican la existencia de lugares con leptospirosis múltiples que afectan a una gran proporción de la población humana o animal, y hay indicios de que tal vez se descubran otros nuevos serotipos en América Latina.

La importancia de la leptospirosis en los animales domésticos se ha relacionado con las infecciones humanas. Son relativamente pocos los estudios en que se ha observado la enfermedad en los animales, sobre todo de infecciones caninas por *L. canicola* o *L.*

³ LA DISTRIBUCION DE LA LEPTOSPIROSIS EN AMERICA LATINA* A. D. ALEXANDER Jefe, Sección de Investigaciones, Departamento de Bacteriología Veterinaria, División de Medicina Veterinaria, Instituto Militar de Investigaciones "Walter Reed", Washington, D. C. <http://hist.library.paho.org/Spanish/BOL/v49n2p149.pdf>

icterohaemorrhagiae, notificadas en Cuba, Puerto Rico, Argentina y Brasil, y de estudios etiológicos de la oftalmía periódica en caballos de la Argentina y del Brasil. En una ocasión se observó en este último país un brote de leptospirosis grave en el ganado vacuno. En Argentina se han encontrado infecciones en una gran proporción de “animales normales”, y se ha aislado, en primer lugar, *L. pomona* de ganado porcino y vacuno, y, *L. hyos* de ganado porcino. Encuestas serológicas llevadas a cabo en Argentina y otros países por ejemplo, Puerto Rico, México, Panamá y Surinam han revelado elevadas proporciones de prevalencia en el ganado. Se ha comprobado que la leptospirosis en perros se halla muy extendida en el Brasil, Surinam, Argentina, y, notablemente, en el Perú, donde, además de la *L. canicola*, se han aislado de dichos huéspedes *L. bataviae* y *L. hyos*. La verdadera incidencia de la leptospirosis en América Latina sólo puede determinarse mediante la aplicación adecuada de los métodos para el diagnóstico de laboratorio.

◆ AGENTE ETIOLÓGICO

El agente etiológico de la leptospirosis pertenece al orden *Spirochaetales*, familia *Leptospiraceae* y género *Leptospira*, que comprende 2 especies: *L. interrogans*, patógena para los animales y el hombre y *L. biflexa*, que es de vida libre. *L. interrogans* se divide en más de 210 serovares y 23 serogrupos. Esta clasificación tiene importancia epidemiológica ya que el cuadro clínico y en general la virulencia no se relacionan con el serovar, el cual tiene importancia epidemiológica pues un determinado serovar puede desarrollar una relación comensal o de leve patogenicidad con determinada especie animal. La *Leptospira* es una bacteria muy fina, de 6 a 20 μm de largo y 0,1 a 0,2 μm de ancho, flexible, helicoidal, con las extremidades incurvadas en forma de gancho, extraordinariamente móvil, aerobia estricta, que se cultiva con facilidad en medios artificiales. Puede sobrevivir largo tiempo en el agua o ambiente húmedo, templado, con pH neutro o ligeramente alcalino.

◆ PATOGENIA

El microorganismo llega al hombre al contactar directamente con orina o tejidos infectados, o en forma indirecta, a través de agua o suelos contaminados⁴. La bacteria penetra, principalmente, por inoculación a través de piel erosionada, mucosas nasofaríngea, bucal,

⁴ Zunino M Enna, Pizarro P Rolando. Leptospirosis: Puesta al día. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2007 Jun [citado 2017 Mayo 23]; 24(3): 220-226. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000300008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000300008>.

genital, o conjuntival. Excepcionalmente, se ha documentado transmisión sexual y transplacentaria y la infestación por ingestión de agua contaminada. Para ello, las leptospiras cuentan con propiedades agresivas, como su motilidad y, probablemente, el efecto de toxinas y/o enzimas del tipo fosfolipasas, que no han sido claramente definidas. Se ha planteado que la glicoproteína bacteriana actuaría como endotoxina y perforaría la membrana celular, causando la muerte celular. Desde la puerta de entrada se produce el paso a la sangre y luego a los diferentes órganos o sistemas, produciendo las manifestaciones que se indican, muchas de ellas, a través de un mecanismo de vasculitis, principalmente de vaso sanguíneo pequeño.

Período de incubación

El período de incubación es usualmente de 5 -14 días, con un rango entre 2 y 30 días.

Respuesta de anticuerpos

Los seres humanos reaccionan a una infección con leptospiras con la producción de anticuerpos específicos anti Leptospira. La seroconversión puede ocurrir de 5 a 7 días después de la aparición de la enfermedad pero algunas veces solo después de 10 días o incluso más. Los anticuerpos IgM aparecen, generalmente, más temprano que los anticuerpos de clase IgG y, permanecen usualmente detectables por meses o aún años aunque a bajos títulos. La detección de anticuerpos IgG es más variable; algunas veces pueden no ser detectables en absoluto o ser detectables por períodos relativamente cortos de tiempo, pero ocasionalmente pueden persistir por varios años.

Los anticuerpos son dirigidos:

- Antígenos comunes que son compartidos por todas las leptospiras tanto patógenas como saprofitas;
- Antígenos serovar específicos y serogrupo específicos. Los pacientes con leptospirosis pueden producir anticuerpos que reaccionan con varios serovares. Este fenómeno, llamado reacción cruzada, se observa con frecuencia en la fase inicial de la enfermedad. Después de la enfermedad aguda, los anticuerpos que presentan reacción cruzada desaparecen gradualmente en la medida que el sistema inmune “madura”, usualmente en el curso de semanas o meses, mientras que los anticuerpos específicos para serogrupos y serovares pueden persistir por años. Reacciones cruzadas débiles pueden ocurrir con otros grupos de microorganismos variando con el método serológico usado. Ocasionalmente, los pacientes producen anticuerpos específicos que reaccionan solamente con antígenos ampliamente reactivos y poco o nada de anticuerpos serovar específicos puede ser detectado mientras otros pacientes, en cambio, pueden producir anticuerpos serovar específicos únicamente.

◆ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la leptospirosis son consecuencia de los daños provocados en la capa endotelial de pequeños vasos sanguíneos por mecanismos poco entendidos todavía. Todos los órganos internos pueden ser afectados, lo que explica el amplio rango de manifestaciones clínicas, p.ej. nefritis intersticial y tubular, lesiones glomerulares y vasculares en riñones que determinan la uremia y la oliguria/anuria; daño vascular de capilares hepáticos, en ausencia de necrosis hepatocelular, causando la ictericia; inflamación de las meninges causando dolor de cabeza, cuello rígido, confusión, psicosis, delirio, etc.; la trombocitopenia que puede llevar al sangrado.

La forma clínica más grave, clásicamente llamada enfermedad de Weil, con compromiso multisistémico: hepático, renal, hemorrágico, meníngeo, y eventualmente pulmonar, es poco frecuente (5 a 10% de las personas infectadas), y se ha visto asociada con mayor frecuencia a *L. icterohemorrhagica*.

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

Compromiso renal. Se manifiesta por insuficiencia renal con patrón de nefrosis hipoxémica, aunque asociada a elementos sugerentes de daño celular mediado por toxinas. Se observa vasculitis, hemorragias, edema intersticial, necrosis del epitelio tubular y ruptura de la membrana basal. Puede producirse insuficiencia renal no oligúrica, asociada a hipokalemia. El compromiso renal evoluciona como un evento reversible.

Compromiso pulmonar. Ocurre con frecuencia variable, muy rara vez en la experiencia nacional. Generalmente, es leve a moderado y excepcionalmente, comanda la gravedad del cuadro. El hallazgo predominante es un compromiso hemorrágico traqueal, intersticial e intraalveolar, que se traduce en hipoxia, insuficiencia respiratoria y en ocasiones, hemoptisis. En 80 a 85% de los casos con hemoptisis la radiología de tórax demuestra infiltrados reticulo-nodulares.

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

Compromiso ocular. Es frecuente encontrar hemorragia subconjuntival. Ocasionalmente, puede producirse uveítis, manifestada por visión borrosa, fotofobia y dolor. Esta lesión suele aparecer

en forma precoz en la infección aguda o, tardíamente, meses después. Se ha postulado que la persistencia de antígenos provoque una reacción auto-inmune.

Relación con la gestación. La infección puede afectar el curso del embarazo por efecto de la fiebre y las alteraciones patológicas en la madre o por transmisión transplacentaria al feto, pudiendo ocurrir daños de diversa magnitud que, eventualmente, induzcan interrupción del embarazo. Rara vez se han descrito secuelas. En 1993, Shaked comunicó una revisión de 16 casos de mujeres embarazadas que presentaron leptospirosis en distintas etapas de la gestación. Se produjeron abortos en ocho 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.

Diagnóstico clínico:

- **Descripción de la enfermedad**

Enfermedad infecciosa de cuadro polimórfico. Los síntomas más comunes son: fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea, conjuntivitis y síntomas respiratorios. Ocasionalmente, cursa con erupción cutánea, meningitis y uveítis. Puede presentarse ictericia, insuficiencia hepática, renal, anemia hemolítica y hemorragias en piel y mucosa. En el 90% de los casos la enfermedad es sistémica y limitada, en el 10% restante la enfermedad es potencialmente fatal con falla renal, hepática y/o neumonitis. Como secuelas, en algunos casos, daños renales, uveítis, miocítis y secuelas neurológicas.

La Leptospirosis es considerada típicamente una enfermedad bifásica, con una fase inicial, septicémica o leptóspirémica de siete a diez días de duración, en la cual se aíslan las leptospiras en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR), una segunda fase, inmune o leptospiúrica, en la que se aísla el microorganismo en la orina, y desaparece la leptospira del organismo, con la excepción de la cámara anterior del ojo y del riñón. Se destacan los anticuerpos a partir del día cinco y puede prolongarse durante meses. Sin embargo, su comportamiento clínico suele ser monofásico, bien porque en las formas leves la segunda fase sea clínicamente breve o inexistente, o bien porque en las formas graves las fases se funden, en una expresión continua de los diferentes síntomas y signos⁵.

⁵ Mc Crumb FR Jr, Woodward TE. Infecciones debidas a leptospiras. En: Harrison TR. Tratado de medicina interna. La Habana: Editorial Interamericana, 1996:1082-5.
<http://www.monografias.com/trabajos93/comportamiento-clinico-epidemiologico-leptospirosis/comportamiento-clinico-epidemiologico-leptospirosis2.shtml#ixzz4htl9gbEB>

En la forma clínica anictérica la fase leptóspirémica tiene un inicio súbito con fiebre elevada de 39°C a 40°C, cefalea frontal o retroorbitaria, fotofobia, mialgias espontáneas o provocadas (localizadas en los músculos de las piernas, muslos, región lumbosacra y abdomen, artralgias, escalofríos, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, inyección conjuntival (criterio clínico de Leptospirosis según OMS), postración y adinamia, hiperestésias, síntomas respiratorios como tos, expectoración purulenta o hemoptoica, disnea, dolor torácico, alteraciones al examen respiratorio, meningismo, hepatomegalia, esplenomegalia, hipotensión. Las adenopatías, la faringitis, las erupciones en piel (macular, papular y urticarial) y la colecistitis alitiásica son menos frecuentes.

La fase septicémica, en la forma ictérica tiene un comienzo similar a la anictérica, pero al quinto día aparece ictericia, la insuficiencia renal aguda, hemorragias, anemia, afectación de la conciencia, miocarditis, fiebre continua, neumonía hemorrágica, hepatomegalia y esplenomegalia pueden estar presentes y menos frecuentemente pancreatitis. En las formas graves pueden presentarse pericarditis, shock cardiogénico, rabdomiolisis, hemólisis y coagulación intravascular diseminada, shock séptico y fallo multiorgánico. Es más frecuente en la forma ictérica el comportamiento monofásico, al fundirse las manifestaciones septicémicas en las inmunes.

Síndrome de Weil:

Se designa así a la forma grave de Leptospirosis, que cursa con ictericia, insuficiencia renal, hemorragias, anemia, alteraciones de la conciencia, miocarditis y fiebre continua. En general, la ictericia es el primer signo de gravedad. Las manifestaciones hemorrágicas aparecen como lesiones purpúricas o con epistaxis, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal o menos frecuente como hemorragia pulmonar, subaracnoidea o suprarrenal (28-29).

Meningitis aséptica

El 5-13 % de los casos de Meningitis aséptica puede estar producido por Leptospirosis y puede ocurrir también encefalitis. Se caracteriza por la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, apariencia en fase inmune, que puede alcanzar a varios centenares de células, habitualmente a predominio de células mononucleares, oscila entre 100 y 1000 células, pueden predominar los neutrófilos en etapas iniciales. Las cifras de glucosa en el líquido cefalorraquídeo son casi siempre normales, con aumento de las proteínas, hasta 100 mg por ml. Se debe pensar en meningitis leptospirósica en aquel cuadro meníngeo, que se acompañe de hiperemia conjuntival y mialgias. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre alta, cefalea, rigidez de nuca, trastornos de la conciencia y mialgias. Su duración es de diez días aproximadamente, al cabo de los cuales hay recuperación total.

Miocarditis:

Se manifiesta por arritmias supraventriculares y ventriculares, acompañándose en ocasiones de cardiomegalia e insuficiencia ventricular izquierda.

Neumonía atípica:

Los síntomas y signos respiratorios son frecuentes en la Leptospirosis. El Síndrome de distress respiratorio, se ha observado con relativa frecuencia en pacientes graves, atendidos en unidades de cuidados intensivos.

(Enfermedad de Fort Bragg):

Se caracteriza por la aparición al cuarto día de la enfermedad, de un exantema con lesiones eritematosas de 2 a 5 cm, ligeramente elevadas y por lo común simétricas, sobre la región pretibial, que se pueden generalizar, puede haber esplenomegalia.

En la fase inmune, después de un período de uno a tres días de desaparición de los síntomas, reaparece la fiebre, pero ya menos intensa, al igual que las mialgias y se presenta meningoencefalitis aséptica, neuritis óptica, mielitis, polineuropatías (Guillaín - Barré), subíctero, entre otras.

◆ **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

La leptospirosis se debe distinguir de otras enfermedades febriles que cursan con cefalea y mialgias, como el paludismo, la hepatitis vírica, el dengue, la hantavirus y las enfermedades causadas por Rickettsia. Dada la gran similitud en la presentación epidemiológica y clínica de la leptospirosis y la hantaviriosis, así como la aparición concomitante de ambas, se recomienda efectuar pruebas serológicas para detectar este virus siempre que se sospeche leptospirosis en zonas endémicas. Debe realizarse también diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden presentar manifestaciones clínicas similares como: fiebre amarilla, íctero-obstrutivo y hemolítico, pielonefritis aguda, glomerulonefritis aguda, necrosis tubular aguda, meningoencefalitis, influenza, fiebre reumática, sarampión, fiebre tifoidea, tuberculosis, neumonía, toxoplasmosis, septicemia, brucelosis, mononucleosis infecciosa y fiebre hemorrágica epidémica.

La Organización mundial de la Salud (OMS) incluye a la leptospirosis como una de las patologías a descartar antes de establecer dicho diagnóstico. La Fiebre chikungunya es otro diagnóstico diferencial de la leptospirosis, para ello se debe tener en cuenta las características epidemiológicas del lugar de residencia, historia de viajes y exposición.

◇ DIAGNÓSTICO

Las técnicas microbiológicas son la base de la confirmación de la enfermedad. La observación por microscopía de campo oscuro es poco sensible, ya que las leptospiras se pueden confundir con filamentos proteicos u otros artefactos. El aislamiento del agente etiológico constituye la prueba de oro, aunque ofrece un resultado retrospectivo. La reacción en cadena de la polimerasa es un método útil para el diagnóstico rápido de la infección. El diagnóstico serológico cobra vital importancia en esta entidad, pues supera en rapidez, sencillez y bajo costo al cultivo. La microaglutinación con antígenos vivos es la técnica de referencia.

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

El diagnóstico *presuntivo* se basa en:

- Aglutinación microscópica igual o mayor a 1/1.000, asociada a enfermedad clínica compatible.
- Aglutinación en placa positiva y cuadro clínico compatible.

Exámenes inespecíficos

Los exámenes complementarios a indicar y sus alteraciones están en dependencia de la severidad de la enfermedad, de la afectación de órganos y de la presencia de sus complicaciones.

- En el hemograma, puede apreciarse anemia en las formas graves, por sangramiento y hemólisis. La eritrosedimentación, puede estar acelerada en los casos graves.
- Los estudios de la coagulación, en las formas graves ponen de manifiesto alteraciones del tiempo de protombina (daño hepático) y del tiempo parcial de tromboplastina, trombocitopenia, elevación del fibrinógeno y de los productos de degradación del mismo, cuando hay presencia de coagulación intravascular diseminada.
- Las enzimas hepáticas, TGP y TGO; pueden elevarse discretamente en las formas ictéricas, pero no mayor de cinco veces su valor normal.
- La fosfatasa alcalina, se eleva cuando hay colestasis intrahepática.
- La glicemia y la amilasa sérica, pueden elevarse cuando hay pancreatitis como complicación.

- La elevación de la enzima creatin fosfoquinasa, se presenta por afectación muscular y necrosis de las fibras musculares esqueléticas estriadas. La elevación de las enzimas hepáticas (menor de cinco veces su valor), con elevación de la CPK, nos permite hacer el diagnóstico diferencial de la Hepatitis viral, a favor de la Leptospirosis.
- La bilirrubina se eleva en las formas graves, puede ser a expensas de la directa por daño hepatocelular, colestasis o a predominio de la indirecta, cuando hay hemólisis.
- La creatinina, puede estar discretamente elevada en las formas anictéricas y se puede elevar considerablemente en las formas graves, expresando el fallo de la función renal.
- Las alteraciones del sedimento urinario, que consisten en proteinuria, leucocituria, hematuria y cilindruria son frecuentes en la enfermedad. Las mialgias lumbares y las alteraciones del sedimento urinario pueden ser las responsables de uno de los errores diagnósticos más frecuentes, la infección del tracto urinario.

Durante el periodo septicémico los productos patológicos útiles son: sangre total y LCR para realizar técnicas de diagnóstico directo; el suero se utiliza para comparar el resultado de los estudios serológicos que se realicen en la fase inmune.

Las muestras de sangre deben tomarse antes del tratamiento con antimicrobianos; no se utilizan medios de transporte, esta se inocular directamente en el medio de cultivo. El líquido de hemodiálisis es otra muestra útil durante esta fase clínica. Durante la fase inmune las muestras clínicas útiles son: orina para cultivo y suero para detección de anticuerpos. Se utilizan sueros pareados tomando una segunda muestra de 7 a 10 días después de la primera (tomada en la fase septicémica), si es necesario se puede estudiar una tercera muestra colectada una semana después de la última extracción.

Las muestras *post mortem* más adecuadas son: riñón (parte cortical), hígado y bazo, así como sangre del corazón o LCR. Pueden también obtenerse muestras de pulmones, cerebro y fetos abortados. Los cortes de tejidos no congelados deben enviarse lo más rápido posible al laboratorio de microbiología.

También son importantes las muestras de aguas y los suelos vinculados con la fuente de infección.

Exámenes específicos

- Aislamiento microbiano: Puede recuperarse leptospiras durante los primeros 10 días de enfermedad, en sangre, tejidos o LCR y posteriormente, en orina. Para ello, puede efectuarse

cultivo en medios especiales, semisólidos, durante 5 a 6 semanas a 28-30 °C, en ambiente oscuro.

- Reacción de polimerasa en cadena (RPC): es un método de amplificación de segmentos específicos del DNA de *Leptospira*, p.ej. en muestras clínicas como sangre, hasta que alcancen niveles detectables. De esta manera, la presencia de leptospiras es confirmada por la detección e identificación de segmentos específicos del ADN de *Leptospira*.

Otros métodos de identificación son:

- **Microscopia de campo oscuro:**

Usando un microscopio de campo oscuro, las leptospiras se observan como microorganismos delgados, enroscados y de rápidos movimientos en fluidos tales como el medio de cultivo, sangre u orina. La microscopía de campo oscuro es particularmente útil para observar las leptospiras en cultivo, sobre todo cuando están presentes en gran número y para observar la aglutinación en la MAT.

Este estudio tiene baja sensibilidad debido a que solo se puede detectar cuando la concentración de leptospiras está entre 100-200/mL. Además, las leptospiras se pueden confundir con filamentos proteicos u otros artefactos. Este método es útil para quienes tienen considerable experiencia, para observar estos microorganismos en cultivos, sin embargo es común encontrar diagnósticos falsos positivos y negativos. Estos microorganismos pueden ser teñidos por una variedad de métodos de coloración, son débilmente coloreados por las tinciones convencionales, sin embargo, se tiñen bien con sales de plata, particularmente mediante la coloración de Warthin - Starry.

- **Técnicas de impregnación argéntica en tejidos.**

PRUEBAS SEROLÓGICAS

La respuesta humoral basada en la producción de anticuerpos es típica de la leptospirosis humana. Tanto en sueros de animales como en los de los humanos, aparecen más tempranamente los anticuerpos de la clase IgM, los que identifican la infección aguda. La presencia y concentración de estos anticuerpos IgM no siempre es de igual manera detectada por los diferentes métodos serológicos.

El éxito del diagnóstico serológico de la leptospirosis humana depende del momento ideal estimado para la toma de muestra, con respecto a la fecha de inicio de los síntomas clínicos en el paciente.

Numerosos son los métodos utilizados para el serodiagnóstico de la leptospirosis humana. Hasta el presente la técnica MAT (*microagglutination test*) es la de referencia internacional, porque con ella es posible detectar el "serovar o serogrupo" causante de la infección, aunque de manera indirecta. Sin embargo, si se compara únicamente con el cultivo y aislamiento de leptospiras, existen diversos sistemas serológicos que han mostrado bondades para la pesquisa rápida de anticuerpos IgM; dentro de estos están los ensayos inmunoenzimáticos como el ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). Estas técnicas utilizan antígenos género-específico que permiten detectar anticuerpos de las clases IgM, producidos contra la mayoría de las cepas de leptospiras. Se ha demostrado que el ELISA como prueba género específica tiende a ser positiva más tempranamente que la MAT, en el caso de la leptospirosis humana.

No existe una prueba sensible para el diagnóstico de leptospirosis, específica, rápida, de bajo costo y ampliamente disponible. **Con estas limitaciones, la prueba de aglutinación microscópica es la piedra angular del diagnóstico serológico.** Tiene alta sensibilidad y permite detectar anticuerpos específicos de grupo.

- **Microaglutinación con antígenos vivos (MAT)**

La prueba de aglutinación macroscópica es una prueba que determina los anticuerpos aglutinantes en el suero de un paciente mediante la mezcla de varias diluciones de éste con leptospiras vivas o muertas. Los anticuerpos antileptospiras presentes en el suero hacen que las leptospiras se peguen unas a otras formando grumos. Este proceso de agrupamiento es llamado aglutinación y es observado usando microscopía de campo oscuro. Los anticuerpos aglutinantes pueden ser de las clases IgM e IgG.

La MAT se basa en la antigua prueba de lisis aglutinación desarrollada por Martín & Petit (1918) y modificada posteriormente (Borg-Petersen & Fagroeus, 1949; Carbrey, 1960; Cole et al., 1973; Postic et al., 2000, Schüffner & Mohtar, 1926; Watt et al., 1988; Wolf, 1954). La MAT permanece como prueba de referencia y es usada para detectar anticuerpos y determinar su título. Esta prueba puede ofrecer una indicación del serogrupo al cuál pertenece el serovar infectante, pero raramente lo identifica. La MAT detecta tanto los anticuerpos tipo IgM como IgG. La prueba no puede ser estandarizada ya que utiliza antígenos vivos y factores como la edad y densidad del antígeno en el cultivo puede influir en el título de aglutinación.

El método es simple y consiste en mezclar el suero a estudiar con leptospiras cultivadas y para luego evaluar el grado de aglutinación usando un microscopio de campo oscuro. De acuerdo

con el Subcomité de Taxonomía en *Leptospira*, el punto de corte se define como la dilución del suero que muestre el 50% de aglutinación, dejado 50% de células libres, cuando se lo compara con un control que consiste de cultivo diluido 1:2 en tampón fosfato salino.

Se usan placas plásticas para microtitulación de 96 pocillos de fondo plano. Se selecciona una batería de cepas; esta batería puede estar compuesta por cepas representativas de todos los principales serogrupos o puede basarse en: (i) la frecuencia conocida de ciertos serovares en la localidad afectada y (ii) la probabilidad de que ellos estén presentes, como lo muestran los datos epidemiológicos anteriormente obtenidos. Las cepas aisladas localmente, que frecuentemente incrementan la sensibilidad de la prueba comparada con las cepas de referencia, también pueden ser incluidas en la batería de antígenos. También será necesario agregar otros serovares representantes de otros serogrupos no incluidos en la batería. El uso de cepas bien caracterizadas es esencial para realizar la prueba de referencia correctamente.

Sus limitaciones son: requerir cepas para preparar antígenos vivos (con el riesgo correspondiente para el personal de laboratorio), dificultad 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.

- **ELISA**

Otros métodos de detección de anticuerpos son el ELISA y la hemaglutinación indirecta. Son útiles, con alta sensibilidad en la detección de IgM específica. Su limitación es el costo. Los anticuerpos aglutinantes aparecen entre el 6º y 12º día de enfermedad y alcanzan el máximo entre la 3ª y 4ª 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 sero-negatividad persistente si el serotipo no está representado en el *pool* de antígenos usados. En estos casos, cobra relevancia contar con una técnica de biología molecular que permita apoyar el diagnóstico frente a una fundada sospecha clínica.

- **ELISA vrs MAT**

La prueba de ELISA da una respuesta positiva en la evaluación diagnóstica de leptospirosis algo más temprano que la MAT porque es más sensible para los anticuerpos IgM, generalmente se observa positividad 6 - 8 días después de la aparición de los primeros signos clínicos. Por otro lado, la prueba puede negativizarse más rápidamente que la MAT, aunque pueden persistir niveles bajos de IgM específica. Una ventaja potencial de la ELISA es que puede ayudar a

diferenciar entre una leptospirosis actual de una previa, debido a que los anticuerpos de una infección pasada o una inmunización pueden no ser detectables. Sin embargo, si un conjugado anti Ig o IgG humano es usado, la positividad de la prueba puede ser extendida, permitiendo la detección de anticuerpos residuales en pacientes en recuperación o inmunizados. El nivel de positividad observado con un conjugado anti Ig total es igual o más alto que el máximo observado con anticuerpos anti IgG o anti IgM. Sensibilidad y especificidad La prueba de ELISA es muy sensible y específica para el diagnóstico biológico de leptospirosis. La prueba tiene un valor particular como prueba de tamiz serológico por su simplicidad relativa en comparación con la MAT. Las pruebas de ELISA pueden ser usadas en estudios epidemiológicos para determinar la seroincidencia/seroprevalencia de leptospirosis. Sin embargo, la prueba no es infalible y puede ser negativa, por ejemplo, en un gran porcentaje de infecciones causadas por el serogrupo Grippotyphosa y, en menos grado, en la detección de infecciones con el serogrupo Australis. Si se emplean como antígenos una variedad de cepas de diferentes serogrupos en lugar de un antígeno derivado de la cepa saprofita, la sensibilidad de la prueba se incrementa. Sin embargo, la prueba no permite el diagnóstico a nivel de serogrupo. Se dispone de kits comerciales de la prueba de ELISA a partir de varias empresas productoras.

- ***Hemoaglutinación Pasiva (HAT)***

Esta técnica detecta anticuerpos de la clase IgM. Utiliza el antígeno polisacárido denominado Sustancia Sensibilizante de Eritrocitos (ESS), extraído de la especie *L. biflexa*. Se emplean eritrocitos de carnero que son sensibilizados con el antígeno, formando un complejo que reconoce y marca los anticuerpos específicos presentes en el suero del paciente. La sensibilidad de la HAT es del 92 % y la especificidad del 95 %. Este sistema es rápido y fácil de realizar.

- ***Análisis inmunoabsorbente ligado a una enzima***

La detección de IgM por la técnica de ELISA, ha sido ampliamente usada para el diagnóstico de la leptospirosis. Existen métodos comerciales que detectan tanto IgM como IgG. Esta prueba se realiza casi exclusivamente en laboratorios especializados, para conocer el título de IgM, la cual se considera un marcador de infección reciente.

OTRAS TÉCNICAS SEROLÓGICAS

Se describen también para el serodiagnóstico de esta enfermedad: la macroaglutinación con antígeno termorresistente, la contrainmunolectroforesis (CIE) y la inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Los métodos convencionales directos como: el examen microscópico y el cultivo, son muy útiles, pero las técnicas serológicas como: la microaglutinación con antígenos vivos, el análisis inmunoabsorbente ligado a una enzima y la hemoaglutinación pasiva, ofrecen resultados confiables en menos tiempo, siempre que se indiquen en el momento óptimo para la detección de anticuerpos.

Técnicas de diagnóstico rápido

La inmunocromatografía de flujo lateral es una técnica que tiene como principio la visualización de la reacción antígeno-anticuerpo, por la acumulación del conjugado anti-IgM humana con oro coloidal en zonas específicas del papel de nitrocelulosa, donde se encuentran absorbidos en una línea, el antígeno específico y sobre otra línea las sustancias controles como son la poli-L-lisina o el anticuerpo complementario al que forma parte del conjugado. Las pruebas rápidas basadas en la inmunocromatografía de flujo lateral son una variante muy útil, ya que ofrecen el resultado entre 5 y 30 minutos.

Los métodos moleculares, a pesar de su elevado costo, son los únicos que permiten el diagnóstico rápido durante la primera semana de la enfermedad; destacándose la variante de RCP en tiempo real, por la inmediatez de su resultado. Estudios recientes sobre la producción de proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales, abren nuevas puertas en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que permiten diseñar nuevos sistemas que detecten la presencia de antígenos de *Leptospira* en sangre durante la primera semana de la enfermedad y en orina durante la fase inmune.

Cultivo

La prueba de diagnóstico definitiva es la demostración de *Leptospira* en diferentes muestras clínicas por cultivo, pero lamentablemente es poco sensible y tardía. Se puede aislar de sangre en los primeros 7 a 10 días de enfermedad. Otras muestras de las cuales se puede aislar, son el LCR durante los primeros diez días de enfermedad y de la orina a partir de la segunda a cuarta semana de enfermedad. La supervivencia de la *Leptospira* en la orina humana es limitada, por tanto debe procesarse inmediatamente.

Todos los cultivos deben ser incubados entre 28 y 30°C y por varias semanas puesto que esta bacteria crece lentamente y los cultivos se pueden reportar como negativos solamente después de un mínimo de diez semanas o a veces después de tres meses de observación.

◆ TRATAMIENTO

El tratamiento con antibióticos efectivos debe ser iniciado tan pronto como se sospeche un diagnóstico de leptospirosis y preferiblemente antes del quinto día de la aparición de la

enfermedad. Los beneficios de los antibióticos después del quinto día de la enfermedad son discutible. No se debe esperar los resultados del laboratorio para empezar el tratamiento con antibióticos debido a que las pruebas serológicas no son positivas hasta cerca de la semana después de la aparición de los síntomas y los cultivos pueden no resultar positivos hasta después de varias semanas.

Los casos severos de leptospirosis deben ser tratados con altas dosis de penicilina endovenosa. Los casos menos severos pueden ser tratados con antibióticos orales tales como la amoxicilina, ampicilina, doxiciclina o eritromicina. Cefalosporinas de tercera generación, tales como ceftriaxona y cefotaxime, y antibióticos quinolónicos parecen ser también efectivos. Experimentos in vitro y con animales han demostrado que las leptospiras son sensibles a un amplio rango de antibióticos. Tratamiento de casos severos es intrahospitalaria con agresivo apoyo y cuidado de soporte con estricta atención al balance de líquidos y electrolitos es esencial. Realizar diálisis peritoneal o hemodiálisis es lo indicado en caso de falla renal. Un excelente cuidado de soporte y la utilización de diálisis han reducido la mortalidad de esta enfermedad en los últimos años.

◆ CONTROL Y PREVENCIÓN

Control. Debe incluir las siguientes acciones: Notificación, aislamiento de pacientes y desinfección de los artículos contaminados con orina. Además, investigación de los casos, sus contactos y la(s) fuente(s) de infección probable(s).

Prevención. Educación de la población: Evitar contacto con aguas posiblemente contaminadas; consumir agua hervida si no se dispone de potable, elementos de protección en los trabajos de riesgo (botas, guantes, etc), control de roedores alrededor de casas y lugares de trabajo.

Vacunas: Se han utilizado en humanos y animales con resultados limitados. Las vacunas deben contener serovares representativos de la realidad epidemiológica local.

Profilaxis antimicrobiana. En situaciones que conlleven un alto riesgo de exposición, se han obtenido buenos resultados -como se ha comprobado en la prevención de leptospirosis en soldados bajo entrenamiento en áreas endémicas- utilizando doxiciclina 200 mg por semana durante cuatro semanas. En el caso de profilaxis post exposición, no se dispone de una base de evidencia categórica.

DISEÑO METODOLÓGICO

◆ Tipo de estudio

Se realizó un estudio **descriptivo, retrospectivo** de pacientes catalogados como caso sospechoso de Leptospirosis, atendidos en unidad de emergencias e ingresados en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom desde enero de 2015 a diciembre 2016.

◆ Período de investigación

La investigación se realizó en período de Enero 2016 a diciembre 2018. El período en estudio fue de Enero de 2015 a diciembre de 2016.

◆ Universo (Unidades de observación y análisis)

Total de pacientes del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, catalogados como sospechosos de leptospirosis entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016.

◆ Muestra

La muestra se trata del total de pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016, la cual coincide con el universo. La muestra es de 93 pacientes.

◆ Criterios de inclusión

- Pacientes que hayan consultado el Hospital Bloom entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016, catalogados como sospechosos de leptospirosis.
- Que cumplan con la definición de caso correspondiente al Ministerio de Salud de El Salvador
- Pacientes a quien se les haya realizado alguna prueba diagnóstica para Leptospirosis.

◆ Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan con la definición de caso sospechoso de Leptospirosis del Ministerio de Salud de El Salvador.
- Pacientes con otro diagnóstico infeccioso confirmado.

◆ Fuente de información

Fuente primaria: La información se obtuvo directamente de los expedientes de los pacientes.
Fuente secundaria: Base de datos del departamento de Epidemiología de HNNBB de pacientes

catalogados como sospecha de leptospirosis entre enero 2015 y diciembre 2016, la cual proporcionó los números de expediente de los 93 pacientes incluidos en el estudio.

◆ **Técnica de obtención de información**

La información se obtuvo a partir de revisión de expedientes clínicos de los pacientes en estudio utilizando una hoja de vaciamiento de datos en los que se contemplan las variables en estudio. (Ver anexo 1)

Se realizó un formulario en línea en Google Forms con las variables de la hoja de vaciamiento de datos, para recolectar datos procedentes de los expedientes.

◆ **VARIABLES DE ESTUDIO**

- Manifestaciones clínicas de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis. Se revisó la anamnesis plasmada en la historia clínica de emergencia y de ingreso de los pacientes en estudio e identificando los síntomas y hallazgos al examen físico que presentaban dichos pacientes.
- Caracterización epidemiológica de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis. Mediante la revisión de expedientes, se obtuvo información como el sexo, grupos étnicos, origen urbano o rural de la vivienda, presencia de comorbilidades, estado de salud familiar y contacto con animales de los pacientes en estudio.
- Perfil de exámenes de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis. Se hizo una revisión de los exámenes de laboratorio tomados, describiendo los valores de los principales parámetros de pruebas hematológicas y química sanguínea. Así como las pruebas microbiológicas utilizadas para concluir dicho diagnóstico.

◆ **Procesamiento de la información**

Se utilizó Google Forms para la recolección de datos y Microsoft Office Excel 2018 para procesamiento de datos.

Se analizó la lista de pacientes catalogados como sospecha de Leptospirosis del departamento de Epidemiología del HNNBB. Para el análisis se utilizó estadística descriptiva, con elaboración de tablas de frecuencias para generar diferentes gráficos y uso de medidas de tendencia central como moda y media aritmética.

El total de expedientes en la base de datos era de 93, de los cuales 1 expediente no fue encontrado, 1 cuadro no coincidía nombre con número de expediente, 2 fueron depurados por antigüedad y 10 expedientes tenían otro diagnóstico confirmado y cuadro clínico no cumplía con definición de caso.

Por lo que el total de expedientes que participaron en el estudio fue 79.

Total de expedientes en base de datos. Departamento de epidemiología. HNNBB	93
Expedientes no encontrados	1
Expedientes que no coincidían nombre con número de expediente	1
Expedientes depurados por antigüedad	2
Expedientes excluidos de estudio por tener otro diagnóstico confirmado	10
Expedientes que participan en estudio	79

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación respeta los factores principales que proveen un buen marco para el desarrollo ético de las investigaciones; estos se fundamentan en VALOR: la investigación debe buscar mejorar la salud o el conocimiento. VALIDEZ CIENTÍFICA: la investigación debe ser metodológicamente sensata. PROPORCIÓN FAVORABLE DE RIESGO/ BENEFICIO: En este caso, al tratarse de revisión de expedientes, no se pone en riesgo alguno la salud o integridad de los pacientes. CONFIDENCIALIDAD. Se mantuvo la confidencialidad de la información de los participantes en estudio. A cada paciente revisado se le asignó un código con letras mayúsculas protegiendo su identidad.

El beneficio y fin último de este trabajo es generar conocimiento actualizado y relevante para la epidemiología de la enfermedad en este país. Así como sus características clínicas y alteraciones en exámenes de laboratorio.

Además el protocolo de investigación fue presentado a consideración del comité de ética de investigación institucional para su aval y aprobación.

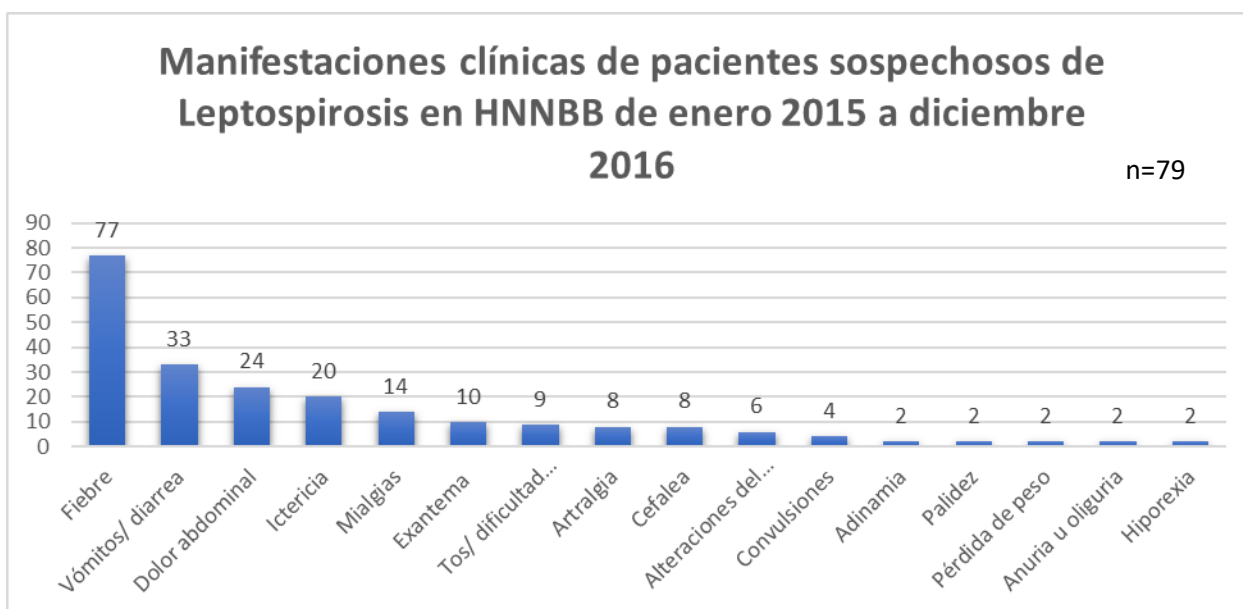
RESULTADOS

Los resultados se presentan según los objetivos específicos detallados en el estudio. Así, los gráficos se han realizado de acuerdo a las variables a investigar.

Objetivo 1. Enumerar las principales manifestaciones clínicas, de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis.

Gráfico 1.1 Manifestaciones clínicas

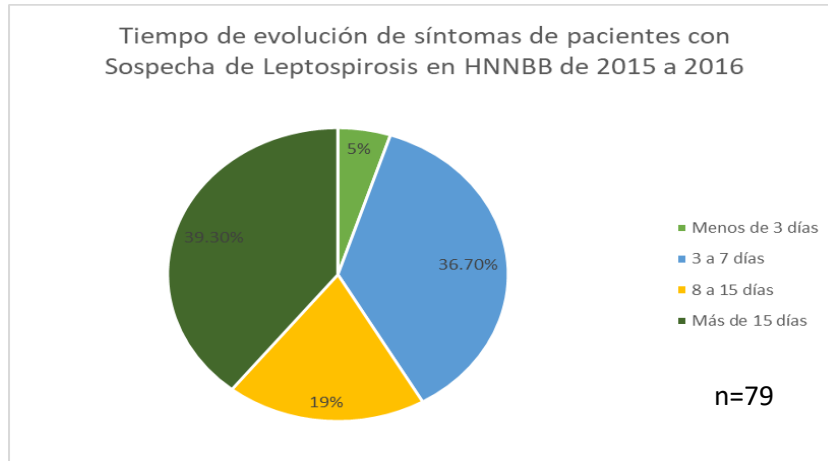
La fiebre fue el principal motivo por el que consultaron los pacientes, 77 de 79 pacientes presentaron fiebre, lo que representa un 97.5%. Los síntomas más frecuentes son los gastrointestinales como vómitos, diarrea y dolor abdominal e ictericia.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 1.2 Tiempo de evolución

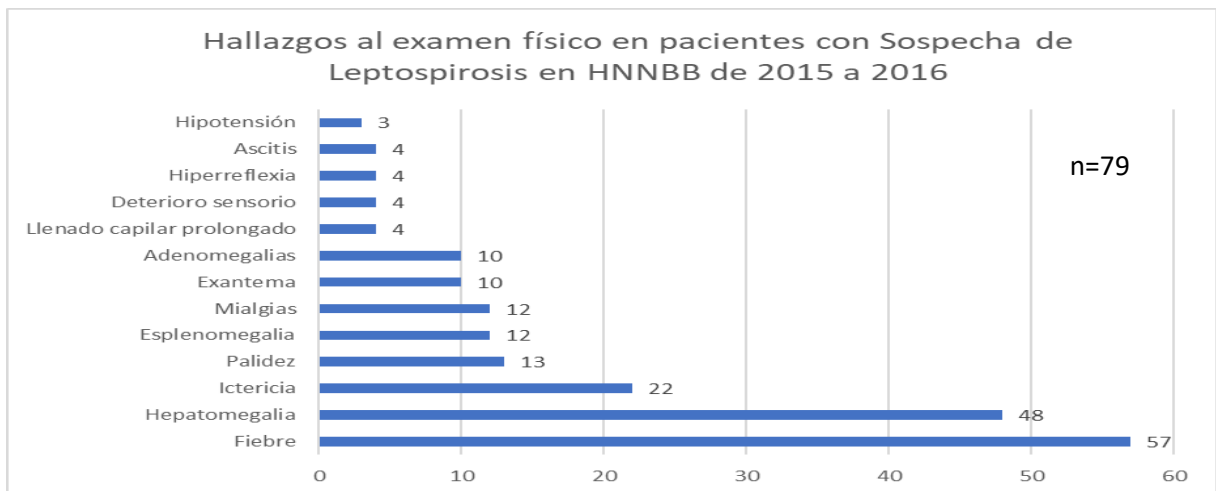
El tiempo de evolución entre el inicio de signos o síntomas y el momento de la consulta es variable, un 60.7% consultó durante la fase inicial o septicémica y un 40% durante la fase inmune o leptospirúrica. Siendo la media aritmética o promedio de días de evolución de 11 días.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 1.3 Hallazgos en el examen físico

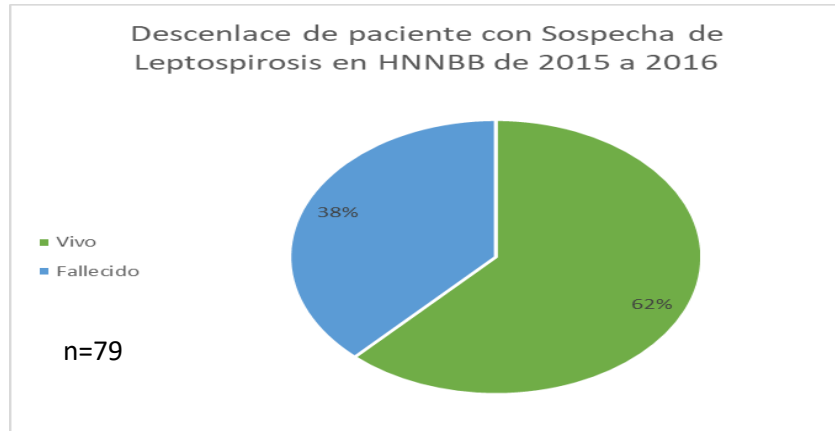
Un 72 % de los pacientes presentaba fiebre al momento de realizar el examen físico de pacientes sospechosos de Leptospirosis. Los hallazgos más frecuentes son Hepatomegalia en un 60% de los pacientes, ictericia en un 28%, palidez 16%, mialgias y esplenomegalia en un 16%.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 1.4 Mortalidad

38 % de pacientes catalogados como sospecha de leptospirosis tuvo desenlace fatal. Los pacientes fallecidos presentaron falla multiorgánica secundaria a choque séptico. La mortalidad en hombres es casi igual que mujeres. De los 30 pacientes que fallecieron, 14 era sexo femenino representando el 47% y 16 sexo masculino, (53%). Un 17% de los pacientes fallecidos, padecían de una comorbilidad.

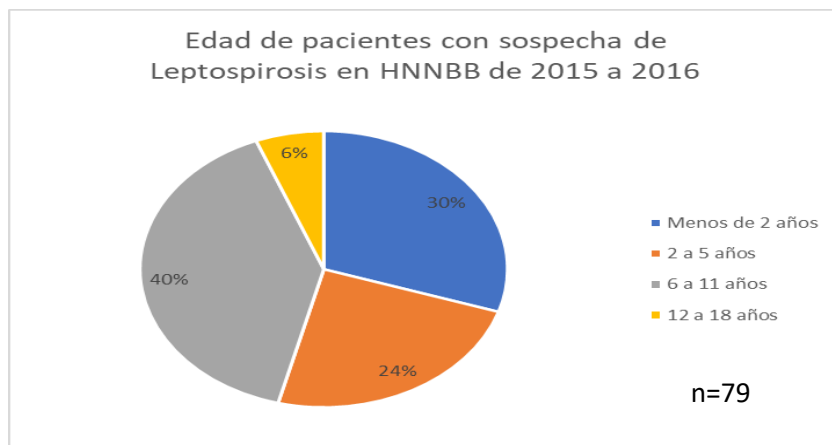


Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Objetivo 2. Determinar el perfil epidemiológico y las características ecológico sociales de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis

Gráfico 2.1 Características epidemiológicas. Edad.

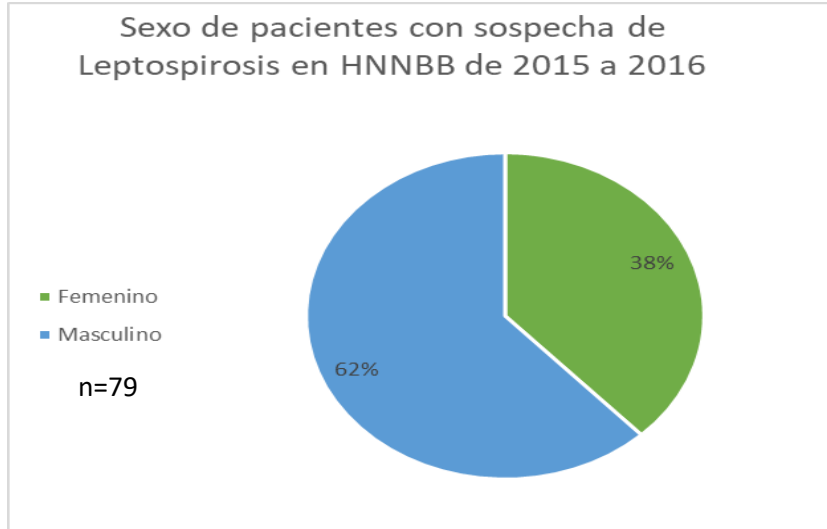
El grupo modal corresponde a la infancia media, de 6 a 11 años y casi un tercio, el 30% de pacientes corresponde a lactantes menores de 2 años. La media aritmética corresponde a 6.2 años.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 2.2 Características epidemiológicas. Sexo

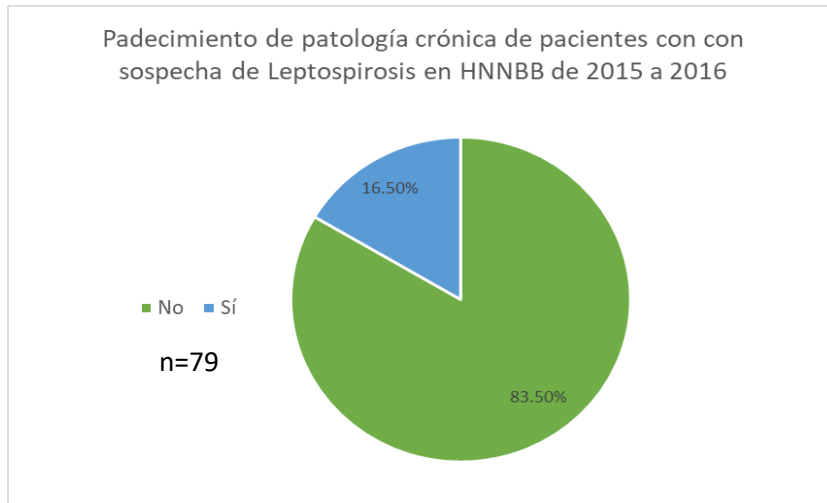
La distribución del sexo es a predominio masculino, con una razón de 1.6:1, representando el sexo masculino al 62% del total de pacientes.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 2.3 Características epidemiológicas. Comorbilidades asociadas.

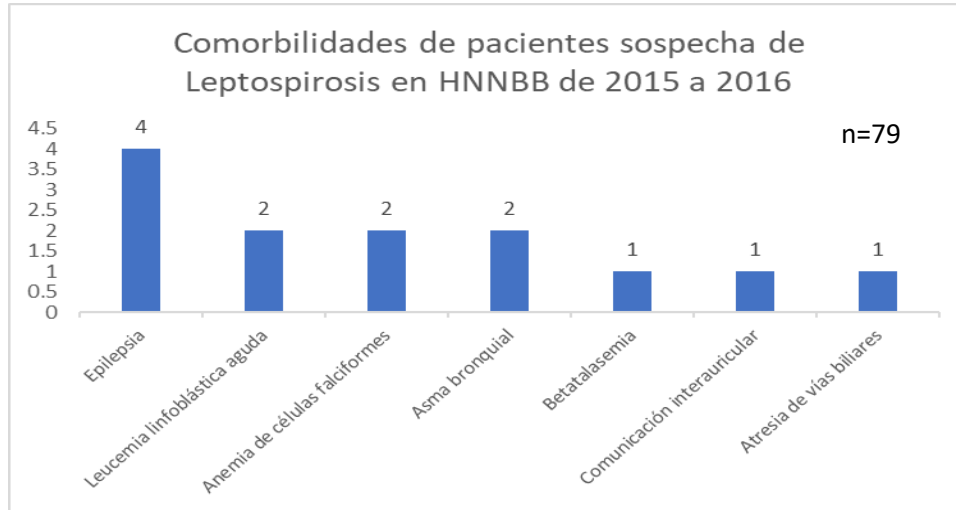
La mayoría de pacientes (83.5%) no padecía de una enfermedad de base ni tenía antecedentes médicos conocidos.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 2.3.1 Características epidemiológicas. Comorbilidades asociadas.

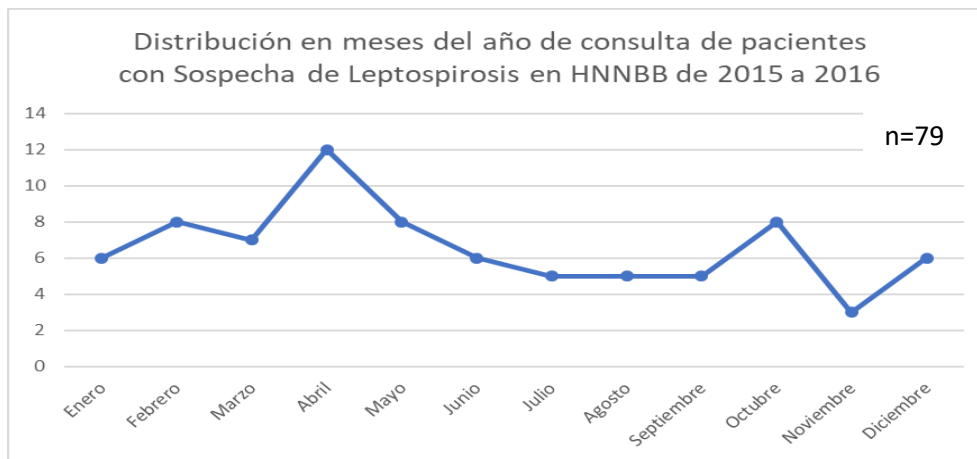
De los 13 pacientes que padecían de enfermedades crónicas, 4 tenían epilepsia sintomática generalizada, 2 leucemia linfoblástica aguda, 2 anemia de células falciformes, 2 asma bronquial, 1 betatalasemia, 1 comunicación interauricular y 1 atresia de vías biliares.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 2.4 Características epidemiológicas. Distribución en meses del año

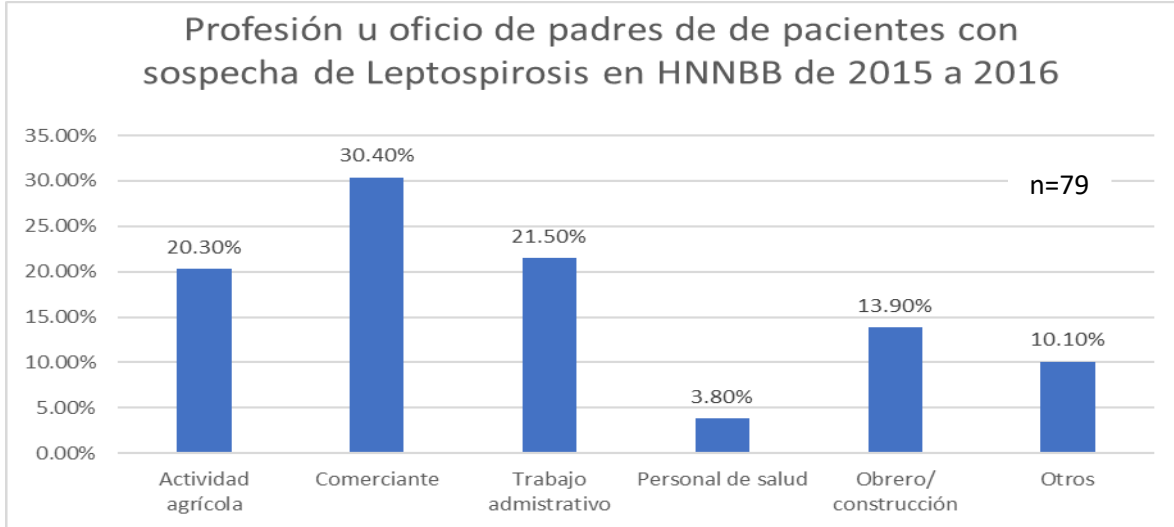
Hay un aumento de casos en épocas donde inician y finalizan las lluvias en los meses de abril y octubre. Se mantienen casos entre 5 y 6 pacientes al mes durante junio a septiembre y llegan a 3 pacientes en noviembre.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 2.5 Características ecológico sociales. Ocupación de padres

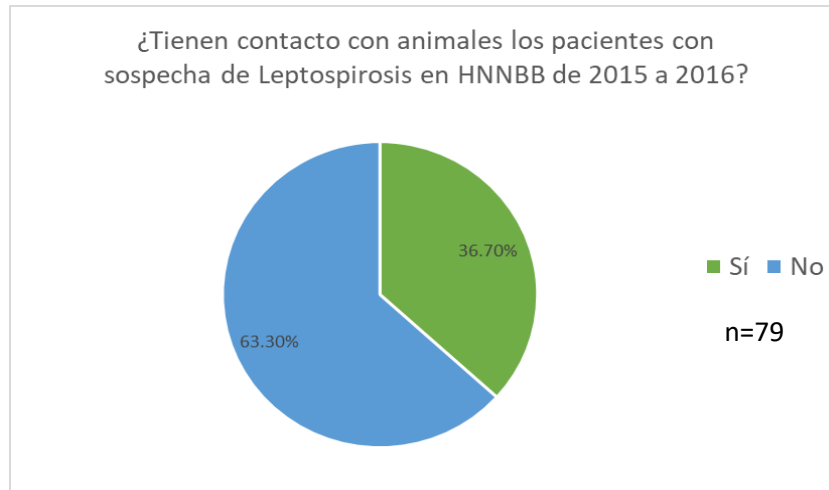
30.4% de padres de pacientes estudiados se dedica a actividades comerciales, 21.5% corresponde a trabajos administrativos, 20.3% a actividad agrícola y por tanto, tiene contacto directo con animales.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 2.6 Características ecológico sociales. Contacto con animales

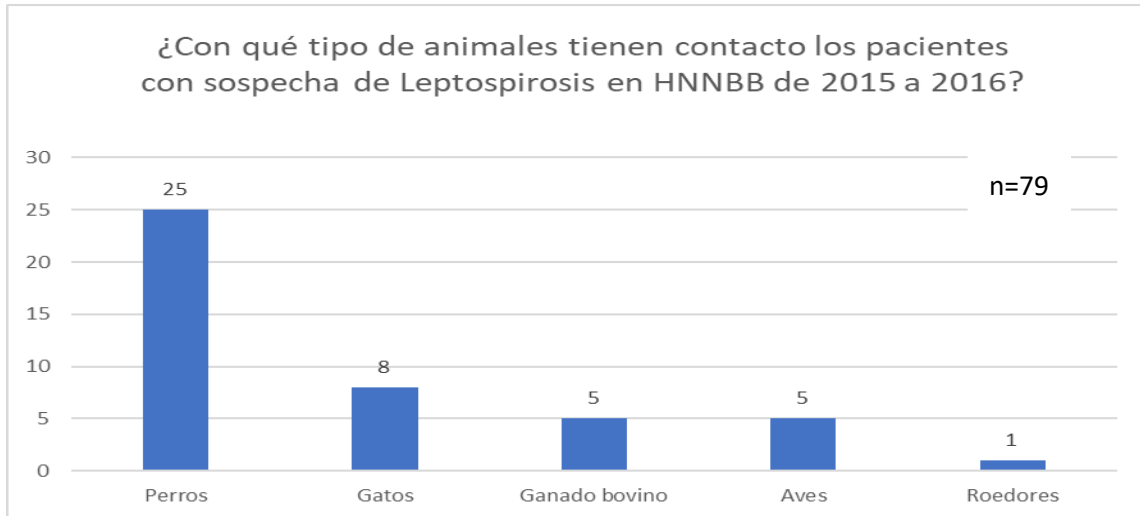
50 pacientes, que corresponde a un 63.3% pacientes no tienen contacto con animales y sólo 29 pacientes tienen contacto con animales en casa.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 2.6.1 Características ecológico sociales. Contacto con animales (continuación)

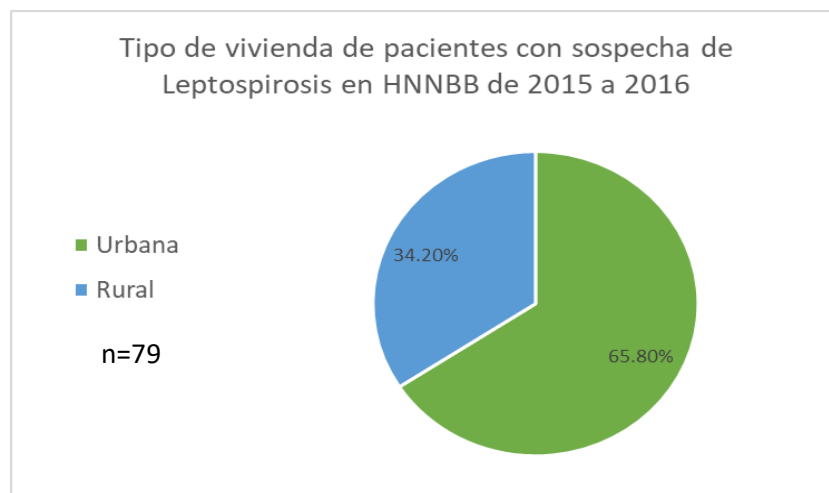
Los animales con los que tienen contacto más frecuentemente son perros (25 pacientes) y gatos (8 pacientes). El contacto con ganado es menos frecuente, representando a 5 pacientes. Paradójicamente sólo 1 paciente acusa tener contacto con ratas.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospiriosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 2.7 Características ecológico sociales. Área de vivienda

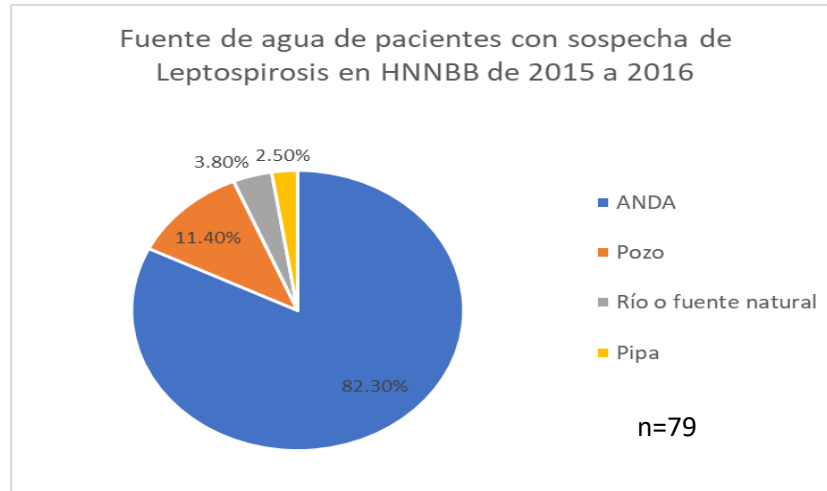
La mayoría de pacientes, el 65.8% vive en área urbana. Las características de viviendas urbanas generalmente corresponden a vivienda de tipo mixto y con fácil acceso a los servicios básicos



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospiriosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 2.8 Características ecológico sociales. Fuente de agua

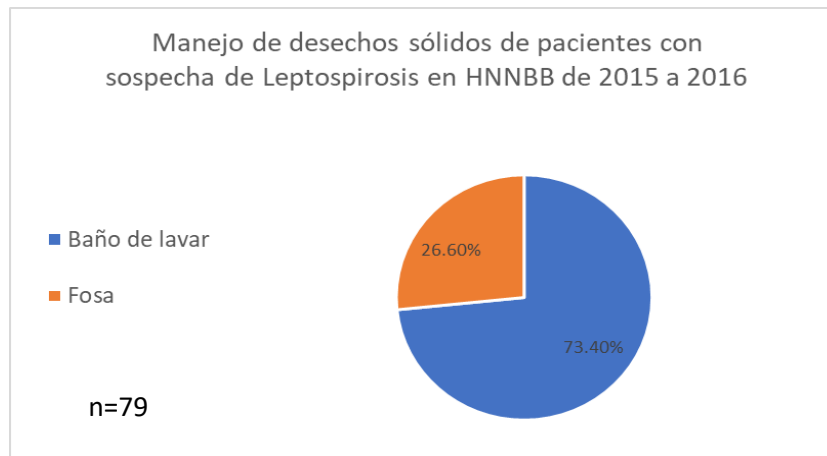
El 82.3% de los pacientes examinados cuentan con servicios básicos como el agua potable, administrada por ANDA, sólo un 17.7% tiene dificultad a acceso de agua y utilizan agua de pozo (11.4%), pipa o fuente natural.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 2.9 Características ecológico sociales. Desechos sólidos

Un 73.4% de los pacientes cuenta con baño de lavar y un 26.6% utiliza fosa séptica como para eliminar sus desechos sólidos.

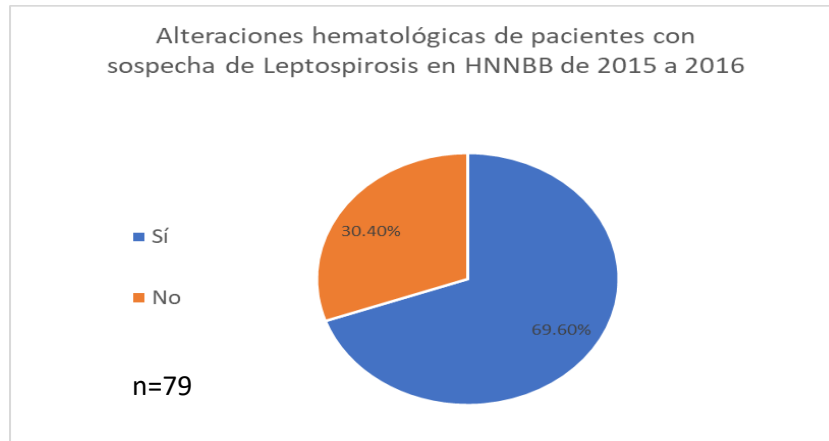


Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Objetivo 3. Conocer las variantes en los exámenes de laboratorio, incluyendo hematología, bioquímica y serología de los pacientes en estudio.

Gráfico 3.1 Datos de laboratorio. Alteraciones hematológicas

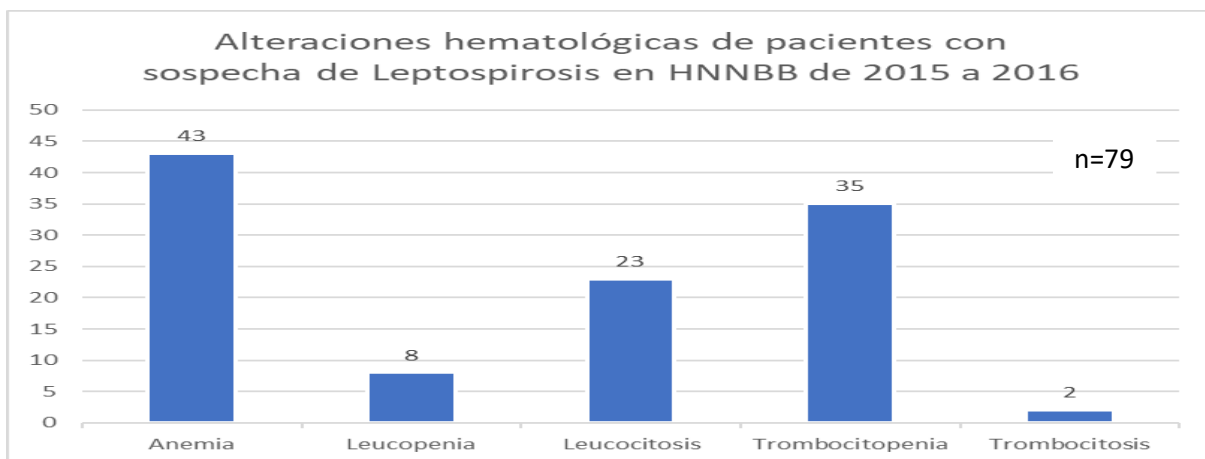
Casi un 70% de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis presenta alguna alteración hematológica.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 3.1 Datos de laboratorio. Alteraciones hematológicas (continuación)

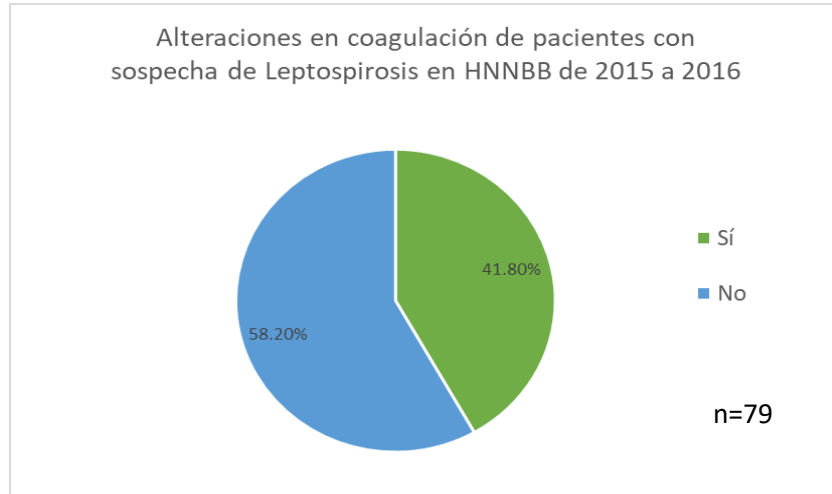
71% de los pacientes presentan alteraciones en el hemograma, de ellos, los hallazgos más frecuentes son Anemia (54%), trombocitopenia (44%) y leucocitosis (29%). Un 29% de los pacientes presenta alteración en las 2 líneas y un 20% en las 3 líneas hematológicas.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 3.2 Datos de laboratorio. Alteraciones en tiempos de coagulación

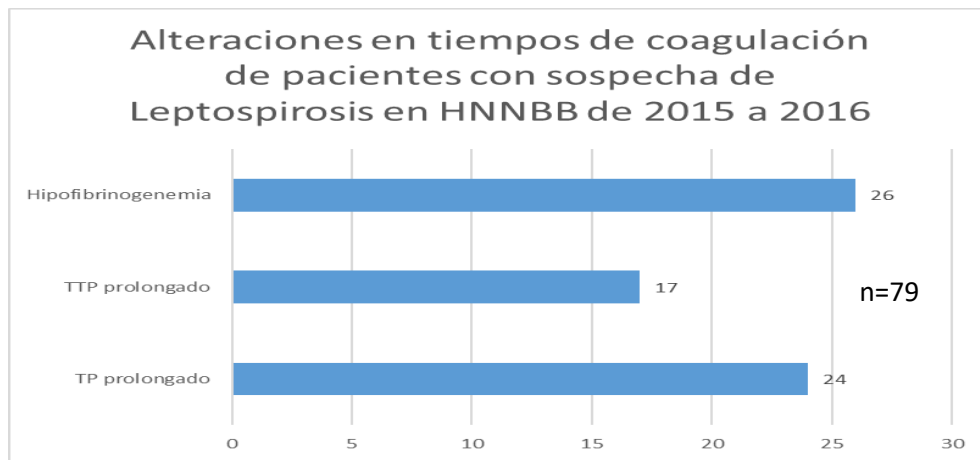
La distribución de pacientes que presenta o no alteraciones en coagulación es bastante homogénea. El 42% de los pacientes presentó alguna alteración en las pruebas de coagulación.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 3.3.1 Datos de laboratorio. Alteraciones en tiempos de coagulación (continuación)

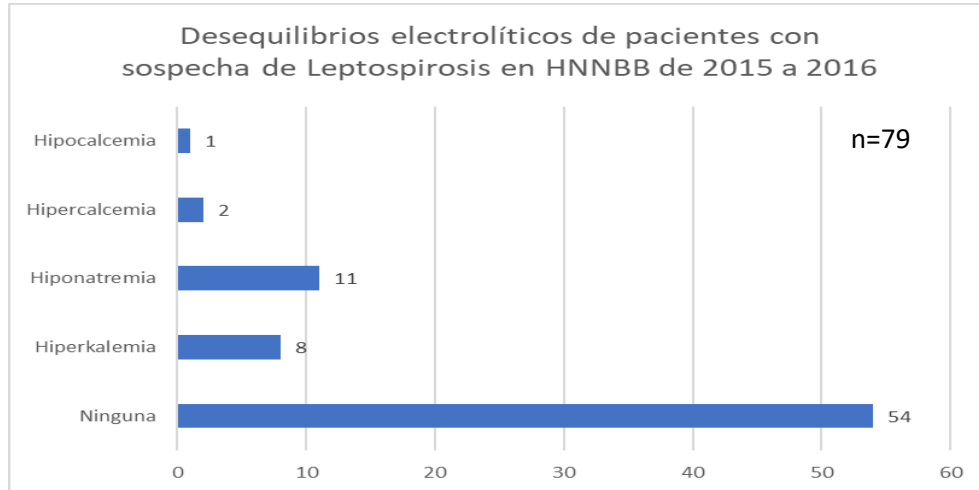
Las alteraciones de la coagulación más frecuentes fueron hipofibrinogenemia (33%) y tiempo de protrombina prolongados (30%). Un 27% presentaba alteración de dos o más valores de coagulación.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 3.4 Datos de laboratorio. Alteraciones electrolíticas

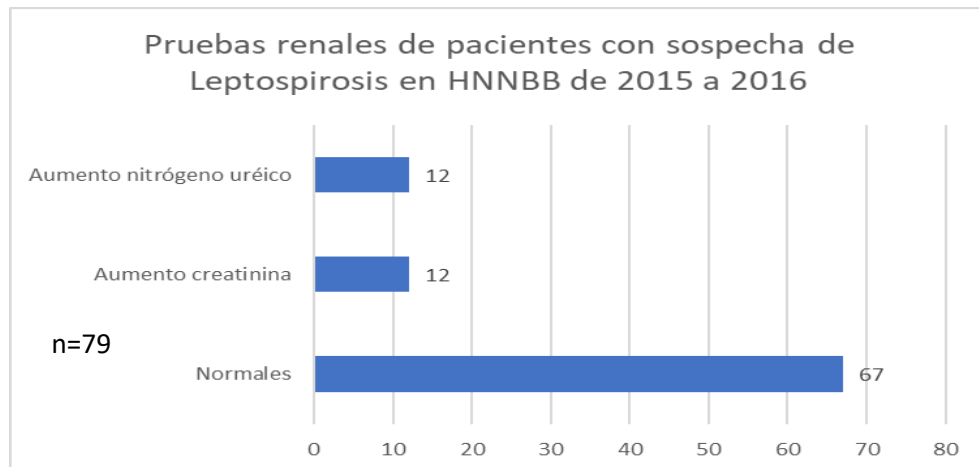
Un 30% presenta algún desequilibrio electrolítico. Las alteraciones más frecuentes, fueron hiponatremia (14%) e hipokalemia (10%).



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 3.5 Datos de laboratorio. Alteraciones en pruebas renales

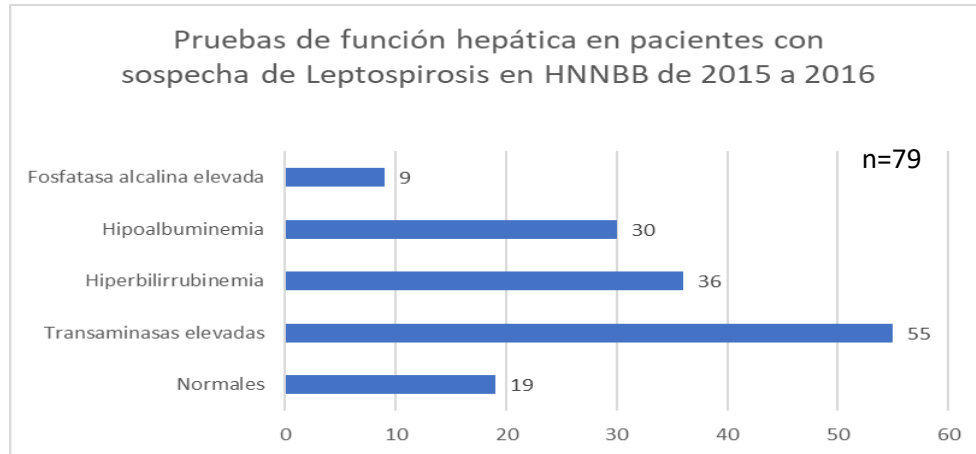
Un 85% de los pacientes en estudio no presentó alteraciones en pruebas renales. Del 15% de pacientes con alteración en pruebas renales, todos presentaron elevación de 2 parámetros simultáneos: creatinina y nitrógeno ureico.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

Gráfico 3.6 Datos de laboratorio. Alteraciones en pruebas de función hepática

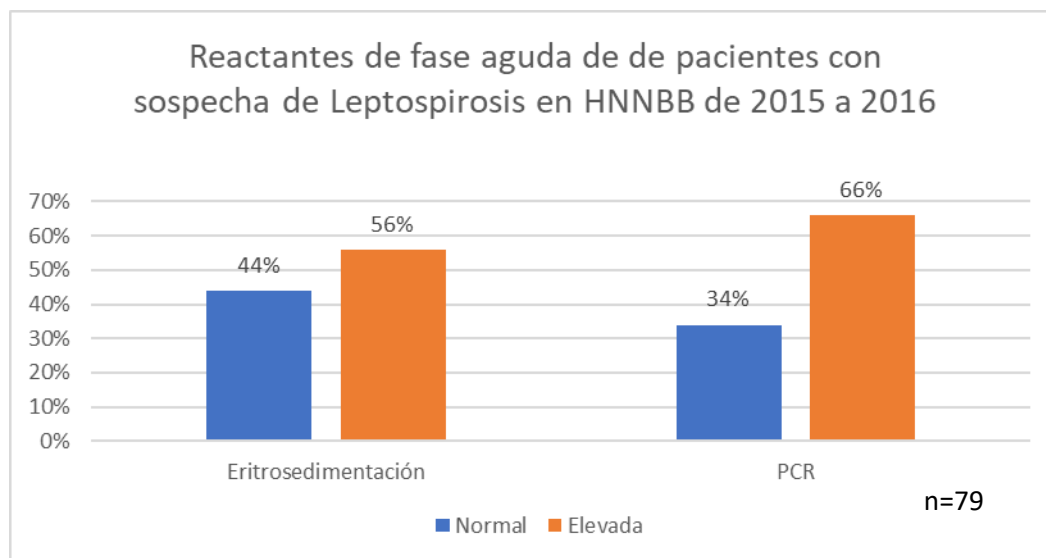
El 76% de los pacientes presentaron alteraciones en las pruebas de función hepática. Los hallazgos más frecuentes son elevación de transaminasas (70%) e hiperbilirrubinemia (45.6%). El 55% presentan más de un valor alterado.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 3.7 Datos de laboratorio. Reactantes de fase aguda

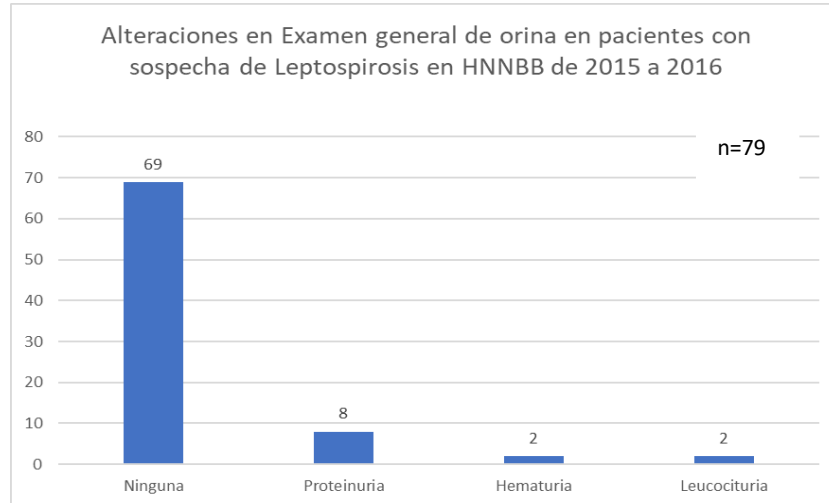
El 56% de los pacientes presenta una velocidad de eritrosedimentación elevada y un 66% presenta elevación de la proteína C reactiva. El 17% presenta valores de PCR mayor a 10 mg/dL.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Gráfico 3.9 Datos de laboratorio. Examen general de orina

Un 87% de los pacientes no presenta ninguna alteración en Examen general de orina. De los 10 pacientes que presentaban alteración, el parámetro modal fue la proteinuria correspondiendo a 10%.

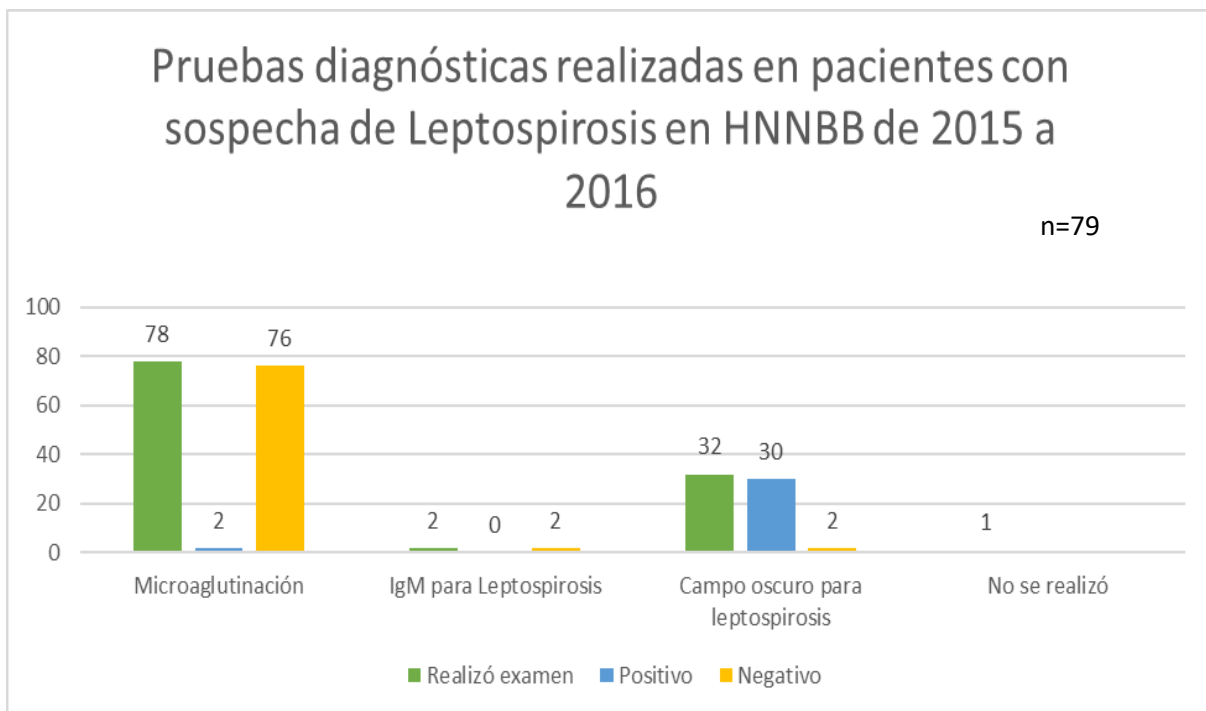


Fuente: Base de datos de trabajo de investigación "Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016"

Objetivo 4. Identificar los métodos diagnósticos utilizados para el estudio de los pacientes sospechosos de leptospirosis.

Gráfico 4.1 Pruebas diagnósticas

La prueba más utilizada en el HNNBB fue la Microaglutinación, la cual se realizó a 78 de 79 pacientes (99%), resultando esta negativa en un 97% de los casos. El campo oscuro se realizó en el 40% de los casos, de los cuales resultó positivo en un 94% de pacientes examinados. La prueba menos frecuente fue IgM para leptospirosis la cual corresponde a un 2.5% de pacientes catalogados como sospecha de leptospirosis. La prueba de IgM resultó positiva en 2 pacientes con una titulación de 1:160 con lo cual podemos confirmar 2 casos de leptospirosis en el estudio.



Fuente: Base de datos de trabajo de investigación “Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el hospital nacional de niños Benjamin Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016”

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de la leptospirosis incluyen fiebre, cefalea, mialgias, enrojecimiento de los ojos, náuseas, vómito e ictericia. Las principales complicaciones son el daño renal agudo, el compromiso pulmonar y la falla hepática,⁶ estos son los síntomas descritos en literatura anglosajona y latinoamericana. Según el Ministerio de Salud de El Salvador, las Características clínicas más frecuentes son Fiebre; dolor de cabeza, mialgia (en particular en el músculo de la pantorrilla), infección conjuntival, ictericia; malestar general entre otros síntomas/signos. Dentro del presente estudio predomina el signo de fiebre en un 97% de los pacientes, los síntomas más frecuentes corresponden a la literatura los cuales son síntomas gastrointestinales, mialgias, ictericia, cefalea y tos.

En la Leptospirosis se presentan dos etapas en el proceso de enfermedad, en la etapa inicial aparecen síntomas como dolores musculares, dolor de cabeza severo, escalofríos y fiebre y en la segunda etapa conocida como fase inmune, durante la segunda y tercera semana post infección se detectan temperaturas altas debido al proceso inflamatorio que se desencadena. (Datos de Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica, Suramérica y el Caribe. 2014). En este estudio, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento de la consulta es variable, predominando la consulta en fase aguda en un 60% y 40% en fase inmune.

La enfermedad de Weil, en la cual se observa ictericia, insuficiencia renal aguda y hemorragias causadas por lesiones de capilares y epitaxis (Winn et al. 2006, Beers et al. 2007). La mortalidad en los casos graves es de 10 % y si se presenta con síndrome de Weil, fluctúa entre 5 y 40 %, en tanto que con hemorragia alveolar es mayor de 50%⁷. En el caso del presente estudio la mortalidad fue del 38%, quienes presentaron falla multisistémica y por tanto, Enfermedad de Weil lo cual corresponde a la mortalidad esperada. Sin embargo, esta causa no fue considerada como diagnóstico de egreso en los pacientes del Hospital Bloom.

Según el artículo “Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica, Suramérica y el Caribe” de 2014, los posibles factores de riesgo que fueron reportados en los estudios de Centroamérica, Suramérica y el Caribe, están relacionados principalmente con las

⁶ Takao Toyokawa, Makoto Ohnishi & Nobuo Koizumi (2011) Diagnosis of acute leptospirosis, Expert Review of Anti-infective Therapy

⁷ Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con infección por *Leptospira* spp. atendidos en cuatro centros hospitalarios de Medellín, Colombia, 2008-2013

actividades laborales y transmisión recreacional por contacto con aguas contaminadas. La ocupación es un factor de riesgo importante para los humanos⁸ por lo que se decidió describir la ocupación de los padres de los pacientes, un 20.3% se dedica a trabajos agrícolas y el resto a actividades comerciales y de carácter administrativo. En la edad pediátrica no se puede establecer la ocupación.

Según el artículo “Diagnóstico y monitoreo de leptospirosis en Latinoamérica” de la revista de Investigación Agraria y Ambiental, publicado en diciembre 2015 en Colombia la mayoría de los casos ocurren en adultos jóvenes, con una media de 24.4 años. En este estudio, enfocado en edad pediátrica, casi la tercera parte corresponde a lactantes menores de 2 años. En cuanto al sexo, según la Situación epidemiológica de Leptospirosis en El Salvador en 2015, la distribución es 49% mujeres y 51% hombres, en el presente estudio hay mayor prevalencia en sexo masculino con un 62% con una razón sexo masculino de 1.6 por cada paciente femenina afectada.

Hay casos en todos los meses del año pero hay un aumento en los meses de abril y octubre que corresponden al inicio y final de la época lluviosa. Según datos de Dirección de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud de El Salvador, los brotes de leptospirosis son muchas veces relacionados con inundaciones y huracanes, lo cual podría explicar el alza de casos en épocas lluviosas.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2013, en el caso de la leptospirosis, cualquier mamífero puede ser reservorio de leptospirosis, los principales animales involucrados son roedores, caninos, porcinos, bovinos, ovinos, equinos e incluso murciélagos, con quienes el ser humano tiene contacto directo. Casi un 2/3 de los pacientes no tienen animales en casa. Los animales más frecuentes con quien tienen contacto son perros. Los perros se han involucrado en 58% de casos reportados en Estados Unidos⁹, perros son una fuente importante para la infección humana en muchos países tropicales y puede ser una fuente importante para el inicio de brotes.

Se estableció el origen de las viviendas de los pacientes sospechosos de Leptospirosis, un 65.8% viven en área urbana. En dichas áreas también se asocia la presencia de ratas, pobre higiene, hacinamiento y mala disposición de desechos según datos de Ministerio de El Salvador. La mayoría de personas cuenta con servicios básicos y cuenta con baño de lavar, sin embargo un 17.7% no tiene acceso a agua potable.

⁸ Leptospirosis: Enfermedad Zoonótica Reemergente. Perú. 2015

⁹ Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 2014

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en los pacientes con leptospirosis. Los hallazgos clásicos son leucocitosis y anemia. 69.6% de los pacientes estudiados cuenta con alguna alteración hematológica, siendo más frecuentes la anemia, trombocitopenia y leucocitosis. La anemia hemolítica es causada por hemolisina encontrada en cultivos de leptospira la cual se absorbe por eritrocitos.

Las manifestaciones hemorrágicas son características de la leptospirosis, tal como prolongación de protrombina, presente en 30% de nuestros pacientes. Un 41.8% presenta alguna alteración en pruebas de coagulación. Según un estudio del Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia de 2011. La alteración más frecuente de exámenes de laboratorio se observó en las pruebas de función hepática. En nuestro estudio un 76% de los pacientes presenta alguna alteración en función hepática. Siendo más frecuente la transaminasemia e hiperbilirrubinemia la cual podría ser consecuencia de hemolisis.¹⁰

Las lesiones provocadas por la bacteria en el riñón ocasionan insuficiencia renal, mientras la insuficiencia hepática se debe a la lisis eritrocitaria, produciendo hiperbilirrubinemia que genera ictericia, lo que se observa entre el 5 y el 15% de los casos, según datos de Pulido-Villamarín A, Carreño-Beltrán G, Mercado-Reyes M, Ramírez-Bulla P (2014) y “Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica, Suramérica y el Caribe (2006-2013)”. En nuestro estudio, las alteraciones en pruebas de función renal coinciden, con un 15%. En la orina se pueden presentar alteraciones del sedimento y proteinuria leve¹¹. En el presente estudio un 13% presentó dichas alteraciones en el examen general de orina.

El estudio “Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge” de Diddier Musso, publicado por El Servier, en Taiwan 2013 muestra que las técnicas microbiológicas son la base de la confirmación de la enfermedad. La prueba de microaglutinación es considerada la técnica de referencia para el diagnóstico serológico de la leptospirosis. Los anticuerpos por lo común no alcanzan niveles detectables hasta la segunda semana de la enfermedad y su respuesta puede ser modificada por el tratamiento temprano. Este examen se realizó en 78 de 79 pacientes, resultando negativa en un 97% de los casos. Según los estándares del Ministerio de Salud de El Salvador, para obtener un diagnóstico positivo usando MAT, el estándar de oro, deben ser comparadas al menos dos muestras consecutivas de suero, tomadas a intervalos de cerca de 10 días para observar un incremento de cuatro veces o más en anticuerpos. Los resultados negativos podrían explicarse porque la muestra se toma al momento de notificar el paciente como sospechoso de leptospirosis sin evaluar el día de enfermedad en el que se encuentra.

¹⁰ Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 2014

¹¹ Updating on the diagnosis of human leptospirosis. Revista Cubana de Medicina Militar. 2015

Según el Ministerio de Salud, Títulos en MAT \geq 1:400 en muestra única de suero es criterio para caso confirmado de leptospirosis. Hubo 2 casos confirmados en nuestro estudio con una IgM positiva con una titulación 1:160. Un paciente falleció y uno sobrevivió.

La observación por microscopía de campo oscuro es poco sensible, ya que las leptospiras se pueden confundir con filamentos proteicos u otros artefactos.¹² En este estudio se realizó el campo oscuro en el 40% de los pacientes, de los cuales resultó positivo en 94% de examinados.

¹² Updating on the diagnosis of human leptospirosis. Revista Cubana de Medicina Militar. 2015

CONCLUSIONES

- Las principales manifestaciones clínicas en pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis fueron fiebre en un 97.4% de los casos y manifestaciones gastrointestinales como vómitos, diarrea, dolor abdominal e ictericia. También predominan las mialgias y cefalea. La evolución de los síntomas fue variable, la mayoría consultó antes de 15 días de inicio de síntomas.
- La enfermedad de Weil en la cual se observa ictericia, insuficiencia renal aguda y hemorragias, no está descrita en los expedientes revisados durante la investigación, sin embargo los pacientes que fallecieron, presentaron falla multiorgánica con falla hepática, renal y hemorragias, lo que corresponde al diagnóstico descrito. La mortalidad de la enfermedad es alta, dentro de nuestro estudio se cuantificó en un 38% de los casos.
- Dentro de las características epidemiológicas de los pacientes estudiados predomina el sexo masculino en un 62%, en una razón sexo masculino a femenino de 1.6:1, la edad más frecuente es menor a 2 años, e infancia media. Pacientes sin comorbilidades asociadas en un 83.5% de los casos. No se puede establecer época del año en la que haya más casos sin embargo se nota un aumento al inicio y final de época lluviosa.
- Las características ecológico sociales descritas son: ocupación de padres en su mayoría actividades comerciales y trabajo administrativo, sólo un 20.3% se dedica a actividad agrícola. La mayoría de pacientes no tiene animales en casa, vive en área urbana y cuenta con servicios básicos de agua y desechos sólidos.
- Las principales alteraciones hematológicas en los pacientes con sospecha de leptospirosis son anemia y trombocitopenia. Hay también alteraciones en tiempos de coagulación en un 42%, siendo el más importante la hipofibrinogenemia y prolongación de tiempo de protrombina. La mayoría no presenta alteraciones electrolíticas ni en pruebas de función renal. Un 76% de pacientes presentan alteración de pruebas de función hepática predominando aumento de transaminasas e hiperbilirrubinemia la cual podría corresponder a hemólisis propia de la fisiopatología de la enfermedad. Los reactantes de fase aguda se encuentran aumentados en la mayoría de pacientes estudiados.

- El diagnóstico de la leptospirosis humana continúa siendo un reto, sus características clínicas comunes con otras enfermedades hacen que en ocasiones pase inadvertida, la confirmación de laboratorio es difícil, sobre todo si las técnicas de diagnóstico no se emplean en el momento oportuno. Se realizó prueba de microaglutinación en el 98.7% de los pacientes en estudio sin embargo no se estableció el momento de la prueba, si fue realizada oportunamente ya que puede dar falsos negativos si se toma antes de 10 días de inicio de síntomas o si ya los pacientes ya habían recibido un tratamiento. No hay control en el Hospital Bloom del día en que se realiza la prueba de microaglutinación. Tampoco se repitió la prueba como dictan las normas del Ministerio de Salud.
- El campo oscuro fue el método utilizado en 40% de los pacientes, de los cuales resultó positivo un 94% de los casos. Sin embargo este tiene baja sensibilidad y especificidad y no es criterio para caso probable o confirmado de leptospirosis.
- El diagnóstico definitivo se establece aislando el microorganismo. Este método ofrece un resultado retrospectivo y presenta un 100 % de especificidad. Los medios de cultivo no son frecuentes en nuestro medio y se necesita hasta tres meses para su crecimiento. El Ministerio de Salud de El Salvador establece que Según el Ministerio de Salud, Títulos en MAT \geq 1:400 en muestra única de suero es criterio para caso confirmado de leptospirosis. Por lo tanto, en el estudio hubo únicamente 2 casos confirmados de Leptospirosis.

RECOMENDACIONES

- La leptospirosis es una causa importante de fiebre en nuestro país, al contar con distribución mundial y alta prevalencia en países desarrollados, es un diagnóstico diferencial que debe tenerse en cuenta a la hora de realizar historia clínica y examen físico pues son las principales herramientas para sospechar la enfermedad e iniciar su estudio.
- Se debe tener un buen control de vectores así como evitar contacto con orina de animales tanto domésticos como ganado. Para prevenir la enfermedad se debe además tener acceso a servicios básicos como agua potable, luz y el desecho adecuado de excretas.
- Es necesario establecer el momento oportuno para tomar los exámenes de laboratorio disponibles para diagnóstico de la leptospirosis pues si no se hace en el momento adecuado se corre el riesgo de generar resultados falsos negativos. Esto debe ser protocolizado para nunca tomar la prueba de Microaglutinación antes de 10 días.
- En humanos las medidas de prevención y control comprenden: ropa protectora en personas expuestas a la infección debido a su trabajo; higiene personal, control de la infección en animales domésticos; control de roedores en mercados y viviendas, identificación de aguas contaminadas y evitar nadar en estas; y vacunación de grupos expuestos.
- Es urgente la disponibilidad de medios para confirmar diagnóstico de leptospirosis tales como la reacción de cadena polimerasa para leptospirosis y cultivos bacteriológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AAP American Academy of Pediatrics. Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 28° Edición. 2011
2. Adriana Pulido-Villamarín, Gustavo Carreño-Beltrán, Marcela Mercado-Reyes, Paola Ramírez-Bulla. Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica, Suramérica y el Caribe.
3. Brett-Major D, Coldren R. Antibióticos para la leptospirosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 2. Art. No.: CD008264. DOI: 10.1002/14651858.CD008264
4. Dr. Carlos Enrique Hernández Avila. MSP. Situación epidemiológica de leptospirosis en El Salvador. Ministerio de Salud. El Salvador. 2015.
5. Dr. Roberto Hernández Sampieri. Dr. Carlos Fernández Collado. Metodología de la investigación. 4ª Edición. México DF. Editorial McGraw-Hill, 2006.
6. Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Antibióticos para tratar la leptospirosis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
7. Leptospirosis humana: guía para el diagnóstico, vigilancia y control / Organización Mundial de la Salud; traducción del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. - Rio de Janeiro: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa –VP/OPS/OMS, 2008.
8. M Céspedes, R Tapia, L Baldal. Rev. Perú Med Salud Publica 2009; 26 (4) 441-48. Brote de Leptospira asociado a la natación en una fuente de agua en Lima Perú.
9. M Naranjo, M Suarez, C Fernández, M González. Confirmación Microbiológica de Brote de Leptospira en Honduras tras el paso del Huracán Mitch. Vaccinator 2007; año 16 No.3
10. Moreno Foglia, Oscar et al. Diagnóstico y monitoreo de leptospirosis en Latinoamérica. Revista de Investigación Agraria y Ambiental, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 85 - 96,

dec. 2015. ISSN 2145-6453. Disponible en:
<<http://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/riaa/article/view/1407>>.

11. Napoleón González Saldaña. *Infectología Clínica Pediátrica*. 8° Edición. México DF. Editorial McGraw-Hill. 2011.
12. Situación Epidemiológica de Leptospirosis en El Salvador. Dr. Carlos Enrique Hernández Avila. MSP. Departamento de Laboratorios Especializados INS. El Salvador. 2015
13. *Universitas Scientiarum, Journal of the Faculty of Sciences*, Pontificia Universidad Javeriana. 2014. Vol 19. Pag 247-264.
14. Zunino M Enna, Pizarro P Rolando. Leptospirosis: Puesta al día. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2007 Jun [citado 2016 Dez 05] ; 24(3): 220-226. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000300008&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000300008>

ANEXOS



Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.

Perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis en el HNNBB, desde enero 2015 a diciembre 2016.

Manifestaciones clínicas

- Síntomas que presentó el paciente en la historia clínica de emergencia y/o de ingreso a servicio de hospitalización
 - Fiebre
 - Hiperemia conjuntival
 - Anuria u oliguria
 - Ictericia
 - Tos/dificultad respiratoria
 - Vómitos/diarrea
 - Dolor abdominal
 - Cefalea
 - Alteraciones del estado de conciencia
 - Mialgia
 - Artralgia
 - Exantema en piel
 - Otro (especifique) _____
- ¿Cuánto tiempo ha transcurrido desde el inicio de los síntomas al momento de consultar?
 - Menos de 3 días
 - 3 a 7 días
 - 7 a 15 días
 - Más de 15 días
- Hallazgos **anormales** descritos en el examen físico según órganos y sistemas.
 - ✓ Signos vitales
 - ✓ Apariencia general:
 - ✓ Cara y cuello:
 - ✓ Tórax:
 - ✓ Abdomen:
 - ✓ Genitales:
 - ✓ Extremidades:
 - ✓ Piel:
 - ✓ Neurológico:
 - ✓ Hemodinámico:

Perfil epidemiológico

- Sexo y edad de paciente
- ¿Padece de una patología crónica? Especificar _____
- Profesión de padre o madre
 - Actividad agrícola
 - Comerciante
 - Trabajo administrativo
 - Personal de salud
 - Otro: Especifique _____
- ¿Tiene contacto con animales?
 - Sí
 - No
- Si la respuesta es sí, ¿Qué tipo de animales?
 - Perros
 - Gatos
 - Ganado bovino
 - Ganado equino
 - Aves
 - Roedores
 - Otros _____
- Área donde habita paciente
 - Urbana
 - Rural
- ¿Hay familiares enfermos en casa?
 - Sí
 - No

11. Si la respuesta es sí. Especificar enfermedad _____
12. ¿Cuál es la fuente de agua del paciente?
- ANDA Pipa
- Pozo Otro: _____
- Río o fuente natural
13. ¿Manejo de desechos biológicos?
- Baño de lavar Otro: _____
- Fosa

Pruebas de laboratorio

14. Alteraciones hematológicas
- Sí No
- Si la respuesta es sí, especifique
- Anemia Eosinofilia
- Leucocitosis Neutrófilos inmaduros
- Leucopenia Trombocitopenia
- Netrofilia Trombocitosis
- Linfocitosis
15. Alteraciones en pruebas de coagulación
- Sí No
- Si la respuesta es sí, especificar
16. Alteraciones electrolíticas, especificar
- _____
17. Alteraciones pruebas de función hepática
- Sí No
- Si la respuesta es sí, especificar
- Transaminasas elevadas Elevación fosfatasa alcalina
- Hipoalbuminemia
18. Alteraciones pruebas de función renal
- Sí No
- Si la respuesta es sí, especificar
19. Reactantes de fase aguda. Valor
- VES _____ PCR _____
20. Especificar los hallazgos anormales en EGO
- _____
21. ¿Qué tipo de examen se realizó?
- IgM por Elisa o prueba rápida Aislamiento de *Leptospira* patógena de un sitio normalmente estéril
- MAT más de 1:100 Reacción en cadena de polimerasa
- Microaglutinación:CR Campo oscuro para leptospirosis
22. ¿Qué tipo de examen resultó positivo?
- IgM por Elisa o prueba rápida
- MAT más de 1:100
- Microaglutinación:CR
- Aislamiento de *Leptospira* patógena de un sitio normalmente estéril
- Reacción en cadena de polimerasa
- Campo oscuro para leptospirosis

◆ Anexo 2. Operacionalización de variables

Objetivo general: Establecer el perfil clínico, epidemiológico y de laboratorio de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis y casos confirmados, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, desde enero 2015 a diciembre 2016.					
Objetivos específicos	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Valor
Enumerar las principales manifestaciones clínicas, de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis	Manifestaciones clínicas	Relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad	Síntomas descritos en la historia clínica de ingreso del paciente estudiado	Síntomas	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Hiperemia conjuntival • Anuria/Oliguria • Ictericia • Tos • Vómitos/diarrea • Dolor abdominal • Cefalea • Alteración neurológico • Mialgia • Artralgia • Exantema
	Tiempo de evolución de manifestaciones clínicas	Conjunto de cambios y procesos implicados en el desarrollo, diferenciación de una manifestación clínica.	Tiempo transcurrido desde que iniciaron los síntomas o cambios en el estado de salud del paciente	Días de síntomas	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 3 días • 3 a 7 días • 7 a 15 días • Más de 15 días
	Hallazgos en el	Conjunto de maniobras que realiza un médico para	Hallazgos anormales en el examen físico descrito en la	Características anormales en el	<ul style="list-style-type: none"> • Signos vitales

	examen físico	obtener información sobre el estado de salud de una persona	historia clínica de ingreso	examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • Apariencia general • Cara y cuello • Tórax • Abdomen • Genitales • Extremidades • Piel • Neurológico • Hemodinámico
Determinar el perfil epidemiológico y las características ecológico sociales de los pacientes catalogados como sospechosos de leptospirosis	Datos personales	Características epidemiológicas del paciente en estudio	Clasificación de paciente según características epidemiológicas	Edad Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Edad en años • Masculino/ Femenino
	Comorbilidades asociadas	La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario	Enfermedades crónicas que padezca el paciente	Enfermedades crónicas	<ul style="list-style-type: none"> • Especificar
	Ambiente ecológico-social	Aspectos ecológicos y sociales que caracterizan el entorno del paciente en su vida cotidiana	Características del ambiente donde vive el paciente y factores de riesgo sociales a los que se expone	Procedencia Características de la vivienda Servicios básicos Animales en casa	<ul style="list-style-type: none"> • Urbano/ Rural • Vivienda tierra/ Lámina/ Mixta • Agua/ Luz • Mascotas en casa: Sí/ No. Especificar
Conocer las variantes en los exámenes de	Datos de	Tipo de exploración complementaria, la solicita	Resultados de exámenes de laboratorio realizados durante el	Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia

laboratorio, incluyendo hematología, bioquímica y serología de los pacientes en estudio.	laboratorio	un médico al laboratorio clínico para confirmar o descartar un diagnóstico.	ingreso del paciente	Química sanguínea Tiempos de coagulación Examen general de orina	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis • Leucopenia • Neutrofilia • Linfocitosis • Eosinofilia • Neutrófilos inmaduros • Trombocitopenia • Trombocitosis • Tiempos de coagulación • Pruebas de función hepática • Pruebas de función renal •
Identificar los métodos diagnósticos utilizados para el estudio de los pacientes sospechosos de leptospirosis.	Pruebas específicas para leptospirosis	Métodos microbiológicos e inmunológicos destinados para la detección de leptospirosis	Exámenes específicos realizados a los pacientes en estudio para confirmar diagnóstico de leptospirosis	IgM para Leptospiriosis Microaglutinación Reacción en cadena de polimerasa Campo oscuro para leptospirosis	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo

Cuantificar los casos confirmados y casos sospechosos de Leptospirosis en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período descrito.	Caso sospechoso	Toda persona, con fiebre de inicio súbito y mayor de 7 días; acompañada de cefalea, mialgias (principalmente en región lumbar y pantorrillas) 12 y cualquiera de los siguientes signos/síntomas: trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos o diarrea), escalofríos/rigidez muscular, ictericia, erupción cutánea y conjuntivitis sin descarga purulenta; con o sin nexo epidemiológico	Expedientes estudiados que cumplan con la definición de caso sospechoso	Síntomas en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> Número de pacientes que cumplan con la definición de caso sospechoso
	Caso confirmado	Toda persona que cumple con la definición de caso sospechoso y cualquiera de las siguientes condiciones: a) Incremento del cuádruple o más de los títulos de aglutinación leptospirémicos por MAT, entre la primera y segunda muestra de sangre con al menos 2 semanas de separación entre ambas muestras, pero no más de cuatro semanas. b) Títulos en MAT \geq 1:400 en muestra única de suero. c) Identificación de ADN en suero u orina, por reacción en cadena de polimerasa (PCR).	Expedientes estudiados que cumplan con la definición de caso Confirmado	Pruebas de laboratorio y síntomas en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> Número de pacientes que cumplan con la definición de caso confirmado

◆ Anexo 3. Cronograma

ACTIVIDAD	FECHA	Junio 2015	Noviembre 2016	Marzo a octubre 2017	Octubre a noviembre 2017	Enero a Septiembre 2018	Octubre a Diciembre 2018	Enero a Marzo 2019
1	<i>Identificación de temática de investigación</i>	X						
2	<i>Elaboración y entrega de perfil de investigación</i>		X					
3	<i>Revisión bibliográfica</i>		X					
4	<i>Elaboración de protocolo de investigación</i>		X					
5	<i>Entrega de protocolo</i>			X				
6	<i>Revisión por comité de ética</i>				X			
7	<i>Recolección de datos</i>					X		
8	<i>Elaboración de reporte final</i>						X	
9	<i>Revisión de informe final y defensa de tesis</i>							X

◆ Anexo 4. PRESUPUESTO

Insumo/Recurso	Gasto estimado
Computadora portátil	\$500
Impresora	\$85
Papel Bond	\$10
Alimentación	\$100
Fotocopias	\$30
Gastos de acto de defensa	\$100
Total	\$827