

Leptospirosis

B. Roca

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Castellón. Universidad de Valencia

Correspondencia:

B. Roca

Cataluña, 33-A, 4. 12004 Castellón

(brocav@meditex.es)

Resumen

La leptospirosis es la zoonosis más ampliamente distribuida en el mundo, aunque la mayoría de casos ocurre en países tropicales. Está producida por la espiroqueta *Leptospira interrogans*. Las ratas constituyen el principal reservorio. La mayoría de pacientes presenta una forma leve de la infección, consistente en un cuadro febril autolimitado y sin ictericia. Sin embargo alrededor del 10 % sufre cuadros graves, con ictericia intensa. Típicamente presenta dos fases: la aguda o leptospirémica y la inmune o leptospiúrica, sin embargo en muchos casos las dos fases son indistinguibles, y en los casos leves no siempre se presenta la segunda fase. El diagnóstico se realiza mediante la serología o mediante el cultivo del microorganismo. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos, como penicilina G, ceftriaxona, doxiciclina o amoxicilina.

Palabras clave: Leptospirosis, zoonosis, *Leptospira interrogans*.

Introducción

La leptospirosis es una zoonosis que afecta a diversos mamíferos salvajes y domésticos. Ocasionalmente afecta al hombre, en el que puede producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde un cuadro febril inespecífico y banal, hasta graves procesos con fracaso multiorgánico¹.

Agente etiológico

La leptospirosis está producida por la espiroqueta *Leptospira interrogans*, que es la única especie patógena del género bacteriano *Leptospira*. La estructura del ADN de estos gérmenes permite clasificarlos en unas 15 genomoespecies, y su composición antigénica permite clasificarlos en unos 25 serogrupos y unos 200 serotipos. Estas clasificaciones, especialmente la antigénica, poseen cierto interés, especialmente epidemiológico. Otra especie de estos microorganismos, *L. biflexa*, se halla muy presente en la naturaleza, especialmente en el agua, pero carece de poder patógeno.

L. interrogans se caracteriza por su morfología filiforme y helicoidal. Mide aproximadamente 0,1 micras de anchura y 12 micras de longitud, posee unas curvaturas en forma de gancho

Summary

Leptospirosis is the most common zoonosis worldwide, although most cases occur in tropical countries. *Leptospira interrogans*, a spirochete, is the causative agent. Rats are the main reservoir. Most patients present a mild clinical form of the disease, which consists of a self-limited febrile process, without jaundice. Nevertheless, about 10 % of patients suffer severe infections, with intense jaundice. Typically the disease manifests in two phases: acute or leptospiremic and immune or leptospiuric, although in many patients the two phases are indistinguishable, and in mild cases the second one is frequently absent. Diagnosis is carried out by serology or culture of the microorganism. Treatment consists of antibiotics such as penicillin G, ceftriaxone, doxycycline or amoxicillin.

Key words: Leptospirosis, zoonosis, *Leptospira interrogans*

en sus extremos, que facilitan su penetración en los tejidos, y dos flagelos, que le dan una gran movilidad. Se tiñe mal con la mayoría de tinciones, y requiere medios de cultivo especiales, donde crece con dificultad y lentitud².

Epidemiología

La leptospirosis afecta a más de 150 especies de mamíferos, entre los que figuran los animales domésticos y los de granja. Las ratas constituyen el principal reservorio. Las leptospirosis pueden permanecer en los túbulos renales de estos roedores durante años.

Algunos serotipos afectan con preferencia a determinados animales concretos, como por ejemplo el *icterohaemorrhagiae* que suele afectar a ratas, *hardjo* al ganado bovino, *canicola* a perros, o *pomona* a cerdos.

Los animales infectados eliminan leptospirosis principalmente a través de la orina. La infección se transmite habitualmente mediante el contacto directo con tejidos, sangre, orina u otras excretas contaminadas. Como estos gérmenes pueden sobrevivir durante meses en el agua, sobre todo si se encuentra a 25 o 30 °C de temperatura, el agua contaminada es también una importante fuente de transmisión, especialmente en casos de

inundaciones³. Algunos cultivos agrarios, como los arrozales, también pueden ser origen de la infección. En determinadas profesiones, como veterinarios, agricultores y empleados de mataderos, el riesgo de sufrir leptospirosis es más alto que en la población general. Se han descrito casos de transmisión de persona a persona, mediante mordeduras de animales o por accidentes de laboratorio, pero esos tres modos de contagio son muy poco frecuentes.

La leptospirosis es la zoonosis más ampliamente distribuida en el mundo. Está presente en todas las regiones del planeta, pero la mayoría de casos ocurre en los países tropicales, donde la transmisión está favorecida, tanto por las características climáticas, como por las malas condiciones higiénicas. La incidencia de esta infección no se conoce bien, pero todos los años se comunican decenas de miles de casos en dichos países⁴. Puede presentarse en forma de brotes o de casos aislados. Es más común en varones, y ocurre principalmente en las estaciones lluviosas de las regiones tropicales.

En los países desarrollados es poco frecuente, y sólo se comunican casos esporádicos, principalmente en verano y otoño. No obstante, es posible que en muchas ocasiones quede sin diagnosticar. Muchos de los casos que se comunican en estos países ocurren en viajeros procedentes de zonas tropicales.

En España, hasta mediados del siglo pasado, esta infección era común en zonas pantanosas o con cultivos de arroz, como el delta del Ebro, la huerta de Valencia o la desembocadura del Guadalquivir. En la actualidad es poco frecuente, pero continúan comunicándose casos esporádicamente⁵.

Patogenia

Las leptospiras suelen acceder a nuevos huéspedes a través de abrasiones de la piel o a través de las mucosas, especialmente la conjuntival, la nasal o la oral. La ingesta de agua contaminada también puede facilitar el acceso del germen a través de las mucosas digestivas.

Una vez en el organismo el germen pasa a la sangre. A lo largo de los días siguientes se multiplica y se distribuye por todo el organismo, y puede aislarse tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En esta primera fase de la infección también suele existir pleocitosis, pero la sintomatología de meningitis es poco frecuente.

Las leptospiras se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos y provocan una vasculitis, que ocasiona la extravasación de los elementos constituyentes de la sangre. En los casos más graves se producen hemorragias macroscópicas e hipovolemia. Esta vasculitis afecta preferentemente al hígado y a los riñones, pero puede afectar a cualquier órgano. En los riñones las leptospiras también penetran en el intersticio y en los túbulos, y causan una nefritis intersticial y necrosis tubular. La hipovolemia debida a la extravasación de los elementos sanguíneos, y en muchos casos la deshidratación concomitante, también contribuyen al deterioro de la función renal. En el hígado puede existir un infiltrado centrolobulillar y proliferación de las células de Kupffer. En los pulmones suelen producirse hemorragias parenquimatosas. Y en los músculos suele aparecer vacuolización de las miofibrillas, tumefacción y necrosis focales.

La aparición de anticuerpos contra las leptospiras se caracteriza por el desarrollo de una reacción inflamatoria sistémica,

que incluye un cuadro de meningitis. No obstante, estos anticuerpos son eficaces, y hacen que desaparezcan las leptospiras de todos los tejidos, excepto de los globos oculares, los túbulos proximales renales y posiblemente el cerebro, lugares en los cuales pueden persistir semanas, meses o incluso años. La presencia de leptospiras en el humor acuoso puede causar una uveítis recurrente⁶.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de pacientes con leptospirosis presenta una forma leve de la infección, consistente en un cuadro febril autolimitado y sin ictericia. Sin embargo alrededor del 10% sufre cuadros graves, con ictericia intensa. Los distintos serotipos de *L. interrogans* parecen producir cuadros similares.

El periodo de incubación suele ser de unos 10 días, pero oscila entre 2 y 20 días. Típicamente, la leptospirosis presenta dos fases: la aguda o leptospirémica y la inmune o leptospiúrica. Sin embargo en muchos casos las dos fases son indistinguibles, y en los casos leves no siempre se presenta la segunda fase (Tabla 1)⁷.

Tabla 1. Resumen de las manifestaciones clínicas de la leptospirosis

Fase	Leptospirémica	Leptospiúrica
Leptospirosis	Fiebre, cefalea, dolor difuso, conjuntivitis	Muy variable, en muchos casos asintomática, en algunos casos meningitis o afección ocular
Leptospirosis grave	Fiebre, cefalea, dolor difuso, conjuntivitis	Ictericia, insuficiencia renal, diátesis hemorrágica, rabdomiolisis

Leptospirosis leve

Las formas más leves de leptospirosis consisten en un cuadro clínico pseudogripal, que generalmente consiste en cefalea frontal intensa y fiebre. Son igualmente frecuentes el dolor muscular, especialmente acusado en las pantorrillas, y el dolor en el abdomen y la espalda. También suele haber náuseas y vómitos. Otros síntomas que pueden aparecer son: fotofobia, dolor faríngeo, erupciones cutáneas, desorientación, y tos, en ocasiones con expectoración hemoptoica.

El hallazgo más característico de la exploración es la conjuntivitis, que típicamente es muy intensa y en ocasiones es hemorrágica. También puede haber adenopatías, eritema faríngeo, hepatomegalia y esplenomegalia. Las erupciones cutáneas pueden ser maculares, papulares, eritematosas, urticariformes o hemorrágicas. En algunos casos puede haber subictericia.

Esta fase inicial de la leptospirosis suele durar unos 5 días. En algunos casos, 2 o 3 días después de resolverse, reaparecen los síntomas. El inicio de esta segunda fase de la infección coincide con la aparición de anticuerpos. La sintomatología suele ser más leve que la de la primera fase, pero es mucho más variable. En aproximadamente el 20 % de casos ocurre una meningitis aséptica, clínicamente aparente, y más frecuentemente se produce pleocitosis asintomática; estas alteraciones meníngeas son más comunes en niños que en adultos. También pueden producirse uveítis, iridociclitis y coriorretinitis. Esta segunda fase puede durar desde unos pocos días hasta varias semanas, excepto las manifestaciones oculares que pueden cronificarse y persistir años⁸.

Leptospirosis grave

A las formas más graves de leptospirosis se les conoce con el nombre de síndrome de Weil, y suelen cursar con ictericia, disfunción renal y diátesis hemorrágica. El serotipo icterohaemorrhagiae es el principal responsable de estas formas de leptospirosis en Europa.

Estas infecciones se presentan con cuadros similares a los de las leptospirosis leves. Sin embargo, alrededor de una semana después del inicio, tras producirse una defervescencia parcial o no, se desarrollan las manifestaciones que caracterizan a estas formas más graves. La ictericia suele ser intensa, aunque no suele acompañarse de necrosis hepatocelular, ni de insuficiencia hepática. A la exploración suele haber hepatomegalia dolorosa, y no es rara la esplenomegalia. La afección renal consiste generalmente en una insuficiencia renal avanzada, muchas veces con anuria, que puede requerir diálisis. No obstante la función renal puede recuperarse completamente a lo largo de las semanas siguientes.

En algunos brotes de leptospirosis predomina la afección pulmonar, consistente en tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis, relacionados con hemorragias parenquimatosas pulmonares. En estos casos, en las radiografías de tórax suelen aparecer condensaciones alveolares, generalmente debidas a hemorragias pulmonares; estos infiltrados son más frecuentes en las zonas periféricas de los lóbulos inferiores⁹.

También son frecuentes la epistaxis y la púrpura, mientras que otras modalidades de sangrado, como la hemorragia digestiva o la hemorragia subaracnoidea son mucho menos frecuentes. Es igualmente común la rabiomielosis. Otras manifestaciones más raras son: hemólisis, miocarditis, pericarditis, colecistitis alitiásica, pancreatitis aguda, síndrome del distrés respiratorio del adulto, shock, coagulación intravascular diseminada y fracaso multiorgánico.

Alteraciones analíticas

En los análisis de sangre suele aparecer elevación de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis con desviación izquierda y trombocitopenia ligera. En cuadros prolongados puede aparecer también anemia. La bilirrubina, las fosfatasa alcalinas y la gamma-glutamyl-transpeptidasa suelen estar claramente elevadas, mientras que las transaminasas sólo suelen elevarse ligeramente. En los casos más graves todas estas alte-

raciones analíticas son más marcadas, y también pueden aparecer trastornos de la coagulación.

Son prácticamente constantes las alteraciones de la función renal, entre las que figuran la proteinuria y la aparición de leucocitos, hematíes, y cilindros hialinos y granulosos en el sedimento urinario. En los casos graves también se produce elevación de los niveles de creatinina y urea en la sangre.

Es igualmente común la elevación de los niveles de las enzimas musculares, como la creatín-fosfoquinasa. En los pacientes con meningitis existe pleocitosis, que inicialmente es polimorfonuclear, pero posteriormente se transforma en mononuclear; la proteinorraquia también suele aumentar, pero la glucorraquia suele ser normal¹⁰.

Diagnóstico

La historia de exposición a la enfermedad es un importante dato a tener en cuenta cuando se plantea el posible diagnóstico de leptospirosis. El diagnóstico de esta infección se realiza mediante la serología o mediante el cultivo del microorganismo.

La técnica de serología más empleada es la de la aglutinación microscópica, que sólo se realiza en centros de referencia. Si la clínica es muy sugestiva, un único título de anticuerpos superior a 1:400 es prácticamente diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo siempre es preferible, para establecer el diagnóstico, comprobar un aumento del título de anticuerpos de cuatro o más veces, entre la muestra obtenida en la fase aguda y la de la fase de convalecencia. Debe tenerse en cuenta que generalmente los anticuerpos no aparecen hasta la segunda semana de la enfermedad, y que el tratamiento antibiótico precoz puede determinar una menor respuesta de anticuerpos. La aglutinación microscópica en muchos casos permite también determinar el serogrupo y el serotipo de *L. interrogans*. Otras modalidades de serología más recientemente desarrolladas son la hemaglutinación indirecta, la de ELISA, la aglutinación microcapsular y la aglutinación con látex¹¹. Con estas técnicas se obtiene el resultado más rápidamente que con la aglutinación microscópica.

Es importante tener en cuenta que la serología de la leptospirosis es positiva en un alto porcentaje de las personas que han estado expuestas a la infección, pero que no han desarrollado nunca las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

L. interrogans puede aislarse en la sangre o en el LCR durante la primera semana de la enfermedad, y en la orina a partir de la segunda semana. En la orina, en algunos casos, puede seguir presente durante varias semanas, meses, e incluso años. También puede aislarse en otros tejidos o fluidos corporales. Habitualmente se emplean medios de cultivo especializados, como el de Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris, que sólo suelen estar disponibles en centros de referencia. El crecimiento es lento en muchos casos, y por ello el cultivo debe mantenerse durante un mes, antes de considerarlo negativo. El cultivo es el método ideal de diagnóstico, ya que es el más fiable y el que permite conocer con certeza el serogrupo y el serotipo del germen.

Otros métodos diagnósticos, como la inoculación al cobaya o el examen microscópico de campo oscuro, son poco fiables y no se emplean habitualmente.

En la actualidad están desarrollándose también técnicas

diagnósticas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), las cuales probablemente permitirán diagnosticar la infección de un modo rápido y fiable en un futuro cercano¹².

Diagnóstico diferencial

Existen numerosas enfermedades que pueden cursar con una sintomatología similar a la de la leptospirosis. Entre ellas destacan diversas infecciones, como la fiebre tifoidea y las hepatitis virales, en nuestro medio, y la malaria, el dengue, algunas rickettsiosis y las infecciones por hantavirus, en otras regiones del mundo¹³.

Pronóstico

El pronóstico de las leptospirosis es bueno en general. La mayoría de pacientes que presenta casos leves se recupera sin secuelas, aunque se han descrito casos aislados de fallecimientos, generalmente debidos a hemorragias pulmonares.

En los cuadros más graves el pronóstico es peor; la mortalidad varía substancialmente de unas regiones a otras y de unos brotes a otros, pero generalmente es inferior al 10%. En los pacientes que sobreviven, la recuperación suele ser total, y la única secuela frecuente es la uveítis.

En los ancianos el pronóstico es algo peor que en el resto de la población. En las mujeres embarazadas suele provocar el aborto¹⁴.

Tratamiento

Los cuadros más leves de leptospirosis probablemente no requieren tratamiento alguno. Sin embargo en los casos graves es fundamental administrar los antibióticos adecuados lo más pronto posible. Entre los antibióticos efectivos figuran la penicilina G a la dosis de 1,5 millones de unidades cada 6 horas por vía parenteral, ceftriaxona a la dosis de 1 g al día por vía parenteral, doxiciclina a la dosis de 100 mg cada 12 horas por vía oral o amoxicilina a la dosis de 500 mg cada 6 horas por vía oral. Todos ellos deben administrarse durante una semana. Después de la primera semana de la enfermedad, una vez se inicia la fase inmune, el tratamiento es probablemente mucho menos eficaz.

En los casos graves también es fundamental el tratamiento de soporte de las distintas manifestaciones y complicaciones que pueden ocurrir, como la diálisis en casos de insuficiencia renal avanzada, transfusiones en casos de anemia severa, etc.

El tratamiento antibiótico puede ocasionar una reacción de Jarisch-Herxheimer, aunque este cuadro no es tan frecuente en la leptospirosis como en otras espiroquetosis. Este proceso, si es intenso, puede tratarse con glucocorticoides¹⁵.

Prevención

Entre las medidas para prevenir el contagio por *L. interrogans* destacan: evitar la exposición a la orina y a los tejidos de los animales infectados, y evitar el contacto con aguas

que puedan estar contaminadas¹⁶. Otras medidas adecuadas son la desratización y la vacunación de los animales, aunque esta última sólo posee una eficacia parcial.

En diversas regiones del mundo se ha utilizado también la vacunación en personas, pero no se dispone por ahora de suficientes datos sobre su eficacia y sobre la relevancia de sus efectos secundarios.

En casos de exposiciones transitorias puede ser razonable el empleo de quimioprofilaxis con doxiciclina a la dosis de 200 mg cada semana¹⁷.

Bibliografía

1. McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 376-386.
2. Edwards CN. Leptospirosis: the need for clinical research. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 651.
3. Pradutkanchana J, Pradutkanchana S, Kemapanmanus M, Wuthipum N, Silpapojakul K. The etiology of acute pyrexia of unknown origin in children after a flood. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34: 175-178.
4. Tangkanakul W, Smits HL, Jatanasen S, Ashford DA. Leptospirosis: an emerging health problem in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 281-288.
5. Benito JR, Montejo M, Pumarola T, Perez J, Aguirrebengoa K, Gonzalez P et al. Leptospirosis: Revision de 11 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 306-309.
6. Christopher GW, Agan MB, Cieslak TJ, Olson PE. History of U.S. military contributions to the study of bacterial zoonoses. *Mil Med* 2005; 170 (4 Suppl): 39-48.
7. Bruce MG, Sanders EJ, Leake JA, Zaidel O, Bragg SL, Aye T et al. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta Trop* 2005; 96: 36-46.
8. Herrmann-Storck C, Brioude A, Quirin R, Deloumeaux J, Lamaury I, Nicolas M et al. Retrospective review of leptospirosis in Guadeloupe, French West Indies 1994-2001. *West Indian Med J* 2005; 54: 42-46.
9. Tattevin P, Leveiller G, Flicoteaux R, Jaureguiberry S, Tulzo YL, Dupont M et al. Respiratory manifestations of leptospirosis: a retrospective study. *Lung* 2005; 183: 283-289.
10. Peric L, Simasek D, Barbic J, Peric N, Prus V, Sisljagic V, Zibar L. Human leptospirosis in eastern Croatia, 1969-2003: Epidemiological, clinical, and serological features. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 738-741.
11. Shkarlat PE, Volina EG, Yashina NV, Verkhovskii OA. Latex test system for rapid diagnosis of leptospira infection. *Bull Exp Biol Med* 2005; 139: 585-589.
12. Levett PN, Morey RE, Galloway RL, Turner DE, Steigerwalt AG, Mayer LW. Detection of pathogenic leptospires by real-time quantitative PCR. *J Med Microbiol* 2005; 54 (Pt 1): 45-49.
13. LaRocque RC, Breiman RF, Ari MD, Morey RE, Janan FA, Hayes JM et al. Leptospirosis during dengue outbreak, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 766-769.
14. Esen S, Sunbul M, Leblebicioglu H, Eroglu C, Turan D. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 347-352.
15. Narita M, Fujitani S, Haake DA, Paterson DL. Leptospirosis after recreational exposure to water in the Yaeyama Islands, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 652-656.
16. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, Bruce M, Bolin CA, Austin CC et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1593-1599.
17. Dutta TK, Christopher M. Leptospirosis—an overview. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 545-551.