

LEPTOSPIROSIS EN HUMANOS

Antonio Solano Chinchilla,¹ Ricardo Boza Cordero,^{2,3}
Elizabeth Saenz Bolaños.³

RESUMEN

La leptospirosis humana es una zoonosis con amplia distribución mundial. Es una enfermedad febril aguda, causada por bacterias del género *Leptospira*, que infectan a variados animales domésticos y silvestres, los que frecuentemente se transforman en portadores asintomáticos.

El hombre se puede infectar en contacto con agua contaminada con la orina de estos animales.

En Costa Rica, desde hace varios años el interés sobre el estudio de esta zoonosis ha venido en aumento, con la identificación de epidemias y de múltiples casos aislados, por lo que su conocimiento es de gran importancia.

El propósito de este trabajo es revisar la literatura escrita en lengua inglesa sobre leptospirosis, y hacen énfasis en su fisiopatología, el diagnóstico de laboratorio y su tratamiento.

Se revisaron por medio de la red de Medline los artículos publicados sobre leptospirosis de 1984 al 1994.

Las leptospirosis pertenecen a la familia Spirochetaceae.

No se clasifican con Gram (+) ni

como Gram (-). Sin embargo, su pared contiene gran cantidad de lipopolisacárido activo biológicamente.

Se ha identificado múltiples factores de virulencia, pero no se ha demostrado una toxina específica responsable de las alteraciones fisiopatológicas. De tal forma que el LPS, el péptidoglucano, hemolisinas, así como los complejos inmunes y anticuerpos antifosfolípidos son elementos involucrados en la patogénesis de esta enfermedad.

El diagnóstico se realiza por medio de la demostración de anticuerpos séricos específicos por diversas técnicas, siendo la microaglutinación en placa el procedimiento estándar, aunque otras técnicas como el ELISA tienen futuro promisorio. El cultivo en sangre y orina es de difícil realización y tiene poca utilidad en el diagnóstico clínico, aunque es importante desde el punto de vista epidemiológico.

Las manifestaciones clínicas son variadas: existen las formas asintomáticas, las anictéricas y las ictericas o Enfermedad de Weil.

El tratamiento comprende el uso de medidas de sostén generales y antibióticos como la penicilina G. (*Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1996; 17-2:43-63)

Palabras clave: Leptospirosis, Síndrome de Weil.

INTRODUCCION

La leptospirosis, producida por la *Leptospira interrogans* es una zoonosis

1 Servicio de Infectología, Hospital Calderón Guardia, C.C.S.S, Apdo. 10105 San José, Costa Rica
2 Servicio de Infectología, Hospital San Juan de Dios
3 Unidad de Inmunología, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA)

con una amplia distribución mundial. Es conocida también como enfermedad de Weil, enfermedad de los cañaverales, fiebre de los arrozales, fiebre de los nadadores, fiebre de los porqueros y fiebre otoñal japonesa. Los términos se refieren a observaciones epidemiológicas de la transmisión de la enfermedad.

Como ha ocurrido con muchas otras enfermedades infecciosas, la descripción del cuadro clínico antecedió por varios años a la identificación del agente causal. En 1886, Weil notificó una enfermedad infecciosa aguda caracterizada por esplenomegalia, ictericia y nefritis. En 1914, Inada y Noguchi en Japón aislaron e identificaron el microorganismo productor de la enfermedad de Weil, al que denominaron *Spirocheta icterohemorrhagiae*. Posteriormente Noguchi, logró diferenciarla de otras espiroquetas y propuso un nuevo género: *Leptospira*.(1)

Estudios posteriores realizados principalmente durante la Segunda Guerra Mundial y la Guerra de Vietnam, permitieron ampliar el panorama clínico epidemiológico de esta zoonosis (2,3).

Así, la leptospirosis en humanos puede definirse como una enfermedad febril, aguda, causada por bacterias del género *Leptospira*, las que pueden infectar animales domésticos y silvestres, que frecuentemente se transforman en portadores asintomáticos por toda la vida o presentan manifestaciones clínicas leves. El hombre se puede infectar al entrar en contacto con agua contaminada con excreciones de esos animales; siendo así un hospedero accidental (4).

BACTERIOLOGIA

Las leptospiras son microorganismos helicoidales, miden de 6 a 20µm de longitud, con un diámetro de 0.1 µm. Se distinguen por su activa movilidad y se les identifica por su característico gancho en uno o ambos extremos. Las leptospiras son aerobios obligados, se desarrollan mejor en medios líquidos o semisólidos, a temperaturas de 28 a 30 °C y a pH de 7,2-7,4.

La mejor forma de observarlas es con el microscopio de campo oscuro o contraste de fases. No se colorean bien con anilinas y a pesar de que la tinción clásica usada para el estudio de estas bacterias es la impregnación argéntica, esta puede distorsionar su morfología, principalmente en cortes de tejidos (1).

A diferencia de la mayoría de las bacterias, las leptospiras requieren de ácidos grasos específicos como fuente de energía; crecen mejor en medios suplementados con proteínas, de ahí la dificultad para su aislamiento y su estudio (1,4).

Se clasifican dentro de la familia Spirochaetaceae, junto con otros cuatro géneros, *Spirochaeta*, *Cristispira*, *Treponema* y *Borrelia*, algunos de gran importancia médica (4).

Al género *Leptospira* pertenecen dos especies: *L. biflexa*, en la que se agrupan las formas saprofíticas y *L. interrogans* que incluye todas las patógenas. Esta clasificación se ha basado, además de la capacidad patogénica para mamíferos, en la variación en el contenido de Guanina-Citocina de su ADN, la presencia de actividad de lipasa y la sensibilidad a los análogos de las purinas (1).

A pesar de que en los últimos

años se han utilizado métodos más modernos con el fin de clasificar estas bacterias, esta aún se basa en criterios serológicos, es decir en la reacción cruzada entre una cepa aislada y una serovariedad conocida (1,2). Las serovariedades que poseen estructuras antigénicas comunes, se clasifican en serogrupos. Como es de suponer, estos criterios acarrear algunos problemas, como son la falta de estandarización en la producción de anticuerpos por los diversos laboratorios así como las variaciones regionales en cuanto a virulencia y a la especificidad de los hospederos. Algunas de las serovariedades y serogrupos importantes en medicina humana, se anotan en el cuadro 1.

Hace varios años se afirmaba que algunos serogrupos tenían mayor afinidad sobre determinados hospederos; por ejemplo, el serogrupo icterohemorrhagiae se asoció a las ratas y el ballum a los cerdos. Sin embargo, esto se ha descartado al realizarse estudios epidemiológicos cuidadosos. Prácticamente, cualquier serogrupo puede infectar diferentes mamíferos. Es más, en condiciones naturales hay un amplio intercambio de cepas entre los mamíferos de una región (2).

Tampoco se ha demostrado una mayor virulencia de determinadas cepas. Aunque el grupo icterohemorrhagiae se observa con mayor frecuencia en algunos estudios de la enfermedad de Weil, también otros serogrupos pueden producir este síndrome (1,2,5).

La pared celular de las espiroquetas y en particular de las leptospiras son morfológicamente similares a las bacterias Gram negativas (1). El lipopolisacárido de *Leptospira interrogans* var *copenhageni* es químicamente similar al de las bacterias Gram negativas (6). Aunque, extractos

de leptospiras patógenas, obtenidos por el método de fenol-agua, no poseen actividad endotóxica (1,6).

Vinh et al (6) demostraron que extractos lipídicos y una glicoproteína obtenida de leptospiras patógenas, poseían efecto endotóxico en cultivos celulares y en ratones inoculados, causando lesiones similares a las observadas en la leptospirosis. Sin embargo el polisacárido obtenido, no poseía efecto citotóxico.

Resultados similares fueron obtenidos por otros autores (7). Cinco et al (8) demostraron que el peptidoglucano de *L.interrogans* var *pomona*, posee actividades biológicas importantes.

Otros factores de virulencia son hemaglutininas y enzimas las que, asociadas a su gran movilidad, le confieren una gran capacidad invasiva (9).

Ha sido demostrada la producción de hemolisina por cepas virulentas de *L. interrogans*, que podría ser un factor de virulencia más, dado que esta bacteria utiliza el hierro como un factor de crecimiento fundamental (10).

Finalmente, aun cuando faltan más estudios clínico experimentales, podría decirse que en la patogénesis de la leptospirosis intervienen lípidos, glicoproteínas, diversas enzimas así como el lipopolisacárido (LPS) y el peptidoglucano. Como ha sido demostrado, en la patogénesis de la bacteremia y el choque séptico por bacterias Gram negativas (11), es muy probable que las manifestaciones clínicas en la leptospirosis, más que directamente relacionadas con esas sustancias. sean consecuencia de la acción de mediadores liberados por diversas células estimuladas, tales como el factor de necrosis tumoral, las

prostaglandinas, endorfinas y múltiples citocinas.

RESPUESTA INMUNE

La patogénesis de la leptospirosis no está clara en todos sus extremos, sin embargo, para su conocimiento es importante tener en cuenta no solo los factores de patogenicidad y virulencia, sino también la interrelación con los mecanismos de defensa del huésped.

Las leptospirosas ingresan al organismo fundamentalmente a través de la piel y mucosas lesionadas. En el sitio de ingreso producen poca reacción inflamatoria local (1).

Se ha demostrado (12) que cuando han sido opsonizadas por IgG específica de serogrupo, las leptospirosas patógenas son más rápidamente fagocitadas y destruidas por neutrófilos y por monocitos.

Existen pocos estudios sobre la respuesta inmune celular en pacientes con leptospirosis. En un estudio bien controlado, Yamashiro-Kamashiro *et al* (14) encontraron una disminución en el número de linfocitos CD3+ y CD4+, con un aumento de los linfocitos B, pero esos cambios eran reversibles. Esto podría ser producido por factores solubles liberados durante la leptospirosis. A pesar del aumento de las células B, no se detectaron elevaciones en las inmunoglobulinas, probablemente porque no hubo maduración hacia células plasmáticas, al inhibirse un factor de crecimiento.

Isogai *et al* (13) observaron que el LPS de leptospirosas patógenas es un potente activador de macrófagos *in vitro*, además otros estudios han demostrado (15) que actúa como un potente mitógeno para las células B, pero no para las células T ni NK. No obstante, en animales de laboratorio, la

inyección del LPS produjo disminución en el número de células T y en la respuesta a mitógenos. Los autores concluyen que el LPS de las leptospirosas patógenas tiene efectos biológicos similares a otros LPS, pero de potencia menor. Por otro lado se ha demostrado la presencia de complejos inmunes en vasos sanguíneos, músculo esquelético, corazón, riñones e hígado de pacientes con leptospirosis.

Rugman *et al.* (17) encontraron anticuerpos anticardiolipina de la clase IgG, en altas concentraciones en 8 de 16 pacientes con leptospirosis severa, por lo que los autores concluyen que la leptospirosa puede inducir daño vascular endotelial severo, y exponer antígenos crípticos o inducir cambios conformacionales en los fosfolípidos de las membranas celulares, lo que explicaría la aparición de anticuerpos antifosfolípidos o anticardiolipina.

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de la infección humana, dependerá de la naturaleza del contacto directo o indirecto del hombre con el animal infectado, el que puede ser de carácter indirecto o directo.

Indirectamente el hombre se infecta al tener contacto con agua o tierra contaminada con la orina de animales infectados. El agua juega un papel primordial en la transmisión de la leptospirosis, ya que se involucra en la mayor parte de las infecciones. En los sitios donde la leptospirosis es endémica, se intercala una cadena hídrica entre el animal y el hombre.

Asimismo, en menor frecuencia, la leptospirosis es adquirida por contacto directo con sangre, orina, o tejidos de animales infectados e infrecuentemente la infección se atribuye a accidentes de

laboratorio o bien mediante la ingestión de la leche materna (20).

La bacteria penetra a través de abrasiones cutáneas, mordeduras de animales (21), mucosa ocular, orofaríngea y esofágica (1,22). e incluso por la piel íntegra en modelos experimentales.

La mayoría de los casos ocurren en adultos jóvenes, principalmente personas con riesgos ocupacionales que los hacen estar en contacto con aguas contaminadas con leptospiras (agricultores en terrenos inundados, veterinarios, mineros y trabajadores de alcantarillados entre otros), así como personas con exposición recreacional (nadadores, acampadores y pescadores entre otros). Se ha observado la presencia de brotes epidémicos en soldados que durante su entrenamiento han ingerido agua contaminada (22). Las características socioeconómicas de las poblaciones tal y como lo describe Pereira y colaboradores en los habitantes de los barrios bajos de Río de Janeiro, favorece la proliferación del reservorio principal (23).

El reservorio animal más importante son las ratas, las cuales pueden permanecer como portadoras durante toda su vida (20). En menor escala se encuentran también como reservorios el ganado bovino, perros, otros roedores, gatos y también se ha relacionado con aves migratorias y ofídeos. Las leptospiras se anidan en los túbulos renales de sus hospederos mamíferos y son excretadas con la orina. Pueden sobrevivir por muchos meses en ambientes húmedos, principalmente en climas con temperaturas mayores de 22° C, y a pH neutro. Su crecimiento es inhibido por aguas saladas o pH ácido.

Las serovariedades más frecuentemente encontradas como

productoras de enfermedad en el hombre son: canicola, pomona, autumnalis, grippotyphosa, hebdomidis, ballum y australis (4,19).

En Costa Rica, Peña Chavarría y col. en 1947 (24) describieron un brote de leptospirosis en San José. Posteriormente, Boza (25), estudió un brote epidémico de leptospirosis anictérica ocurrido en Ciudad Cortés en octubre de 1988.

Con el fin de estudiar la prevalencia de anticuerpos en diversos grupos de riesgo en Costa Rica, Boza y col (datos no publicados), utilizando la prueba de microaglutinación, lograron demostrar anticuerpos antileptospira con títulos altos (1: 100) en 19 de 86 (22%) trabajadores del alcantarillado sanitario de San José. En el mismo estudio no se encontró evidencia serológica de infección en 48 trabajadores de fincas ganaderas ni en 18 miembros de la Unidad de montañismo de la Cruz Roja Costarricense.

Es importante mencionar que muchas de las infecciones pasan inadvertidas, en parte porque pueden ser confundidas con otras entidades o por la dificultad para tener un diagnóstico certero.

CUADRO CLINICO

La presentación más frecuente es la subclínica que se puede manifestar bajo la forma anictérica o leve, y ocurre en cerca del 90% de los casos. En el 10% restante se presenta en forma severa con ictericia. La leptospirosis se ha informado como fiebre de origen oscuro en algunas series en 1 a 17% de los pacientes estudiados (26).

El período de incubación oscila entre 2 y 26 días, con un promedio de 10 días. La leptospirosis puede seguir

un curso bifásico, tanto para la forma ictérica como para la antictérica. La fase inicial o septicémica que tiene una duración de 4 a 7 días, es seguida por la fase inmune, cuya duración es 4 a 30 días. Sin embargo, en la forma ictérica la demarcación entre esas etapas no es clara.

En la primera fase se pueden aislar las leptospiras de la sangre, del líquido cefalorraquídeo y de la mayoría de los tejidos. y se presenta clínicamente como un cuadro gripal. En la segunda fase, las leptospiras desaparecen de los sitios mencionados anteriormente, pueden encontrarse en la orina y en el humor acuoso, este período se caracteriza por el desarrollo de meningitis, uveítis, exantema y en los casos severos, por afección hepática y renal.

LEPTOSPIROSIS ANICTERICA

En esta forma clínica la aparición de la sintomatología es abrupta. los síntomas iniciales suelen ser cefalea frontal, con menor frecuencia retroorbital o bitemporal, generalmente persistente e intensa, fiebre alta con uno o más picos diarios, precedidos de escalofríos y dolor muscular intenso en muslos, pantorrillas, lumbosacro y abdomen. Puede semejar un cuadro de abdomen agudo quirúrgico.

El signo más característico es la inyección conjuntival en la fase leptospirémica, el cual inicia de 2 a 3 días luego de la aparición de la fiebre, y se mantiene hasta 3 semanas.

Otros síntomas son náuseas, vómitos, diarrea, odinofagia, tos, dolor torácico y en menor frecuencia esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía y lesiones cutáneas tipo máculo papulares, eritematosas,

urticarianas o hemorrágicas. Se han descrito lesiones eritematosas levantadas pretibiales en las infecciones por la serovariedad autumnalis, como parte del síndrome llamado fiebre de Fort Bragg (4).

Por lo general esta sintomatología tarda de una semana a un mes en desaparecer. Luego de permanecer asintomático habrá recurrencia en la sintomatología y se inicia la segunda fase inmune, la cual puede no estar presente. Si se manifiesta un cuadro de meningitis es característico una pleocitosis en el LCR que tarda de 1 a 3 semanas. Asociado al cuadro meníngeo suele presentarse cambios en la esfera mental, mialgias y molestias gastrointestinales.

Tardíamente puede manifestarse uveítis entre 4 y 8 meses luego del inicio de la sintomatología.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en 132 individuos estudiados en Costa Rica (25) fueron. fiebre de inicio súbito en el 100%, cefalea intensa universal o frontal en el 90%, inyección conjuntival en el 34% y en un 18% vómitos y diarrea acuosa. Ningún paciente presentó meningismo, fenómenos hemorrágicos, ni disfunción renal. No hubo defunciones.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y GABINETE

En el leucograma, usualmente se documenta neutrofilia, puede aparecer velocidad de eritosedimentación elevada; el examen general de orina puede mostrar proteinuria, piuria y hematuria microscópica. En nuestro país (25) en 16 personas analizadas con leptospirosis anictérica en 9 de ellos se documentó leucocitosis no mayor de 20.000/mm³, y en 5 se anotó leucopenia

entre 3.000 y 4.500 leucocitos/mm³. En los 16 casos se documentó neutrofilia. A su vez, en 8 de ellos se detectó sangre oculta en orina.

Cerca del 50% de los pacientes pueden presentar elevación de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK) durante la primera semana de la enfermedad. Grau y col. (27) concluyeron que los niveles de CPK son de ayuda diagnóstica, no sólo en las formas más severas de la enfermedad, sino también en las leves.

Durante la segunda semana de la enfermedad el líquido cefalorraquídeo muestra un aumento inicial de neutrófilos, predominando luego los linfocitos. La concentración de proteínas oscila desde límites normales hasta 300 mg/dl y los valores de glucosa son normales.

En los pacientes con manifestaciones respiratorias se puede encontrar una variedad de manifestaciones radiológicas. El hallazgo más común es la presencia de pequeños infiltrados alveolares ubicados en la periferia de ambos campos pulmonares. Puede haber infiltrados confluentes extensos (20).

LEPTOSPIROSIS ICTERICA (Síndrome de Weil)

Esta forma severa de leptospirosis originalmente se describió en infecciones asociadas a la variedad icterohaemorrhagiae, pero actualmente se sabe que puede estar asociada a cualquier serotipo. (19 y 20).

Se caracteriza por la presencia de ictericia, falta en la función renal y hepática, manifestaciones hemorrágicas, colapso vascular, alteraciones en el estado de conciencia y una alta mortalidad.

La ictericia es el dato más

importante. Usualmente no está asociada con necrosis hepatocelular, y su severidad no tiene valor pronóstico (20), ni se ha documentado disfunción hepática residual luego de la recuperación. Suele aparecer entre el quinto y noveno día de la enfermedad y alcanza su máxima intensidad luego de 4 a 5 días y se mantiene aproximadamente por un mes. Resulta por aumento tanto de la bilirrubina directa como de la indirecta, aunque la hiperbilirrubinemia es predominantemente directa.

La hepatomegalia puede aparecer en cerca del 25% de los casos. La fosfatasa alcalina y las transaminasas séricas se encuentran ligeramente elevadas, con una prolongación del tiempo de protrombina.

Las manifestaciones hemorrágicas se presentan en forma de petequias, epistaxis, sangrado gingival, hemoptisis y menos frecuentemente se ha encontrado hemorragia subaracnoidea, sangrado gastrointestinal y hemorragia adrenal (20). Se ha considerado la vasculitis como el factor más importante en la patogénesis de los sangrados en la leptospirosis (29). Suele presentarse leucocitosis que oscila desde 15.000 a 30.000/mm³, así como anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia leve.

La insuficiencia renal del tipo oligúrica, generalmente aparece durante la segunda semana de enfermedad, y puede llegar a anuria completa, signo de pronóstico grave que se observa en personas tratadas tardíamente. Por lo general, a pesar de las cifras elevadas de creatinina, la recuperación de la función renal es satisfactoria (28). Seguro y col. (29) describieron en 56 pacientes una frecuencia mayor de insuficiencia renal, del tipo oligúrico, con una menor morbimortalidad, asimismo, el 45% de esos pacientes

presentó hipokalemia en vez de hiperkalemia.

Debe hacerse una rápida corrección de fluidos en la fase oligúrica, para prevenir la necrosis tubular aguda. El desarrollo rápido de insuficiencia renal en la leptospirosis se asocia frecuente con signos y síntomas de uremia. El examen general de orina presenta proteinuria, hematuria y cilindros.

La anorexia, los vómitos, la somnolencia, la desorientación y la confusión aparecen tempranamente, y puede progresar a estupor, convulsiones y coma en los casos severos.

Las manifestaciones respiratorias pueden ser de carácter benigno, aunque se ha informado de adultos con dificultad respiratoria (30,31), hecho que debe tenerse en mente para el tratamiento terapéutico.

Los cambios a nivel muscular suelen presentarse en etapas tempranas, pero Watt y col. (32) demostraron en 38 pacientes en etapa tardía, una severa miositis posiblemente asociada a la invasión del músculo esquelético por las leptospiras. De 38 pacientes con enfermedad de Weil severa, un 39% presentaron alteraciones en el electrocardiograma, las más comunes fueron el bloqueo atrio ventricular de primer grado y cambios sugestivos de pericarditis aguda, no se demostró insuficiencia cardíaca severa. Por otro lado Dixon (33) encontró en el 10% de los pacientes bradicardia relativa y arritmias atriales.

Los síntomas neurológicos se presentan en una amplia variedad de manifestaciones, entre ellas, paroplejia flácida (34).

Kuriakose y col (35) describieron en la India en 24/30 (71%) pacientes confirmados serológicamente, dolor agudo abdominal como el síntoma más

frecuente. Edwards y col (36) reportaron en un 65% de sus pacientes la presencia de hiperamilasemia asociada o no con pancreatitis. En la leptospirosis se debe considerar el diagnóstico diferencial de hiperamilasemia y pancreatitis.

La mortalidad es variable. En un estudio realizado durante una epidemia de leptospirosis se demostró una tasa de mortalidad del 5%. La principal causa de muerte fue asfixia asociada a hemoptisis masiva por hemorragia pulmonar y síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (37).

En cuanto a las secuelas tardías, hay pocos estudios al respecto. Shpilberg y col (38) estudiaron once pacientes que habían padecido leptospirosis 22 años atrás, en los que persistía cefalea y patología ocular en la cámara anterior. Se desconoce la patogénesis de estos hallazgos.

METODOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DE LEPTOSPIROSIS

La confirmación del diagnóstico clínico de leptospirosis en el humano se basa en pruebas de laboratorio, ya que, en esta zoonosis los síntomas no son patognomónicos (4).

CULTIVO

El aislamiento del agente causal es la mejor manera de establecer un diagnóstico definitivo de leptospirosis, pero el tiempo requerido para su detección e identificación lo hacen poco práctico como método de rutina en la práctica clínica (39, 40). El cultivo es sin embargo, de indudable importancia epidemiológica, aplicable al diagnóstico retrospectivo (41, 42).

Para el aislamiento de las leptospiras en la sangre, la muestra debe tomarse en los primeros cinco días después de la aparición de los síntomas(4). Dependiendo de la evolución de la enfermedad, este microorganismo puede cultivarse de otros fluidos biológicos como orina, líquido cefalorraquídeo, peritoneal y amniótico.

Todas las serovariedades de *L. interrogans* tienen los mismos requerimientos de cultivo: son aerobias obligadas, crecen en medios enriquecidos con albúmina sérica bovina (medio EMJH) y suero de conejo (medios de Korthof, Stuart y Fletcher). Las leptospiras incorporan en sus ácidos nucleicos las bases púricas, pero no las pirimidínicas, por esta razón, son resistentes a la actividad antibacteriana de los análogos pirimidínicos como el 5-fluoracilo, que al ser incorporado a los medios de cultivo los hace selectivos (4).

El cultivo debe incubarse a 30° C y examinarse cada semana al microscopio de campo oscuro por lo menos durante dos meses antes de descartarse como negativo (1,4).

MICROSCOPIA

El uso del microscopio para detectar las leptospiras en fluidos o tejidos podría ofrecer un diagnóstico rápido. Sin embargo, en las muestras de sangre obtenidas durante la fase leptospirémica la concentración de microorganismos es tan baja que no es posible su detección. Además, el examen directo de muestras clínicas o sus concentrados en el microscopio de campo oscuro y los métodos de tinción convencionales son poco sensibles, debido a la interferencia de artefactos "pseudoespiroquetas" que confunden

aún al personal especializado. Por esta razón el diagnóstico microscópico debe confirmarse mediante cultivo y serología (42).

SEROLOGIA

Por la falta de una posibilidad directa, rápida y confiable de demostrar las leptospiras en la sangre del paciente en la fase temprana de la enfermedad, el diagnóstico del laboratorio se basa principalmente en técnicas inmunológicas. Así, se ha explorado varios métodos dirigidos a una detección específica y rápida de anticuerpos antileptospira, los que incluyen el uso de anticuerpos fluorescentes (42, 43), inmunoperoxidasas (44), pruebas de aglutinación (39, 40), fijación de complemento (45), hemaglutinación (46,47) y difusión en gel (42), entre otros.

La serología es el método que comúnmente se usa en el diagnóstico de leptospirosis. Es un método indirecto porque demuestra la presencia de anticuerpos anti leptospiras (42) y la prueba estándar de referencia es la aglutinación microscópica, cuyas siglas del inglés son "MAT" (42). Su especificidad se refleja en la propiedad del suero del paciente de aglutinar sólo la serovariedad o grupos de serovariedades antigénicamente relacionadas. A pesar que el "MAT" es la prueba serológica de elección, su complejidad limita su aplicación a laboratorios especializados (42, 48) Este método presenta algunas desventajas, pues por su especificidad se requiere de un panel de serovariedades como antígenos diagnósticos que cubran el espectro de las serovariedades que causan la enfermedad en una zona determinada.

Esto implica el mantenimiento y manipulación de cultivos vivos, con los posibles problemas de contaminación, riesgo de infección, mezcla de cultivos e inevitable variación en la calidad del antígeno vivo. Esto dificulta la estandarización que se relaciona con una pobre reproducibilidad en la prueba, subjetividad en la lectura y en la interpretación de los resultados (42, 49).

La reacción del MAT se basa principalmente en la aglutinación de antígenos de superficie presentes en los organismos vivos. Los títulos de aglutinación son persistentes y no son un buen indicativo de infección reciente (50). El diagnóstico se basa en la seroconversión o aumento en el título de anticuerpos en muestras secuenciales (40, 42).

En un intento por resolver estos problemas, se desarrolló el ensayo inmunoabsorbente ligado a una enzima (ELISA) como una prueba diagnóstica para leptospirosis (40, 48). Estudios comparativos muestran que ésta es más sensible que el MAT para detectar anticuerpos contra *L. interrogans*, en la fase temprana de la enfermedad (50, 51). En relación con otros métodos serológicos el ELISA es una prueba más exacta (47), reproducible (51) y fácil de realizar (42). Las posibilidades de automatización permiten un análisis rápido de un gran número de muestras y evita la subjetividad en la lectura. Además se pueden medir diferentes clase de inmunoglobulinas séricas con el uso de conjugados específicos. El ELISA detecta anticuerpos contra diferentes antígenos de leptospirosis como lipopolisacáridos (LPS), proteínas de flagelo, proteínas de la pared celular y carbohidratos de bajo peso molecular y no solo contra aquellos involucrados en la aglutinación (49, 52). Esta técnica se puede usar con antígenos

específicos de género para pruebas de tamizaje y con antígenos específicos de serovariedad para un diagnóstico definitivo (40, 51). El suero de los pacientes con infección reciente reacciona en forma similar con la variedad infectante o antígeno homólogo, que con cualquier otra serovariedad diferente o antígeno heterólogo, pero esta reacción inespecífica contra serovariedades de otros grupos tiende a desaparecer en los sueros recolectados mucho tiempo después de la infección, donde los anticuerpos residuales (IgG) reaccionan fuertemente con el antígeno homólogo y no con el antígeno heterólogo (42, 51, 52).

Se ha descrito una pobre correlación entre los títulos del MAT y la densidad óptica (DO) del ELISA en los sueros individuales, pero en las muestras secuenciales, ambas pruebas dan un perfil similar en el curso de la infección (42, 49). Todos los pacientes producen IgG específica, pero la respuesta es muy variable por lo que su medición no es útil para el diagnóstico. Aunque el análisis simultáneo de IgG e IgM no es siempre ventajoso, a veces brinda información acerca del estado de la enfermedad porque en algunos pacientes la relación IgM/IgG decae en la recuperación, mientras los títulos del MAT pueden permanecer constantes. Debido a que la mayoría de los anticuerpos presentes en la fase aguda de la leptospirosis son de la clase IgM, el serodiagnóstico puede basarse exclusivamente en detectar su presencia (25, 42).

La técnica de ELISA aún no se tiene como una prueba de rutina en los laboratorios de diagnóstico, debido a que la comparación y estandarización en la preparación del antígeno resulta difícil, dado que el antígeno se extrae

de diferentes serovariedades, se usan distintos métodos y se analizan por diferentes procedimientos.

Por ello hasta el momento, no se ha dado un acuerdo internacional para que la técnica de ELISA pueda sustituir al MAT (42, 44, 46).

Algunas preparaciones de antígenos analizadas en el ELISA incluyen leptospiras sonicadas (42, 46). antígenos estables al calor (52). extraídos con etanol (42), fenol (51), dodecil sulfato de sodio y butanol (41).

Existe también una amplia variedad de procedimientos de ELISA en los cuales el factor común es que la detección se basa en un sistema inmunoenzimático, pero casi todos los pasos del procesamientos y la mayoría de los reactivos pueden ser diferentes. Algunos ejemplos son el uso de conjugados con ureasa (42), peroxidasa (48, 49), fosfatasa alcalina (54), el sistema avidina-biotina (55) y la técnica del DOT-ELISA (49).

En busca de una alternativa mediante la cual el diagnóstico de leptospirosis pueda realizarse aún más rápido, más simple y en una forma aplicable a centros de salud pequeños, se desarrolló la "Inmunotransferencia con oro específico para la IgM" (55). La sensibilidad y especificidad de ésta técnica no difieren de la IgM-ELISA pero si es más sensible. Además mientras que el ELISA se realiza en tres horas. la inmunotransferencia se completa en 30 minutos. El resultado se lee claramente pero no tan intenso como el DOT-ELISA y además puede guardarse un registro permanente de estas pruebas.

OTROS METODOS

Los métodos basados en la detección específica de antígenos por la electroforesis. la inmunotransferencia (56, 58) o por ácidos nucleicos por técnicas de hibridación se han explorado con fines diagnósticos. Estas pruebas se usan más para identificar y clasificar leptospiras en estudios epidemiológicos o de investigación (59, 60). La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es muy prometedora, pero aún está en etapa experimental y su aplicación podría restringirse por un tiempo a laboratorios especializados (61).

En Costa Rica la determinación de anticuerpos específicos contra *L. interrogans* se realiza actualmente por la técnica de aglutinación microscópica (MAT) con un panel de serovariedades de algunos serogrupos. La Unidad de Inmunología del INCIENSA con un interés particular en la situación epidemiológica en humanos y en colaboración con el Instituto Real de Medicina Tropical de Holanda, se ha dedicado a la tarea de mejorar la técnica de ELISA para el diagnóstico de esta enfermedad. Su aplicación redundará en beneficio de la Salud Pública del país.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El tratamiento de la Leptospirosis debe incluir

1- Medidas de soporte:

Reemplazo adecuado de líquidos y electrolitos, diálisis peritoneal probablemente repetitivo en pacientes con insuficiencia renal. Administración de vitamina K por vía parenteral. cuando exista prolongación del tiempo de protrombina y transfusiones ya sean de

sangre total, glóbulos rojos o plaquetas.

2- Antibioticoterapia:

La penicilina G, la ampicilina, las tetraciclinas, algunas cefalosporinas de tercera generación así como algunas quinolonas, son activas contra las leptospiras. Pueden utilizarse los siguientes esquemas. (a) En el paciente severamente enfermo: Penicilina G 1.5 millones U I cada 6 horas, o ampicilina 1 g. cada 6 hrs iv, aun cuando el paciente haya estado enfermo por un tiempo prolongado. (b) En los casos menos severos y si el paciente tolera la vía oral, el tratamiento se inicia con doxiciclina en dosis de 100mg cada 12 hrs o ampicilina 500mg cada 6 hrs o amoxicilina 500 c/6h con una duración de 5 a 7 días. La doxiciclina se utiliza en los primeros 2 días (62).

Al igual que en el tratamiento de otras espiroquetosis se ha descrito con muy variada incidencia, la reacción de Jarisch - Hersheimer (63).

C. Profilaxis

La doxiciclina en una dosis de 200 mg semanal previene la infección por *L. interrogans*. Esta se indica para personas con un alto riesgo de adquirir la enfermedad tales como personal militar y ciertos agricultores. Se menciona que debe utilizarse en las áreas donde la incidencia sea mayor a un 5% (64).

También se han vacunado grupos de trabajadores con cifras altas de morbilidad, con vacunas dirigidas contra las serovariedades prevalentes en los animales domésticos de diferentes regiones de Japón y Polonia (65).

Algunas recomendaciones adecuadas para reducir el riesgo de leptospirosis son (4): Eliminación de

las ratas, no tocarlas sin protección, cubrir cualquier cortadura con material resistente al agua, evitar la inmersión en aguas estancadas, ducharse luego de realizar deportes acuáticos y utilizar siempre calzado.

ABSTRACT

Human Leptospirosis is a zoonosis with a worldwide distribution. It is an acute febrile disease, caused by bacteria of the genus *Leptospira*, which infect several domestic and wild animals, which in turn frequently become asymptomatic carries.

Man can be infected when getting in touch with water polluted with those animals urine.

In Costa Rica, since several years ago, interest on the study of this zoonosis has been increasing. with the identifying of epidemics and of multiple isolated cases, which makes its knowledge of great importance.

This work's purpose is to review the english language literature on Leptospirosis, emphasising on its physiopathology, laboratory diagnosis and treatment.

The articles published on Leptospirosis from 1985 to 1994 were reviewed through Medline Net.

Leptospira belong to the family Spirochetaceae.

They are neither classified as Gram (+) nor as Gram (-). Nevertheless, their wall has a great quantity of lipopolysaccharides biologically active.

There have been identified several virulence factors, but there has not been demonstrated an specific toxin which might be responsible for the physiopathologic alterations. Hence that the lipopolysaccharide, the peptidoglucane hemolysins, as well as immune complexes and antiphospholipid antibodies

are elements which are involved in this disease's pathogenesis.

Diagnosis is made through specific seric antibodies demonstration through several techniques, being the layer microagglutination the standard procedure, although other techniques such as ELISA have a promising future. Blood and urine cultures are hard to do and have few uses on clinical diagnosis, although they are important from an epidemiologic point of view.

Clinical manifestations are really varied, existing the asymptomatic forms, the anicteric forms and the icteric form or Weil's Disease.

Treatment comprehends the use of general supportive measures and antibiotics such as G penicillin.

REFERENCIAS

1. Torten M. *Leptospirosis in CRC Handbook series in Zoonoses*. Volumen I. Steele JH (editor) CRC Press Inc. Boca Ratón, Florida 1979; 363-421.
2. Health CW, Alexander Ad, Galton M, Leptospirosis in the United States. *N. Engl J Med* 1965; 273:857-864.
3. Berman Sj, Che Chung Tsai, Holmes KK, Fresh JW, Walter R, Sporadic Anicteric Leptospirosis in South Viet Nam. *Ann Intern Med* 1973; 79:167-173.
4. World Health Organization, *Guidelines for the Control of Leptospirosis*. Faine S. Editor. First Edition Geneva 1982.
5. Vinh T, Adler B, Faines S. Ultrastructure Chemical Composition of Lipopolysaccharide Extracted from *Leptospira interrogans serovar copenhageni*. *J. Gen Microbiol* 1986;132:103-109.
6. Vinh T, Adler B, Faine S. Glycoprotein Cytotoxin from *Leptospira interrogans serovar copenhageni*. *J.Gen Microbiol*. 1986; 132:111-123.
7. Goto N, Moribayashi A, Maeyama J, Arimitsu Y. Biological Activities of Lipid Components of *Leptospira interrogans serovar copenhageni* A virulent strain Shibaura. *Current Microbiol* 1990; 20:353-357.
8. Cinco M, Peticari S, Presani G, Dobrina A, Liut F. Biological Activity of a Peptidoglycan Extracted from *Leptospira interrogans*, *J. Gen. Microbiol*. 1993; 139:2959-2964.
9. Baseman J, Hayes N, Spitznagel JK, Haye E. Virulence Determinants among the Spirochetes. In *Schiessinger D Editor Microbiology* American Society of Microbiology. Washington Dc 1979; 203-208.
10. Del Real G, Seegers RPAM van der Zeijst BA, Gaastra W. Cloning of a Hemolysin Gene from *Leptospira interrogans Serovar Hardjo*. *Infect Imm* 1989; 57:2588-2590.
11. Bone, RC . Sepsis, The Sepsis Syndrome: Multiorgan Failure. *Ann Intern Med* 1991; 114:332-336.
12. Wang B, Sullivan JA, Sullivan G, Mandell G. Role of Specific Antibody in Interaction of Leptospire with Human Monocytes and MonocyteDerived Macrophages. *Infect Imm* 1984; 46: 809-813.
13. Isogai E, Isogai H, Fujii N, Oguma K. Macrophage activation by leptospiral lipopolysaccharide. *Int J Med*

- Microbiol* 1990; 273: 200-208.
14. Yamashiro-Kanashiro E, Bernard G, Sato M, Seguro A, Duarte A. Cellular Immune Response Analysis of patients with Leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45:138-145.
 15. Isogari E, Isogari H, Fujjii N, Oguma K. Biological effects of leptospiral lipopolysaccharide to mouse B,T and NK cells. *Nippon J Zasshi* 1990; 52:923-930.
 16. Galli M, Esposito R, Crocchinlo P, Chemoti M. Immune Complexes in Leptospirosis. *Infection* 1985; 13:156.
 17. Rugman FP, Pinn G, Palmer M, Waite M, Hay C. Anticardiolipin antibodies in leptospirosis. *J Clin Pathol.* 1991; 44: 517-519.
 18. Roura J, Pila R, Caveda O. Estudio clínico de la leptospirosis humana. *Revista Clínica Española* 1992; 190:389.
 19. Farrar W. Leptospirosis. En: Mandell' *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1813- 1815.
 20. Watt G. Leptospirosis. En: Hunter's *Tropical Medicine*. 7th edition. Philadelphia: Saunders, 1991: 317-323.
 21. Gollap J, Katyz A, Rudoy R, Sasaki D. Rat Bite Leptospirosis. *West. J. Med.* 1993; 159:76-77.
 22. Corwin A, Ryan A, Bloys W, Thomas R, Deniega B, Watts D. A waterborne outbreak of Leptospirosis occurred among US military personnel in Okinawa, Japan. *Lnt J Epidemiol* 1990; 19(3): 743-8.
 23. Pereira M, Andrade J. Human Leptospirosis in a slum area in the City of Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1990;85:47-52
 24. Peña A, Sáenz C, Cordero E, Bolaños L. Enfermedad de Weil en Costa Rica. *Rev Med Costa Rica.* 1947; 14:153-160.
 25. Boza R. Leptospirosis anictérica. Análisis de una epidemia en Costa Rica. *Acta Med Cost* 1990; 32: 74- 80.
 26. Edwards CN, Nicholson G, Hassell TA, Everard Co, Callender J, Leptospirosis in Barbados. A clinical study. *West Indian Med J.* 1990; 39(1):27-34.
 27. Grau A, Pumarola T, Llorc J, Murria M, Bofell D, Manresa J, Pinas I. Creatinin fosfocinasa en la Leptospirosis. *Enferm Infec y Microbiol Clin* 1990; 9(9): 554-6.
 28. Sanford J. Leptospirosis time for a booster. *N. Engl.J of Med* 1984; 31:524-525.
 29. Seguro AC, Lomar A, Rocha A. Acute Renal Failure of Leptospirosis: Non oliguric and hipokalemic forms. *Nephron* 1990; 55: 46-51.
 30. 30-Chee H, Ossen Koppele G. Braunsfeld W Thijs L. Leptospirosis and ARDS. *Intensive Care Med* 1985; 11: 254-256.

31. Hidou M. Acute adult respiratory distress syndrome in leptospirosis. *Can Anesthesiol* 1991; 39(4):281-284.
32. Watt G, Padre LP, Tuazón M, Calubaquib C. Skeletal and cardiac muscle involvement in severe late leptospirosis. *J. Infect Dis* 1990; 162(1): 266-269.
33. Dixon A. The Cardiovascular Manifestations of Leptospirosis. *West. J. Med.* 1991; 154: 331-334.
34. Mumford C, Dudley N, Teney H. Leptospirosis presenting as a flacid paraplegia. *Postg. Med J* 1990; 66: 218-220.
35. Kuriaskose M, Eapenc K, Purmoose E, Koshi G. *Abdominal pain in Leptospirosis.* *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84(3):419-421. Nombre del artículo.
36. Edwards CN, Everard C, Hyperamylasemia and pancreatitis in leptospirosis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1665-1668.
37. Park YK, Park SK, Rhee YK, Kank SK. Leptospirosis in Chanbuk Province of Korea. *Korean J Intern Med* 1990; 5: 34-43.
38. Shpilberg O, Shaked Y, Maiers M, Samri D, Samra Y. Long term follow up after leptospirosis. *South Med J* 1990; 83: 405-407.
39. Cui J, Xiao J, Chen T, Zhu G, Sato T, Seki M, Kobayashi S, Arimitsu Y. Further evaluation of one point microcapsule agglutination test for diagnosis of leptospirosis. *Epidemiol Infect* 1991: 106 (3): 561-565.
40. Cousins D, Robertson G, Hustas L. The use of the enzymelinked inmunoabsorbent assay (ELISA) to detect the IgM and IgG antibody response to *Leptospira interrogans serovars Hardjo, Pomona and Tarassovi* in cattle. *Vet Microbiol* 1985; 10:439-450.
41. Trueba G, Boloin C, Thoen C. Evaluation of a enzyme immunoassay for diagnosis of bovine leptospirosis caused by *Leptospira interrogans serovar hardjo* type hardjo bovis. *J Vet Diag Invest* 1990; 2: 323-329.
42. Terpstra W. Enzymaic detection systems for Leptospiral antibodies, antigen and nucleic acids. *WHO/FAO Collaborating Center for reference and Research on Leptospirosis.* 1990; Holland.
43. Donahue J, Smith B, Redman K, Donahue J. Diagnosis and prevalence of leptospira infection in aborted and stillborn horses. *J Vet Diag Invest* 1991; 3:148-151.
44. Scanziani E, Luini M, Fabbi M, Pizzacaro P. Comparison between specific immunoperoxidasa staining and bacteriological culture in the diagnosis of renal leptospirosis of pigs *Res Vet Sci* 1991; 50:229-232
45. Chapman A, Everard C, Faine S, Adler B. Antigens recognizaed by the human immune response to severe leptospirosis in Barbados. *Epidemiol Infect* 1991: 107 143- 155.
46. Pethclai B, Srisarin A, Potha U.

- Evaluation of two screening tests for human leptospirosis. *J Med Assoc Thai* 1990; 73:64-67.
47. Haake D, Walker E, Blanco D. Changes in the surface of *Leptospira interrogans* serovar *grippityphosa* during in vitro cultivation. *Infection and Immunity* 1991; 59:1131-1140.
 48. Adler B, Murphy A, Locarnini S, Faine S. Detection of specific antileptospiral immunoglobulins M and G in human serum by solid-phase enzyme-linked immunoabsorbent assay. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 452-457.
 49. Watt G, Alquiza L, Padre L. The rapid diagnosis of leptospirosis: A prospective comparison of the Dot enzyme linked immunoabsorbent assay and the genus specific microscopic agglutination test at different states of illness. *J Infect Dis* 1988; 157:840-842.
 50. Milner A, Jackson K, Woodruff K, Smart J. Enzyme-linked immunoabsorbent assay for determining specific immunoglobulin M in infections caused by *Leptospira interrogans* serovar *Hardjo*. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 539-542.
 51. Thiermann A, Garrett L. Enzymelinked immunoabsorbent assay for the detection of antibodies to *Leptospira interrogans* serovars *hardjo* and *pomona* in cattle. *Am J Vet Res* 1983;44(5):884-887.
 52. Lupidi A, Cinco M, Balamini D. Serological follow up of patients involved in a localized outbreak of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 805-809.
 53. Pope V, Johnson R. Effect of Heat or formalin treatment of leptospirae on antibody response detected by immunoblotting. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1548-1550.
 54. Pethclai B, Hiranras S, Potha U. Gold immunoblot analysis of IgM- Specific antibody in the diagnosis of human leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 672-675.
 55. Jost B, Adler B, Faine S. Reaction of monoclonal antibodies with species specific determinants in *Leptospira interrogans* outer envelope. *J Med Microbiol* 1988; 27: 51- 57.
 56. Kelson J, Adler B, Chapman A, Faine S. Identification of leptospiral flagellar antigens by gel electrophoresis and immunoblotting. *J. Med Microbiol*, 1988; 26: 47-53.
 57. Taylor K, Barbour A, Thomas D, Pulsed-field gel electrophoretic analysis of leptospiral DNA. *Infect Immun* 1991; 59:323-329.
 58. Hookey J. The detection of genetic variation in *Leptospira interrogans* serogroup *Icterohaemorrhagiae* by ribosomal RNA gene restriction fragment patterns. *FEMS Microbiol Lett* 1990; 60: 329-335.
 59. Stamm L, Parrish E, Gherardini F. Cloning of the rec A gene from a free-living leptospire and distribution of Rec A like protein among spirochetes. *Appl Environ Microbiol* 1991; 57:183-189.
 60. Gravekamp C, Van de Kemp, Franzen Metal. Detection of seven species of *Leptospira* by PCR using

- two sets of primers. *J. Gen- Microbial* 1993; 139:1691-1700.
61. Watts G, Padre P, Tuazón M. Placebo-controlled trial of Penicillin for severe and late Leptospirosis. *Lancet* 1989; 1:483-485.
62. Watt G, Padre P, Tuazon M. Jarisch-Hersheimer Reaction. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 13:207-211.
63. Takafuyi E, Kirckpatrick J, Miller R. An efficacy trial of Doxycycline chemoprophylaxis against Leptospirosis. *N Eng J of Med* 1984; 31(8): 524-525.
64. Ferguson I. Leptospirosis update. *Br. Med. J.* 1991; 302: 471.

**CUADRO 1
CLASIFICACION DE LAS LEPTOSPIRAS**

| Familia | Spirochetaceae |
|--|---|
| Orden | Spirochaetales |
| Genero | Leptospira |
| Especie | <i>biflexa</i> (no patógena) <i>interrogans</i> (patógena) |
| Serogrupos y Serovariedades de <i>L. interrogans</i>. | |
| Serogrupo | Serovariedades |
| Andamana | 1 |
| Australis | 12 |
| Autumnalis | 18 |
| Ballum | 2 |
| Batavitae | 10 |
| Canicola | 14 |
| Grippotyphosa | 4 |
| Hebdomadis | 30 |
| Icterohaemorrhagie | 18 |
| Javanica | 8 |
| Panama | 3 |
| Pomona | 8 |
| Pyrogenes | 12 |
| Tarrasovi | 16 |

LA SIGUIENTE ES UNA LISTA DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS CLINICOS MARQUE SI O NO Y EL PUNTAJE OBTENIDO UN DIAGNOSTICO PRESUNTIVO DE LEPTOSPIROSIS SE TIENE SI:

EL PUNTAJE DE LA PARTE A, O LA PARTE A MAS B SUMA 26 O MAS PUNTOS SI LA SUMA DE LA PARTE A, B Y C ES DE 25 O MAS PUNTOS.

| PREGUNTA | RESPUESTA | PUNTAJE |
|----------|-----------|---------|
|----------|-----------|---------|

A. TIENE EL PACIENTE:

| | | |
|-----------------------------|-----------|--|
| CEFALEA DE SUBITA APARICION | SI2 | |
| | NO0 | |

| | | |
|--------|-----------|--|
| FIEBRE | SI2 | |
| | NO0 | |

| | | |
|---|-----------|--|
| SI LA RESPUESTA ES SI, ES LA TEMPERATURA > A 39 C | SI2 | |
| | NO0 | |

| | | |
|----------------------------------|-----------|--|
| IRRITACION CONJUNTIVAL BILATERAL | SI2 | |
| | NO0 | |

| | | |
|------------|-----------|--|
| MENINGISMO | SI2 | |
| | NO0 | |

| | | |
|----------|-----------|--|
| MIALGIAS | SI2 | |
| | NO0 | |

| | | |
|--|-----------|--|
| LOS TRES HALLAZGOS JUNTOS: (IRRITACION CONJUNTIVAL, MIALGIAS Y MENINGISMO) | SI2 | |
| | NO0 | |

| | | |
|-----------|-----------|--|
| ICTERICIA | SI2 | |
| | NO0 | |

| | | |
|-----------------------------------|-----------|--|
| ALBUMINURIA-RETENCION NITROGENADA | SI2 | |
| | NO0 | |

PUNTAJE TOTAL PARTE A

B- FACTORES EPIDEMIOLOGICOS

HA HABIDO CONTACTO CON ANIMALES EN CASA, EN EL TRABAJO, DE VIAJE, O HA TENIDO CONTACTO CON POSIBLES

AGUAS CONTAMINADAS. SI2
NO0

C- HALLAZGOS BACTERIOLÓGICOS

AISLAMIENTO DE LEPTOSPIRA EN EL CULTIVO ES DIAGNÓSTICO DE CERTEZA SEROLOGÍA POSITIVA - DONDE ES ENDEMICIA LA LEPTOSPIROSIS

SUERO UNICO, TITULO BAJO SI2
NO0

SUERO U NICO, TITULO ALTO SI2
NO0

SUERO PAREADO, TITULO ASCENDENTE SI2
NO0

SEROLOGIA POSITIVA - DONDE LA LEPTOSPIROSIS NO ES ENDEMICIA

SUERO UNICO, TITULO BAJO SI2
NO0

SUERO UNICO, TITULO ALTO SI2
NO0

SUEROS PAREADOS, TITULOS EN ASCENSO SI2
NO 0

TOTAL

(*) Adaptado de Faine, S. 1982 (4).
ASCH/RBC/ES/mnn (27-07-95)

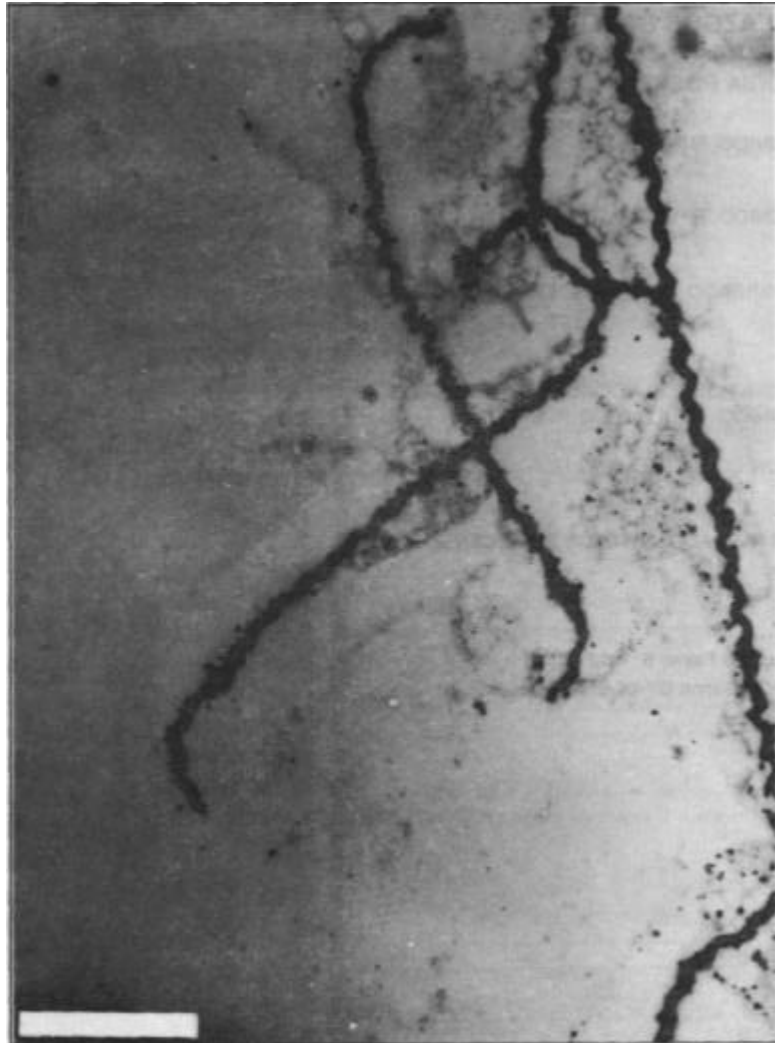


Fig. 1 MICROFOTOGRAFIA ELECTRONICA DE TRANSMISION: TINCION NEGATIVA DE UNA SUSPENSION DE *Leptospira interrogans*. BARRA= 2 um.
(Gentilmente cedida por el Dr. Francisco Hernández de la Unidad de Microscopia Electrónica de la Universidad de Costa Rica)