

# LEPTOSPIROSIS: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Por: Nicole Dammert \*  
[Leptospirosis2005@gmail.com](mailto:Leptospirosis2005@gmail.com)

* Medico Veterinario egresado de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos
---

## I. INTRODUCCIÓN

La presente revisión bibliográfica es parte del trabajo de tesis para optar el título de Médico Veterinario titulado “Estudio de seroprevalencia y factores de riesgo a infecciones con leptospira sp en estudiantes de medicina veterinaria en dos etapas de la carrera (ingresantes 2005 y prácticas clínicas)“. Consultas acerca del mismo, diríjelas a la autora.

Por lo mismo, la presente no pretende ser una revisión exhaustiva, sino simplemente ofrecer información básica que permita familiarizarse con el agente causal de la leptospirosis a fin de conocer y entender los fenómenos que favorecen la presentación de esta infección especialmente en el hombre, así como las consecuencias que en él se producen.

## II. REVISIÓN DE LITERATURA

### 1. GENERALIDADES

La leptospirosis es una enfermedad causada por más de 180 serovares de *Leptospira interrogans*. Esta enfermedad se encuentra distribuida a nivel mundial y es considerada como una de las enfermedades zoonóticas de mayor prevalencia (Acha y Sziyres, 1992).

La leptospirosis fue descubierta por Weil en 1886, quien describió el cuadro clínico clásico que lleva su nombre. En 1905 Stimson identificó espiroquetas en los túbulos renales de un paciente al que se le diagnosticó fiebre amarilla, en 1915 Inada e Ido cultivaron por primera vez el organismo y se pudo determinar que la rata era un reservorio y en 1922 Eodsworth informó el primer caso en seres humanos adecuadamente documentado con aislamiento del agente. Desde entonces, con el correr de las investigaciones, se han venido identificando nuevos serotipos de leptospirosis (actualmente alrededor de 180) patógenos para animales y el hombre, que comprometen no sólo la salud sino la economía de las regiones afectadas (Acosta et al., 1994).

## 2. ETIOLOGÍA

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

- División: *Procarientes*.
- Clase: *Schizomicetes*.
- Orden: *Spirochaetales*.
- Familia: *Leptospiraceae*.
- Género: *Leptospira*.
- Especies: *L. interrogans*, *L. biflexa*.

Las leptospiras son bacterias aeróbicas o microaerofílicas, miembros del Orden *Spirochaetales*. La enfermedad es producida por muchos serotipos de espiroquetas del género *Leptospira*. Este género contiene especies patógenas para los seres humanos (p.e., *L. interrogans*) y no patógenos (*L. biflexa*). Los organismos tienen forma de espiral, son muy finos, de 5-18  $\mu\text{m}$  de longitud y 0.1-0.2  $\mu\text{m}$  de ancho. Tienden a formar un gancho aerobio que se ha diferenciado de otras espiroquetas patógenas y se puede cultivar en medios artificiales (Acosta et al., 1994). La temperatura óptima de crecimiento es 30°C y el tiempo para obtener una nueva generación es de 7 a 10 días para nuevas colonias aisladas, pero son difíciles de recuperar mediante cultivos in vitro (McDonough, 2001).

El método tradicional de clasificación dividió a las leptospiras en aproximadamente 200 serovares basados en las diferencias antigénicas (serológicas) y todas las *Leptospiras* patógenas fueron clasificadas como una especie, *L. interrogans*; los serovares de vida libre no patógenos fueron incluidas en la especie *L. biflexa* (McDonough, 2001).

El complejo *interrogans* con base en propiedades antigénicas, se subdivide a su vez en aproximadamente 180 serotipos. Estos 180 serotipos, por su comportamiento inmunológico, se han dividido en 18 subgrupos. Entre los más comunes se encuentran: *L. icterohaemorrhagiae*, *L. autumnalis*, *L. canicola*, *L. pomona*, *L. georgia*, *L. australis* y *L. grippotyphosa*. No hay especificidad de huésped ni de cuadro clínico como se creía antes (Acosta et al., 1994), pero podemos encontrar ciertos serovares más frecuentemente en algunos mamíferos (McDonough, 2001).

Sin embargo, la nueva clasificación del Género *Leptospira* se inclina sobre las relaciones genéticas del organismo, por ejemplo, análisis de endonucleasa de restricción de ADN cromosomal. Hay actualmente 7 genoespecies, 28 serogrupos y numerosos serovares y genotipos. Tres especies de *Leptospira* saprófitas han sido descritas (McDonough, 2001).

## 3. RESERVORIOS

Los principales reservorios de la leptospira en ambiente urbano son los perros y las ratas, así como los bovinos, porcinos y equinos en el campo. La leptospira se adaptó a "huéspedes reservorios primarios", los cuales comúnmente

son animales salvajes. Estas mismas especies de *Leptospira* también se presentan en casi cualquier otro huésped mamífero como "huéspedes reservorio incidentales o accidentales" (McDonough, 2001).

El perro es reservorio primario para la *L. canicola* y la *L. bataviae*. Los perros, además, pueden infectarse con varios serovares como *L. icterohaemorrhagiae* y *L. georgia*, y servir como huéspedes accidentales. Los bovinos son reservorios primarios para la *L. hardjo* y *L. pomona*, y huéspedes accidentales para la *L. grippotyphosa*. Los porcinos son reservorios primarios para la *L. bratislava*, al igual que los equinos y accidentales para la *L. autumnalis*, a diferencia de los equinos que lo son para la *L. pomona*. Los roedores son reservorios primarios para la *L. icteohaemorrhagiae* y accidentales para la *L. pomona*. Los ovinos y caprinos son reservorios primarios para las *L. ballum* y *L. hardjo* y accidentales para la *L. pomona* (Alfaro, et al. s/f).

También pueden ser reservorios primarios algunos animales silvestres como los zorrillos, cabras, conejos y murciélagos, mientras que el hombre es un mal reservorio; hecho que se explica porque los primeros tienen el pH de la orina alcalino, favoreciendo la sobrevivencia de la leptospira. Así se sabe que 1 ml de orina de vaca puede contener hasta 100 millones de microorganismos, a diferencia del hombre que tiene una orina relativamente ácida para la leptospira, constituyéndose en un huésped accidental. La excreción de la leptospira en la orina de los reservorios puede ocurrir por períodos prolongados y contaminar el ambiente (Acosta, 1994).

#### 4. TRANSMISIÓN

La leptospira no se multiplica fuera del huésped y su supervivencia depende de las condiciones ambientales en las que se encuentren, por ejemplo, condiciones del suelo y agua. La leptospira es altamente susceptible a la desecación y a los cambios de pH;  $\text{pH} < 6$  y  $\text{pH} > 8$  son inhibidores; temperaturas  $< 7-10^{\circ}\text{C}$  ( $44.6 - 50^{\circ}\text{F}$ ) y temperaturas  $> 34-36^{\circ}\text{C}$  ( $93 - 96^{\circ}\text{F}$ ) son nocivas. Los organismos de leptospira sobreviven hasta 180 días en suelos húmedos, por varios meses en superficies acuosas y sobreviven aún mejor en agua estancada que en movimiento (McDonough, 2001; Acosta et al., 1994).

Una mayor incidencia de la enfermedad ocurre en suelos con pH alcalino, durante las estaciones húmedas (áreas de alta precipitación), en áreas bajas donde es susceptible que la lluvia corra, climas cálidos y húmedos, áreas con abundante superficie de agua generando campos pantanosos y áreas barrosas (McDonough, 2001; Acosta et al., 1994).

La infección en humanos y animales es por contacto directo con orina infectada, material o fluidos fetales y placentarios, descargas uterinas, o por contacto indirecto con el ambiente contaminado (McDonough, 2001; Acosta et al., 1994).

El ejercicio de la medicina veterinaria es inherente al contacto directo con animales y sus fluidos (sangre, orina, materia fecal, placentas, saliva, etc.). Quienes trabajan en esta labor están expuestos, en diferentes grados, a agentes infecciosos que bajo determinadas circunstancias pueden alterar su salud. Tales agentes pueden alcanzar al huésped a través de las siguientes vías: por ingestión, por inhalación, por contacto directo a través de mucosas o piel, por vía percutánea, ocular y traumática, siendo también posible la transmisión transplacentaria. De cualquier forma, la adquisición de una enfermedad zoonótica es el resultado de la combinación de los factores del huésped, del ambiente y del agente (Cediel, 2004).

Existen varias actividades que representan riesgo biológico en medicina veterinaria y en trabajadores agropecuarios, entre ellas se encuentran: la cría, el levante y la reproducción de especies animales, el sacrificio de los animales para el consumo humano, la atención de los animales enfermos en hospitales y zoológicos, las necropsias y los procesos inherentes a los laboratorios de investigación (Cediel, 2004).

Un estudio en Arizona en 1995, reportó el caso de un granjero que retiró manualmente los fetos de vacas abortadas y trató a otras por retención de placenta. Este hombre se infectó con *Leptospira interrogans*, serovar *pomona* y fue ingresado al hospital con dolor muscular, náuseas y síntomas parecidos al resfrío común. También una veterinaria se infectó con *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* después de hacer una necropsia a una vaca y estar expuesta a fluidos del animal. Veintiún días después su hijo (lactante) experimentó signos de la enfermedad y tuvo que ser tratado previo diagnóstico (Songer y Thiermann, 1995). En otro estudio con 15 pacientes infectadas de leptospirosis en el tercer trimestre de embarazo se observó que 8 abortaron, 2 dieron a luz bebés sanos, 4 tuvieron bebés con signos de leptospirosis activa y 1 no continuó en el estudio. En un caso se relacionó el contagio a la lactancia (Bal, 2005).

La población con riesgo de enfermar comprende la que habita zonas endémicas de los países tropicales subdesarrollados; mientras que en los países desarrollados suele ser una enfermedad profesional de los que trabajan con animales o sus productos, o en medios contaminados especialmente por roedores (veterinarios, ganaderos, tamberos, carniceros, trabajadores de frigoríficos, agricultores, trabajadores de la red de saneamiento, limpiadores de alcantarillas) (Carneiro et al., 2004). El hombre también puede infectarse en actividades recreativas al entrar en contacto con agua dulce estancada contaminada (baño, pesca, deportes acuáticos) y por contacto con su mascota. Aerosoles inhalados pueden transportar microorganismos directamente a los pulmones.

Los perros en patios cercados pueden exponerse a orina de animales salvajes, incluyendo roedores; perros que son ejercitados mediante caminatas en parques, perros de caza y aquellos que vagan en el campo o nadan en estanques, lagunas y en arroyos con poco y lento caudal están en un mayor riesgo a la exposición a leptospirosis (McDonough, 2001) y por lo tanto los dueños también se encuentran en riesgo, siendo introducidos en la cadena epidemiológica de modo accidental (Carneiro et al., 2004).

## 5. EPIDEMIOLOGÍA

El control epidemiológico es extremadamente difícil debido a que las leptospiras persisten por períodos prolongados en los túbulos renales (con excreción por la orina) sin producir enfermedad; y los animales salvajes representan un reservorio importante para reinfectar continuamente a los animales domésticos y al hombre. La exposición ocupacional (granjeros, veterinarios, trabajadores de mataderos) y la exposición recreativa (acampantes, nadadores) son frecuentes (Abuauad, 2005).

La distribución de la leptospirosis se ha clasificado en dos grandes grupos: a). Leptospirosis Rural.- Asociada a actividades agroganaderas y recreativas que impliquen el contacto con medios acuáticos (ganaderos, agricultores y excursionistas) y b). Leptospirosis Urbana.- La población expuesta corresponde a grupos profesionales u ocupacionales (veterinarios y zootecnistas, recolectores de basura, obreros de saneamiento, personal de zoológicos y/o zocriaderos, jardineros, etc.) (Zamora y Riedman, 1990; Acha y Szyfres, 1992; Benenson, 1997).

La prevalencia de esta zoonosis está en aumento, fuertemente relacionada con el empeoramiento de las condiciones de vida y trabajo de la mayoría de la población. De este modo no es considerada sólo de carácter ocupacional, sino también del ámbito social.

### 5.1. LEPTOSPIROSIS EN EL HOMBRE

En humanos, la leptospirosis se encuentra muy expandida en nuestro país, tal como se muestra en las siguientes investigaciones e informes que ha realizado el Ministerio de Salud a través de la Dirección General de Salud Ambiental y sus oficinas descentralizadas. Por ejemplo, en Tipishari, La Convención-Cusco (1998), se halló 23 serorreacores en un grupo de personas que presentaban tos, fiebre y malestar general. En Karibeni, distrito de Echarote, La Convención-Cuzco (1998), se encontró 41/164 (25%) de serorreacores en personas asintomáticas.

En Lambayeque-Lambayeque se encontró 11/79 (13.9%) de serorreacores en trabajadores que laboraban en saneamiento. En Oyotón y Pisci-Lambayeque (1999) se reportó 44/200 (22%) en la población general. En San Martín (2000) se halló 115/457 (25.2%) de seropositivos en un estudio realizado en una localidad arrocera. Finalmente, en Coletas, Mesías y Naranjo -Piura (2002) se reportó 25/141 (17.7%) de serorreacores en personas que tuvieron fiebre, dolor de cabeza, mialgia, malestar general, dolor abdominal, nauseas, vómitos y artralgia durante el mes previo. En el 2004 la seroprevalencia en Belén fue 28% (182/650); en áreas rurales, 17% (52/316); y en el pueblo joven de San Juan de Miraflores, 0.7% (1/150) (Michael, 2004).

En la actualidad, la leptospirosis no se puede considerar una enfermedad exótica en ninguno de los países del continente americano. Los informes de casos

en seres humanos en los diferentes países del hemisferio occidental son cada vez más numerosos (Acosta et al., 1994). En el período de 1991 a 2000 fueron confirmados 34.142 casos de leptospirosis en Brasil, con una media anual de 3.414, variando entre 1.728 (1993) y 5.579 casos (1996) (Carneiro et al., 2004).

En año 2002 en la provincia de Santa Fe en Buenos Aires, Argentina, la mayoría de los enfermos de leptospirosis informaron la presencia de roedores (24/39; 61.5%), animales domésticos (18/39; 46.2%) o ambos a la vez dentro de sus viviendas (15/39, 38.5%); diecisiete de ellos informaron además, presencia de agua cercana a ese ecosistema. Se concluyó que el brote fue de origen ocupacional, por no usar ropa de protección adecuada en los trabajos de lechería con los bovinos (Alcides, 2002).

En el 2004 en Nicaragua se reportó una tasa de incidencia de 0.81 x 10,000 hab., lo que representa aumento significativo de más del 100% de los casos, en relación a los 188 casos registrados en el año 2003 y la tasa de 0.34 x 10,000 hab. Esta situación puede estar relacionada a la búsqueda activa de casos. También se encontró que los grupos de edades más afectados son: los de 5-14 años con el 54.2% y los del sexo masculino con el 58% del total de casos (MINSA Nicaragua, 2004). En febrero y abril de 2004, en la ciudad de Cali, Colombia en trabajadores agrícolas, las tasas de ataque fueron de 6.4 y 22.8% (Najera, 2005).

Sobre la leptospirosis transmitida por porcinos, la Organización Panamericana de la Salud acierta en decir que esta enfermedad está asociada a condiciones ambientales y de trabajo. En un estudio realizado en México entre trabajadores de granjas porcinas, 1030 personas (30%) resultaron serológicamente positivas (Cediel y Villamil, 2004).

En Estados Unidos el rango de prevalencia de infecciones zoonóticas en médicos veterinarios es muy amplio (13.2% a 64.5%), diferencia explicada por la variedad de especies implicadas en el ejercicio profesional. Ciedel y Villamil (2004), en su estudio realizado con veterinarios de zoológicos, señalan que el 30.2% de los encuestados fueron hospitalizados por: leptospirosis, campilobacteriosis, echinococosis, herpesvirus tipo A1, giardiasis y psitacosis.

En Nueva Zelanda e Inglaterra, así como en Estados Unidos, se considera que la alta prevalencia de leptospirosis humana se debe al reciente interés por diagnosticar la enfermedad y no a un aumento real de la misma (Songer y Thiermann, 1995). Otros autores consideran que "la leptospirosis se encuentra donde se busca".

## 5.2. LEPTOSPIROSIS EN ANIMALES

En cuanto a la prevalencia de leptospirosis en animales, en el Perú se cuenta con una serie de reportes, entre ellos, uno realizado en Arequipa, donde se observó 15% (9/60) positivos a leptospira en perros vagabundos en la ciudad de Arequipa Metropolitana (Salamanca-Pinto, 1997) y 16.6% (2/12) de ratas serorreactoras y 1 perro positivo (1/3) en la localidad de Salitral-Piura

(Sacsquispe et al, 2003). En el año 1998, el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos recibió un número inusual de muestras que resultaron positivas a leptospira (250/269, en comparación a 5/8 en 1997 y 70/150 para 1999) (Rivera, H. comunicación personal).

En el 2004 se reportó que en la Estación Experimental del Trópico del Centro de Investigaciones IVITA, en Pucallpa, Perú, el 52.2% de los animales tuvieron anticuerpos contra *Leptospira*. La *L. hardjo* tuvo mayor prevalencia (35%) seguido por la *L. canicola* y *L. icterohaemorrhagiae* (14.9%). No se detectaron seroreactores contra la *L. pomona*. Los títulos de anticuerpos leptospirales estuvieron en el rango de 100 a 400 (Rivera, 2004).

Abortos causados por *Brucella sp.* y *Leptospira sp.* se reportan, además, en el ganado lechero de Lima, Arequipa y otras áreas del país, aunque en forma esporádica (Cárdenas y Rivera, 2001). Los anticuerpos tuvieron un título entre 100 a 400 sugiriendo infecciones no agudas, ya que durante una infección aguda se producen títulos superiores a 10,000.

En los últimos años se han reportado casos de leptospirosis en perros en el área sur este de los Estados Unidos, causados por serovares distintos a *icterohaemorrhagiae* y *canicola* (Greene, 1999). En 1999 la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Cornell reportó el surgimiento de la *Leptospira grippotyphosa* como una causa de muerte alarmante en la población canina del estado (McDonough, 1999).

Las tasas de seroprevalencia en perros, en Buenos Aires, pueden llegar a 60%, por lo que se consideran a roedores y perros como las especies más importantes en el mantenimiento de esta zoonosis en la región. Las fuentes de infección más importantes para el área son las actividades recreativas (31.4%), actividades laborales poco calificadas (26.1%) y las inundaciones (16.1%) (Seijo et al., 2002).

Históricamente, los serovares asociados con la enfermedad clínica en el perro incluían a *L. canicola* y *L. icterohaemorrhagiae*. Sin embargo, la idea que se tenía de la enfermedad cambió cuando cientos de casos de leptospirosis fueron reportados en Long Island, Nueva York (USA) en 1996. Desde entonces, ambos *L. grippotyphosa* y *L. pomona* se han convertido en más prevalentes en esa región (McDonough, 2001). En el congreso de la asociación mundial de animales menores del 2004 se expuso que la tendencia de cambio en la epidemiología de la enfermedad está relacionada a dos factores importantes: 1) la vacunación preventiva no ha podido erradicar la enfermedad clínica y 2) se ha producido un aumento en la migración de vida salvaje, donde los serovares *grippotyphosa* y *pomona* son los más prevalentes (Nilüfer, 2004).

La *L. bratislava* emergió en el 2000 como un problema adicional. La prevalencia/incidencia reportada de leptospirosis en perros podría estar subestimada, porque aparentemente la enfermedad canina es subdiagnosticada, ya que muchas infecciones son asintomáticas. Además, muchos veterinarios no

han incluido leptospirosis en el diagnóstico diferencial de enfermedad renal aguda, o los dueños no han buscado ayuda veterinaria. Debería reconocerse que la seroconversión no siempre se correlaciona con la enfermedad clínica declarada en el perro (Nilüfer, 2004).

## 6. PATOGENIA

La leptospira es resistente a la actividad bactericida del suero normal, y en ausencia de anticuerpos específicos no es fagocitada ni destruida por los polimorfonucleares o macrófagos. Después de penetrar la piel o las mucosas, la leptospira hace una bacteriemia que inicialmente alcanza todas las partes del cuerpo, incluyendo el líquido cefalorraquídeo (LCR) y los ojos, y genera la producción de anticuerpos aglutinantes y el fenómeno de opsonización entre los días 5 y 7. Si esta respuesta no es suficiente para detener su progreso, la leptospira avanza en los tejidos. Allí se multiplica en forma acelerada, deja de ser encontrada en la sangre y se elimina por la orina durante semanas o meses (fase inmune o de leptospiuria) (Acosta et al., 1994).

Los mecanismos por los que produce daño a los tejidos aún no están bien entendidos. La respuesta inmune está implicada en la patogénesis de la leptospirosis, con la formación de inmunocomplejos, liberación de citoquinas y vasculitis autoinmune (Noel, 2000).

Los hallazgos histopatológicos en los animales de laboratorio y en los seres humanos son lesiones muy similares a las del choque endotóxico. Sin embargo, en el hombre no se ha demostrado claramente la posible participación de endotoxinas en esta enfermedad (Acosta et al., 1994).

El lipopolisacárido de la leptospira estimula la adherencia de neutrofilos y la activación de las plaquetas, lo que puede ser responsable de las anomalías inflamatorias y de coagulación (Noel, 2000).

## 7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un período de incubación de 7-12 días, los síntomas aparecen bruscamente. Las manifestaciones van desde infección subclínica (común en veterinarios y cuidadores de animales), o un cuadro anictérico leve que ocurre en la mayoría (90 a 95%), hasta una forma ictérica severa llamada enfermedad de Weil, en 5 a 10% de los casos (Acosta et al., 1994; Lilenbaum et al., 2002; Songer y Thiermann, 1995).

### 7.1. Forma anictérica

Constituye de 90 a 95% de los casos y clínicamente, presenta 2 fases (Acosta et al., 1994; Lilenbaum et al., 2002; Songer y Thiermann, 1995).



- Fase 1 (infecciosa).- Dura de 4 a 9 días. Hay instalación abrupta de cefalea, fiebre alta, escalofríos y mialgias severas, sobre todo en los miembros inferiores, en ocasiones acompañadas de hiperestésias. La anorexia, las náuseas y el vómito ocurren en la mitad o más de los pacientes. Hay compromiso del sensorio (25%), inyección conjuntival, conjuntivitis y exantema que puede ser maculopapular, macular o urticarial. La hepatoesplenomegalia puede ocurrir, pero es más bien rara. Esta fase coincide con la presencia de la leptospira en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la sangre.
- Fase 2 (inmune). Aparece después de un período corto de 2 a 3 días de disminución importante de síntomas y fiebre (corresponde a la aparición de leptospira en la sangre y del LCR), y dura de 1 a 3 días. Las manifestaciones clínicas son más acentuadas que en la fase 1. Hay reaparición de fiebre, casi siempre más baja que la fase 1, o puede faltar, y se agrega delirio. Hay cefalea intensa persistente que no responde a analgésicos comunes. Se encuentran mialgias severas que comprometen en especial los gastronemios, la región paraespinal, el abdomen y el cuello. También hay adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia en 15-25% de los casos y erupción. A nivel ocular y en forma característica se presenta fotofobia, dolor, hemorragia conjuntival e iridociclitis.

## 7.2. Forma ictérica (Síndrome de Weil)

Representa de 5 a 10% de los casos (Acosta et al., 1994; Lilenbaum et al., 2002; Songer y Thiermann, 1995) y es una forma más severa de la enfermedad. Por lo general su curso clínico es continuo y no bifásico como la forma anictérica. Los síntomas iniciales son similares a los de ésta, pero en el día tercero o sexto aparece ictericia progresiva con niveles de bilirrubina no mayores de 20 mg/dl y fosfatasa alcalina moderadamente elevada. Hay dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia leve o moderada, y alza de aminotransferasas que raramente excede 5 veces los valores normales (Acosta et al., 1994).

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

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

El compromiso miocárdico es una complicación frecuente en la fase tardía del síndrome de Weil, pero con pocas repercusiones hemodinámicas. Watt *et al.* estudiaron 38 pacientes con síndrome de Weil, y encontraron 39% de

anormalidades electrocardiográficas, bloqueo atrio ventricular (AV) de primer grado y cambios sugestivos de pericarditis aguda como lo más frecuente. También se han informado alteraciones más raras, como fibrilación auricular con falla aguda del ventrículo izquierdo. El colapso cardiovascular por lo general es la causa de muerte en estos pacientes. En el desarrollo de esta complicación se han implicado factores tipo endotoxinas aún no estudiados (Acosta et al., 1994).

## 8. LESIONES

La lesión histopatológica básica en la leptospirosis es una vasculitis con compromiso multisistémico, donde el riñón y el hígado son los órganos que sufren con más frecuencia. En los casos severos (síndrome de Weil) se encuentra hemorragia generalizada que compromete principalmente músculos esqueléticos, riñón, glándulas suprarrenales, pulmones, piel, tubo digestivo y bazo. Entre los factores que explican la tendencia hemorrágica están la misma vasculitis, la trombocitopenia y la hipotrombinemia.

A continuación se describirán las principales lesiones de los órganos más afectados:

- Hígado.- Se debe sobre todo a una disfunción hepatocelular usualmente sin necrosis o con ataque estructural leve. Los cambios microscópicos no son diagnósticos y se correlacionan poco con el grado de compromiso funcional. Estos cambios incluyen: edema de hepatocitos, interrupción de cordones hepáticos, agrandamiento de las células de Kupffer y estasis biliar canalicular, lo que explica en buena parte la ictericia en algunos pacientes. Las espiroquetas se pueden encontrar en el hígado en 25% a 30% de los casos (Acosta et al., 1994).
- Riñón.- La falla renal es principalmente consecuencia de lesiones tubulares. Este daño parece ser originado en isquemia renal por hipovolemia e hipotensión por pérdida del volumen intravascular, debido al compromiso endotelial o por algún efecto tóxico directo de la leptospira. La leptospira se visualiza con frecuencia en el lumen de los túbulos. En los casos graves hay edema intersticial e infiltrado celular de linfocitos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas. Las lesiones glomerulares son raras o consisten en hiperplasia mesangial que se asocia con complejos inmunes circulantes y depósitos de componentes del complemento en el glomérulo (Acosta et al., 1994).
- Músculo.- Los músculos voluntarios, en especial los de los miembros inferiores, presentan lesiones características que consisten en necrosis de fibras, vacuolización, hialinización e infiltrado inflamatorio.
- Meninges.- La infección por leptospira se ha culpado en la etiología de la meningitis aséptica. También se han encontrado relación con casos de paraplejía, mielitis y parálisis facial (Bal, 2005). Durante los primeros días se puede encontrar la leptospira en el LCR, pero los signos meníngeos están ausentes, y se presentan en la segunda fase de la enfermedad cuando se han producido anticuerpos, lo que significa irritación meníngea inmunológica. El LCR muestra una pleocitosis moderada de 50-200 células/ml y con rareza cifras más altas. Al principio puede haber predominio de segmentados, pero

rápidamente pasa a células mononucleares. Las proteínas por lo general son menores de 120 mg/dl. La glucosa es normal pero puede estar disminuida (Acosta et al., 1994).

- Ojos.- Manifestaciones oculares pueden derivar a morbilidad significativa. Durante la fase aguda de la enfermedad, la congestión conjuntival es un hallazgo clínico común. Uveítis es una secuela poco probable, pero puede presentar una panuveítis con o sin hipopión (Bal, 2005).
- Sistema gastrointestinal.- Como hallazgos aislados se puede encontrar peritonitis y pancreatitis.
- Corazón.- 70% de los pacientes tiene anomalías electrocardiográficas, normalmente con fibrilación atrial. También se han encontrado bloqueos, miocarditis, arteritis coronaria, aortitis, pericarditis y un caso de endocarditis. Se cree que una fracción glicoprotéica de la célula leptospiral es la responsable de estos disturbios rítmicos, ya que podría inhibir la bomba sodio potasio ATPasa (Bal, 2005).

## 9. DIAGNÓSTICO

### 9.1. Diagnóstico diferencial

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

La presencia de mialgias en los gastronemios, la inyección conjuntival, el dolor ocular, la presencia de aumento en la creatininfosfoquinasa (CPK) y el valor de enzimas hepáticas elevadas, en promedio 5 veces de lo normal (aunque puede ser más), son signos a tener en cuenta, así como la historia epidemiológica, el tipo de ocupación, la evolución del cuadro, el gran compromiso general, una ictericia y la sospecha clínica, hacen pensar en el diagnóstico, lógicamente descartando las otras entidades antes mencionadas.

Los diagnósticos diferenciales de enfermedad peraguda o aguda en el perro incluyen enfermedad por parásitos cardiacos (dirofilariosis), anemia autoinmune hemolítica, bacteremia (debido a heridas por mordedura, prostatitis, enfermedad dental), hepatitis infecciosa viral canina, neoplasia hepática, trauma, lupus, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, ehrlichiosis, toxoplasmosis, neoplasia renal y cálculos renales. Los diagnósticos diferenciales de enfermedad crónica, por ejemplo, aborto, síndrome del cachorro débil, incluyen brucelosis canina, infección canina por herpesvirus y distemper (McDonough, 2001).

## 9.2. Pruebas diagnósticas

Se basa en el cultivo del organismo o en la demostración serológica. El cuadro clínico es similar al producido por otras entidades. Las herramientas diagnósticas más importantes son las siguientes (Acosta et al., 1994):

- Cultivo
- Pruebas serológicas
- Examen directo en campo oscuro
- Inoculación en animales

Como las dos últimas han entrado en desuso por diferentes razones, sólo se revisarán brevemente las primeras.

- Cultivo.- Las muestras para cultivo deben ser múltiples y tomadas según el estadio de la enfermedad; en la primera semana, de sangre y de LCR, y de la segunda semana en adelante, de orina. La leptospira puede permanecer en la orina hasta 11 meses después de iniciada la enfermedad. Las muestras se deben inocular en medios de cultivo semisólidos, como el medio de Fletcher enriquecido con suero de conejo (Acosta et al., 1994).

Existen otros medios recientemente desarrollados, útiles en el aislamiento de la leptospira: medio EMJH (Ellinghausen y McCullough, modificado por Johnson y Harries) y el medio Tween 80-albúmina, este último considerado el mejor (Acosta et al., 1994).

Como el cultivo tiene el inconveniente de ser muy largo (5-6 semanas de incubación), no se debe considerar para definir una conducta terapéutica inicial. Hace poco se describió un método radiométrico rápido que utiliza el sistema BATEC-460; con este sistema la leptospirosis se puede demostrar en sangre a partir de los 2 a 5 días de enfermedad (Acosta et al., 1994).

En el caso de los animales es similar. El cultivo antemortem de fluidos corporales (orina, sangre, humor acuoso) y el cultivo de tejidos posmortem (riñón, hígado, feto, placenta) no es práctico debido a lo engorroso de la enfermedad y la dificultad en encontrar el transporte correcto. Pero si se logra se puede asociar a la histopatología, que cuenta con tinciones especiales, por ejemplo, tinción de plata de Warthin-Starry o por inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos monoclonales. Los cortes deben ser realizados en secciones fijadas en formalina de tejido renal, hepático y feto/placentario (McDonough, 2001).

- Pruebas serológicas.- Las pruebas serológicas son aplicables en la segunda fase; los anticuerpos aparecen de los días 6 a 12 de la enfermedad y el título máximo se alcanza en la tercera o cuarta semana (Acosta et al., 1994). Se usan 2 sistemas tradicionales:
  - a. Aglutinación macroscópica.- Es un método fácil de realizar; utiliza una mezcla ("pool") de antígenos de serotipos diferentes. Los títulos van hasta 1:160. Como tiene poca sensibilidad y especificidad, se emplea usualmente como prueba filtro.

- b. Aglutinación microscópica.- Es la técnica de más uso y en general se acepta como método de referencia para demostrar anticuerpos contra leptospiras. Es el estándar de oro para la serología en el diagnóstico de la enfermedad de la leptospirosis. Al aplicar esta técnica, diluciones seriadas de los sueros MAT (prueba de microaglutinación de grupos) se ponen en contacto con iguales volúmenes de un buen crecimiento de antígenos de leptospiras vivas de diferentes serovariedades.

Los resultados se obtienen al colocar pequeñas gotas de la mezcla en un portaobjetos y se lee la aglutinación en un microscopio de campo oscuro, para lograr el título de anticuerpos como la dilución más alta donde se observe el 50% de las leptospiras aglutinadas. La técnica detecta las serovariedades usadas como antígenos en el panel de trabajo (INCIENSA, 2006). Tiene excelente sensibilidad y especificidad. Los títulos pueden ser tan altos como 1:2600. Debido a que los anticuerpos pueden persistir por meses y aun por años, su presencia en una muestra única no necesariamente refleja una enfermedad aguda. En general se acepta que títulos de 1:1600 o más son una prueba demostrativa de infección reciente (Acosta et al., 1994). Un alza de 4 veces o más el valor inicial tiene carácter confirmatorio para enfermedad aguda. Un título mayor de 1:100 es muestra positiva para casos donde se quiera demostrar la exposición. Si el título es de 1:50 se considera positivo cuando en la segunda muestra corrida conjuntamente con la primera hay un incremento de 4 veces o más (Laguna, 2000).

Los avances en las técnicas de laboratorio y en el campo de la inmunología han permitido desarrollar nuevos métodos de diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad como ELISA y DOT-ELISA, técnicas para demostrar anticuerpos IgM específicos contra leptospira. El DOT-ELISA es barato y simple de aplicar en la práctica clínica (Acosta et al., 1994).

En perros se utiliza también la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), donde la detección rápida de género y serovar específico de leptospiras a partir de especímenes clínicos debería ser posible. Este método está siendo cada vez más utilizado en laboratorios de diagnóstico y permite una identificación precisa y rápida (McDonough, 2001).

Hay otros métodos aún no usados en forma amplia como análisis de ADN, clonados de serotipos específicos y anticuerpos monoclonados específicos (Acosta et al., 1994).

## 10. TRATAMIENTO

Se ha observado que la enfermedad, con tratamiento oportuno, remite rápidamente; sin embargo, cuando la consulta es tardía, con tratamientos demorados y sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas, como diabetes mellitus y SIDA, pueden evolucionar a la muerte (Alcides et al., 2002).

Los elementos más importantes en el manejo son: antibióticos, soporte respiratorio y cardiovascular, diálisis (peritoneal o hemodiálisis) y transfusiones sanguíneas en los casos severos de la enfermedad.

Existe un grupo de antibióticos con grado variable de efectividad contra la leptospira. Los más importantes son: penicilina, doxiciclina, tetraciclinas, eritromicina, ampicilina, amoxicilina y estreptomina (Acosta et al., 1994; Rodríguez et al., 2001). De estos, la penicilina y la doxiciclina son los más aceptados en la práctica clínica.

- Penicilina.- Se considera la droga de elección porque la leptospira es exquisitamente sensible. Se ha demostrado que la penicilina acorta el período sintomático, disminuye el grado de compromiso renal y la leptospiruria, aun si se inicia en las fases tardías de la enfermedad (Acosta et al., 1994).
- Doxiciclina.- Se recomienda únicamente para casos leves o moderados y dentro de los primeros 5 días del comienzo de la enfermedad, ya que no se ha demostrado beneficio si se inicia después de este período. Se usa además como profilaxis en personas con alto riesgo ocupacional a dosis de 100 mg 2 veces por semana (Acosta et al., 1994).

El tratamiento que a continuación se señala es el nombrado por el Programa Nacional de Control de la Leptospirosis Humana de Cuba (Rodríguez et al., 2001). Siempre se indicará de inmediato y en correspondencia al estado que presente el caso en el momento de su ingreso.

Esquema de tratamiento de casos graves:

- En adultos: Administrar en las primeras 72 horas, 10 millones de unidades internacionales (UI) de penicilina cristalina por vía endovenosa (EV) en dosis fraccionadas cada 4 ó 6 horas. Continuar posteriormente con penicilina rapilenta 1 millón de UI por vía intramuscular (IM) cada 6 horas durante 7 días.
- En niños: Se seguirá igual esquema que en adultos, pero utilizando solamente 50 000 a 10 000 UI de penicilina cristalina.

Esquema de tratamiento para casos benignos:

- En adultos: Administrar 1 millón de UI de penicilina cristalina cada 6 horas durante las primeras 72 horas y continuar posteriormente con 1 millón de UI de penicilina rapilenta cada 12 horas durante 7 días.
- En niños: Se aplicará el mismo esquema y las mismas dosis establecidas para casos graves.

Esquema para casos de alergia a la penicilina:

- En adultos se administran 500 g. de tetraciclina por vía oral cada 6 horas durante 7 días y en niños mayores de 7 años se indicará de igual forma que en adultos, pero a razón de 25 a 40 mg/kg de peso.
- También se puede utilizar otros tratamientos como la Doxiciclina 100 mg por vía oral 2 veces al día durante 7 días y Cefalosporina 1 g por vía EV cada 4 horas durante las primeras 72 horas, y continuar posteriormente con 1 g diario por vía IM durante 7 días.

## 11. PREVENCIÓN Y CONTROL

Desde el punto de vista epidemiológico, la leptospirosis es una enfermedad difícil de controlar porque el microorganismo se puede albergar y expulsar en la orina de muchos animales, perpetuándose entre ellos el estado de portador. Sin embargo, se deben realizar esfuerzos para conocer la prevalencia de serotipos específicos en una determinada población y descubrir los focos de contagio a fin de evitar aparición de nuevos casos.

Para la prevención, se debe tomar en cuenta aspectos importantes relacionados con el reservorio y las medidas de protección. Entre las medidas de prevención de la leptospirosis se consideran las siguientes:

- Campañas de desratización en los lugares con mayor número de casos de Leptospirosis. Esta eliminación permitirá disminuir la densidad de ratas dentro de las viviendas y a la vez interrumpir el ciclo de reproducción.
- Campañas de higiene y limpieza en las áreas urbanas y rurales en todos los Municipios.
- Prohibir el uso de aguas que se sospechen que estén contaminadas con Leptospirosis.
- Recomendar a la población no bañarse en aguas estancadas.
- Utilizar calzado /botas de hule en trabajadores del campo (MINSA Nicaragua, 2004).

En los centros de atención de salud animal es prioritaria la elaboración de manuales de procedimientos, de normas de prevención y control de las principales zoonosis en animales y en los trabajadores con riesgo de adquirirlas (Cediel y Villamil, 2004).

Se evidencia la necesidad de crear planes de educación y capacitación continuos. En el contexto de la universidad, se debe señalar el papel de la academia sobre el adecuado desarrollo de destrezas en los estudiantes en materia de salud ocupacional. Asimismo, el personal docente debe ofrecer un continuo ejemplo en la aplicación de las normas de seguridad durante las prácticas académicas (Cediel y Villamil, 2004).

Se deben tener en cuenta ciertas precauciones para Médicos Veterinarios y trabajadores en general. La utilización de guantes, mascarilla, batas y protectores oculares (en casos específicos) debe ser obligatoria para reducir el riesgo de exposición a agentes patológicos. Se debe practicar el lavado de manos continuamente con un jabón antiséptico que reduce la flora residente y remueve la flora transitoria. También debe llevarse un manejo apropiado de elementos punzo-cortantes para prevenir accidentes y un adecuado manejo de residuos patógenos, para reducir el riesgo de exposición. La limpieza, desinfección y esterilización de instrumental, instalaciones y ropa intenta remover la suciedad visible, disminuir y destruir todas las formas de vida microbiana (Cediel y Villamil, 2004).

La orina es la fuente más importante para contaminarse con leptospira después de la infección aguda. Los médicos veterinarios y su equipo deben utilizar guantes cuando manejen animales que sean posibles portadores de

leptospirosis, así como también sangre y fluidos del animal. Cualquier orina derramada debería ser limpiada usando guantes con un desinfectante a base de yodo (Nilüfer, 2004). En el caso de mujeres embarazadas, la clave se encuentra en mantener el ambiente de trabajo seguro, tener siempre presente los riesgos y adoptar las medidas necesarias para minimizar la exposición (AVMA, 2004; Nilüfer, 2004).

Internacionalmente están especificadas las regulaciones y recomendaciones para el envío internacional de semen canino enfriado y congelado: Un permiso de importación, un certificado médico y un análisis de sangre para *Leptospira sp.* y *Brucella canis* son necesarios en Noruega, Austria, Nueva Zelanda y Suecia (Concannon, 2002).

### 11.1. Vacunación en humanos

La vacunación no se justifica en forma masiva, sino sólo en personas expuestas, como veterinarios y cuidadores de animales. Sin embargo, en algunos países, como Japón, las vacunas de células muertas contra leptospira sí se pueden encontrar. Se usan dos inyecciones subcutáneas de 1ml a intervalos de 7 días y luego de 5 años una segunda inyección. Esta vacuna es específica a un serovar (Koizumi y Watanabe, 2005). La vacunación en animales tiene el inconveniente de prevenir la enfermedad, pero no el estado de portador en la orina.

### 11.2. Vacunación en perros

Históricamente, los serovares de *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *canicola* han sido responsables de la mayoría de los casos de leptospirosis en perros, pero la información publicada recientemente indica que dos serovares adicionales, *grippotyphosa* y *pomona*, han surgido como causas significativas de este problema en perros y se han asociado con fiebre, enfermedad hepática y falla renal aguda en esta especie animal (Birnbau, 1998).

La inmunidad humoral siempre estuvo asociada con una mayor protección, pero ahora se está explorando el rol de la inmunidad celular (Koizumi y Watanabe, 2005). Recientemente se han desarrollado algunas vacunas nuevas, como las de subunidades, y se está evaluando la posibilidad de desarrollar otras en base a los lipopolisacáridos de la leptospira y de algunos antígenos proteicos, como se detalla a continuación.

- Subunidades.- Las vacunas de subunidades tienen menos efectos secundarios que las de células muertas. Por ejemplo, Fort Dodge Animal Health utiliza un novedoso proceso de fabricación que separa los inmunógenos de superficie de los detritos celulares (Birnbau, 1998; Koizumi y Watanabe, 2005).
- Lipopolisacáridos (LPS).- Las variaciones en la composición de carbohidratos de los LPS reflejan una diversidad antigénica en leptospirosis patogénicas. La inmunidad proporcionada por los LPS como inmunógenos es generalmente



específica al serovar y se podrían desarrollar vacunas a partir de estas (Koizumi y Watanabe, 2005).

- Antígenos protéicos.- Las proteínas inmunogénicas, especialmente las de la membrana de la superficie externa de las proteínas de la leptospira, pueden ser vacunógenos efectivos. La identificación de las proteínas, que podrían generar una protección cruzada, se ha convertido en el mayor foco de investigación de la leptospirosis, comenzando con el estudio del genoma leptospiral (Koizumi y Watanabe, 2005).

### III. BIBLIOGRAFÍA

1. ABUAUAD, M; G. OSORIO; J. ROJAS; *et al.* 2005. Leptospiriosis: Presentación de una infección fulminante y revisión de la literatura. Revista chilena de infectología. Vol. 22, No.1, p. 93-97. Web: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182005000100012&Ing=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182005000100012&Ing=es&nrm=iso). ISSN 0716-1018. [20/04/2006]
2. ACHA, P. y B. SZYFRES. 1992. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2da. edición. Publicación Científica N° 503. OPS.
3. ACOSTA, H.; C. MORENO y D. VIÁFARA. 1994. Leptospiriosis: Revisión del tema. Colombia Médica. Vol. 25: 36-42. Web: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol25No1/leptospiriosis.html> [08/10/2004]
4. AHLBOM, A. y S. NORELL. 1990. Introduction to modern epidemiology. 2nd ed. USA: Resources Inc. p. 5, 25-27.
5. AIDOREVICH, L. 2003. Conozca la leptospirosis: una zoonosis reemergente. Revista Digital del Centro Nacional de Investigaciones Agropecuarias de Venezuela, No. 3. Web: <http://www.ceniap.gov.ve/ceniaphoy/articulos/n3/texto/laidorevich2.htm> [05/11/2005]
6. AIDOREVICH, L.; Y. PINEDA y C. TOVAR. 2004. Diagnóstico de un caso de leptospirosis humana (síndrome de Weill's). Revista Digital CENIAP HOY. Número Especial 2004. Maracay, Aragua, Venezuela. Web: [www.ceniap.gov.ve/ceniaphoy/articulos/ne/arti/aidorevich\\_l/arti/aidorevich\\_l.htm](http://www.ceniap.gov.ve/ceniaphoy/articulos/ne/arti/aidorevich_l/arti/aidorevich_l.htm) [05/11/2005]
7. ALCIDES, U.; J. COLOMBO y V. TRAMONTIN. 2002. Leptospiriosis en la provincia de Santa Fe: Descripción epidemiológica, clínica y socioeconómica. Medicina (Buenos Aires); 62: 136-140. Web: <http://www.medicinabuenosaires.com/vol62-02/2/leptospirosisstafe.htm> [09/09/2005]
8. ALFARO, C.; Y. ARANGUREN y A. CLAVIJO. Epidemiología y diagnóstico de la leptospirosis como fundamento para el diseño de estrategias de control. Revista Digital del Centro Nacional de Investigaciones Agropecuarias de Venezuela. Número 6. Web: [http://www.ceniap.gov.ve/ceniaphoy/articulos/n6/arti/alfaro\\_c/arti/alfaro\\_c.htm](http://www.ceniap.gov.ve/ceniaphoy/articulos/n6/arti/alfaro_c/arti/alfaro_c.htm) [02/10/2005]

9. AVMA Position on Veterinary Facility Occupational Risks for Pregnant Workers Approved by AVMA Executive Board November 2004. Web: [http://www.avma.org/issues/policy/pregnant\\_workers.asp](http://www.avma.org/issues/policy/pregnant_workers.asp) [21/11/2004]
10. AYALA, I. y M. FORS. 1998. Nuevo medio de cultivo para el aislamiento de *Leptospira sp.* Revista Cubana de Medicina Militar. Vol 27(1), p. 44-48. Web: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol27\\_1\\_98/mil08198.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mil/vol27_1_98/mil08198.htm) [20/10/2005]
11. AYULO, V. y O. DAMMERT. 1947 Incidencia de la infestación con *Leptospira icterohaemorrhagiae* en las ratas grises (*Mus norvegicus*) de la ciudad de Lima. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. Vol. 6, No.1-4, p. 94-107. Web: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46341947000100003&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46341947000100003&lng=es&nrm=iso). ISSN 1726-4634 [20/03/2006]
12. BAL, A. 2005. Unusual clinical manifestations of leptospirosis. Department of Medical Microbiology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, Scotland, United Kingdom. Symposium. Vol. 51-3, p. 179-183. Web: <http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2005;volume=51;issue=3;spage=179;epage=183;aualast=Bal> [20/03/2006]
13. BEMBIBRE, R.; D. JIMÉNEZ y T. LÓPEZ. 2000. Leptospirosis en la provincia de Cienfuegos. Rev. Cubana Med. Gen. Integr. Vol. 16 (4): 335-9. Web: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol16\\_4\\_00/mgi04400.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol16_4_00/mgi04400.htm) [01/11/2005]
14. BENENSON, A. 1997. Manual para el control de las Enfermedades Transmisibles. Décimosexta Edición. Publ. Científica N° 564. OPS.
15. BIRNBAUN, N. 1998. Leptospirosis: Características Serológicas y Clinicopatológicas (Fort Doge). Journal of small Animal Practice 39, p. 231-236. Web: <http://www.fortdodge.com.mx/pequenas/articulos/leptospirosis.htm> [02/10/2005]
16. BOYLE, D.; B. BEAVER y D. DIXON. 2006. Veterinary research needs study begins. American Veterinary Medical Association. Web: <http://www.avma.org/onlnews/javma/jul04/040701e.asp> [19/03/2006]
17. CACHAY, E. y J. VINETZ. 2005. A global research agenda for leptospirosis. Department of Medicine, School of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA. Symposium. Vol. 51-3, p. 174-174. Web: <http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2005;volume=51;issue=3;spage=174;epage=178;aualast=Cachay> [20/03/2006]
18. CARNEIRO, M.; L. GIACOMINI y M. COSTA. 2004. Leptospirosis asociada a la exposición ocupacional: Estudio clínico y epidemiológico. Revista chilena de infectología. [online] Vol. 21, No. 4, p. 339-344. Web: [http://scielo-test.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182004000400008&lng=pt&nrm=iso](http://scielo-test.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182004000400008&lng=pt&nrm=iso). ISSN 0716-1018 [20/04/2006]
19. CARTER, G. y P. PAYNE. 2005. Major Infectious Diseases of Dogs and Cats (Listed Alphabetically) - Part 1 (A through D) International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Last updated: 23-Sep-2005; B0405.0905. Web: [http://www.ivis.org/special\\_books/carter/carter5a/chapter.asp#canine.leptospirosis](http://www.ivis.org/special_books/carter/carter5a/chapter.asp#canine.leptospirosis) [10/10/2005]
20. CEDIEL, N. y L. VILLAMIL. 2004. Riesgo biológico ocupacional en la medicina veterinaria, área de intervención prioritaria. Rev. Salud Pública. [online], Vol. 6,

- No.1, p. 28-43. Web:  
[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642004000100002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642004000100002&lng=en&nrm=iso). ISSN 0124-0064 [20/04/2006]
21. CÉSPEDES, M. y M. GLENNY. 2002. Manual de procedimientos bacteriológico y serológico para el diagnóstico de la leptospirosis. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud.
  22. CÉSPEDES, M.; M. ORMAECHE; P. CONDORI, et al. 2003. Prevalencia de Leptospirosis y factores de riesgo en personas con antecedentes de fiebre en la Provincia de Manu, Madre de Dios, Perú. Rev. Perú. med. exp. salud pública. Vol. 20, No. 4, p. 80-185. Web:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342003000400002&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342003000400002&lng=es&nrm=iso). ISSN 1726-4634 [12/09/2006]
  23. CLERC, K.; L. AIDOREVICH; S. TKACHUK Y N. MARUQUES 2002. Aislamiento de *Leptospira interrogans* en vacas mestizas Holstein en el Municipio Girardot del estado Aragua. Rev. Fac. Cs. Vets UCV 43 (2): 95-105. Web: <http://bibliofcv.veter.ucv.ve/revistafcv/pdf/clercweb.pdf>. [21/04/2006]
  24. CONCANNON, P.; G. ENGLAND; J. VERSTEGEN y C. LINDE-FORSBERG 2002. Regulaciones y recomendaciones para el envío internacional de semen canino enfriado y congelado. International Veterinary Information Service ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Ithaca, New York, USA. Web:  
[http://search.ivis.org/search?q=cache:BRYWb3VWnw8:http://www.ivis.org/advances/Concannon/linde3\\_es/appendix1.pdf+Leptospirosis&ie=&site=ivis&output=xml\\_no\\_dtd&client=ivis&access=p&lr=&proxystylesheet=ivis&oe=](http://search.ivis.org/search?q=cache:BRYWb3VWnw8:http://www.ivis.org/advances/Concannon/linde3_es/appendix1.pdf+Leptospirosis&ie=&site=ivis&output=xml_no_dtd&client=ivis&access=p&lr=&proxystylesheet=ivis&oe=)  
[20/04/2006]
  25. CRUZ, R.; F. FERNANDEZ y H. AREVALO. 2002. Hiperendemicidad de leptospirosis y factores de riesgo asociados en localidades arroceras del departamento de San Martín - Perú. Rev. Perú. med. exp. salud pública. [online]. Vol. 19, No.1, p. 10-16. Web:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342002000100003&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342002000100003&lng=es&nrm=iso). ISSN 1726-4634. [10/10/2005]
  26. DE AGUIRRE, L. 1999. Leptospirosis ocupacional en humanos. Centro Nacional de Investigaciones Agropecuarias. Instituto de Investigaciones Veterinarias. Maracay. Web:  
<http://www.ceniap.gov.ve/publica/divulga/fd60/leptos.html> [21/11/2004]
  27. Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA) del Ministerio de Salud. Informes varios (recopilación).
  28. GREENE, C.; W. ROBERTS; C. BROWN, y C. BALDWIN. 1999. Leptospirosis in Southeastern USA: Emergence or recognition? Veterinary Diagnostic Laboratory, College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens, Georgia, USA; P0113.0899. Web:  
[http://www.ivis.org/proceedings/Baker\\_Can\\_Inf\\_Dis/bpd17/d17\\_frm.asp](http://www.ivis.org/proceedings/Baker_Can_Inf_Dis/bpd17/d17_frm.asp)  
[21/04/2006]
  29. HILL, D.; R. LANGLE y M. MORROW. Occupational Injuries and illnesses reported by zoo veterinarians in the United States. Journal of zoo and wildlife medicine. 1998; 29 (4): 371-385.  
<http://www.ins.gob.pe/downloads/publicaciones/MANUAL%20LEPSTOSPIRA.pdf> [29/03/2006]
  30. Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA). Centro Nacional de Referencia de Leptospirosis: Análisis de

- laboratorio. 2006. Costa Rica Web:  
[http://www.inciensa.sa.cr/contenido/como\\_lo\\_hacemos/CNR/CNRLeptospirosis/AnalisisCNRLeptospirosis.htm](http://www.inciensa.sa.cr/contenido/como_lo_hacemos/CNR/CNRLeptospirosis/AnalisisCNRLeptospirosis.htm) [17/04/2006]
31. JOHNSON, M. et al. "Environmental Exposure and Leptospirosis, Peru". *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 10, No. 6. June 2004. Web:  
<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no6/03-0660.htm> [29/03/2006]
  32. KOBAYASHI, Y. 2001. Clinical observation and treatment of Leptospirosis. *Journal Infect Chemother*. Jun; 7 (2): 59-68. Web:  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11455495&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11455495&dopt=Abstract) [21/04/2006]
  33. KOIZUMI, N y H. WATANABE. 2005. Leptospirosis vaccines: Past, present, and future. Symposium. Vol. 51-3, p. 210-214. Web:  
<http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2005;volume=51;issue=3;spage=210;epage=214;aulast=Koizumi> [28/03/2006]
  34. LAGUNA, V. 2000. Leptospirosis. Módulos Técnicos. (Oficina General de Epidemiología / Instituto Nacional de Salud). Serie Documentos Monográficos. No. 2, Lima. Web:  
<http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/M%C3%B3dulo%20T%C3%A9cnico%20%20leptospirosis.PDF>. [20/11/2004]
  35. Leptospirosis: Una Enfermedad Emergente. 2005. Web:  
[http://www.intermedicina.com/Avances/Interes\\_General/AIG17.htm](http://www.intermedicina.com/Avances/Interes_General/AIG17.htm) [20/04/2006]
  36. LILENBAUM, W.; P. RISTOW y F. ALMEIDA. 2002. Evaluation of a rapid slide agglutination test for the diagnosis of acute canine leptospirosis. *Revista Latinoamericana de Microbiología*. Vol. 44, No. 3-4, p. 124 – 128. Web:  
[http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-lamicro/e-mi2002/e-mi02-3\\_4/em-mi02-3\\_4d.htm](http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-lamicro/e-mi2002/e-mi02-3_4/em-mi02-3_4d.htm) [03/05/2006]
  37. MARCANO, R. 2004. ¡Cuidado con la Leptospirosis! Caracas, Venezuela. Web:  
<http://www.medicinapreventiva.com.ve/articulos/leptospirosis.htm> [17/04/2006]
  38. McDONOUGH, L. 1999. The emergence of leptospirosis as a serious canine infectious disease in the Northeastern, USA Department of Population Medicine and Diagnostic Science, Diagnostic Laboratory, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York, USA.; P0114.0899. Web:  
[http://www.ivis.org/proceedings/Baker\\_Can\\_Inf\\_Dis/bpd18/d18\\_frm.asp](http://www.ivis.org/proceedings/Baker_Can_Inf_Dis/bpd18/d18_frm.asp) [03/05/2006]
  39. MCDONOUGH, L. 2001. Leptospirosis en caninos - estado actual. Department of Population Medicine and Diagnostic Science, Diagnostic Laboratory, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York, USA. A0112.0701.ES. Web:  
[http://www.ivis.org/advances/Infect\\_Dis\\_Carmichael/mcdonough\\_es/chapter\\_frm.asp?LA=2](http://www.ivis.org/advances/Infect_Dis_Carmichael/mcdonough_es/chapter_frm.asp?LA=2) [03/05/2006]
  40. MERCHANT y PARKER (1980). *Bacteriología y Virología veterinarias*. 7ª Edición. Zaragoza, España: Ed. Acribia. 503-512.
  41. Ministerio de Salud, Republica de Nicaragua. 2004 Boletín epidemiológico: Situación epidemiológica de la Leptospirosis en Nicaragua. Del 9 al 15 de mayo del 2004, Semana 19. Web:  
<http://www.minsa.gob.ni/vigepi/html/boletin/2004/editorial19.htm> [17/04/2006]

42. MONTOYA, A.; X. PALACIOS y R. VALLECILLO 2004. Estandarización de un kit para el diagnóstico serológico de la Leptospirosis humana o Mal de Achuapa. Boletín Epidemiológico – Ministerio de Salud de Nicaragua. Semana 42, Año 2004. Web:  
<http://www.minsa.gob.ni/vigepi/html/boletin/2004/editorial42.htm> [19/03/2006]
43. NAJERA, S.; N. ALVIS; D. BABILONIA; et al. 2005. Occupational leptospirosis in a Colombian Caribbean area. Salud pública Méx. [online]. Vol. 47, No.3, p. 240-244. Web:  
[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342005000300008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342005000300008&lng=en&nrm=iso) ISSN 0036-3634. [28/04/2006]
44. NILÜFER, A. 2004. Leptospirosis an Alarming Disease. Uludag University, Veterinary Faculty, Dept. of Internal Medicine, Bursa, Turkey. 29<sup>th</sup> World Congress of the World Animal Veterinary Association. October 6-9, 2004. Rhodes, Greece. Web:  
<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&PID=8681&O=Generic> [12/03/2006]
45. NOEL, R. y K. LATIMER. 2000. An Overview of Canine Leptospirosis. College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens. Web:  
<http://www.vet.uga.edu/vpp/CLERK/noel/> [14/03/2006]
46. RODRÍGUEZ, B.; H. GÓMEZ; H. PÉREZ y R. CRUZ. 2001. Trabajos de revisión: Diagnóstico y Tratamiento de la Leptospirosis Humana. Rev. Cubana Med. Gen. Integr. Vol. 17 (1): 68-73. Web:  
[http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol17\\_1\\_01/mgi10101.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol17_1_01/mgi10101.htm) [09/04/2006]
47. SACSQUISPE, R.; M. GLENNY y M. CÉSPEDES 2003. “Estudio preliminar de leptospirosis en roedores y canes en Salitral, Piura – 1999”. Revista Peruana de Medicina de Experimental y Salud Pública. 20 (1).
48. SEIJO, A; H. COTO y J. SAN JUAN. 2002. Distres respiratorio debido a hemorragia pulmonar por Leptospirosis. Medicina (Buenos Aires). Vol. 62, p.136-140. Web: <http://www.medicinabuenosaires.com/vol62-02/2/leptospirosis.htm> [17/03/2006]
49. SONGER, G. y A. THIERMANN. 1995. Zoonosis Update: Leptospirosis. Department of Veterinary Science, College of Agriculture, University of Arizona, Tucson, US Department of Agriculture, Agriculture Research Service, National Program Staff, Beltsville. Arizona technical paper No. 5022. Web:  
<http://www.avma.org/noah/resources/zoonosis/znleptos.asp> [24/04/2006]
50. TRONEL, J.; R. BEY; J. THEVENON; F. MILWARD y J. MINKE. 1999. Early protection and duration of immunity provided by LEPTODOG, a killed bivalent vaccine containing *L. interrogans serovars icterohaemorrhagiae* and *canicola* (leptospirosis prevention). International Veterinary Information Service, Ithaca NY ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), P0115.0899. Web:  
[http://www.ivis.org/proceedings/Baker\\_Can\\_Inf\\_Dis/bpd19/d19\\_frm.asp](http://www.ivis.org/proceedings/Baker_Can_Inf_Dis/bpd19/d19_frm.asp) [04/05/2006]
51. WHO. (1962). Guidelines for the control of leptospirosis. Génova: 67.
52. ZAMORA, J. y S. RIEDMANN. 1990. Encuesta Serológica de Leptospirosis Humana en Ocupaciones de alto riesgo en Chile”. Rev. Med. Chile; 118: 247-252. [12/04/2006]