

Leptospirosis: Diagnóstico serológico

PIEDAD AGUDELO-FLÓREZ¹

Forma de citar: Agudelo P. Leptospirosis: Diagnóstico serológico. Rev CES Med 2005; 19(1): 37-41

RESUMEN

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica ampliamente distribuida, que afecta a la población humana en todos los continentes, en ambientes tanto urbanos como rurales y en climas templados y tropicales. La leptospirosis es una enfermedad que procede del ambiente y la transmisión depende de la interacción entre humanos y animales reservorios. Una variedad de enfermedades infecciosas que se presentan como síndromes febriles indiferenciados, tales como malaria, influenza y dengue pueden simular leptospirosis, por lo que un diagnóstico diferencial entre estas etiologías se debe considerar. Es necesario determinar también, posibles factores de riesgo de esta enfermedad y reforzar la vigilancia centinela de síndromes febriles desarrollando la capacidad diagnóstica en los laboratorios de Salud Pública, incluyendo las pruebas serológicas para *Leptospira* como parte de los estudios rutinarios en pacientes febriles.

PALABRAS CLAVE

Leptospirosis

Diagnóstico

MAT

IFI

SUMMARY

Leptospirosis is a globally important zoonotic disease that affects humans on all continents, in both urban and rural contexts, and in temperate and tropical climates. Leptospirosis is a disease of the

¹ PhD Ciencias Básicas Biomédicas. Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Grupo Medicina Tropical. E-mail: pagudelo@ces.edu.co
Recibido: 15 marzo/ 2005, Revisado: 8 junio/ 2005, Aceptado: 6 julio/ 2005

environment; transmission depends on interactions between humans and mammalian reservoir hosts. A variety of infectious diseases that present as undifferentiated febrile syndromes, such as malaria, dengue and influenza can mimic Leptospirosis. Differential diagnosis and clinical suspicion of the similar presentations of these diseases are necessary as well as identify predominant risk factors and to improve the leptospirosis laboratory-based surveillance system for the early detection of patients with febrile syndromes.

KEYS WORDS

Leptospirosis

Diagnosis

MAT

IFI

INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es una zoonosis re-emergente de gran incidencia en regiones tropicales debido a factores ambientales, climáticos y sociales que favorecen la transmisión. La leptospirosis es probablemente la zoonosis más extendida en el mundo. Es una infección producida por la especie de espiroqueta llamada *Leptospira interrogans*, que comprende aproximadamente 230 serovariedades y 23 serogrupos. El serovar es la base taxonómica del género *Leptospira*.⁽¹⁻³⁾

El hombre adquiere la leptospirosis a través del contacto directo o indirecto de la piel o mucosas con la orina de animales salvajes o domésticos infectados. La enfermedad puede ser asintomática o presentarse en sus inicios como una enfermedad parecida a la influenza, a veces asociada a compromiso meníngeo, o asemejarse a un síndrome febril tipo dengue o malaria. El diagnóstico diferencial de estas enfermedades, con sintomatología inicial semejante, es muy importante, ya que el tratamiento y manejo de las etiologías son diferentes.

En su forma más común la leptospirosis adopta el aspecto clínico de un síndrome febril anictérico. En una minoría de los casos se agregan ictericia, manifestaciones hemorrágicas e insuficiencia renal, constituyendo la enfermedad de Weil, que es la forma más grave y potencialmente fatal de la enfermedad. El tratamiento antibiótico precoz con penicilina, amoxicilina, ampicilina, tetraciclina o doxiciclina ha demostrado ser efectivo. Dado que el germen tiene una amplia sensibilidad, es posible que otros antimicrobianos también sean eficaces.^(1,4,5)

Debido a que la leptospirosis se presenta con múltiples síntomas inespecíficos (5) el diagnóstico se hace difícil y muchas veces la enfermedad es ignorada o mal diagnosticada. Sólo se piensa en ella cuando aparecen las manifestaciones clásicas de la enfermedad de Weil como es descrita en los libros de texto, pero el médico no la considera cuando presenta síntomas menos comunes. En algunas ocasiones el diagnóstico sólo se hace por autopsia.⁽⁶⁾

En la fase aguda de la enfermedad, durante la respuesta febril, las leptospiras circulan en la sangre y pueden ser aisladas en medio semisólido e incluso visualizadas al microscopio con objetivo de campo oscuro. Este método presenta inconvenientes, como son: Bajo número de bacterias presentes en sangre; reducida proporción de aislamiento bacteriano; y confusión de las verdaderas leptospiras con cadenas proteínicas de la sangre anticuagulada (seudoespiroquetas);⁽⁵⁾ por este motivo toda observación directa de leptospiras se debe confirmar siempre con un cultivo positivo en medio semisólido de Fletcher, lo que implica esperar varias semanas para entregar un diagnóstico confiable.

Con respecto a las pruebas serológicas utilizadas para el diagnóstico de la leptospirosis, la microaglutinación en campo oscuro o microaglutinación lisis (MAT), es la prueba de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y está disponible en laboratorios especializados, pero tiene una sensibilidad baja, requiere sueros pareados para la detección de la seroconversión, presenta reacciones cruzadas entre serogrupos, consume mucho reactivo debido a que es necesario mantener cultivos en repique constante y probar la mayor

cantidad de serovariedades posibles, de preferencia aislados locales. Contando además, con que se tiene el riesgo ocupacional de infección para el personal de laboratorio al utilizar leptospiras vivas.⁽⁷⁻¹¹⁾

Pocos laboratorios en nuestro medio, tienen los cultivos de cepas patrones de las serovariedades de *Leptospira* que son necesarias para el diagnóstico serológico MAT y aquéllos que tienen esta prueba disponible, poseen pocas serovariedades para evaluar, lo que limita la sensibilidad de esta prueba, aumentando la posibilidad de tener falsos negativos. Además esta prueba tiene aplicaciones limitadas para ser usada en estudios seroepidemiológicos de gran escala.

Una variedad de pruebas serológicas para el diagnóstico de la leptospirosis han sido desarrolladas en los últimos años, pero su aplicación y validación para el país no ha sido establecida.⁽⁷⁻¹⁷⁾ En nuestro medio es frecuente usar pruebas serológicas comerciales para el diagnóstico serológico de leptospirosis sin ningún estudio de validación que las respalde. Cuando éste es el caso, debe ser entendido por el clínico, que estas pruebas pueden tener valores de sensibilidad y especificidad que varían de acuerdo a la población en que son probados y al tipo de antígeno que usan. En países donde estas validaciones se han llevado a cabo, los rangos de sensibilidad para diferentes fases de la enfermedad van desde el 25 al 92%.^(8, 12, 15) En un estudio realizado en el Valle del Cauca, donde se compararon las técnicas serológicas ELISA IgM-PanBio® y MAT, en el diagnóstico de leptospirosis, se obtuvo un valor de sensibilidad del 29% para PanBio®.⁽¹⁸⁾

Recientemente fue evaluada en el Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT-CES), una prueba género específica para el diagnóstico de la leptospirosis, la inmunofluorescencia indirecta (IFI). El análisis estadístico determinó que la IFI tiene una sensibilidad del 89.47% y una especificidad del 100%. En forma paralela, al realizar un estudio exploratorio, en 27 muestras de suero que habían sido remitidas para diagnóstico de diferentes síndromes febriles, se encontraron positivas por IFI

para anticuerpos IgM contra *Leptospira*, el 11% de las muestras.⁽¹⁹⁾ Las pruebas de IFI y de MAT, que se realiza con 12 serovariedades de *Leptospira*, se encuentran disponibles en el ICMT-CES.

PRESENCIA DE LEPTOSPIROSIS EN COLOMBIA

La leptospirosis se ha considerado de presentación esporádica y rara en nuestro país; no obstante, existen demostraciones de brotes importantes en diversas áreas. Se desconocen datos actuales de prevalencia de la leptospirosis en población general humana en Colombia, al igual que los factores de riesgo para la enfermedad. Como veremos, algunos reportes aislados han sido publicados.

En el primer estudio colombiano de la enfermedad, Muñoz-Rivas en 1957 citado por Bravo y Restrepo,⁽²⁰⁾ estudiaron 3 lotes de sueros humanos por MAT, encontrando 4.28% de humanos positivos para el serovar *Icterohaemorrhagiae*. Bravo y Restrepo⁽²⁰⁾ reportaron en 1966 el primer aislamiento del serovar Pomona en Colombia. Posteriormente en 1969, presentaron el primer caso colombiano de leptospirosis por el serovar Canicola, en un joven con un cuadro de ictericia progresiva que afectó además riñones y meninges.

La única epidemia documentada en el país se inició en agosto de 1995, en el departamento de Atlántico,⁽²¹⁾ con un total de 47 casos confirmados y 284 casos sospechosos. En los casos confirmados la mortalidad fue del 17%, provenientes de varios municipios de ese departamento. Se aisló *L. interrogans* de las serovariedades *Icterohaemorrhagiae*, Pomona y Canicola.

Pérez-García en 1999⁽²²⁾ reporta los hallazgos histopatológicos de casos de leptospirosis en necropsias, entre las que se cuentan hemorragias petequiales o equimóticas en músculos, riñones, hígado, suprarrenales, estómago, bazo y pulmones.

En cuanto a grupos de riesgo ocupacional, Ochoa et al, en el año 2000,⁽²³⁾ realizaron un estudio para determinar la prevalencia de leptospirosis en una región Antioqueña de producción lechera donde el 22,4% de los operarios tenían títulos para *Leptospira spp.* Orrego et al en el 2003,⁽²⁴⁾ en trabajadores de explotaciones porcinas de Manizales, encontraron prevalencias desde 3.9% hasta 14.3%. Najera et al, 2003,⁽²⁵⁾ determinaron una prevalencia para leptospirosis del 7 % en un grupo de trabajadores de carnicerías y arroceras en los departamentos de Córdoba y Sucre.

Sebek et al,⁽²⁶⁾ realizaron el único estudio seroepidemiológico en población humana general del que se encuentra registro. Examinaron serológicamente 353 personas entre adolescentes y adultos sanos en 5 localidades colombianas usando MAT, con 15 diferentes serogrupos encontrando una positividad general de 18.4% principalmente por *L. interrogans* serovars Icterohaemorrhagiae y Grippotyphosa.

Los anteriores datos para Colombia indican que la frecuencia de infección por *Leptospira* es alta y que su espectro tanto de factores de riesgo como clínico es amplio. Es importante considerar el diagnóstico de leptospirosis en pacientes de cualquier edad con manifestaciones febriles. Así mismo, es necesario reforzar la vigilancia centinela de síndromes febriles desarrollando la capacidad diagnóstica en los laboratorios de Salud Pública, incluyendo las pruebas para *Leptospira* como parte de los estudios rutinarios en pacientes febriles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 527-538.
2. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Peru-United States Leptospirosis Consortium. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 757-71.
3. Meites E, Jay MT, Deresinski S, Shieh WJ, Zaki SR, Tompkins L, et al. Reemerging leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 406-12.
4. Organización Panamericana de la Salud: Definiciones de caso: Dengue y Leptospirosis. *Bol Epidemiol [en línea]* [fecha de acceso 10 de febrero de 2005]; 21. URL disponible en: http://www.paho.org/Spanish/SHA/be_v2n2-casos.htm
5. Farrar WE. *Leptospira species (Leptospirosis)*. En: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2137-2141.
6. Segura ER, Ganoza CA, Campos K, Ricaldi JN, Torres S, Silva H, Cespedes MJ, Matthias MA, Swancutt MA, Lopez Linan R, Gotuzzo E, Guerra H, Gilman RH, Vinetz JM. Peru-United States Leptospirosis Consortium. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 343-51
7. Da Silva MV, Nakamura PM, Camargo ED, Baptista L, Vaz AJ, Romero EC, Brandao AP. Immunodiagnosis of human leptospirosis by Dot-ELISA for the detection of IgM, IgG and IgA antibodies. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 650-5.
8. Effler PV, Bogard AK, Domen HY, Katz AR, Higa HY, Sasaki DM. Evaluation of eight rapid screening tests for acute leptospirosis in Hawaii. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1464-9.
9. Levett PN, Branch SL. Evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assay methods for detection of immunoglobulin M antibodies in acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 745-8.
10. Levett PN. Usefulness of serologic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients

- with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 447-52.
11. Appassakij H, Silpapojakul K, Wansit R, Woodtayakorn J. Evaluation of the immunofluorescent antibody test for the diagnosis of human leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 340-3.
 12. Sehgal SC, Vijayachari P, Sharma S, Sugunan AP. LEPTO Dipstick: a rapid and simple method for serodiagnosis of acute leptospirosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 161-4.
 13. Cumberland P, Everard CO, Levett PN. Assesment of the efficacy of an IgM-Elisa and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 731-734.
 14. Joshi S, Bal A, Bharadwaj R, Kumbhar R, Kagal A, Arjunwadkar V. Role of IgM specific indirect immunofluorescence assay in diagnosing an outbreak of leptospirosis. *Indian J Pathol Microbiol* 2002; 45:75-7.
 15. Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL, Woods CW, Aye T, Spiegel RA, et al. Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41: 803-9.
 16. Pradutkanchana S, Pradutkanchana J, Khuntikij P. Detection of IgM specific antibody using indirect immunofluorescent assay for diagnosis of acute leptospirosis. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 641-6.
 17. Russell KL, Montiel Gonzalez MA, Watts DM, Lagos-Figueroa RC, Chauca G, Ore M, et al. An outbreak of leptospirosis among Peruvian military recruits. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 53-7.
 18. Astudillo HM, Parra B, Corral R, Barona G, Muñoz EP, Rengifo G. Comparación de las técnicas serológicas PanBio IgM ELISA y microaglutinacion (MAT) en el diagnóstico de leptospirosis. *Biomédica* 2003; 23 Supl 1: 86
 19. Agudelo P, Restrepo M, Lotero MA. Prueba de inmunofluorescencia indirecta para el diagnóstico de leptospirosis humana. *Infectio* 2000; 4: 55
 20. Bravo C, Restrepo M. Leptospirosis en Antioquia: II Leptospirosis en perros y cerdos. *Antioquia Médica* 1970; 20: 19-23.
 21. Epsein PR, Calix O, Blanco J. Climate and disease in Colombia. *Lancet* 1995; 346: 1243-44.
 22. Pérez-García JA. Hallazgos histopatológicos en necropsias de leptospirosis. Documento del Departamento de patología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Libre de Barranquilla. 1999.
 23. Ochoa JE, Sanchez A, Ruiz I. Epidemiología de la leptospirosis en una zona andina de producción pecuaria. *Rev Panam Salud Pública* 2000; 7: 325-331.
 24. Orrego A, Giraldo de León G, Rios B, Valencia PA. Leptospirosis en personas de riesgo de quince explotaciones porcinas y de la central de sacrificio de Manizales, Colombia. *Arc Med Vet* 2003; 35: 1-10.
 25. Nájera SA, Alvarez LA, Babilonia DE, Villera PP, Máttar SC. Informe preliminar de seroprevalencia de leptospirosis humana en los departamentos de Córdoba y Sucre. *Biomédica* 2003; 23 Supl 1: 80.
 26. Sebek Z, Sixl W, Valova M, Marth E, Dock M, Reinthaler FF. Serological investigations for leptospirosis in humans in Columbia. *Geogr Med Suppl* 1989; 3:51-60.