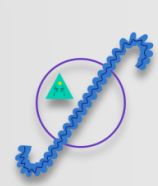


# *Leptospirosis*

*con especial referencia a*

*leptospirosis crónica*

*Beatriz Rivas Sánchez*  
*beatriz\_rivas@hotmail.com*



# LA LEPTOSPIROSIS AGUDA

## ENFERMEDAD RE-EMERGENTE

REVIEW

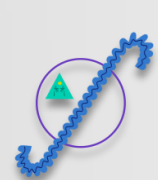
10.1111/j.1469-0691.2011.03474.x

### Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world

R. A. Hartskeerl<sup>1</sup>, M. Collares-Pereira<sup>2</sup> and W. A. Ellis<sup>3</sup>

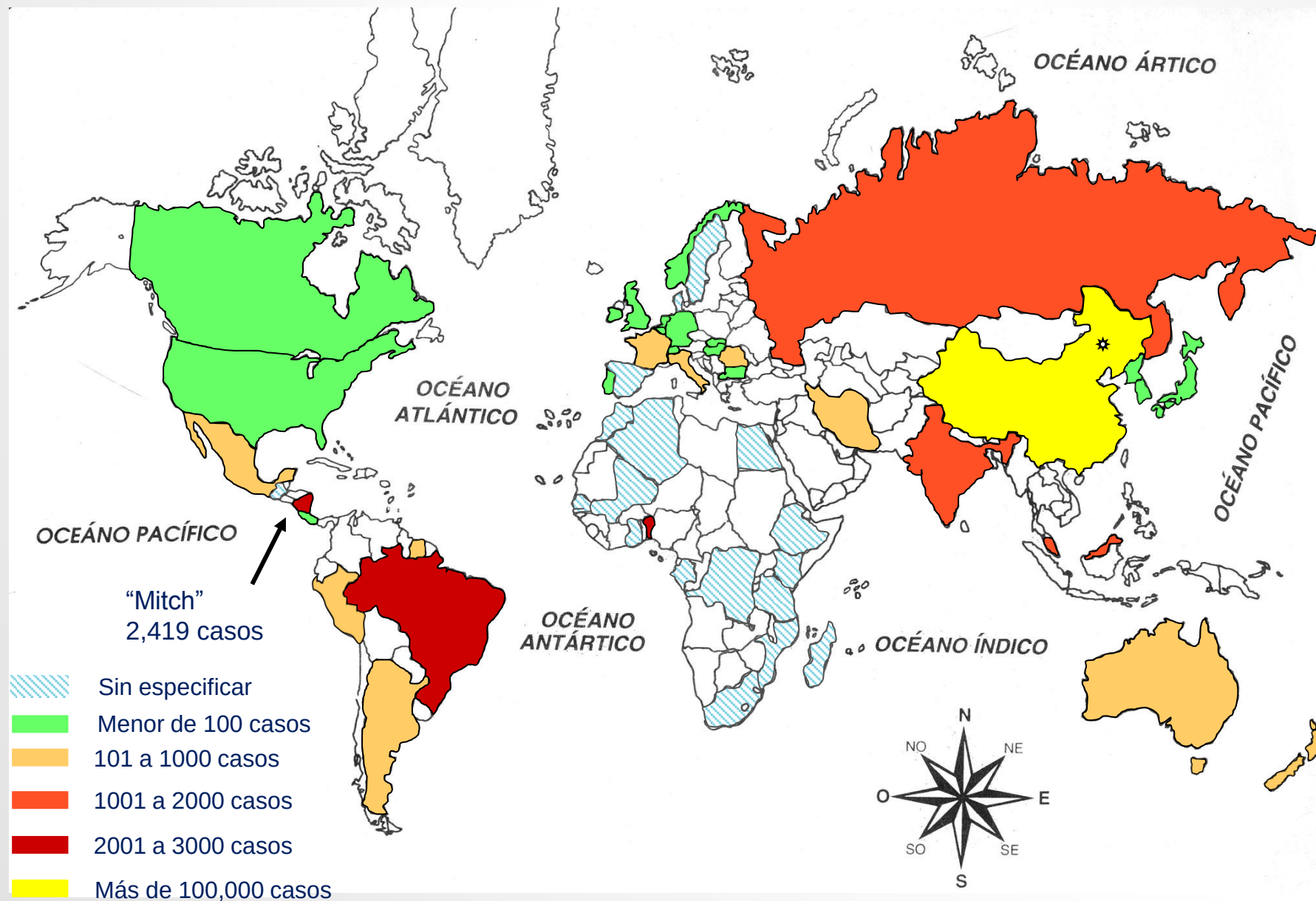
1) WHO/FAO/OIE and National Leptospirosis Reference Centre, KIT Biomedical Research, Amsterdam, the Netherlands, 2) Unidade de Leptospirase e Borreliose de Lyme (ULBL), Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal and 3) OIE Leptospira Reference Laboratory, AFBI Veterinary Research Laboratories, Stormont, Belfast, UK

La leptospirosis es un Problema de Salud Pública en aumento, evidenciado por el marcado incremento de su incidencia y a la aparición de múltiples brotes en todos los continentes. Aún así, la enfermedad es desatendida y por lo tanto es un Problema Global grandemente desconocido.

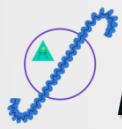


**Figura 1. Principales eventos de naturaleza infecciosa grabados en sitio global de manejo de eventos del Reglamento Sanitario Internacional, junio del 2007 a diciembre del 2011**

# Incidencia anual de Leptospiriosis aguda en el mundo



Fuente: Weekly epidemiological, No.29, 23 July 1999. Modificado y actualizado por Rivas-Sánchez B, 2015.



*Leptospirosis*

## Notificación anual de leptospirosis aguda en México\* 2003 - 2016

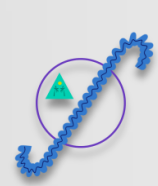
---

|      |     |      |     |
|------|-----|------|-----|
| 2001 | 74  | 2009 | 188 |
| 2002 | 58  | 2010 | 483 |
| 2003 | 57  | 2011 | 479 |
| 2004 | 110 | 2012 | 681 |
| 2005 | 148 | 2013 | 381 |
| 2006 | 122 | 2014 | 269 |
| 2007 | 161 | 2015 | 336 |
| 2008 | 146 | 2016 | 269 |

---

Sistema único de información para la Vigilancia Epidemiológica, DGE, SSa

\* El diagnóstico se realiza por serología (MAT)  
Hasta la semana 22, 2017 - 65



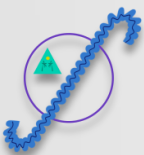
# LEPTOSPIROSIS:

El período de incubación de la enfermedad puede ser de 2 días a más de 3 semanas.

- **Leptospirosis Aguda**
- Asintomática o subclínica (estudios epidemiológicos)
- Sintomática Anictérica (90%)
  - Cuadro gripal

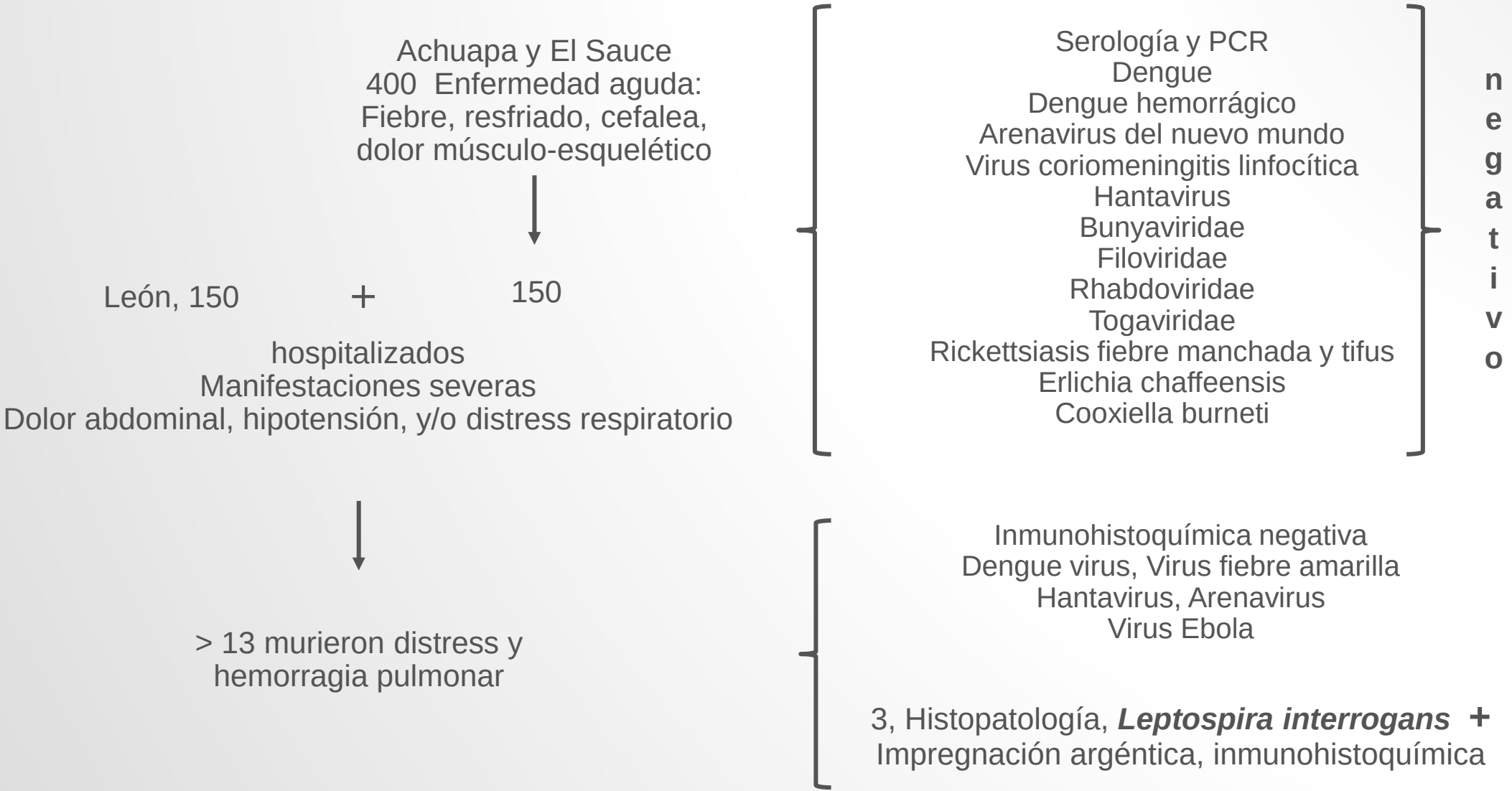


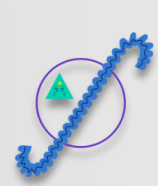
**Diagnóstico: serología a títulos  $\geq 1:80$**



Nicaragua, 1995 (CDC)

Achuapa, 3 muertes por enfermedad febril aguda





# LEPTOSPIROSIS:

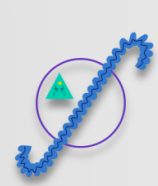
El período de incubación de la enfermedad puede ser de 2 días a más de 3 semanas.

- **Leptospirosis Aguda**
- Asintomática o subclínica (estudios epidemiológicos)
- Sintomática Anictérica (90%)
  - Cuadro gripal → Fiebre Hemorrágica Pulmonar (mortal)



**Diagnóstico: serología a títulos  $\geq 1:80$**





## **Fiebre hemorrágica pulmonar (anictérica)**

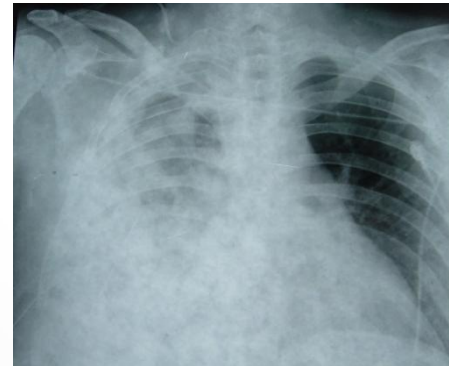
Los síntomas respiratorios aparecen entre el segundo al sexto día de infección, comienza con un cuadro gripal que se va agravando; en la mayoría de los casos, **no hay ictericia.**

Se produce una hemorragia pulmonar profusa y falla multiorgánica.

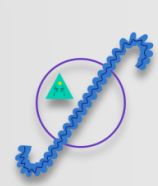
## **El paciente puede morir en menos de 72 horas**

(72% de mortalidad en brotes).

**Ante la sospecha, se debe instaurar el tratamiento inmediatamente.**



Plaquetopenia



- **Leptospirosis Aguda**

- Sintomática Ictérica (10%)

- Cuadro icterico leve → Síndrome de Weil (muerte 10%)

Ictericia

náuseas

fiebre

vómitos

cefalea

diarrea

mialgias

constipación

conjuntivitis

erupción cutánea

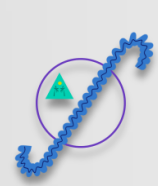
escalofríos

anemia

encefalopatía

Entre otros signos y síntomas

**Diagnóstico: serología a títulos  $\geq 1:80$**



En la enfermedad de Weil los síntomas se instalan bruscamente.

Ictericia, fiebre, cefalea, mialgias, conjuntivitis, náuseas, vómitos, diarrea y constipación. Postración que puede ser marcada. Petequias, hemorragias en el aparato gastrointestinal y proteinuria, hepatomegalia, insuficiencia renal con marcada oliguria o anuria, azotemia, desequilibrio electrolítico.

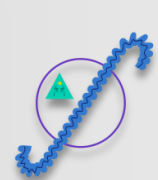
Fallo multiorgánico.

**El paciente puede morir en 5 días por lo que, ante la sospecha, se le debe dar tratamiento inmediatamente.**

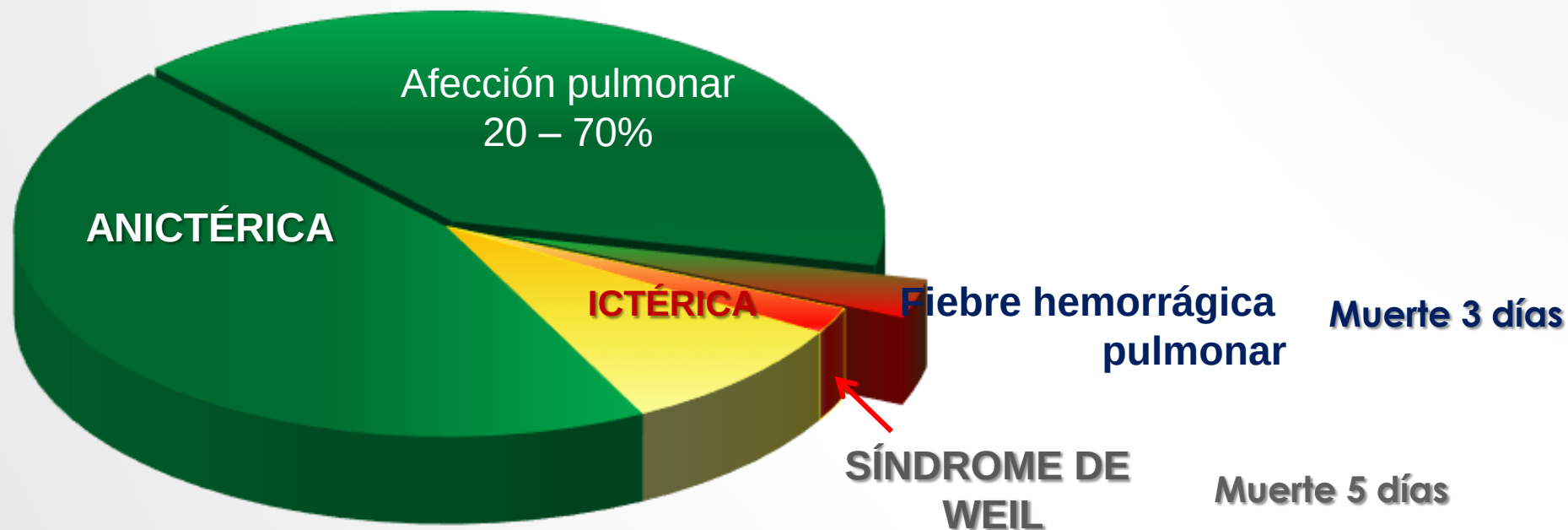
(produce hasta un 40% de mortalidad en brotes).

**Diagnóstico: serología a títulos  $\geq 1:80$**





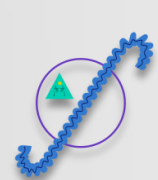
# LEPTOSPIROSIS AGUDA SINTOMÁTICA



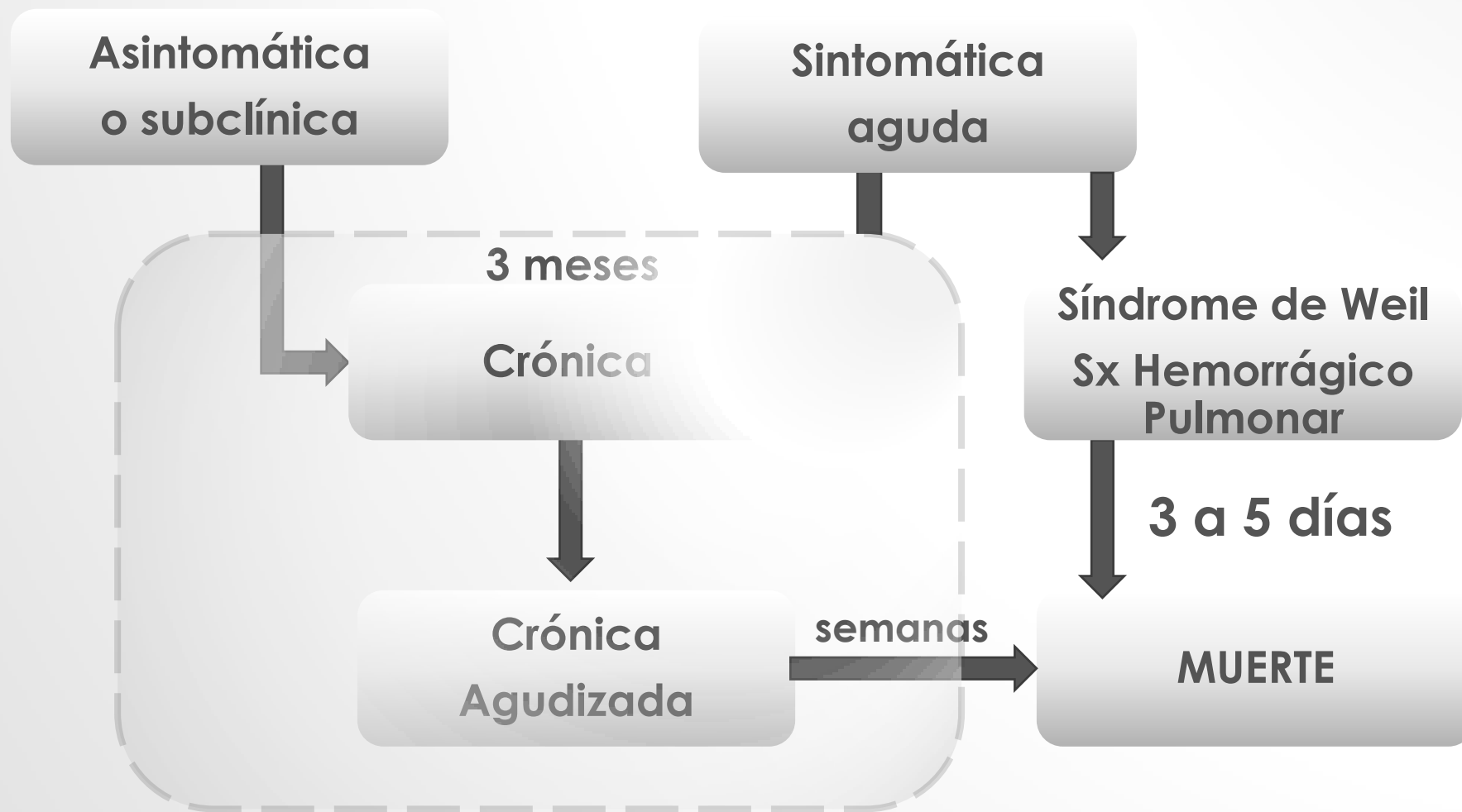
**Diagnóstico: serología a títulos  $\geq 1:80$**

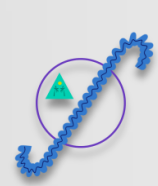
**Ante la sospecha, los pacientes deben recibir tratamiento inmediato**

Plank, et al. Overview of the epidemiology, microbiology and pathogenesis of *Leptospira* spp. In humans. *Microbes Inf* 2000;2:1265-1276  
Rao, et. al. Leptospirosis in India and the rest of the world. *Braz J Inf Dis* 2003;7(3):178-193  
Hartskeerl R. International Leptospirosis Society: objectives and achievements. *Rev Cubana Med Trop*. 2005, 57:7-10  
Vijayachari P, et. al. Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biosci* 2008;33(4):557-569



# Leptospirosis





# Leptospirosis humana crónica en México

30/5/2016

DOF - Diario Oficial de la Federación

**DOF: 07/01/2016**

**PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-029-SSA2-2014, Para la prevención y control de la leptospirosis en el humano.**

**Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.**

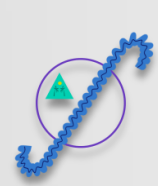
PABLO ANTONIO KURI MORALES, Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o., fracción XV, 13, apartado A, fracción I, 45, 46, 133, fracción I, 134, fracción V, 135, 140 y 141, de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 40, fracciones III y XI, 41, 43, 44, 46 y 47, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 y 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, y 8 fracción V y 10, fracciones VII y XVI, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud,

Otra manera de clasificar a la enfermedad es de dos formas:

Leptospirosis aguda, la cual, es una enfermedad febril aguda, ocasional, de presentación brusca, a veces mortal aunque cuando el paciente cura, la recuperación puede ser total. Es considerada como una infección sistémica aguda caracterizada por una extensa vasculitis, la forma de presentación más común es el Síndrome de Weil.

Leptospirosis crónica, en fechas recientes ha cambiado el concepto de que la leptospirosis solamente podía presentar una forma aguda y desde hace algunos años se ha informado de una forma crónica o persistente de la infección, demostrada en animales y en el humano sustentada en observaciones clínicas. Esta modalidad de la enfermedad puede definirse como un síndrome multiorgánico, clínicamente polimorfo, de evolución crónica y comúnmente manifestado por fatiga, cefalea, hipersomnia, depresión, dolores articulares y las molestias del órgano o sistema afectado.

**11.30** Referencia: Oscar Velasco-Castrejón, Beatriz Rivas Sánchez, Héctor Hugo Rivera-Reyes. Leptospirosis humana crónica. Cap. 77. En Diagnóstico y Tratamiento. Ed Manual Moderno.



## **Leptospirosis humana crónica (LHC)**

1937, Murgatroyd F: describió un caso de meningitis crónica en un paciente con Síndrome de Weil.

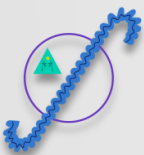
1984, Nicolescu & Andrescu: la leptospirosis aguda puede evolucionar a crónica en el hombre.

En los 80's Ellis demuestra la existencia de la leptospirosis crónica en animales y finalmente es aceptada por los veterinarios en todo el mundo.

1985, Velasco (INDRE) observa decenas de pacientes con leptospirosis crónica durante un brote de “paludismo crónico” en México

En los 90's, se crea el ahora, Centro de Información de Leptospirosis (Reino Unido), con el objetivo de orientar a los pacientes que padecen leptospirosis aguda y especialmente a los que evolucionan a la fase persistente o crónica.





# Desde 1998 Velasco y Rivas han estudiado la fase crónica de la leptospirosis en México.

## Daño miocárdico grave por leptospirosis. Informe de un caso fatal en México

Arch Cardiol Mex 2009;79(4)

Journal of Tropical Medicine  
Volume 2012 (2012), Article ID 519701, 5 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2012/519701>

### Clinical Study

### Leptospirosis Prevalence in Patients with Initial Diagnosis of Dengue

A. Dircio Montes Sergio,<sup>1</sup> E. González Figueroa,<sup>1</sup> Verdalet Guzmán María Saadia,<sup>2</sup> Soler Huerta Elizabeth Rivas Sánchez Beatriz,<sup>4</sup> M. Altuzar Aguilar Víctor,<sup>5</sup> and I. Navarrete Espinosa<sup>1</sup>

## Leptospirosis Prevalence in a Population of Yucata

ENF INF MICROBIOL 2010 30 (3): 106-109

### Leptospirosis transmitida del hombre al perro

Óscar Velasco Castrejón\*, Beatriz Rivas Sánchez\*\*.

Man to dog leptospirosis transmission

### Leptospirosis; un problema de salud pública

Rev Mex Patol Clin, Vol. 56, Núm. 3, pp 157-167 • Julio

Palabras clave: Leptospira, leptospirosis, zoonosis, enfermedad de Weil, serovares.

Rev Cubana Med Trop vol.59 no.1 Ciu

### Diagnóstico de leptospirosis la aglutinación microscópica confirmatorias

[Dr Oscar Velasco-Castrejón.](#)<sup>1</sup> [Dra. Beatriz R. Hernández](#)<sup>2</sup> y [Lic. Enrique Martínez Hernández](#)<sup>3</sup>

## Leptospirosis crónica en México:

diagnóstico microscópico y evidencias que respaldan su existencia e importancia

Palabras clave:

Leptospira, pomona, leptospirosis crónica, videorabación en campo oscuro.

Oscar Velasco-Castrejón,\* Beatriz Rivas-Sánchez,\* María Esther Sánchez-Spindola,\*\* Juan Soriano,\*\*\*, Héctor Hugo Rivera-Reyes,\*\*\*\* Vicente Garibay Solbes\*\*\*\*\*

Open Journal of Medical Microbiology, 2013, 3, 12-17  
doi:10.4236/ojmm.2013.31003 Published Online March 2013 (<http://www.scirp.org/journal/ojmm>)

77

## Leptospirosis humana crónica

Oscar Velasco-Castrejón, Beatriz Rivas-Sánchez, Héctor Hugo Rivera Reyes

## Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica

José Narro Robles  
Octavio Rivero Serrano  
Joaquín J. López Bárcena



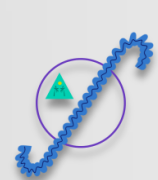
## Transición de la leptospirosis aguda a crónica.

Seguimiento de siete casos

Rev Mex Patol Clin, Vol. 56, Núm. 3, pp 183-192 • Julio - Septiembre, 2009

Palabras clave: Leptospirosis crónica, Oscar Velasco-Castrejón,\* Beatriz Rivas-Sánchez,\* Héctor Rivera-Reyes\*\*

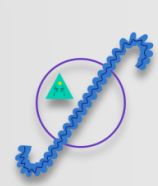




**Table 2.** *Leptospira interrogans* isolation, sent to Amsterdam, The Netherlands for typifying.

|    | Isolation | Year | Isolation year* | Patient     | Initial diagnostic                                      | Sample              |
|----|-----------|------|-----------------|-------------|---------------------------------------------------------|---------------------|
| 1  | Veriant   | 2002 | 2002            | JCA         | Acute Chronic Leptospirosis                             | Urine               |
| 2  | Rivepal   | 2004 | 2005            | CPL         | Chronic Leptospirosis                                   | Exanthematic injury |
| 3  | Rivecaz   | 2005 | 2006            | ZSC         | Extrapulmonary Tuberculosis                             | Blood               |
| 4  | Verimol   | 2005 | 2006            | MNS         | Chronic Leptospirosis                                   | Skin lesion         |
| 5  | Rivevap   | 2005 | 2006            | VPI         | Asyntomatic                                             | Blood               |
| 6  | Veriluma  | 2005 | 2006            | JTLM        | Asyntomatic                                             | Blood               |
| 7  | Verimer   | 2005 | 2006            | GGM         | Classical Dengue                                        | Blood               |
| 8  | Beriberi  | 2005 | 2006            | RSB         | Chronic Leptospirosis                                   | Blood               |
| 9  | Rivemar   | 2005 | 2006            | FRMM        | Chronic Leptospirosis                                   | Blood               |
| 10 | Verimata  | 2005 | 2006            | GRM         | Salmonellosis, non specific viral illness, Lyme disease | Blood               |
| 11 | Beriveca  | 2005 | 2006            | BCB         | Fever of unknow origin                                  | Blood               |
| 12 | Vecorisa  | 2002 | 2003            | GCJ         | Chronic Leptospirosis                                   | Blood               |
| 13 | Verilauf  | 2003 | 2004            | FTL         | Chronic Leptospirosis                                   | Blood               |
| 14 | Verijua   | 2005 | 2006            | HChJ        | Chronic Leptospirosis                                   | Blood               |
| 15 | Veritza   | 2005 | 2006            | <b>León</b> | Chronic Leptospirosis                                   | Blood               |

\*Isolation year, indicates when the isolation was adapted in the culture medium.



# Isolation of *L. interrogans* Serovar Pomona in 14 Human Cases and an African Lion, All with Chronic Leptospirosis

Beatriz Rivas-Sánchez<sup>1</sup>, Oscar Velasco-Castrejón<sup>1,2</sup>, Jesús Jimenez-Martínez<sup>3</sup>

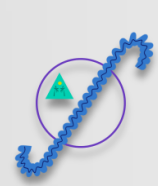
<sup>1</sup>Clínica de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Dirección de Investigación, Hospital General de México, Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México

Email: beatriz\_rivas@hotmail.com, beatriz\_rivass@yahoo.com.mx

Characterization. The obtained isolates were sent to the International Reference Laboratory for Leptospirosis WHO/FAO/OIE in Amsterdam, Holland, where they were characterized by monoclonal antibodies [22].



## Leptospirosis humana crónica (LHC)

2007, Rudy Hartskeerl. Director del Laboratorio Internacional de Leptospirosis, WHO/FAO/OIE comienza a reconocer el trabajo de Velasco y Rivas sobre la leptospirosis crónica humana.

2013, Hartskeerl publica un estudio retrospectivo (1985-2010) de la persistencia de síntomas en pacientes diagnosticados con leptospirosis aguda (n = 829).

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

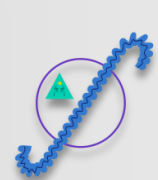
### **Towards the Burden of Human Leptospirosis: Duration of Acute Illness and Occurrence of Post-Leptospirosis Symptoms of Patients in The Netherlands**

Marga G. A. Goris<sup>1\*</sup>, Vanessa Kikken<sup>2</sup>, Masja Straetemans<sup>1</sup>, Sandra Alba<sup>1</sup>, Marco Goeijenbier<sup>3</sup>, Eric C. M. van Gorp<sup>3</sup>, Kimberly R. Boer<sup>1</sup>, Jiri F. P. Wagenaar<sup>1,3</sup>, Rudy A. Hartskeerl<sup>1</sup>

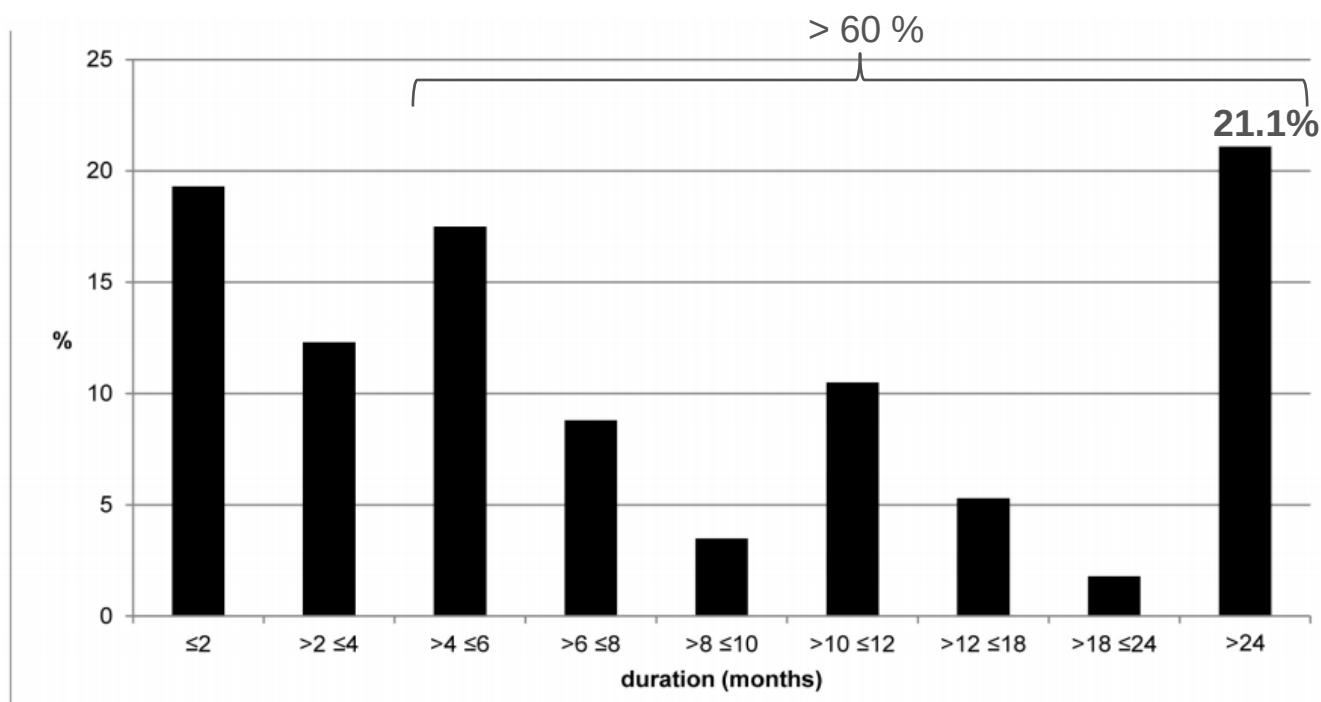
PLOS ONE | www.plosone.org

1

October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e76549



Depresión, fatiga extrema, cefalea, malestar, mialgias, artralgias, dolor de espalda, vértigo, problemas de concentración, otros problemas: insomnio, alteraciones mentales severas, dolor torácico, diaforesis, dolor de hombros y estómago, acufenos (n=225 PCAC y PAC).

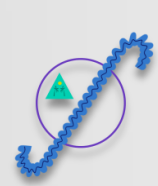


**Figure 1. Persistent complaints by active case finding (PCAC) stratified according to months of duration.** The bars represent the percentage of the total of reported post-leptospirosis complaints separated according to duration, expressed in periods of months as indicated on the X-axis.

doi: 10.1371/journal.pone.0076549.g001

N = 57

Título serológico  $\leq 1:80$  (Comunicación personal)



## Towards the Burden of Human Leptospirosis: Duration of Acute Illness and Occurrence of Post-Leptospirosis Symptoms of Patients in The Netherlands

Marga G. A. Goris<sup>1\*</sup>, Vanessa Kikken<sup>2\*</sup>, Masja Straetemans<sup>1</sup>, Sandra Alba<sup>1</sup>, Marco Goeijenbier<sup>3</sup>, Eric C. M. van Gorp<sup>3</sup>, Kimberly R. Boer<sup>1</sup>, Jiri F. P. Wagenaar<sup>1,3</sup>, Rudy A. Hartskeerl<sup>1</sup>

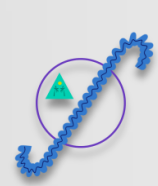
PLOS ONE | www.plosone.org

1

October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e76549

Therefore, it is concluded that acute leptospirosis induces persistent and late sequelae that contribute to the disease burden. Reports on chronic leptospirosis usually concern anecdotic case reports. This is one of the few, if not first, systematic reports on the burden of both acute and chronic leptospirosis and as such forms a highly valuable contribution to the assessment of its global burden.

La carga de la leptospirosis crónica junto con la aguda, son muy valiosas para la evaluación de la carga mundial.



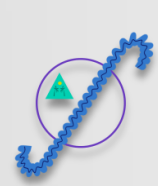
## Leptospirosis humana crónica (LHC)

2013, Adler en Australia, reconoce en su blog, la dificultad diagnóstica de la leptospirosis crónica humana.

The screenshot shows the Monash University website header with the logo, the year 2013, and a search bar. Below the header is a navigation menu with links: Home, About Us, Students, Schools & Departments, Centres & Institutes, Alumni, Research & Industry, and Contact Us. The breadcrumb trail reads: Monash University > Medicine, Nursing and Health Sciences > School of Biomedical Sciences > Microbiology > Staff > Adler. The page title is "Professor Ben Adler". On the left is a sidebar menu with links: SOBS Home, Microbiology Home, About Us, People, Research (with sub-links for Groups and Publications), Services and Facilities (with sub-link for MICROMON), and a partially visible link for "Clinical Laboratory Diagnosis". The main content area features a section titled "7. Serological diagnosis in chronic infection or carrier stages". The text in this section states: "Serological testing differs little from testing in acute infection. Similar serum specimens are sent. However, in the late stages after titers have reached their peak, static high titers reflect recent infection." Below this, a highlighted text block reads: "The firm diagnosis of prolonged or chronic leptospirosis in humans is difficult. Symptoms of continuing lassitude, debility, neurological symptoms or depression may persist for periods of six months to two years after acute leptospirosis. There is a need to relate the condition to a firm initial diagnosis of leptospirosis, which is".

<http://www.med.monash.edu.au/microbiology/staff/adler/clinical-laboratory-diagnosis-of-leptospirosis.pdf>

Avdeeva, Rusia; Rathinam India; Hong China



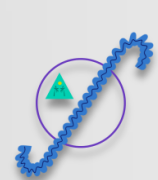
## Leptospirosis humana crónica

Enfermedad multiorgánica de evolución crónica, clínicamente polimorfa, que oscila desde prácticamente asintomática hasta cuadros muy graves que pueden conducir a la muerte, particularmente cuando se agudiza (¿enfermedad aguda?).

Cursa con títulos bajos de anticuerpos ( $\leq 1:80$ ).

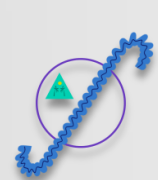
Habitualmente se inicia durante la niñez.





LEPTOSPIROSIS CRÓNICA  
PRODUCTORA Y SIMULADORA DE SÍNDROMES Y ENFERMEDADES

| Diagnóstico inicial                                                        | No. Pacientes (HGMéx) |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Enfermedades infecciosas . . . . .                                         | 131                   |
| Enfermedades hematológicas . . . . .                                       | 50                    |
| Enfermedades oftalmológicas . . . . .                                      | 33                    |
| Insuficiencia renal . . . . .                                              | 3                     |
| Hepatitis idiopática . . . . .                                             | 2                     |
| Cirrosis hepática . . . . .                                                | 17                    |
| Síndrome de fiebre oscura . . . . .                                        | 19                    |
| Enfermedades Autoinmunes . . . . .                                         | 29                    |
| Depresión, síndrome de pánico y<br>otros problemas psiquiátricos . . . . . | 13                    |
| Cardiopatías . . . . .                                                     | 12                    |
| Meningitis – encefalitis . . . . .                                         | 8                     |
| Tiroiditis . . . . .                                                       | 1                     |
| Diabetes . . . . .                                                         | 6                     |
| Fibromialgia . . . . .                                                     | 11                    |
| Total . . . . .                                                            | 325                   |



# Leptospirosis Prevalence in Patients with Initial Diagnosis of Dengue

**A. Dircio Montes Sergio,<sup>1</sup> E. González Figueroa,<sup>1</sup>  
Verdalet Guzmán María Saadia,<sup>2</sup> Soler Huerta Elizabeth,<sup>3</sup> Rivas Sánchez Beatriz,<sup>4</sup>  
M. Altuzar Aguilar Víctor,<sup>5</sup> and J. Navarrete Espinosa<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo en Contingencias, Unidad de Salud Pública, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 03100, Mexico City, DF, Mexico

<sup>2</sup>Coordinación de Salud Pública, Delegación Veracruz Norte, IMSS, 91810, Mexico City, DF, Mexico

<sup>3</sup>Coordinación de Investigación en Salud, Delegación Veracruz Norte, IMSS, 91000, Mexico City, DF, Mexico

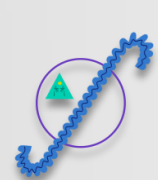
<sup>4</sup>Clínica de Medicina Tropical, Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, 06700, Mexico City, DF, Mexico

<sup>5</sup>Centro de Investigación en Micro y Nanotecnología, Universidad Veracruzana, 94294, Xalapa, VER, Mexico

TABLE 2: Classification of the cases according to the etiologic agent.

| Diagnosis                 | Cases | %   |
|---------------------------|-------|-----|
| DF                        | 56    | 33  |
| DHF                       | 26    | 15  |
| DF and <i>Leptospira</i>  | 15    | 9   |
| DHF and <i>Leptospira</i> | 5     | 3   |
| <i>Leptospira</i>         | 11    | 6   |
| None                      | 58    | 34  |
| Total                     | 171   | 100 |

Hindawi Publishing Corporation  
Journal of Tropical Medicine  
Volume 2012, Article ID 519701, 5 pages  
doi:10.1155/2012/519701



## Transición de la leptospirosis aguda a crónica.

Seguimiento de siete casos

Palabras clave: Leptospirosis crónica, leptospirina, campo oscuro, microaglutinación en placa, MAT, leptospira

Oscar Velasco-Castrejón,<sup>1</sup> Beatriz Rivas-Sánchez,<sup>1</sup> Héctor Rivera-Reyes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM),  
<sup>2</sup> Intensiva, Hospital General de México.



Archivos de Cardiología de México

www.elsevier.com.mx



## COMUNICACIONES BREVES

### Daño miocárdico grave por leptospirosis. Informe de un caso fatal en México

Oscar Velasco-Castrejón,<sup>1,2</sup> Beatriz Rivas-Sánchez,<sup>1</sup> Juan Soriano-Rosas,<sup>3</sup> Héctor Hugo Rivera-Reyes.<sup>4</sup>



FACULTAD DE MEDICINA, UNAM – HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

## Leptospira ¿simulador o causante de leucemia?

Dr. Oscar Velasco-Castrejón,<sup>1</sup> MC Beatriz Rivas-Sánchez,<sup>2</sup> Dra. Esther Gutiérrez,<sup>3</sup> Dra. Laura Chávez,<sup>3</sup> Dr. Paulo Duarte,<sup>4</sup> Dr. Salvador Chavarria<sup>4</sup> y Dr. Héctor Hugo Rivera-Reyes<sup>4</sup>

## Fatal Leptospirosis Case in Pediatric Patient: Clinical Case

Laura I. Santiago García<sup>1</sup>, Citlalli Martínez Cruz<sup>1</sup>, Irma Zamudio Lugo<sup>2</sup>, Beatriz Rivas Sánchez<sup>3</sup>, Oscar Velasco Castrejón<sup>3</sup>, Joel Navarrete Espinosa<sup>4</sup>

Utilidad de la determinación serológica de anticuerpos en el diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis ocular con la leptospirosis ocular

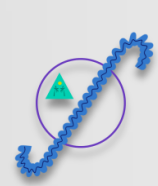
Guadalupe Tenorio,<sup>\*</sup> Beatriz Rivas-Sánchez,<sup>\*\*</sup> Óscar Velasco-Castrejón<sup>\*\*</sup>

Grupo de investigación



ARCHIVO MÉDICO DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO S.S.

VOL. 65, Núm. 3 • Jul-Sep. 2002  
pp 130 - 143



# LEPTOSPIROSIS

CRÓNICA o PERSISTENTE (Incidencia y Prevalencia desconocida)

INDETERMINADA O SUBCLÍNICA (similar a la enfermedad de Chagas)

SINTOMÁTICA

BENIGNA

MODERADA

GRAVE O AGUDIZADA (¿Síndrome de Weil y/o fiebre hemorrágica pulmonar?)

**Diagnóstico: serología a títulos  $\leq 1:80$ , observación de la bacteria**

Murgatroyd F. Chronic meningitis in Weil's disease. Brit Med J 1937; 711.

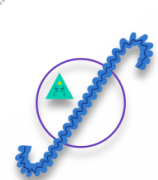
Nicolescu N. et al. May human leptospirosis develop as a chronic infection? Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Htg 1984;257: 531-534

Avdeeva MG. Outcome and tendency of late convalescence in icterohemorrhagic leptospirosis. Klin Med (Mosk) 2003; 81(6): 42-47

Leptospirosis Information Center. Persistent Human Leptospirosis (update May 1999). <http://www.leptospirosis.org>

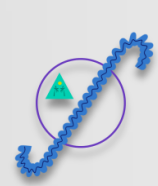
Velasco CO, Rivas SB, Rivera RHH. Leptospirosis Humana Crónica En. Narro et al. Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica. El Manual Moderno. 2006, México D.F.

Velasco CO, Rivas SB, Rivera RHH. Transición de la leptospirosis aguda a crónica. Rev Mex Pat Clin 2009. 563(3):183-192.



## CUADRO CLÍNICO DE 100 PACIENTES CON LEPTOSPIROSIS CRÓNICA (%)

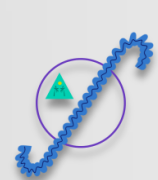
|                             |     |                                             |     |
|-----------------------------|-----|---------------------------------------------|-----|
| • Malestar general          | 100 | • Mialgias y artralgias                     | 100 |
| • Fatiga crónica            | 100 | • Febrícula                                 | 90  |
| • Dolor retro-ocular        | 90  | • Depresión                                 | 80  |
| • Colitis                   | 80  | • Cefalea                                   | 70  |
| • Sangrados de mucosas      | 70  | • Hipersomnia                               | 70  |
| • Diaforesis                | 60  | • Confusión mental                          | 60  |
| • Sangrado de encías        | 50  | • Lumbalgia                                 | 50  |
| • Poliuria                  | 40  | • Exantema                                  | 40  |
| • Nicturia                  | 40  | • Contracturas musculares en torax y cuello | 40  |
| • Dolores en fosas renales  | 40  | • Movimientos coreicos                      | 30  |
| • Adenomegalia              | 30  | • Hipotensión arterial                      | 30  |
| • Disuria                   | 20  | • Rigidez de nuca                           | 20  |
| • Hemoptisis                | 20  | • Uveitis                                   | 20  |
| • Neumonía                  | 20  | • Subictericia conjuntival                  | 20  |
| • Diarrea mucosanguinolenta | 20  | • Osteocondritis torácica                   | 20  |
| • Mastalgia intensa         | 10  | • Afasia                                    | 10  |



Se calcula que alrededor del 80% de la población está infectada con *Leptospira*







## Research Article

# Leptospirosis Prevalence in a Population of Yucatan, Mexico

Navarrete Espinosa Joel,<sup>1</sup> Moreno Muñoz Maribel,<sup>1</sup>  
Rivas Sánchez Beatriz,<sup>2</sup> and Velasco Castrejón Oscar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo en Contingencias, IMSS, México, DF, Mexico

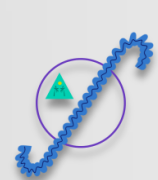
<sup>2</sup> Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, Mexico

TABLE 1: Leptospirosis prevalence by means of 2 diagnostic techniques.

| Used technique   | <i>n</i> (204) | %    | CI 95%    |
|------------------|----------------|------|-----------|
| Dark Field       | 180            | 88.2 | 83.6–92.1 |
| MAT $\geq 1:40$  | 178            | 87.3 | 82.4–92.1 |
| MAT $\geq 1:80$  | 103            | 50.5 | 43.4–57.5 |
| MAT $\geq 1:160$ | 27             | 13.2 | 6.3–18.1  |

SAGE-Hindawi Access to Research  
Journal of Pathogens  
Volume 2011, Article ID 408604, 5 pages  
doi:10.4061/2011/408604





## Leptospirosis Prevalence and Associated Factors in School Children from Valle de Chalco-Solidaridad, State of Mexico

Dr. Joel Navarrete Espinosa<sup>1\*</sup>, MC Beatriz Rivas Sánchez<sup>2</sup> and Dra. María Luisa Soriano Rodríguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Epidemiology, Epidemiological Surveillance Coordination, IMSS, Mexico

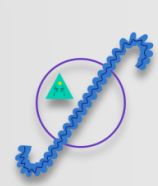
<sup>2</sup>Department of Microbiology and Parasitology, Medicine Faculty, UNAM, Mexico

<sup>3</sup>Unidad de Medicina Familiar # 180, IMSS, Mexico

**Table 2:** Infection by *Leptospira* cases by IFI (different cutoff values) and Dark Field in blood and urine.

|                                                | Antibodies against <i>Leptospira</i> |           |           |           |             | Total      |
|------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|------------|
|                                                | 0                                    | IFI 1:20  | IFI 1:40  | IFI 1 :80 | IFI ≥ 1:160 |            |
| <i>Leptospira</i> in dark field                | n (%)                                | n (%)     | n (%)     | n (%)     | n (%)       |            |
| Negatives                                      | 6 (19.4)                             | 4 (7.5)   | 6 (10.9)  | 3 (6-0)   | 4 (13.3)    | 23 (10.5)  |
| <i>Leptospira</i> in urine                     | 3 (9.7)                              | 7 (13.2)  | 3 (5.5)   | 3 (6-0)   | 1 (3.3)     | 17 (7.8)   |
| <i>Leptospira</i> in blood (n = 219)           | 14 (45.2)                            | 24 (45.3) | 28 (50.9) | 25 (50)   | 16 (53.3)   | 107 (48.9) |
| <i>Leptospira</i> in blood and urine (n = 215) | 8 (25.8)                             | 18 (34)   | 18 (32.7) | 19 (38)   | 9 (30)      | 72 (32.9)  |
| Total                                          | 31 (14.2)                            | 53 (24.2) | 55 (25.1) | 50 (22.8) | 30 (13.7)   | 219 (100)  |

IFI = Indirect Immunofluorescence



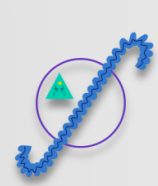
## Mecanismos de transmisión

Puede ser adquirida por:

Contacto directo con orina, sangre o tejidos de animales domésticos o salvajes, así como de humanos infectados.



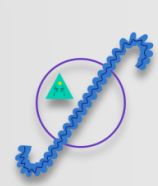




## Mecanismos de transmisión

Contaminación de Agua (charcos, ríos, albercas, lagos, inundaciones), Suelo (lodos), Alimentos (hielo) por orina, sangre y tejidos de animales infectados (cadáveres).





## Mecanismos de transmisión

### Penetración:

- \* Piel dañada
- \* Piel hidratada

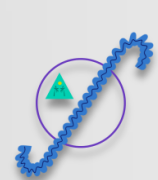


### Mucosas:

- \* Oral
- \* Conjuntival
- \* Nasal
- \* Faríngea
- \* Vaginal







## Penetración:

- \* Piel dañada
- \* Piel hidratada

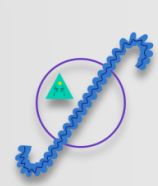
## Mucosas:

- \* Oral
- \* Conjuntival
- \* Nasal
- \* Faríngea
- \* Vaginal

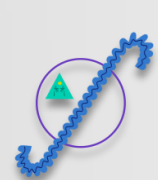


<http://tierki.blogspot.mx/2010/08/perros-2-parte.html>





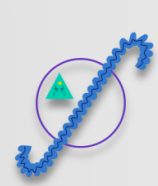
Afecta al hombre y a más de 150 especies de animales  
entre mamíferos, aves y anfibios.



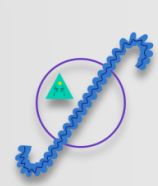
## ALGUNOS RESERVORIOS INVOLUCRADOS EN LA TRANSMISIÓN DE ZOONOSIS



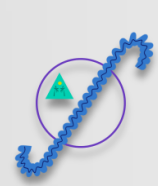




*Leptospira* tiene forma de espiral, es muy delgada ( $0.1\text{-}0.2\text{ }\mu\text{m}$  de diámetro), es muy difícil de teñir con los colorantes convencionales, por lo que debe ser observada por microscopía de campo oscuro.

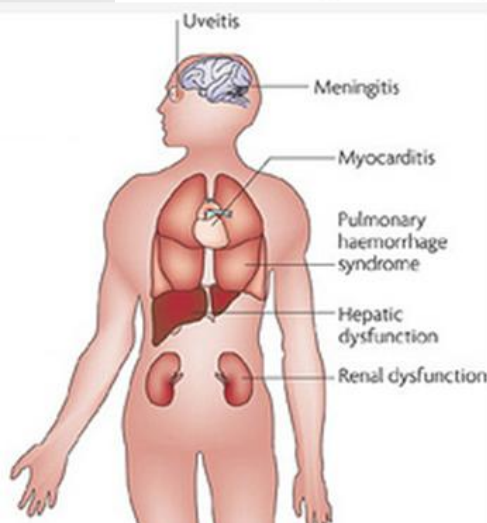
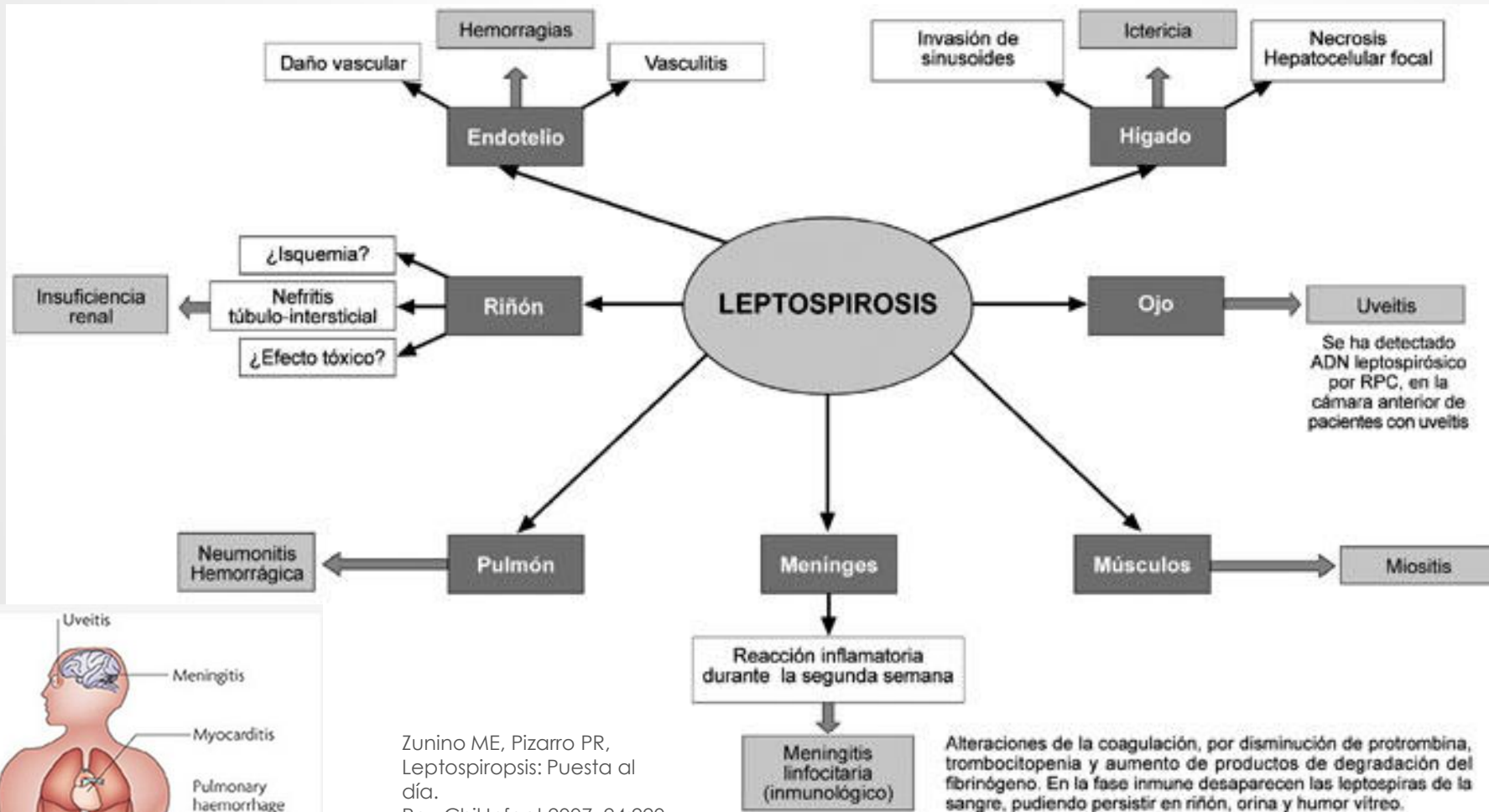


*Leptospira* tiene dos flagelos periplasmáticos que generan un movimiento de “onda helicoidal” simulando un sacacorchos.



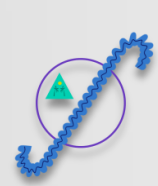
Posee adhesinas con afinidad a la fibronectina y múltiples enzimas (esfingomielinasas, fosfolipasas, hemolisinas) que le permiten adherirse y penetrar al espacio intercelular e incluso dentro de la células.

# Leptospira se disemina y puede atacar todos los órganos



Zunino ME, Pizarro PR, Leptospirosis: Puesta al día. Rev Chil Infect 2007. 24:220

**Aparato reproductor**  
**Aparato digestivo**  
**Sistema linfático**  
**Médula ósea**



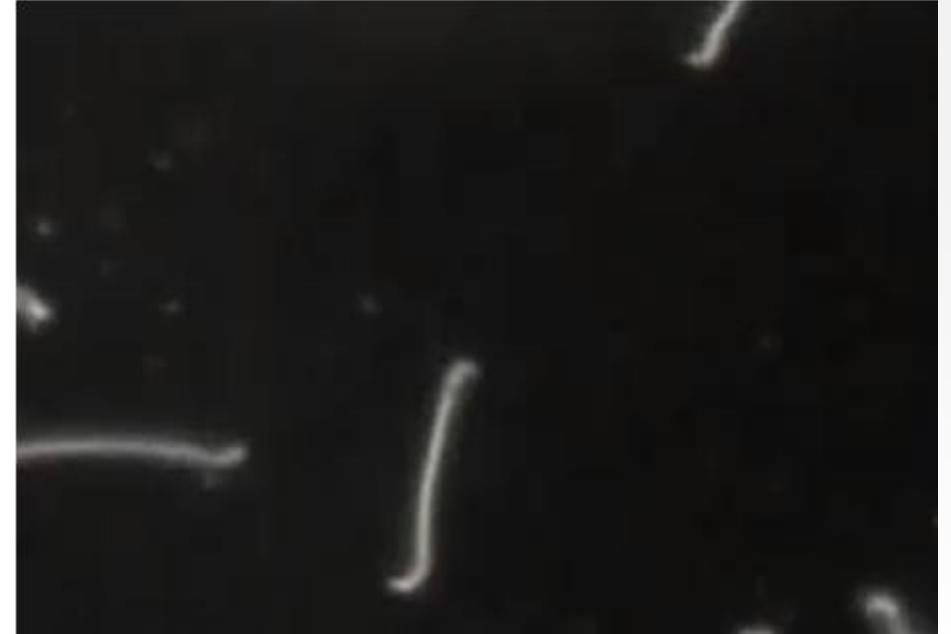
Clase Spirochaetes

Orden Spirochaetales

Familia *Leptospiraceae* (1979)

Género *Leptospira* (1917)

Clasificación por serología (Ac MN)



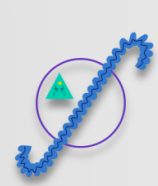
*Leptospira interrogans sensu lato* con más de 250 serovariedades: 24 grupos

**PATÓGENA**

*Leptospira biflexa* con 60 serovariedades

NO PATÓGENA



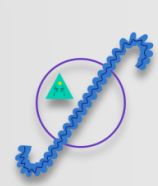


## *Serogrupos Leptospira interrogans (sensu lato)*

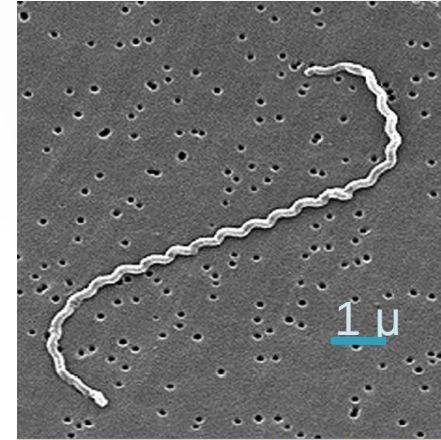
| Serogrupo           | Serovar                                           |  | Serogrupo   | Serovar           |
|---------------------|---------------------------------------------------|--|-------------|-------------------|
| Icterohaemorrhagiae | Icterohaemorrhagiae*, Copenhageni, Lai*, Zimbabwe |  | Cynopteri   | Cynopteri         |
| Hebdomanis          | Hebdomadis, Jules, Krematos                       |  | Djasiman    | Djasiman          |
| Autumnalis          | Autumnalis*, Fortbragg, Bim, Weerasinghe          |  | Sarmin      | Sarmin            |
| Pyrogenes           | Pyrogenes*                                        |  | Mini        | Mini, Georgia     |
| Bataviae            | Bataviae                                          |  | Tarassovi   | Tarassovi*        |
| Grippotyphosa       | Grippotyphosa*, Canalzonae, Ratnapura             |  | Ballum      | Ballum*, Aroborea |
| Canicola            | Canicola*                                         |  | Celledoni   | Celledoni         |
| Australis           | Australis, Bratislava*, Lora                      |  | Louisiana   | Louisiana, Lanka  |
| Pomona              | Pomona*                                           |  | Ranarum     | Ranarum           |
| Javanica            | Javanica                                          |  | Manhao      | Manhao            |
| Sejroe              | Sejroe, Saxkoebing, Hardjo*                       |  | Shermani    | Shermani*         |
| Panama              | Panama, Mangus                                    |  | Hurstbridge | Hurstbridge       |

Tomado de: Rojas Norman. Facultad de Microbiología UCR

\* Serovares reportados en México



Clase Spirochaetes  
Orden Spirochaetales  
Familia Leptospiraceae  
Género *Leptospira*

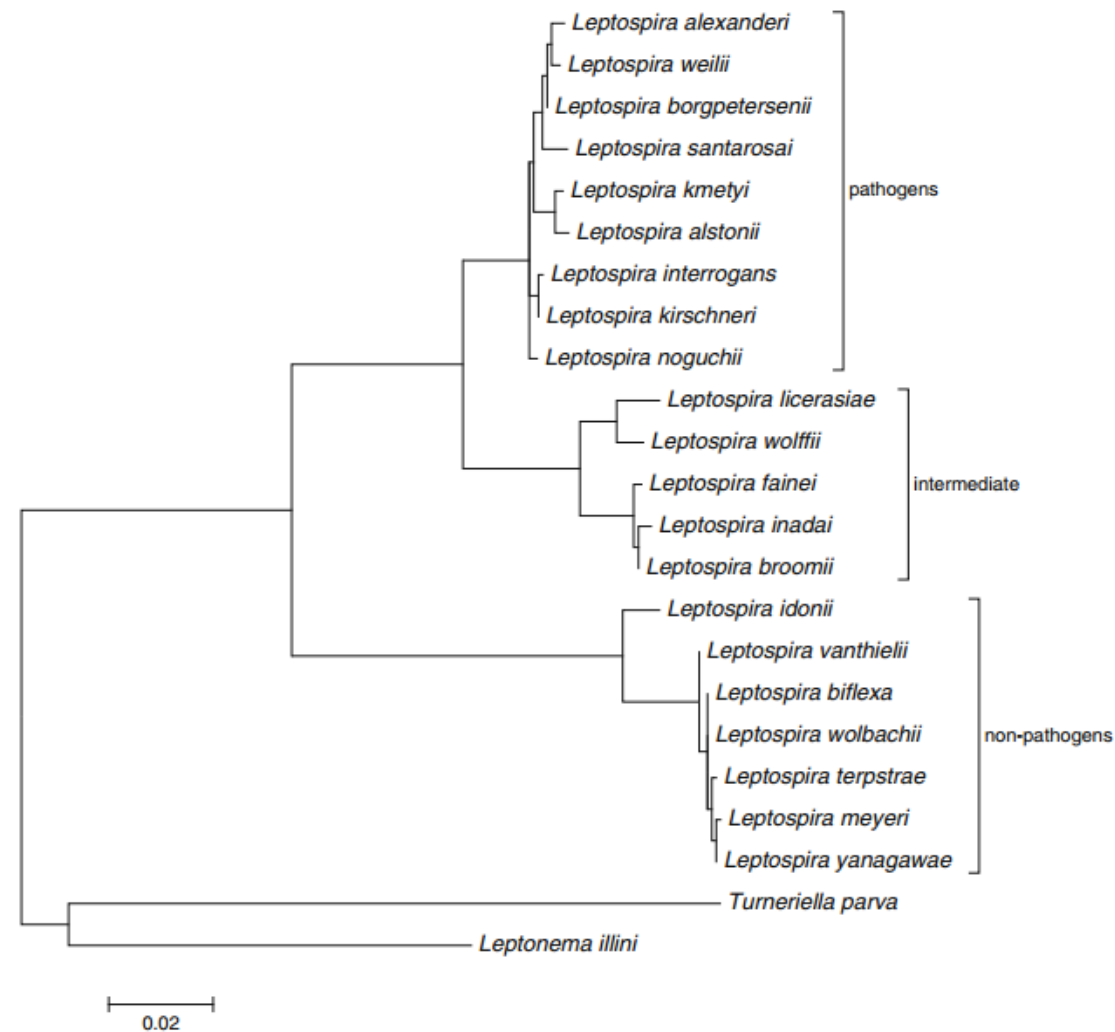
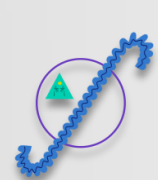


### Clasificación mediante hibridación del DNA

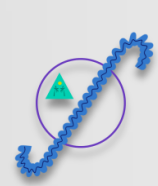
Con 21 genomoespecies, entre ellas *Leptospira interrogans* sensu stricto

Divididas en tres grupos:

1. Nueve patógenas
2. Cinco intermedias
3. Siete no-patógenas



**Fig. 1** Molecular phylogenetic analysis of *Leptospiraceae* 16S rRNA gene sequences by maximum likelihood method, based on the Tamura-Nei model, using MEGA5 (Tamura et al. 2011). The tree with the highest log likelihood is shown. The tree is drawn to scale, with branch lengths measured in the number of substitutions per site. All positions containing gaps and missing data were eliminated. There was a total of 1,230 positions in the final dataset



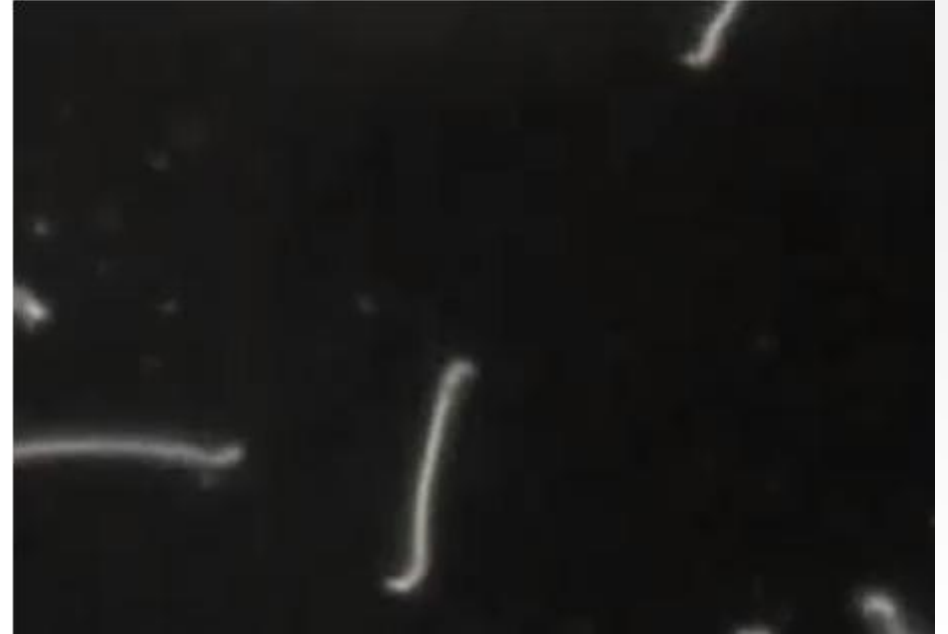
Clase Spirochaetes

Orden Spirochaetales

Familia *Leptospiraceae* (1979)

Género *Leptospira* (1917)

Clasificación por serología (Ac MN)



*Leptospira interrogans* sensu lato con más de 250 serovariedades: 24 grupos

**PATÓGENA**

*Leptospira biflexa* con 60 serovariedades

NO PATÓGENA

# Diagnóstico serológico de la leptospirosis aguda

**OMS**

Método más recomendado (presuntivo):

Serología por MAT (prueba de oro) \*

Positivo - título igual o mayor 1:100 ó

Seroconversión 4 veces mayor al título inicial (caso confirmado) en una segunda muestra tomada 10 días después.

**NOM Méx  
1999**

Sospecha: serología por MAT  $\geq 1:80$

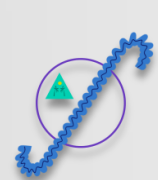
Confirmación: seroconversión, 4 veces mayor al título inicial en una segunda muestra tomada 10 días después.

Evidencia diagnóstica en muestra única: título  $\geq 1:1280$

\*

Una serología negativa en fase temprana, no excluye infección.

**EN CASOS GRAVES, EL PACIENTE PUEDE MORIR EN 72 HORAS**



## IgM promedio de vida 30 días

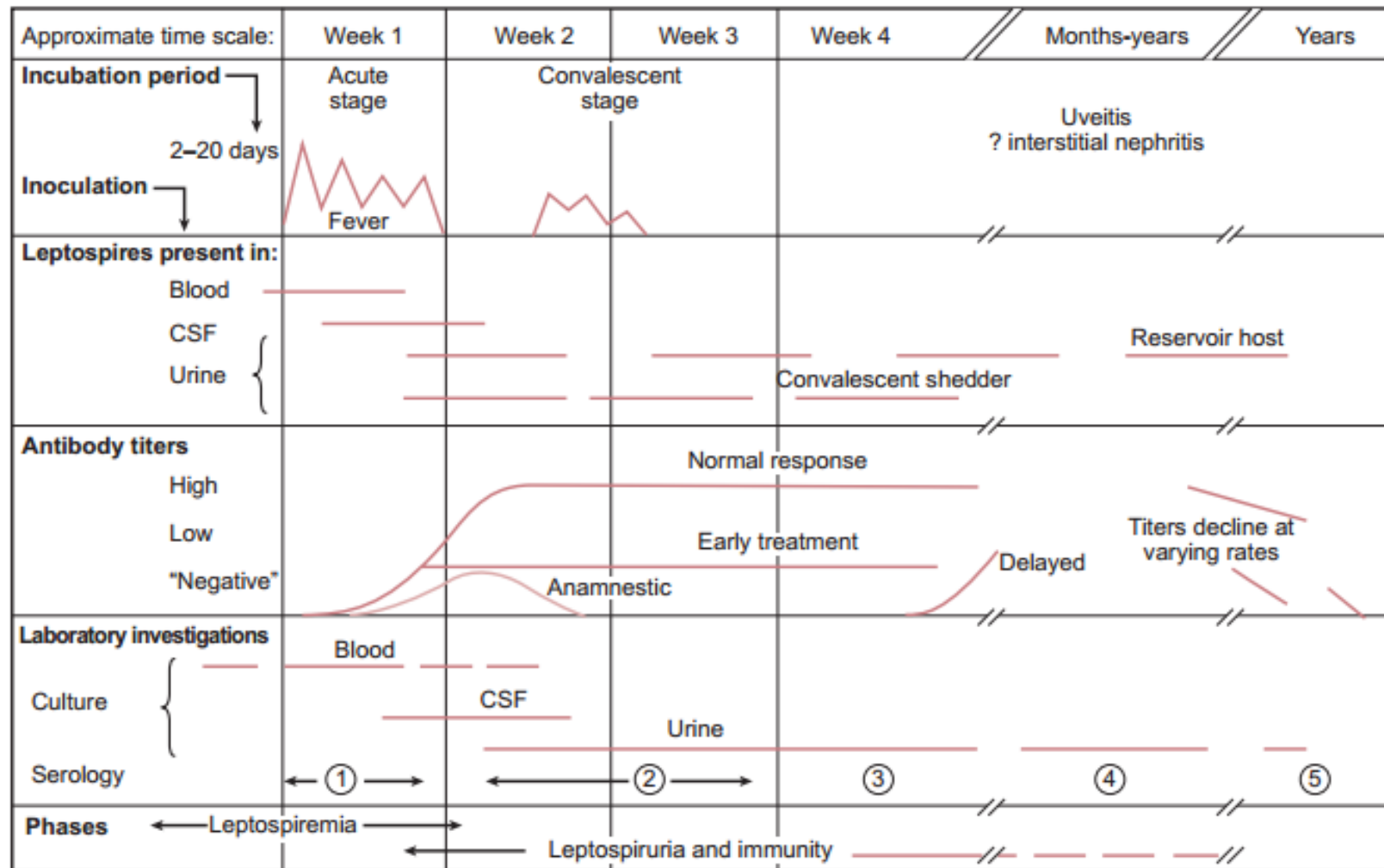
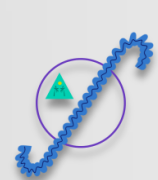


FIG. 2. Biphasic nature of leptospirosis and relevant investigations at different stages of disease. Specimens 1 and 2 for serology are acute-phase specimens, 3 is a convalescent-phase sample which may facilitate detection of a delayed immune response, and 4 and 5 are follow-up samples which can provide epidemiological information, such as the presumptive infecting serogroup. (Adapted from reference 586a with permission of the publisher.)

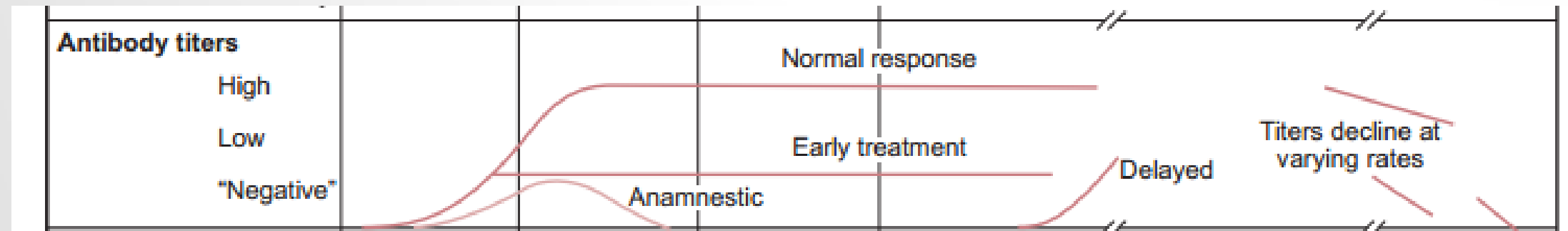
**Leptospira no induce memoria inmunológica a largo plazo.**





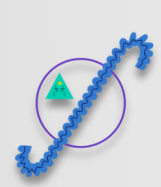
## IgM promedio de vida 30 días

|                         |        |        |        |        |    |              |    |       |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|----|--------------|----|-------|
| Approximate time scale: | Week 1 | Week 2 | Week 3 | Week 4 | // | Months-years | // | Years |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|----|--------------|----|-------|



¿Caso confirmado?

***Leptospira* no induce memoria inmunológica a largo plazo.**



## *DIAGNÓSTICO SECUENCIAL “IN CONSTRUCTO”*

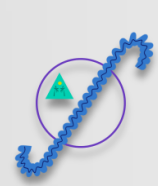
### Diagnóstico clínico:

- \* Cuadro clínico
- \* Datos epidemiológicos
- \* Historial médico

### Diagnóstico de laboratorio:

- \* Observación en CO de sangre y videograbación (AI)
- \* Observación en CO de orina y videograbación (AI)
- \* Impregnación con sales de plata
- \* Serología (MAT, IFI)
- \* Detección de ag por Inmunotinción (IHQ y/o IFI)
- \* PCR
- \* Cultivo

### Respuesta al tratamiento



## DIAGNÓSTICO SECUENCIAL “IN CONSTRUCTO”

### Diagnóstico clínico:

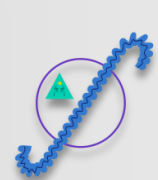
- \* Cuadro clínico
- \* Datos epidemiológicos
- \* Historial médico

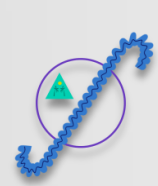
### Diagnóstico de laboratorio:

- \* Observación en CO de sangre y videograbación (AI)
- \* Observación en CO de orina y videograbación (AI)
- \* Impregnación con sales de plata
- \* Serología (MAT, IFI)
- \* Detección de ag por Inmunotinción (IHQ y/o IFI)
- \* PCR — **Estandarizado para Leptospirosis crónica**
- \* Cultivo

**Experiencia**

**Respuesta al tratamiento**





## Inmunodetección en sangre y orina

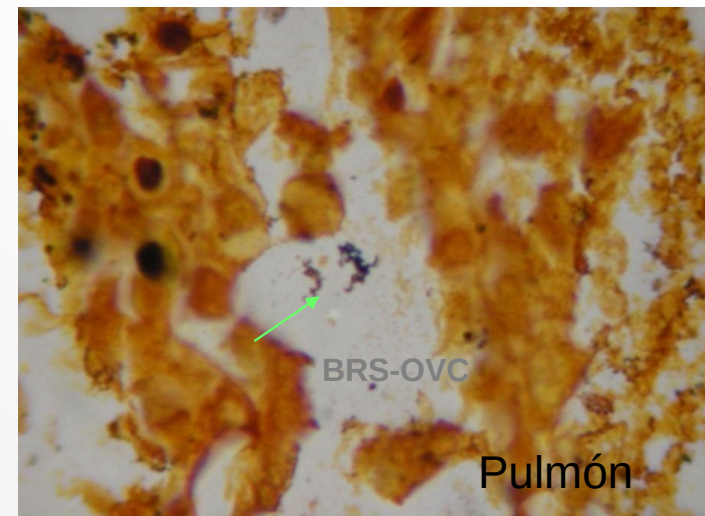
Inmunohistoquímica

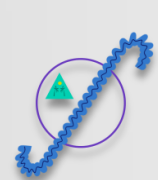


Inmunofluorescencia

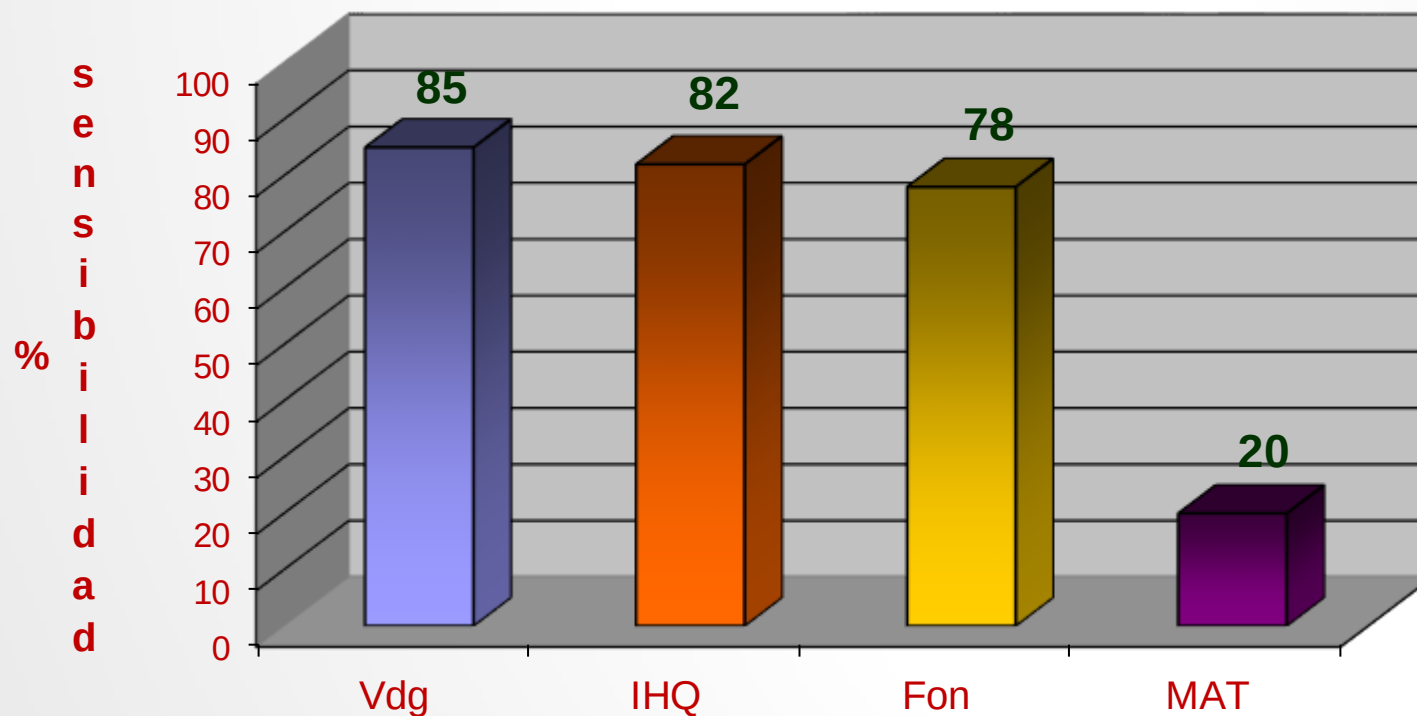


Tinción mediante impregnación argéntica





## Sensibilidad de 4 métodos de diagnóstico de leptospirosis crónica



Vdg – videograbación de sangre y orina en campo oscuro

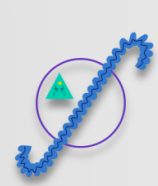
IHQ – Inmunohistoquímica en sangre y orina

Fon – Tinción argéntica (Fontana) en sangre

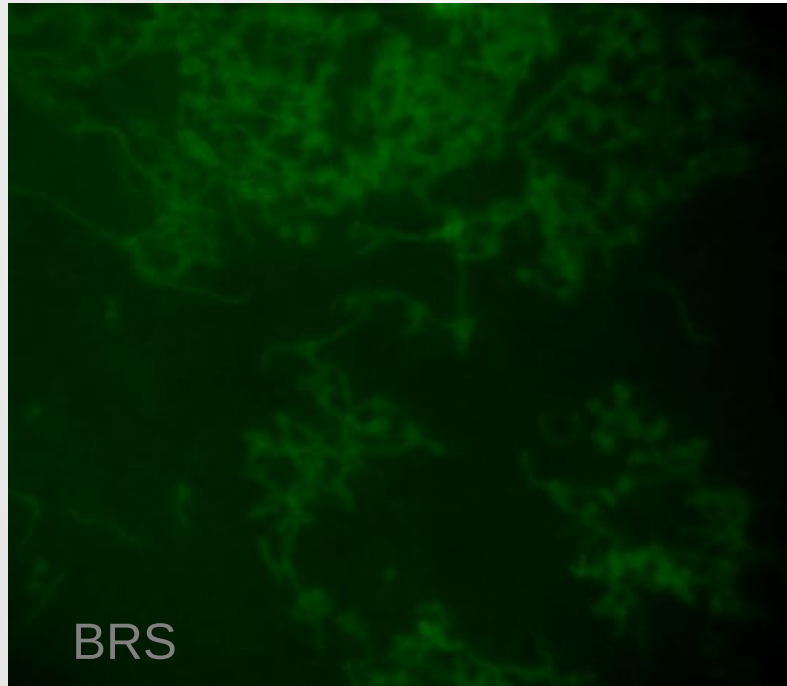
MAT – Serología (título  $\geq 1:80$ )

Trabajo premiado en la III Reunión internacional de Leptospirosis,  
La Habana, Cuba. Mayo 2006.





## Detección de anticuerpos IgG e IgM por Inmunofluorescencia indirecta



IgG indica cronicidad  
IgM indica infección activa

$\geq 1:80$  leptospirosis aguda  
 $\leq 1:80$  leptospirosis crónica

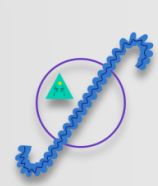
160X



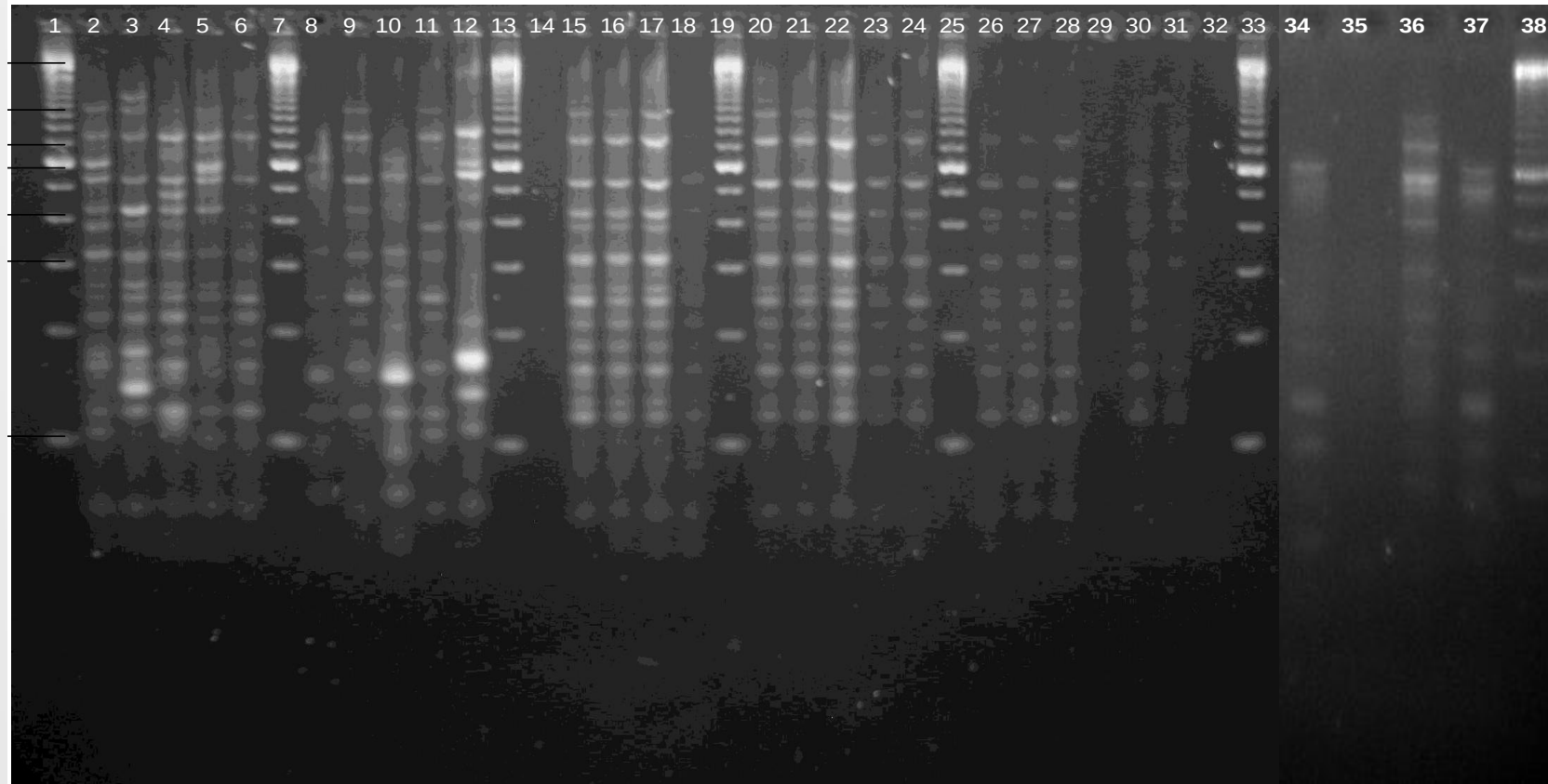
Detección de anticuerpos por  
Microaglutinación en placa  
(MAT)



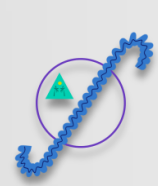
400X



## Resultados de PCR-RAPD

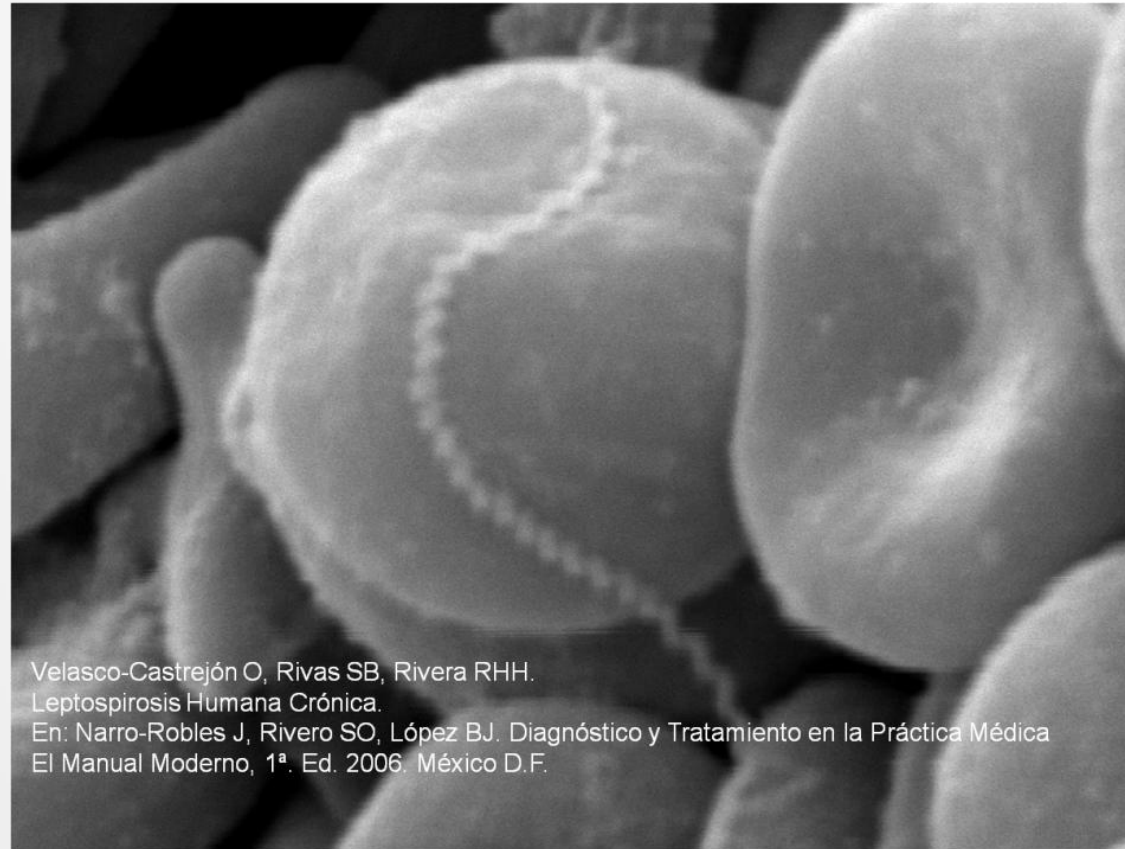
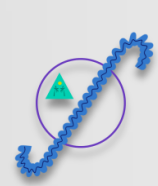


El PCR está estandarizado para la detección de *Leptospira sp* en fase aguda de leptospirosis, no existen pruebas estandarizadas para la detección de la fase crónica.



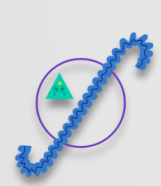
## Aislamiento de *Leptospira interrogans* serovar Pomona de pacientes con Leptospirosis crónica humana





Velasco-Castrejón O, Rivas SB, Rivera RHH.  
Leptospirosis Humana Crónica.  
En: Narro-Robles J, Rivero SO, López BJ. Diagnóstico y Tratamiento en la Práctica Médica  
El Manual Moderno, 1ª. Ed. 2006. México D.F.

**Leptospira en una muestra de  
sangre de un paciente con  
Leptospirosis Crónica**



## *DIAGNÓSTICO SECUENCIAL “IN CONSTRUCTO”*

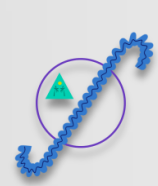
### Diagnóstico clínico:

- \* Cuadro clínico
- \* Datos epidemiológicos
- \* Historial médico

### Diagnóstico de laboratorio:

- \* Observación en CO de sangre y videograbación (AI)
- \* Observación en CO de orina y videograbación (AI)
- \* Impregnación con sales de plata
- \* Serología (MAT, IFI)
- \* Detección de ag por Inmunotinción (IHQ y/o IFI)
- \* PCR
- \* Cultivo

### Respuesta al tratamiento



## Fármacos e inmunoterapia en el tratamiento de la Leptospirosis

### Penicilina

Amoxicilina y otros derivados de la penicilina

|               |   |                    |
|---------------|---|--------------------|
| Tetraciclinas | { | <b>Doxiciclina</b> |
|               |   | <b>Minociclina</b> |

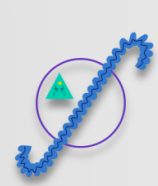
Cefalosporinas de tercera generación (Ceftriaxona, Ceftazidima)

|            |   |                |
|------------|---|----------------|
| Macrólidos | { | Claritromicina |
|            |   | Azitromicina   |
|            |   | Eritromicina   |

|                 |   |                |
|-----------------|---|----------------|
| Aminoglucosidos | { | Estreptomicina |
|                 |   | Gentamicina    |
|                 |   | Amikacina      |

Reacción Jarisch-Herxheimer





# Gracias



**Ciudad de México, 2017**

beatriz\_rivas@hotmail.com

044(55)2669-0939