

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**DR. ZOILO E. MARINELLO VIDAURRETA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**LAS TUNAS**

**XXXIV JORNADA CIENTÍFICA ESTUDIANTIL**

 **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

***LEPTOSPIROSIS: FUNDAMENTOS BÁSICOS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.***

**Autores:**

Noel Alejandro Alarcón Cabrera\*

Daniela Dailín Clara Cobas\*\*

Daniel Alejandro Leyva Tellez\*\*\*

\*Estudiante de segundo año de Medicina, brigada 7, alumno ayudante de Cirugía Plástica y Caumatología.

\*\*Estudiante de cuarto año de Medicina, brigada 2, alumna ayudante de Genética Médica.

\*\*\*Estudiante de cuarto año de Medicina, brigada 2, alumno ayudante de Neurocirugía.

**Las Tunas, 2023**

**Año 65 de la Revolución**

**Resumen**

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de exponer los fundamentos básicos del diagnóstico y tratamiento de la leptospirosis, con el fin de disminuir la morbimortalidad en los países infectados y complicaciones potencialmente reversibles, consultándose 38 referencias bibliográficas. Las enfermedades reemergentes se refieren al resurgimiento de enfermedades que ya habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia disminuida. La leptospirosis es una enfermedad infecciosa causada por bacterias patógenas llamadas leptospiras que son transmitidas, directa o indirectamente, desde los animales a los seres humanos siendo, por tanto, una zoonosis. La transmisión se da por contacto directo con fluidos contaminados e incluso a través de agua o alimentos también contaminados. Es típicamente una enfermedad bifásica que presenta desde fiebre hasta pérdida del sensorio. El país no escapa de los problemas tanto sanitarios como económicos que acarrea, debido a su forma de transmisión, los reservorios de animales como las ratas, condiciones sanitarias de la población, y propiciado además por las condiciones ambientales, teniendo en cuenta que Cuba es un país tropical y agricultor.

**Palabras clave:** leptospirosis, reemergente, diagnóstico

**Summary**

A bibliographic review was carried out in order to expose the basic foundations of the diagnosis and treatment of leptospirosis, in order to reduce morbidity and mortality in infected countries and potentially reversible complications, consulting 38 bibliographic references. Reemerging diseases refer to the resurgence of diseases that had already apparently been eradicated or their incidence decreased. Leptospirosis is an infectious disease caused by pathogenic bacteria called leptospires that are transmitted, directly or indirectly, from animals to humans, thus being a zoonosis. Transmission occurs by direct contact with contaminated fluids and even through contaminated water or food. It is typically a biphasic disease that ranges from fever to sensory loss. The country does not escape both the health and economic problems that, due to its form of transmission, the reservoirs of animals such as rats, sanitary conditions of the population, and also caused by environmental conditions, taking into account that Cuba is a tropical country and farmer.

**Keywords:** leptospirosis, reemerging, diagnosis

**Introducción**

En los últimos años ha tenido lugar en el mundo la emergencia de muchos eventos epidemiológicos, dentro de los que se encuentra el descubrimiento de nuevas enfermedades infecciosas, sus agentes causantes, mecanismos productores, así como también la remergencia de enfermedades que tuvieron determinados niveles de control y ahora se muestran con incidencias cada vez más altas convirtiéndose en problemas sanitarios de primera magnitud, tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados. (1)

Las enfermedades reemergentes se refieren al resurgimiento de enfermedades que ya habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia disminuida. Son todas aquellas

enfermedades infecciosas conocidas, que después de no constituir un problema de salud, aparecen a menudo llegando a proporciones epidémicas. Un ejemplo bien conocido es la leptospirosis. (1)

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa causada por bacterias patógenas llamadas leptospiras que son transmitidas, directa o indirectamente, desde los animales a los seres humanos siendo, por tanto, una zoonosis. (2)

Las primeras reseñas de la leptospirosis datan de la época de la invasión napoleónica a Egipto en 1853, y ya en 1886 Adolfo Weil la identifica como una enfermedad clínica distintiva describiendo de forma correcta el proceso patológico de la leptospirosis sistémica. En Cuba comenzaron sus estudios en el año 1868 por Navarro Valdés, siendo desde este momento hasta la actualidad motivo de investigación y es en 1980 a raíz de una epidemia de gran magnitud en Camagüey que se derivó la necesidad de establecer un Programa Nacional de Prevención y Control de la Leptospirosis Humana, el cual se puso en vigor en junio de 1981, que abarca tanto a la salud humana como a la animal, el que se perfeccionó a partir de 1997, donde se enfatiza la necesidad de fortalecer la prevención primaria. (3,4)

La leptospirosis es una enfermedad prevalente en distintas zonas del continente, desde la segunda mitad del siglo XX se poseen las técnicas necesarias para establecer su diagnóstico. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), establece que existe una probabilidad de 1 caso por cada 100.000 personas por año en climas templados y 10 casos por cada 100.000 personas por año en climas tropicales húmedos. (5,6)

Cabe destacar que en Cuba dicha enfermedad tiene una manifestación endemoepidémica, con características epidemiológicas cambiantes y se encuentra entre las 35 primeras causas de muerte en humanos. Durante los últimos años ha presentado una tendencia algo descendente, dada la aplicación del Programa Nacional de Prevención y Control de la enfermedad. Sin embargo, como país tropical, se ve periódicamente amenazado por la aparición de situaciones epidémicas atribuibles a las diferentes serovariantes de leptospiras, en sus distintas regiones geográficas lo que demuestra las dificultades que enfrenta el sistema en cuanto a su vigilancia clínica, epidemiológica y microbiológica. (5,6,7)

 Dicha patología corresponde a una enfermedad endémica, que presenta picos endémicos y un aumento considerable en su incidencia en los últimos años. La provincia de Las Tunas no está exenta de esta situación, con una tasa de incidencia en el año 2013 de 52,4 por cada 100 000 habitantes mientras que en el año 2017 fue de 30,0. (6)

Con un conocimiento más amplio del tema se puede lograr una reducción considerable, siendo de importancia en la salud pública con la consiguiente motivación para desarrollar este trabajo que tiene como objetivo exponer los fundamentos básicos del diagnóstico y tratamiento de la leptospirosis, con el fin de disminuir la morbimortalidad en los países infectados y complicaciones potencialmente reversibles.

**Objetivos**

**Objetivo general:**

 Exponer los fundamentos básicos del diagnóstico y tratamiento de la leptospirosis, con el fin de disminuir la morbimortalidad en los países infectados y complicaciones potencialmente reversibles.

**Objetivos específicos:**

* Explicar la etiopatogenia
* Examinar las vías de transmisión
* Describir las principales manifestaciones clínicas
* Analizar las principales pruebas de laboratorio que se realizan para su diagnóstico
* Identificar los factores de riesgo ambientales que influyen en su incidencia
* Resumir las principales medidas de control para su prevención
* Especificar el tratamiento de la enfermedad

**Desarrollo**

La leptospirosis es una pandemia infectocontagiosa de gran importancia en la medicina humana y veterinaria; el humano es un hospedador accidental del patógeno. Esta enfermedad ocurre en todo el mundo, pero es más común en las áreas tropicales y subtropicales con altos índices de precipitación. Globalmente se presentan entre 1.030.000 casos nuevos y 58.900 muertes al año aproximadamente. La incidencia de leptospirosis en América se ha estimado en 12,5 casos por 100.000 habitantes; según estudios poblaciones cada año se presentan más de 350.000 casos nuevos de leptospirosis, sin embargo, se notifican menos de los que en realidad ocurren. En los Estados Unidos de Norteamérica se identifican cada año entre 100 y 200 casos de leptospirosis. (1,7,8,9)

Con respecto a los reportes de Suramérica, se determinó que Guyana, es el país que presenta mayor proporción de casos de leptospirosis, pues en dos reportes se identifican proporciones de 37%) y 60% respectivamente; en Colombia, la prevalencia oscila entre el 6 y el 35 % en humanos; por otra parte, se encontró una proporción del 8% de casos en Brasil. En el Caribe, Jamaica presentó la mayor proporción de casos con un 31,9% seguido por Cuba con dos proporciones diferentes 27,6% y 6,9% y Trinidad & Tobago con 8,2%. (10,11,12)

En Costa Rica la positividad promedio anual (casos confirmados) fue del 20,44 %. La leptospirosis se diagnosticó en pacientes de todos los grupos de edad, siendo más común entre personas con edades entre 15 y 54 años (78,38 % de los casos). De los 259 casos confirmados por laboratorio, 80,3 % eran hombres y 19,7 % mujeres. Con relación a la estacionalidad, 32,4 % de los casos de leptospirosis se presentó durante los meses más lluviosos del año (setiembre, octubre y noviembre) respectivamente. (9,12,13)

La mayoría de las infecciones son leves y remiten de manera espontánea, aunque la letalidad en los casos notificados llega al 10%. En áreas endémicas, hasta un 20-30% de los casos de fiebre aguda indiferenciada podrían deberse a leptospirosis; y la seroprevalencia oscila entre el 5 y el 15% (8).

* **Etiopatogenia:**

El género Leptospira (Gr. Lepto = fino y espira = espiral) pertenece a la familia Leptospiraceae y al orden Spirochaetales, las cuales se diversificaron tempranamente en la evolución de las bacterias. Incluye 22 especies, divididas en 2 grupos: Leptospira interrogans (L. interrogans), patógena para el hombre y para los animales y Leptospira biflexa (L. biflexa), de vida libre, se encuentra en aguas superficiales y raramente se asocia a infecciones en mamíferos. (14,15)

Las L. biflexa son diferenciadas de las L. interrogans por su poder patógeno, resistencia a la 8-azaguanina, resistencia al NaCl (1M), crecimiento a baja temperatura (13 ºC), presencia de lipasa, porcentaje de G/C, resistencia a los iones Cu, resistencia al NaHCO 3 (1 mg/ml) y su crecimiento en presencia de colorantes inhibidores como el verde de malaquita, fucsina básica. (16,17)

La unidad taxonómica en Leptospira es el serovar, ambos complejos (L. interrogans y L. biflexa) han sido divididos en numerosos serovares por la prueba de aglutinación cruzada (CAAT), muchos serovares dentro de un serogrupo son representados por una sola cepa de referencia. Los serovares homólogos antigénicamente han sido agrupados en serogrupos. Existe más de 60 serovares de L. biflexa y más de 240 serovares agrupados en 24 serogrupos dentro de L. interrogans. (18,19,20,21)

Las especies del género Leptospira han sido reclasificadas tomando como base los estudios de ADN y de la región 16S del ARN ribosomal de la leptospira. Es por esto que la clasificación fenotípica de leptospiras está siendo reemplazada por la genotípica, en la cual un número de genomoespecies incluyen todas las serovariedades de ambas, L. interrogans y L. biflexa, habiéndose demostrado heterogeneidad genética. (17,18,19, 20)

A partir de 1989 las especies de leptospiras aisladas de animales y humanos fueron diferenciadas en base a estudios del ADN llamándolas L. interrogans, L. kirshneri, L. weilii, L. noguchii, L. borgpetersenii, L. santarosai L. meyeri, L. inadai, L. fainei y L. alexanderi. (18,19,20,21)

El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos de Norteamérica (CDC) ha definido 16 genomoespecies de leptospiras incluyendo aquellas descriptas previamente y agregó cinco nuevas genomoespecies, una de las cuales fue llamada L. alexanderi. Fueron también descriptas otras especies como L. fainei que contiene una nueva serovariedad: Hurstbridge. Las genomoespecies de Leptospira no corresponden a las dos especies previas (L. interrogans y L. biflexa). (18,19,20,21)

Los diferentes serotipos de Leptospira pueden ser causantes de diversos síndromes clínicos, conocidos como fiebre del cieno, enfermedad de los porquerizos, síndrome de Fort Bragg o fiebre pretibial, enfermedad de Weil, fiebre canícola y fiebre otoñal. Por esta razón se aplica el término Leptospirosis a todas las manifestaciones clínicas producidas por este microorganismo, independientemente de su serotipo. (9)

Las leptospiras tienen forma helicoidal, con una longitud aproximada de 6 a 20 μm, y apariencia de gancho en uno o en ambos extremos. Tienen un movimiento giratorio, importante dentro de su patogenicidad, gracias a filamentos axiales que se encuentran dentro de su cuerpo en el espacio periplásmico. Debido a su tamaño y a que son muy delgadas, no son visibles al microscopio de luz convencional, por ello requieren microscopía de campo oscuro para su observación. A pesar de que su estructura es de una bacteria gram negativa no se tiñe con facilidad con colorantes a base de anilinas, pero otras técnicas de coloración incluyen tinción con plata, giemsa, etc. Estas bacterias son aerobias obligadas, catalasa y oxidasa positivas y para obtener energía usan sales de amonio y ácidos grasos de cadena larga, estos últimos metabolizados por β- oxidación, y por esta razón son de crecimiento lento (hasta cuatro semanas) en los medios de cultivo artificiales enriquecidos y debe hacerse a una temperatura entre 28-30 °C (22,23).

Son muy sensibles a condiciones adversas como la desecación, cambios bruscos de pH y temperatura, y es debido a esto, que su aislamiento requiere condiciones especiales para garantizar su crecimiento satisfactoriamente (24).

Tres mecanismos han sido invocados en la patogénesis de la leptospirosis humana, que suman sus efectos:

* **Invasión y multiplicación bacteriana:**

Después de su entrada al organismo a través de la piel erosionada o las mucosas sanas (nasal, conjuntival, oral o tonsilar), los microorganismos resisten los mecanismos innatos de defensa inmune, multiplicándose en el torrente sanguíneo, invadiendo los órganos y sistemas de la economía, lo que explica su carácter sistémico. La leptospiremia se mantiene entre tres y 10 días. Las leptospiras pueden ser aisladas en sangre durante los tres a 10 primeros días de las manifestaciones clínicas. Por medio de la respuesta inmune se logra la opsonización, fagocitosis y eliminación de los gérmenes por el sistema retículoendotelial; debido a esta respuesta inmune, el organismo puede eliminar del torrente circulatorio la leptospira, pero esta se localiza en diferentes órganos, como la cámara anterior del ojo, el cerebro, incluyendo meninges, hígado, riñones y corazón. (24,25)

Durante su invasión y multiplicación, las leptospiras producen daño celular, no solo por el efecto mecánico, sino por la producción de sustancias, como el factor citotóxico, que produce lesión del endotelio capilar. Esta proteína citotóxica ha sido hallada en los serovares Pomona y Copenhageni. (24,25)

Se producen, además, enzimas hemolíticas, al inicio hipotéticas, como fosfolipasa y esfingomielinasa C, que ocasionan hemólisis al afectar la fosfatidiletanolamina y esfingomielina de la membrana del hematíe. Se han demostrado hemolisinas del tipo esfingomielinasa en serovares Ballum, Hardjo, Pomona y Tarassovi. Las especies virulentas exhiben quimiotaxis hacia la hemoglobina. (24,25)

En el endotelio vascular, la referida proteína citotóxica ocasiona extravasación de sangre, emigración de leptospiras a los tejidos, anoxia local relativa, generación de radicales libres de oxígeno y daño isquémico. (24,25)

En vivo, esta proteína se detecta por su efecto histopatológico típico con infiltración de macrófagos y de polimorfonucleares. La vasculitis infecciosa causada, está presente en los órganos afectados. La pérdida de hematíes y líquidos por las uniones intercelulares y fenestraciones resultantes, que ocasiona daño hístico, probablemente contribuye a los hallazgos clínicos. (24,25)

En el endotelio vascular, asimismo, se pueden depositar inmunocomplejos circulantes, los que, unidos al complemento, causan lesión endotelial. Se reporta la presencia de complejos inmunes detectados en sangre en el 41,53% de una serie de 65 pacientes con leptospirosis confirmada, sobre todo en aquellos con formas ictéricas o graves de la enfermedad. En dichos pacientes se han observado resultados favorables con la utilización de plasmaféresis, posiblemente por la disminución de los complejos inmunes. (24,25)

Por microscopía electrónica se han observado depósitos de IgM y C1q en el área mesangial renal. En modelos animales y en casos humanos, depósitos de complejos inmunes y de complemento han sido demostrados en el tejido pulmonar, relacionados causalmente con la hemorragia pulmonar leptospiral. (24,25)

La relación entre la coagulación intravascular diseminada (CID) y la leptospirosis ha sido largamente debatida; se aceptaba, en libros de texto, que en la enfermedad no había (CID), al menos clínicamente ostensible: los tiempos de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activado no están necesariamente elevados y el fibrinógeno está típicamente aumentado, sin embargo, la trombocitopenia es característica, probablemente reflejando consumo de plaquetas en la superficie endotelial activada. Estos hallazgos indican activación patológica del sistema de la coagulación en la leptospirosis. (24,25)

En el riñón la leptospira, por vía sanguínea, llega al glomérulo y de ahí se disemina al intersticio, produciendo nefritis intersticial y a los túbulos renales, adhiriéndose y asociándose estrechamente al borde luminal de las células tubulares proximales, hasta que son eliminadas por la orina. Los daños glomerulares mínimos observados por microscopía electrónica ocasionan la proteinuria. (24,26)

La inflamación aguda en el riñón se asocia con necrosis tubular aguda y nefritis intersticial. En diversos estudios se ha revelado regulación anormal de transportadores de líquidos y electrólitos, incluyendo la isoforma 3 de recambio endógeno sodio/hidrógeno (NHE 3), el alfa-Na+k+ATP asa y la isoforma 2 NKCC, tanto en presencia de necrosis tubular o sin esta. (24,25,26)

La lesión de túbulos renales proximales es la lesión fisiopatológica primaria en la leptospirosis aguda, con incremento en los túbulos distales de la excreción de potasio, la consiguiente hipopotasemia y la poliuria, que contribuye a la astenia marcada que se presenta en un número elevado de pacientes. (24,26)

La insuficiencia renal aguda es una importante causa de muerte, en su patogénesis se invoca la lesión enzimática de las leptospiras, las alteraciones de la perfusión renal y la rabdomiólisis como factor adicional. Se ha reportado, aunque es infrecuente, síndrome urémico-hemolítico en la leptospirosis. (24,25,26)

En el pulmón, los hallazgos de pacientes con leptospirosis son hemoptisis, distress respiratorio, tos, dificultad para respirar y hemorragia pulmonar. La mortalidad por hemorragia pulmonar pude superar el 60% en pacientes no tratados. Los casos de hemorragia pulmonar fatales se caracterizan por la ausencia de inflamación, la escasez de microorganismos demostrados por inmuno-histoquímica o impregnación argéntica y franca hemorragia. (24,25)

La hemorragia pulmonar es más que un problema estrictamente pulmonar, se suman otros factores de riesgo ocasionales como la hipopotasemia, elevación de la creatinina sérica, shock y alteración de la escala de Glassgow para el coma. En varios países del mundo se considera la leptospirosis como una importante posibilidad diagnóstica en pacientes febriles, con cefalea, mialgias y bronconeumonía. (24,25)

En el hígado, los hallazgos histopatológicos en casos fatales se asocian con disrupción de la cohesión celular, taponamiento de los canalículos biliares, infiltrados inflamatorios agudos ocasionales y necrosis celular periportal; sin embargo, la necrosis celular ampliamente diseminada no se encuentra. (24,25,27,28)

La ictericia en la enfermedad es de origen hepatocelular por lesión de los hepatocitos y disrupción de las uniones intracelulares entre los hepatocitos, resultando en pérdida de bilirrubina de los canalículos biliares; obstructivo intrahepático y a la vez en ocasiones hemolítico, por la referida acción de las hemolisinas y la microangiopatía. (24,27,28)

La bilirrubina sérica está elevada en los pacientes ictéricos con cifras más relevantes que las de las transaminasas. Esta elevación es a expensas de la bilirrubina directa generalmente, pero puede hacerlo a expensas de la bilirrubina indirecta, dada la participación del hemólisis en la génesis del íctero leptospirósico. (24,27,28)

En el sistema nervioso central y periférico pueden presentarse manifestaciones, tanto en fase leptospirémica como inmune. La meningitis en fase inmune es más frecuente. Del 5% al 13% de la llamada meningitis aséptica, puede estar producida por la leptospirosis. Se caracteriza por pleocitosis del LCR aparecida en fase inmune, que puede alcanzar decenas a centenares de células, habitualmente a predominio de linfocitos. Las cifras de glucosa son normales casi siempre, con aumento de las proteínas en el (LCR). (24,29)

Otras alteraciones neurológicas como encefalitis, alucinaciones, afectación de pares craneales y convulsiones son menos frecuentes. La toma del sensorio en algunas series se ha reportado hasta en el 25% de los pacientes. La afectación de nervios periféricos, como la neuropatía sensitiva y motora de miembros inferiores, a veces tomando un curso ascendente, es muy infrecuente, presentándose de forma tardía. Se ha descrito crisis de ataques transitorios isquémicos en niños por arteritis cerebral. (24,29)

En el corazón se presentan hemorragias pericárdicas y endocárdicas, disrupción en la organización de las fibras miocárdicas, miocarditis y necrosis miocítica dispersa, que puede acompañarse de dilatación de uno o ambos ventrículos. También se ha encontrado arteritis coronaria. (24)

En el músculo estriado se observa microscópicamente cambios focales necróticos, que se consideran bastante típicos de la leptospirosis. La rabdomiólisis ocasiona mialgias espontáneas o desencadenadas por la palpación, que interesan, sobre todo pantorrillas, muslos, músculos lumbosacros y abdominales, que se pueden acompañar de artralgias. (24)

En el páncreas se produce pancreatitis intersticial, mucho más frecuente en el niño, dando hiperglucemia transitoria y aumento de la amilasa sérica, acompañándose de dolor abdominal y vómitos, frecuentes en la leptospirosis, pudiendo semejar un proceso abdominal agudo quirúrgico. (24)

Asimismo, en niños se ha reportado colecistitis alitiásica. En las glándulas suprarrenales pueden verse hemorragias, inflamación intersticial con áreas de necrosis cortical local, lo que puede tener que ver con el colapso vascular de la enfermedad de Weil, con elevada letalidad, donde puede resultar útil la utilización de dopamina y esteroides. (24,27,28)

* **Factores inflamatorios no específicos:**

 Pueden observarse en otras enfermedades infecciosas, pero en la leptospirosis pueden contribuir a causar disfunción orgánica y son:

- Hipovolemia: dada por una disminución de la ingestión de líquidos, un aumento de las pérdidas insensibles y un incremento de la permeabilidad capilar, causada por mediadores químicos liberados durante la inflamación, produciendo fuga capilar, contribuyendo además los vómitos que se pueden presentar en la enfermedad y la poliuria dada por la lesión tubular distal renal referida. (24)

- Hiperviscosidad plasmática: dada por la hipovolemia, contribuyendo el aumento del fibrinógeno, que puede estar acentuado en la enfermedad. (24)

- Fenómenos de coagulación intravascular diseminada a bajo ruido, habitualmente subclínicos, expresados por un aumento de productos de degradación del fibrinógeno, ya expresados, propiciados por la lesión endotelial, lo que afecta la microcirculación, con el daño celular consecuente. (24)

Estos factores pueden conducir a éstasis capilar y anoxia hística, lo que implica un incremento de la permeabilidad, pérdida de líquidos, hemoconcentración y un adicional aumento de la viscosidad sanguínea, de esta forma se crea un círculo vicioso. Aunque estos factores inespecíficos no desempeñan un papel principal en el desarrollo de las lesiones, en infecciones agudas contribuyen a la disfunción de órganos, de hecho, pueden ser importantes en la patogénesis del fallo renal en la leptospirosis. (24)

* **Mecanismos inmunológicos:**

La producción en la fase inmune de anticuerpos IgM e IgG, como respuesta inmunológica defensiva puede dar lugar a la formación de inmunocomplejos, que depositados en tejidos y con participación del complemento sérico, ocasionan daño. Se han reportado complejos inmunes circulantes en la leptospirosis. Por microscopía electrónica se han observado depósitos de complejos inmunes y complemento en riñón y pulmón. (24,25)

En la meningitis ocurrida en la fase inmune, así como en la uveítis, se han detectado aumentos del título de anticuerpos, sin aislarse leptospiras, aceptándose un mecanismo inmune. Las lesiones neurológicas de la leptospirosis pueden ser causadas por tres mecanismos: (24,29)

1. Un efecto directo de los microorganismos en la primera fase.

2. Una reacción de Arthus mediada por antígenos durante la segunda fase.

3. Una respuesta autoinmune más tardía, probablemente mediada por células, después que las bacterias han sido eliminadas, como sucede en las polineuropatías sensitivas y motoras, a veces de curso ascendente, que ocurren infrecuentemente. (24,29)

* **Transmisión:**

 La transmisión de la leptospirosis se da por contacto directo con fluidos contaminados (orina, sangre, descargas postparto, abortos, etc.), e incluso a través de agua o alimentos contaminados. Las formas más comunes de transmisión por contacto directo son la vía conjuntival, la inhalatoria y por abrasiones en la piel. (29)

Cabe mencionar que son capaces de vivir largos periodos de tiempo en aguas estancadas, dulces, lagunas, pozos, barro, especialmente si la temperatura es de 25 a 30 °C, lo que se traduce en fuentes de infección peligrosas y más aún para personas que viven en condiciones precarias con poco saneamiento básico. (29)

Además del hombre, la leptospirosis ataca a una amplia variedad de especies como bovinos, equinos, porcinos, ovinos, caninos, felinos, animales silvestres, etc., y es por esta razón que la infección en el ser humano tiene una amplia relación con personas que realizan actividades como: medicina veterinaria, ganadería, minería, trabajo en cañerías, mataderos, granjas; militares, personas que practican deportes acuáticos, etc. (7,29,34)

La transmisión entre humanos es muy rara debido a que el pH bajo de la orina reduce la viabilidad de la leptospira, pero ha sido documentada a través de las relaciones sexuales y la lactancia. También se ha producido, aunque muy pocas veces, a través de la mordedura de animales, no se descarta la posibilidad de transmisión en personas con altas descargas de estas bacterias (29).

Las actividades de alto riesgo pueden incluir caminar, nadar o navegar en agua de inundación o agua dulce (ríos, arroyos, lagos) que pueda estar contaminada con orina de animales. Algunas acciones como la inmersión prolongada o sumergir la cabeza en agua contaminada, o tragarla pueden aumentar el riesgo de manera particular. (29)

Otras actividades de alto riesgo pueden incluir el contacto directo con animales y actividades que pueden causar abrasiones en la piel y exposiciones al agua o a la tierra, como la poda de arbustos, el senderismo y la jardinería. (29,34)

* **Manifestaciones clínicas:**

La expresión clínica de la infección por Leptospira varía ampliamente en el ser humano, con oscilaciones que van desde procesos totalmente asintomáticos, que son los más frecuentes, pasando por las formas de evolución generalmente benignas, hasta el desarrollo de cuadros graves ictero-hemorrágicos con colapso vascular y serio compromiso de funcionamiento hepático-renal, que pude ser de evolución fatal (enfermedad de Weil). (27,28,30,31,32)

* Leptospirosis asintomática:

La existencia de formas subclínicas se hace evidente cuando se realizan encuestas seroepidemiológicas, donde el 16-40% de personas expuestas a la fuente de infección presentan títulos serológicos de anticuerpos específicos detectables; sin embargo, no recuerdan haber tenido manifestaciones clínicas sugestivas de la enfermedad. (33)

* Leptospirosis sintomática:

La leptospirosis es típicamente una enfermedad bifásica, presentándose una fase inicial o de leptospiremia con una duración de cuatro a siete días, caracterizada por la presencia de las Leptospira en sangre y una segunda fase inmune o leptospiruria con una duración de 8 a 30 días donde se puede detectar anticuerpos específicos en circulación. Ambas fases son comunes a las dos formas clínicas de presentación: anictérica e ictérica. (30,31,32,33)

**Leptospirosis anictérica:**

El 80-90% evoluciona en una forma anictérica benigna. La fase leptospirémica tiene un inicio súbito con fiebre elevada de 39 a 40 ˚C, cefalea frontal o retroorbitaria, fotofobia, mialgias espontáneas o provocadas (localizadas en los músculos de las piernas, muslos, región lumbosacra y abdomen), artralgias, escalofríos, anorexia, síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, síntomas respiratorios como tos, expectoración purulenta o hemoptoica (síntoma de mal pronóstico) disnea, dolor torácico. Al examen físico se puede encontrar una hiperemia conjuntival, no hay disociación pulso-temperatura, hay hepatomegalia y, más raro, esplenomegalia. La evolución de estos casos es usualmente satisfactoria en un periodo de cuatro a diez días. (30,31,32,33,34)

Son muy pocos los pacientes que pasan a la segunda fase (fase inmune), donde sólo hay fiebre ligera, la cefalea es intensa, señal de meningitis sin signos neurológicos, y con dolor retro-ocular. Hay mialgias acentuadas en los músculos de las pantorrillas, en los paravertebrales y el cuello, por lo cual existe la posibilidad de confusión con una meningitis viral. Raramente se desarrollan signos neurológicos. (30,31,32,33)

 **Leptospirosis ictérica (Síndrome de Weil):**

Es la forma más grave de la enfermedad, se caracteriza por las alteraciones de la función hepática y renal, desarrollo de hemorragias, colapso vascular, alteraciones graves de la conciencia y una mortalidad aproximadamente de 5 - 40%. El inicio de la enfermedad es similar a la forma anictérica, pero al cabo de tres a seis días de evolución, los síntomas alcanzan su máxima intensidad. La ictericia es una manifestación constante y está asociada con daño hepatocelular, con predominancia de la bilirrubina directa. (27,28,30,31,33,35)

Con la instalación de la insuficiencia renal, puede desarrollarse delirio y convulsiones, junto con la aparición de manifestaciones hemorrágicas diversas y acentuación de la ictericia. Puede aparecer esplenomegalia acompañada de una hepatomegalia dolorosa. Algunos de los pacientes pueden desarrollar frotes pericárdicos sin evidencia de derrames, y en los casos graves, puede desarrollarse insuficiencia cardiaca congestiva y shock cardiogénico. (27,28,30,31,33,35)

En los niños, se han descrito manifestaciones no encontradas usualmente en los adultos tales como colecistitis acalculosa, pancreatitis, dolor abdominal, hipertensión arterial, exantema maculopapular con descamación periférica asociada a gangrena y paro respiratorio. Las manifestaciones radiológicas pulmonares consisten en exudados alveolares en ambos campos pulmonares. Son comunes las alteraciones electroradiográficas bajo la forma de bloqueos A-V primer grado, así como cambios sugestivos de pericarditis. En algunos pacientes es posible detectar anormalidades electrocardiográficas tales como aleteo auricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular y extrasístoles focales o de encefalitis. A partir de la segunda semana puede desarrollarse uveítis en uno o ambos ojos, que puede seguir un curso crónico o recurrente. Se han descrito compromisos pulmonares graves como hemoptisis franca, hipoxemia e insuficiencia respiratoria aguda. (32)

* **Pruebas generales de laboratorio:**

Debido a que las manifestaciones clínicas de la leptospirosis varían en tipo y gravedad tanto en los hombres como en animales, es difícil su diagnóstico clínico, haciéndose necesaria la confirmación de los casos mediante pruebas de laboratorio; existen pruebas que sin ser específicas para la enfermedad pueden orientar al clínico hacia el diagnóstico de leptospirosis. (32)

Es frecuente hallar la velocidad de sedimentación globular elevada, leucocitosis o en rango normal (a diferencia del dengue en que tienden a la leucopenia), una elevación ligera en transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina en ausencia de ictericia (fase anictérica). (32,33)

En el análisis de la orina puede encontrarse una proteinuria, piuria y hematuria. Las proteínas del LCR pueden ser normales o ligeramente elevadas, y la glucosa del LCR es generalmente normal. El examen inicial del LCR puede revelar el predominio de polimorfos o de linfocitos que es seguido por preponderancia de los linfocitos. (32,33)

En la leptospirosis grave, hay leucocitosis periférica con desviación a la izquierda, puede presentarse cuadros con trombocitopenia marcada la función renal se deteriora evidenciando niveles elevados de creatinina en plasma. En la leptospirosis ictérica hay un incremento marcado de bilirrubina total y directa, transaminasas y fosfatasa alcalina, además de un incremento de la creatinfosfoquinasa y la amilasa sérica. (26,32)

* **Pruebas de laboratorio para la confirmación:**

En todo caso febril de inicio súbito con temperatura mayor a 38ºC, menor de siete días de evolución, en el cual no se pueda detectar ningún foco de infección o aquel con antecedente epidemiológico de riesgo en los treinta días anteriores debe ser muestreado por Leptospirosis. El diagnóstico presuntivo se basa en: aglutinación microscópica igual o mayor a 1/1.000, asociada a enfermedad clínica compatible o aglutinación en placa positiva y cuadro clínico compatible se realiza la confirmación serológica por medio de la detección de anticuerpos IgM (ELISA), pero el diagnóstico definitivo se establece con la prueba de aglutinación microscópica (MAT). Se puede cultivar el microorganismo, sin embargo, no se utiliza como medio diagnóstico porque dura hasta 8 semanas en ser cultivada (14).

La prueba MAT tiene que ser tomada al octavo día del inicio de la fiebre y se debe tomar una segunda muestra separada por 2-3 semanas después y que presente un incremento de hasta 4 veces más el título y con esto se consigue el diagnóstico de certeza (9,13).

* **Diagnóstico diferencial:**

Las siguientes enfermedades deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de la leptospirosis: influenza, dengue y fiebre hemorrágica del dengue, infección por Hantavirus, fiebre amarilla y otras fiebres hemorrágicas virales, rickettsiosis, borreliosis, brucelosis, malaria, pielonefritis, meningitis aséptica, intoxicación por sustancias químicas, intoxicación alimentaria, fiebre tifoidea y otras fiebres entéricas, hepatitis virales, fiebre de origen desconocido, la seroconversión primaria por VIH, enfermedad de legionario, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, la faringitis. (36,37)

* **Factores ambientales que influyen en la incidencia de la enfermedad:**

Los factores de riesgo relacionados con los modos y estilos de vida son considerados factores de riesgo en la aparición clínica de las enfermedades infecciosas y dentro de ella la leptospirosis en la que no solo se exponen al riesgo de enfermar los que realizan labores de riesgo y tienen exposición mantenida como los veterinarios, trabajadores del alcantarillado, trabajadores de comunales, trabajadores agrícolas, empleados de mataderos, criadores de animales estos últimos dedicados a estas labores en zonas urbanas sin las condiciones higiénicas adecuadas, sino aquellas personas que por desconocimiento se pueden exponer de forma eventual o accidental al microorganismo el cual es capaz de sobrevivir en el medio ambiente cuando existen condiciones favorables para su supervivencia. (34)

Para que se constituya un foco de leptospirosis es necesario que, además de los animales portadores, existan condiciones ambientales idóneas para la supervivencia del agente causal en el medio exterior. Entre estos factores podemos citar un alto grado de humedad ambiental, pH neutro o ligeramente alcalino, una temperatura elevada, la composición fisicoquímica y biológica del suelo (población microbiana), precipitaciones abundantes, así como también terrenos bajos, anegadizos, receptáculos naturales o artificiales de agua dulce (arroyo, lagunas, embalses y otros) que son favorables para que prolifere la contaminación; el agua salina, sin embargo, le resulta deletérea. Todo esto contribuye a que el hombre se pueda enfermar y las regiones tropicales sean áreas endémicas de leptospirosis. (34)

Uno de los mecanismos por lo que el hombre puede contraer una enfermedad transmisible es por la contaminación del suelo (animal-suelo-hombre), donde el suelo constituye el reservorio de distintos agentes patógenos que pueden causar infección al hombre y las heces o la orina del animal enfermo o portador es el elemento contaminante del suelo, por lo que es importante saber que la tenencia de animales domésticos sobre todo en zonas urbanas donde no se tienen adecuadas condiciones higiénicas para la crianza constituye un riesgo para la transmisión de enfermedades como la leptospirosis. (34)

La ecología de la leptospirosis involucra una compleja interacción entre los seres humanos, los reservorios animales, el agente etiológico y el medioambiente donde coexisten; por lo que se presentan diferentes patrones epidemiológicos en función del entorno ecológico donde se hace necesario el empleo de las medidas de prevención sobre estos tres elementos para poder hacer efectivo el control de la enfermedad. En la leptospirosis las medidas de control sobre el medio ambiente son de gran valor como la higienización y desratización, el control de la calidad del agua de las piscinas que se obtienen de ríos y embalses, control de los perros abandonados, drenajes de terrenos bajos, prohibir la natación en ríos, arroyos o embalses de agua dulce que puedan estar contaminados con residuales pecuarios. (34)

Durante los últimos años, las condiciones ambientales que prevalecen en la mayoría de los países tropicales y subtropicales tales como las lluvias abundantes, el desbordamiento de las aguas residuales durante las inundaciones, los suelos no ácidos y húmedos, así como las altas temperaturas, se consideran factores que favorecen la transmisión de esta enfermedad, estando también nuestro país expuesto a estas situaciones. (34)

El actual deterioro de las condiciones higienicosanitarias debido a la difícil situación socioeconómica, unido a la tenencia y crianza de los animales en zonas urbanas y suburbanas sin cultura para estos cuidados, han constituido condiciones favorables para la incidencia de la enfermedad. La no identificación de estos como nuevos grupos de riesgo, y la no inmunización de ellos, los hace más vulnerables a esta entidad y ha originado que la morbilidad y la mortalidad se inclinen hacia jubilados, amas de casa y otras ocupaciones que, después del cumplimiento de su jornada laboral, se dedican a estas labores. Es sobre estos nuevos grupos de riesgo donde se deben centrar todas las acciones educativas, la dispensarización y aplicación de la inmunización antileptospirósica para intervenir y modificar el cuadro epidemiológico. (34)

No basta solamente con que contemos con un Programa de Control de la enfermedad y que se trabaje con los grupos riesgo con una dispensarización y orientación sobre las medidas de prevención de la enfermedad, sino que también se debe actuar sobre el medio, ese que hoy está siendo más afectado por el accionar inconsciente del propio hombre. (34)

* **Medidas de prevención y control:**

La labor que realiza el médico de la atención primaria con la identificación de los grupos de riesgo ya sea por exposición mantenida por la labor que realizan o por exposición eventual, es de gran valor para actuar en la prevención de la enfermedad. (34)

**Medidas sobre el agente:** diagnóstico de certeza, notificación de los casos, historia epidemiológica, no requiere aislamiento y el tratamiento específico. (34)

**Medidas sobre el reservorio:** están encaminadas a la desratización en el campo, el control sanitario de los animales importados, la vacunación de los animales domésticos. (34)

**Medidas sobre la vía de transmisión (el ambiente):** es importante la eliminación de aguas estancadas de piscinas o lagunas contaminadas con las orinas, así como el control higiénico de los alimentos preferentemente los que se consumen frescos, el cambio en las condiciones ecológicas mediante el drenaje de los terrenos, y la desratización en sus lugares de almacenamiento. (34)

**Medidas sobre el huésped susceptible:** hay que brindar atención a los grupos de riesgo como son el personal que realiza labores en las que se tiene contacto directo con las orinas de los animales reservorios; veterinarios, trabajadores de mataderos, granjeros, técnicos de control de roedores, y las ocupaciones en las que se tiene contacto directo o indirecto (como las aguas contaminadas con las orinas de los reservorios) como trabajadores de comunales, de alcantarillados, cortadores de caña de azúcar, los arroceros, mineros, los soldados a los cuales se les debe orientar las medidas de prevención con la utilización de medios de protección cuando se realizan estas labores (botas, guantes), no tomar agua de fuentes no confiables, no estar descalzo en terrenos anegados en agua, no bañarse en aguas estancadas que puedan estar contaminadas con residuales pecuarios; educación y difusión sobre la forma de contagio y como evitar la enfermedad y acudir al médico de familia ante sintomatología que sospeche la enfermedad; además realizar la inmunización. (34)

La inmunización se realiza con la vacuna trivalente de Pomona, Canícola e icterohaemorrhagiae en dos dosis de 0,5 ml cada una separada por un intervalo óptimo entre seis a ocho semanas con la precaución de que la segunda dosis es imprescindible para lograr la protección del paciente; se administra por vía intramuscular profunda, en la región deltoidea, agitándose suavemente el frasco con el objetivo de homogeneizar el contenido del bulbo antes de extraer cada dosis. Su uso se recomienda a partir de los 15 años, en personas que por su perfil ocupacional tienen riesgo de adquirir la enfermedad. (34)

La vacunación empleada en Cuba no brinda inmunidad para todos los serogrupos existentes. Se ha reportado mayor incidencia de Ballum que de Pomona y Canícola, y se considera que la vacunación tiene una eficacia cercana al 80%, lo que le confiere aún mucha valía. (6,38)

* **Tratamiento:**

El tratamiento curativo se indicará de inmediato a todo paciente con sospecha de leptospirosis, y en correspondencia con el estado del paciente. (34,38)

* Iniciar la terapia con antibióticos (preferiblemente antes del quinto día desde la aparición de la enfermedad) de los casos sospechosos. (34,38)
* Los casos menos severos pueden ser tratados con antibióticos orales como la amoxicilina, ampicilina, doxiciclina o eritromicina. Cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxime) y antibióticos quinólonicos también son efectivos. (34,38)
* Los casos severos (icterohemorrágica y/o pulmonar) deben ser tratados con penicilina vía intravenosa (1,5 millones U/iv cada 6 horas), o ceftriaxona (1g/iv por día), o ampicilina (1g/iv cada 6 horas), por 7 días. También es necesario hospitalización y cuidado intensivo con una estricta atención al balance de líquidos y electrolitos. Hemodiálisis o diálisis peritoneal se recomienda para la insuficiencia renal. (34,38)
* Reacciones de Jarisch-Herxheimer pueden ocurrir después del tratamiento con penicilina. (34,38)
* Los médicos nunca deben esperar los resultados del laboratorio para empezar el tratamiento con antibióticos debido a que las pruebas serológicas no son positivas hasta cerca de una semana después de la aparición de los síntomas y los cultivos pueden no resultar positivos hasta después de varias semanas. (34,38)
* Profilaxis: En situaciones de alto riesgo un médico puede recetar la Doxiciclina 200 mg/vía oral 1 vez por semana como profilaxis a grupos específicos, mientras se mantiene el riesgo de contagio. (34,38)

**Conclusiones**

Luego de la realización de esta revisión se pudo recopilar la información necesaria para así dar salida al objetivo fundamental del trabajo. En las páginas del desarrollo están contenidos todos los apuntes necesarios para poder llegar a una completa comprensión del tema, lo cual permitirá mejorar el seguimiento y la calidad de vida de pacientes afectados con la enfermedad. Permite concluir que la leptospirosis es una enfermedad reemergente de distribución mundial, y el país no escapa de los problemas tanto sanitarios como económicos que acarrea, debido a su forma de transmisión, los reservorios de animales como las ratas, condiciones sanitarias de la población, y propiciado además por las condiciones ambientales, teniendo en cuenta que Cuba es un país tropical y agricultor. Otro de los problemas al cual nos enfrentamos al tratar esta enfermedad es la falta de un diagnóstico oportuno y la semejanza con otras enfermedades como dengue, tuberculosis, virosis, lo cual en ocasiones retrasa el uso de un tratamiento apropiado. Es importante tener en cuenta su relación con condiciones socioeconómicas, con el objetivo de ofrecer a la comunidad tratamientos asequibles para garantizar la contención de la leptospirosis, mejorar la morbimortalidad por esta causa y trabajar en políticas de salud pública, programas y estrategias que apunten a su prevención.

**Referencias bibliográficas**

1. Suárez CL, Berdasquera C. Enfermedades emergentes y reemergentes. Rev Cubana Med Gen Integr. 2008; 16 (6): 593-597.

2. Leptospirosis humana: guía para el diagnóstico, vigilancia y control/ Organización Mundial de la Salud; traducción del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Rio de Janeiro: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa VP/OPS/OMS, 2008.

3. Peset JL. Enfermedad e historia ecológica. Asclepio [Internet]. 2012 [citado 06 marzo 2017]; 64(1): 277-283. Disponible en: <http://asclepio.revistas.csic.es/index.php/asclepio/article/view/521/523>

4. Pacheco Licor VM, Gutiérrez Castañeda DC, Serradet Gómez M. Vigilancia epidemiológica de la leptospirosis. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2014 Jun [citado 06 marzo 2017]; 18(3) [aprox. 10p]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942014000300007&lng=es>

5. Rodríguez Pérez R, González Gómez AI, Palacios Arias A. Leptospirosis en el entorno actual. Rev. electron. Zoilo [Internet]. 2014 [citado 6 May 2021];, 39(12): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/127>

 6. Ordoñez Álvarez LY. Reemergencia de la leptospirosis humana en el entorno cubano. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(1): e4835. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4835>

7. Rodríguez-Torrens Herlinda de la Caridad. Los equinos, al actuar como reservorios de Leptospira, pueden ser un riesgo al humano. AMC  [Internet]. 2019  Jun [citado  2021  Mayo  18] ;  23( 3 ): 293-295. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S102502552019000300293&lng=es.)

8. Goldman L, Ausiello D, editores Cecil Medicine. 25 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016.p.2028-2030.

9. Ramsés Alfaro Mora. Leptospirosis en Costa Rica. Técnicas diagnósticas y su tratamiento. Rev Enf Emerg 2017; 16 (1) 23-29. Disponible en: [http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a662/ENF2017-1601\_revision alfaro.pdf](http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a662/ENF2017-1601_revision%20alfaro.pdf)

10. Cedano J, Rodríguez S, Kujundzic W, Arana J, Pacheco R, Rosso F. Caracterización clínica de la leptospirosis grave en un hospital de alta complejidad de Cali, Colombia, 2010-2016. Biomédica 2019; (39 (supl.1): 108-116. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.3985>

11. Villarreal Julio RG, Murillo Ramos E, Ramírez García R, Peláez Sánchez RG, Ruiz López F, Agudelo LA, Vélez Bernal ID, Muskus López CE, López Quintero JÁ, Agudelo Flórez PM, et al. Brotes emergentes de leptospirosis del Amazonas colombiano. Rev Cuba Med Tropical [Internet]. 2019 [citado 18 May 2021];, 71(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/280

12. Pulido- Villamarín A, Carreño- Beltrán G, Mercado- Reyes M, Ramírez- Bulla P. Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica, Suramérica y el Caribe. Univ Sei. 2014; (Vol. 19 (3): 247- 264.https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC19-3.selh

13. D Chinchilla, Informe de vigilancia basada en laboratorio de la leptospirosis humana, Costa Rica, 2016. Tres Ríos, Costa Rica: INCIENSA, 2017. Disponible en: <http://www.inciensa.sa.cr>

14. Jawetz.Melnick.Adelberg. Microbiologia médica. 27ª ed. DF, México: Mcgraw-hill; 2016.p.330-332.

15. Ministerio de Salud. Enfermedades infecciosas: leptospirosis. Diagnóstico de leptospirosis: Guia para el equipo de salud número 9, Argentina, 2014.

16. Ricardo T, Bergero LC, Bulgarella EP, Previtali MA. Knowledge, attitudes and practices (KAP) regarding leptospirosis among residents of riverside settlements of Santa Fe, Argentina. PLoS Negl Trop Dis 2018; 12(5): e0006470. ttps://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006470

17. Stanchi, N. O. y Brihuega,B. Temas de Microbiología 2005, capítulo 44, 414-415,Editorial Intermédica, La Plata.

18. Yasuda, P. H., A. G. Steigerwalt, K. R. Sulzer, A. F. Kaufmann, F. Rogers, and D. J. Brenner. 1987. Deoxyribonucleic acid relatedness between serogroups and serovars in the family 6 Leptospiraceae with proposals for seven new Leptospira species. Int. J. Syst. Bacteriol. 37:407–415.

19. Pelaez RG, Quintero JA, Pereira MM, Agudelo P. High-Resolution Melting Curve Analysis of the 16S Ribosomal Gene to Detect and Identify Pathogenic and Saprophytic Leptospira Species in Colombian Isolates. Am J Trop Med Hyg. 2017 May [cited 2017 Jan 20];96(5):1031-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5417191/

20. Masuzawa T, Saito M, Nakao R, Nikaido Y, Matsumoto M, Ogawa M, et al. Molecular and phenotypic characterization of Leptospira johnsonii sp. nov., Leptospira ellinghausenii sp. nov. and Leptospira ryugenii sp. nov. isolated from soil and water in Japan. Microbiol Immunol, Australia [Internet]. 2019 Feb 28 [cited 2017 Jan 20];1348-0421.12671. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1348-0421.12671

21. Zarantonelli L, Suanes A, Meny P, et al. Isolation of pathogenic Leptospira strains from naturally infected cattle in Uruguay reveals high serovar diversity, and uncovers a relevant risk for human leptospirosis. PLOS Neglected Tropical Diseases 2018; 12: e0006694.

22. Sánchez E. Detección de Leptospira patógena en orina de pacientes crónicos y perros mediante PCR en el Valle del Cauca. Trabajo de grado. Santiago de Cali: Universidad del Valle, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas; 2011.

23. Laguna V. Leptospirosis. Módulo Técnico. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2000.

24. García Portela Rafael Ángel, García Otero Madelen, García Otero Marien. Aspectos a tener en cuenta en la patogénesis de la leptospirosis humana. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2015 Dic [citado 2021 Mayo 06]; 19(6). Disponible en: http//scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\_arttex&pid=S156131942015000600026&Ing=es

25. Chin VK, Basir R, Nordin SA, Abdullah M, Z Sekawi Z. Pathology and host immune evasion during human Leptospirosis: a Review. Review Int Microbiol 2020; 23: 127-36.

26. Esparza Martín N, et al. Fracaso renal agudo asociado a leptospirosis. Nefrologia. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.06.006>

27. Carranza Zamora AJ, Chang Fonseca D, Gutierrez López Y. Leptospirosis y enfermedad de Weil . Rev.méd.sinerg. [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 18 de mayo de 2021];5(3):e346. Disponible en: https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/346

28. Pérez-García A, Tihista JÁ, Navascués A, Aguinaga A. Enfermedad de Weil autóctona: a propósito de un caso. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2019 05;37(5):349-350. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.05.013

 29. Chavarría Joya, L., Lara Gutiérrez, D., Méndez Hurtado, W., & Moscoso Gama, J. (2015). Leptospira: revisión del agente causal de una enfermedad zoonótica. Biociencias, 10(2), 65-80. <https://doi.org/10.18041/2390-0512/bioc.2.2643>

30. Campos Chacón N. Leptospirosis [Internet]. Scielo.sa.cr. 2020. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409> 00152014000200012.

31. Rodríguez Torrens H, Barreto Argilagos G, García Casas T, Vázquez Montes de Oca R. Sugerencias para un diagnóstico de la Leptospirosis más actual (Nota técnica). Rev Prod Anim [Internet]. 2017 [citado 01 Mar 2019];29(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S222479202017000300009&lng=es&tlng=es [ Links ]

32. Céspedes Z Manuel. Leptospirosis: Enfermedad Zoonótica Emergente. Rev. perú.med.exp.salud publica [Internet]. 2005 Oct [citado 2021 Mayo 06]; 22(4): 290-307. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1726-46342005000400008&Ing=es

33. Dennis L. Kasper, Joseph L., Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson. Leptospirosis, Eds. Harrison principios de la medicina interna. Vol 2. 19ª ed. México: Mcgraw-hill; 2016.p.1140-1145

34. Hernández Cabezas Marilys, Mauri Pérez José Luis, Vargas Yzquierdo Jorge, Hernández Cabezas Maricelys. Leptospirosis humana: un abordaje epidemiológico desde los factores ambientales. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2017 Mar [citado 2021 Mayo 06]; 33(1): 129-138. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252017000100011&Ing=es>

35. Rojas-Jaimes J, Parrales-Donayre RM, Quispe Anquise I. Cuadro ictérico hemorrágico grave causado por Leptospira interrogans serovar Icterohaemorrhagiae. CES Medicina. 2016;:244-250 <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.30.2.13>

36. López-Cuenca S, Álvarez-Fernández JA. Leptospirosis: diagnóstico diferencial de fiebre en urgencias. Semergen. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.07.008>

37. Pérez Elias Y, Obregón Fuentes A, Rodríguez Reyes I, Alfonso González M. Actualización en el diagnóstico de la leptospirosis humana [Internet]. Scielo.sld.cu. 2015. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572015000400006>

38. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Leptospirosis. Prevención y tratamiento. Bibliomed [Internet]. 2020 Sept [citado Día Mes Año];27(9):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://files.sld.cu/bmn/files/2020/09/bibliomed-septiembre-2020.pdf