

CARACTERISTICAS CLINICAS Y PARACLINICAS DE LA INJURIA RENAL  
AGUDA EN PACIENTES CON LEPTOSPIROSIS DEL HOSPITALARIO  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO EN EL PERIODO 1 DE ENERO DEL  
2008 HASTA EL 29 DE FEBRERO DEL 2012

MAYRA ALEJANDRA MORA PARDO  
LINA MARCELA RODRIGUEZ CORTES

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2012

CARACTERISTICAS CLINICAS Y PARACLINICAS DE LA INJURIA RENAL  
AGUDA EN PACIENTES CON LEPTOSPIROSIS DEL HOSPITALARIO  
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO EN EL PERIODO 1 DE ENERO DEL  
2008 HASTA EL 29 DE FEBRERO DEL 2012

MAYRA ALEJANDRA MORA PARDO  
LINA MARCELA RODRIGUEZ CORTES

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico.

Asesores:

GILBERTO MAURICIO. ASTAIZA ARIAS  
PhD© Salud Pública, Especialista en Epidemiología

ORLANDO MONTERO GARCIA  
Medico Nefrólogo

DAGOBERTO SANTOFIMIO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2012

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma del presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

## DEDICATORIA

A Dios, por haberme dado la inteligencia, la fortaleza, la salud y la determinación para lograr mis objetivos.

A mi familia, en especial a mis padres y abuelos que con todo su amor, cariño, paciencia y apoyo constante, me motivaron y me dieron la fuerza para alcanzar mis metas. Gracias porque sin ustedes no hubiese sido posible hacer realidad este sueño; gracias por guiarme y acompañarme en este largo camino que recién empieza y enseñarme a endulzar mi vida a partir de las pequeñas cosas que ella me ofrece para continuar adelante.

A mis hermanas, que con su compañía y ayuda constante me alentaron en los momentos difíciles y con su inmenso amor me regalaron un montón de su tiempo cuando más lo necesitaba, sin duda son mi ejemplo a seguir.

A mis profesores, que con su conocimiento y enseñanzas me brindaron las herramientas necesarias desde que comencé mis estudios y que nunca dudaron que lograría este triunfo; a ellos agradezco su presencia en mi vida.

Mayra Alejandra.

A familia, en especial a mi madre por ser mi motor, mi guía y mi apoyo en cada decisión tomada me ratifica que no me equivoque.

A mis hermanos que a su manera siempre me ofrecieron lo mejor de ellos, y me acompañaron en este camino.

A mi abuelo, que es su lenguaje silencioso me alienta a seguir adelante.

Lina Marcela.

## **AGRADECIMIENTOS**

Las autoras expresan sus agradecimientos:

De manera especial, queremos agradecer al Dr. ORLANDO MONTERO GARCIA, Medico Nefrólogo, quien con su inmensa sabiduría, ha sabido guiarnos por el difícil camino de la investigación.

Al Dr. GILBERTO MAURICIO ASTAIZA, Especialista en Epidemiología, profesor de epidemiología e investigación, con el que hemos dado nuestros primeros pasos investigativos.

Finalmente, las personas encargadas de esta investigación, que con su enorme paciencia, tenacidad y empeño lucharon día a día, noche a noche, para poder sacar adelante este proyecto.

A todos mil gracias...

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. JUSTIFICACION	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
3. DESCRIPCION Y FORMULACION DEL PROBLEMA	29
4. OBJETIVOS	35
4.1 OBJETIVO GENERAL	35
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	35
5. MARCO TEORICO	36
5.1 FISIOLÓGÍA Y ESTRUCTURA	39
5.2 PATOGENIA E INMUNIDAD	40
5.3 MANIFESTACIONES CLINICAS	41
5.4 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	42
5.5 TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL	44
5.6 DAÑO RENAL	45
5.7 EPIDEMIOLOGIA DE IRA	45
5.8 MANIFESTACIONES CLINICAS DE IRA	46
5.9 FISIOPATOLOGIA	47
5.10 NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA	47
5.11 EFECTO DIRECTO DE LEPTOSPIRA	48
5.12 IRA PRERRENAL Y ALTERACIONES HEMODINÁMICAS	49
5.13 ALTERACIONES TUBULARES	50
5.14 PATOLOGIA RENAL EN LA LEPTOSPIROSIS	51
6. HIPOTESIS	53

		Pág.
7.	OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	54
8.	DISEÑO METODOLOGICO	58
8.1	TIPO DE ESTUDIO	58
8.2	UBICACIÓN	58
8.3	POBLACIÓN	59
8.3.1	Caso de leptospirosis confirmado por laboratorio	59
8.3.2	Definición de caso injuria renal aguda por leptospirosis	60
8.3.3	Criterios de inclusión	60
8.3.4	Criterios de exclusión	60
8.4	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	60
8.5	INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	61
8.6	PRUEBA PILOTO	61
8.7	PLAN DE TABULACION Y ANALISIS	62
8.7.1	Codificación y tabulación	62
8.7.2	Fuentes de información	62
8.7.3	Plan de análisis de resultados	63
8.8	CONSIDERACIONES ÉTICAS	63
9.	ANALISIS DE RESULTADOS	64
10.	DISCUSIÓN	70
11.	CONCLUSIONES	73
	BIBLIOGRAFIA	74
	ANEXOS	79

## LISTA DE TABLAS

		Pág.
<b>Tabla 1</b>	Caracterización de IRA en pacientes con leptospirosis	64
<b>Tabla 2</b>	Características epidemiológicas en pacientes con leptospirosis IRA y no IRA	65
<b>Tabla 3</b>	Hallazgos clínicos en pacientes con leptospirosis IRA y no IRA	66
<b>Tabla 4</b>	Hallazgos de laboratorio en paciente con leptospirosis IRA y no IRA	67
<b>Tabla 5</b>	Hallazgos clínicos en el parcial de orina de pacientes con leptospirosis IRA y NO IRA	68



## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
<b>Figura 1</b>	Mortalidad asociada con los criterios RIFLE para injuria renal aguda en pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos de enfermedades infecciosas en Brasil	22
<b>Figura 2</b>	Tinción de plata de leptospiras en cultivo	39

## LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
<b>Grafica 1</b>	Physiopathology of AKI in Leptospirosis	47
<b>Grafica 2</b>	Sketch of the induction and signating of NF-KB in tubolo interstitial nephritis caused by leptospirosis	49
<b>Grafica 3</b>	Periodo epidemiológico	69

## LISTA DE ANEXOS

		Pág.
<b>Anexo A</b>	Cronograma de actividades	80
<b>Anexo B</b>	Presupuesto	81

## RESÚMEN

Entre las nuevas y re-emergentes enfermedades infecciosas que amenazan a la humanidad, la Leptospirosis es una zoonosis de gran incidencia en regiones tropicales, debido a factores ambientales, climáticos y sociales que favorecen la transmisión. Esta espiroqueta infecta a través del contacto directo o soluciones de continuidad de piel y mucosas intactas, se diseminan por el torrente sanguíneo, donde puede afectar diversos órganos y sistemas, principalmente el hígado, el riñón y el sistema nervioso central.

La injuria renal es frecuente durante la infección por leptospira según el reporte que se realizó en indonesia en donde el 88.2% de los paciente sufrieron insuficiencia renal aguda generada por la nefritis intersticial la cual es la lesión renal de base, con evidencia de vasculitis en la fase aguda.

Se realizo un estudio de serie de casos, a través de la identificación de pacientes que presentaron infección por leptospirosis y que presentaron compromiso renal, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, entre los periodos enero del 2008- febrero 2012. Las variables estudiadas fueron: aspectos sociodemográficos, hallazgos clínicos y paraclínicos.

Se revisaron las historias clínicas de 117 pacientes registrados en el Sistema de Vigilancia de Salud Pública (SIVIGILA) a través de las fichas epidemiológicas de notificación para leptospirosis, solo 6 estaban confirmadas, de estos 5 presentaron compromiso renal. Se manejó el programa Epi Info 3.5 con el fin de crear una base de datos, que permitió, una vez terminada la revisión de las fichas de notificación e historias clínicas realizar un eficiente análisis de las variables.

Los resultados más importantes fueron: el 50% fueron hombres y el porcentaje restante fueron mujeres, con edad promedio de  $32 \pm 23$  años, de los cuales 5 presentaron compromiso renal (IRA) al ingreso. La tasa de filtración glomerular promedio fue de  $45,06 \pm 39,3$  ml / min/1,73 m<sup>2</sup> en los pacientes con IRA por leptospirosis. De los cuales 2 pacientes tuvieron Injuria y 3 pacientes se clasificaron como Falla renal. La prevalencia de IRA en pacientes con leptospirosis fue del 4,27%, tomado en base a la totalidad de los eventos en salud por leptospirosis que se presentaron durante los años estudiados. En los hallazgos clínicos del grupo de IRA los síntomas y signos más frecuentes fueron ictericia y hepatomegalia (80%) asociado a dolor abdominal en la totalidad de los pacientes; seguido síndrome febril (60%), disnea (40%), hemorragia de vías digestivas (60%); ningún paciente desarrollo oliguria.

En el parcial de orina 4 pacientes presentaron proteinuria, la micro hematuria en dos pacientes, la presencia de bilirrubina en orina, así como leucocitos en orina >4x<sub>C</sub> se evidenciaron en 3 de los casos estudiados.

Palabras Claves: Leptospirosis, injuria renal aguda, RIFLE, ictericia, oliguria, nefritis intersticial, proteinuria.

## ABSTRACT

Among the new and re-emerging infectious diseases that threaten humanity, Leptospirosis is a zoonotic disease of high incidence in tropical regions due to environmental factors, climatic and social that favor transmission. This spirochete infected through direct contact or continuity solutions intact skin and mucous membranes, spread through the bloodstream, where it can affect various organs and systems, mainly the liver, kidney and central nervous system.

Kidney injury is common during leptospira infection according to the report which was held in Indonesia, where 88.2% of the patients suffered acute renal failure caused by interstitial nephritis which is the underlying renal injury, with evidence of vasculitis in acute phase.

A case series study was performed through the identification of patients with leptospirosis infection and who had renal involvement at the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo of the city of Neiva, from the period January 2008 to February 2012. The variables studied were: sociodemographic, clinical and laboratory findings.

The study included clinical histories of 117 patients registered in the Surveillance System for Public Health (SIVIGILA) through epidemiologic reporting for leptospirosis, only 6 were confirmed, of these 5 had renal involvement. Epi Info 3.5 was used to create a database that allowed, once the review of the notification forms and medical histories make an efficient analysis of the variables.

The most important results were: 50% were male and the remainder were women, mean age  $32 \pm 23$  years, of which 5 had renal involvement (IRA) on admission. The average glomerular filtration rate was  $45.06 \pm 39.3$  ml / min /  $1.73 \text{ m}^2$  in patients with IRA due to leptospirosis. Including 2 patients had Injury and 3 patients were classified as renal failure. The prevalence of IRA in patients with leptospirosis was 4.27%, taken on the basis of all the health events by leptospirosis that occurred during the years studied. In the clinical findings group IRA, the most common symptoms and signs were jaundice and hepatomegaly (80%) associated with abdominal pain in all patients, followed by febrile syndrome (60%), dyspnea (40%), hemorrhage digestive tract (60%), no patient developed oliguria.

In 4 patients partial urine proteinuria, micro hematuria in two patients, the presence of bilirubin in urine, and leukocytes in urine > 4XC were found in 3 of the cases studied.

Key words: leptospirosis, acute kidney injury, RIFLE, jaundice, oliguria, interstitial nephritis, proteinuria.

## INTRODUCCION

Entre las nuevas y re-emergentes enfermedades infecciosas que amenazan a la humanidad, la Leptospirosis tiene una distribución mundial, incidencia creciente y endémica en regiones tropicales, la cual es subdiagnosticada dentro de los síndromes febriles, sépticos e ictéricos de otras etiologías.

La Leptospirosis es una zoonosis de gran incidencia en regiones tropicales, debido a factores ambientales, climáticos y sociales que favorecen la transmisión. Esta es producida por microorganismos tipo espiroquetas que pertenece al orden *Spirochaetales*, familia *Leptospiraceae* y género *Leptospira*, que comprende 2 especies: *L. interrogans*, patógena para los animales y el hombre y *L. biflexa*, que es de vida libre. *L. interrogans* se divide en más de 210 serovares y 23 serogrupos. Es una bacteria de 6 a 20  $\mu\text{m}$  de largo y 0,1 a 0,2  $\mu\text{m}$  de ancho, aerobia estricta. Puede sobrevivir largo tiempo en el agua o ambiente húmedo, templado, con pH neutro o ligeramente alcalino.<sup>26,31</sup>

La mayoría de los casos se presentan en adultos jóvenes entre los 20 y 40 años, siendo más afectados los hombres que las mujeres, pero en las regiones donde hombres y mujeres trabajan en idénticas condiciones, la tendencia de la enfermedad es a igualarse en los dos sexos, hecho que comprueba la existencia de un factor ocupacional para la enfermedad.

Los reservorios más comunes son las ratas, perros, bovinos, porcinos, equinos, zorrillos, cabras, conejos y murciélagos. Las ratas y los bovinos se han considerado como los reservorios más importantes, hecho que se explica porque el pH alcalino de la orina en estos animales favorece la supervivencia de *Leptospira*; como el hombre tiene una orina relativamente ácida para el germen, es considerado un mal reservorio, pero sí es un huésped susceptible a todas las serovariedades patógenas de *Leptospira*.

Esta espiroqueta infecta a través del contacto directo o soluciones de continuidad de piel y mucosas intactas, se diseminan por el torrente sanguíneo, donde puede afectar diversos órganos y sistemas, principalmente el hígado, el riñón y el sistema nervioso central, dado principalmente por la hemorragia, vasculitis y disfunción de estos órganos favoreciendo la defunción de las personas infectadas que tiene en rumbo de la enfermedad.



La injuria renal es frecuente durante la infección por leptospira según el reporte que se realizó en indonesia en donde el 88.2% de los paciente sufrieron insuficiencia renal aguda generada por la nefritis intersticial la cual es la lesión renal de base, con evidencia de vasculitis en la fase aguda. La alteración hemodinámica, la respuesta inmune y la nefrotoxicidad directa son responsables de la injuria renal final por disminución del flujo sanguíneo renal e infiltración glomerular, además de la invasión bacteriana.

En contraste del estudio realizado en Brasil para injuria renal aguda en pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos de enfermedades infecciosas destacan la lesión renal provocada por la leptospirosis , es una insuficiencia renal aguda no oligurica y con hipokalemia debida a una disminución en la reabsorción proximal de sodio , con el consiguiente aumento de la excreción de sodio y potasio a nivel distal ; esto es debido a la reducción de la actividad del co-transportador renal  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ . En este momento puede o no progresar a un fracaso renal oligúrico con necrosis tubular aguda, que requerirá depuración extrarrenal.

Dado la gran prevalencia y el aumento de la incidencia de la leptospira en nuestro país asociada a los factores medio ambientales y laborales, es necesario estudiar a fondo las características de la injuria renal aguda en nuestro medio dado que la documentación consultada arroja cifras alarmantes, las cuales no han sido estudiadas ni correlacionadas en nuestro país y región. El objetivo de nuestro estudio es determinar las características clínicas y paraclínicas de injuria renal aguda en los pacientes con leptospirosis que ingresaron al servicio de urgencias durante el periodo de enero 01 de 2007 a 31 diciembre de 2011 en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

Nuestro estudio se fundamentará en base a la revisión de la epidemiología a nivel local de los casos reportados por el servicio de epidemiología del Hospital Universitario de Neiva al SIVIGILA a través de las fichas de notificación que han sido diligenciadas en los diferentes servicios de la institución así como la revisión de historias clínicas de los pacientes reportados como confirmados por el laboratorio de la secretaria municipal de salud. Se recopilara la información detallada de signos y síntomas presentados por los pacientes que serán incluidos en el estudio y de igual manera los datos paraclínicos que evidencien posible asociación con compromiso de la funcionalidad renal e igualmente, se tendrá en cuenta la mortalidad y pronostico en la población a estudiar para finalmente realizar el análisis correspondiente que nos permita establecer si existe correlación entre la leptospirosis y la disfunción renal basándonos en los criterios clasificatorios de RIFLE, los cuales están estandarizados a nivel internacional como predictores de alta sensibilidad y especificidad de la injuria renal aguda.

## 1. JUSTIFICACION

La leptospirosis es un problema de salud pública mundial; en las áreas tropicales y subtropicales húmedas, donde se encuentran la mayoría de países en desarrollo, constituye un problema de mayor significación que en aquellos países que tienen un clima templado. La magnitud del problema en las regiones tropicales y subtropicales puede ser, en gran parte, atribuido a las condiciones climáticas y ambientales, pero también es consecuencia de la alta probabilidad de personas y animales que entran en contacto con ambientes contaminados con *Leptospira* debido, por ejemplo, a prácticas locales de agricultura, viviendas precarias con inadecuada disposición de residuos o desechos domiciliarios; todo esto da lugar a diferentes fuentes de infección. En los países con clima templado, además de las infecciones adquiridas localmente, la leptospirosis puede ser contraída por turistas, especialmente, aquellos que visitan la región tropicales de interés.

La leptospirosis puede, potencialmente, constituir una enfermedad grave aunque susceptible de ser tratada; sus síntomas pueden ser similares a los de otras infecciones no relacionadas, tales como influenza, meningitis, hepatitis, dengue o fiebres virales hemorrágicas. Algunas de estas infecciones, en particular el dengue, pueden dar lugar a grandes epidemias y los casos de leptospirosis que ocurran durante esas epidemias, pueden pasar desapercibidos.

En muchos aspectos, la leptospirosis puede ser vista como una enfermedad emergente lo que ha llevado a aumentar el interés y la demanda de información sobre esta enfermedad, especialmente en nuestro país que cumple con todas con condiciones climatológicas, socioeconómicas para propiciar la infección y generar cuadros severos como lo puede ser la injuria renal aguda.

No obstante esta enfermedad puede generar diversos compromisos de órganos generando un gran morbilidad entre la población susceptible, generando un mayor impacto en la sociedad porque las personas expuestas son las más productivas.

Aun cuando se ha confirmado la circulación de leptospira en todo el país, no se encontraron en la revisión bibliográfica estudios que evidencien la importancia del compromiso renal en leptospirosis, lo cual nos motivo a emprender la realización de esfuerzos investigativos en aras de resolver vacios en el conocimiento de esta patología y cómo sus complicaciones, en nuestro caso particular la injuria renal aguda afectan a los habitantes del territorio nacional; además, en nuestro país no se han realizado publicaciones que reporten la relación de injuria renal aguda en los pacientes con leptospirosis, al mismo tiempo que en el departamento del Huila

no se tiene conocimiento de la prevalencia de esta enfermedad ni de sus repercusiones en la salud humana.

Por este problema en salud pública en la cual estamos directamente relacionados por las razones ya descritas anteriormente, es necesario incrementar la conciencia y el conocimiento de la leptospirosis como un problema reemergente en nuestro medio y estudiar a fondo el impacto real de esta enfermedad causada por esta espiroqueta, así como el compromiso subsecuente de órganos especialmente el riñón, que como hemos mencionado con lleva mayores repercusiones en la salud humana, lo que hace necesario promover investigaciones en base a este referente en particular, para poder entender la magnitud de esta situación y poder generar acciones orientadas hacia la prevención.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leptospirosis ha sido considerada históricamente como la zoonosis de gran repercusión internacional, y ha provocado mayores daños desde el punto de vista económico y social con una amplia distribución mundial<sup>1</sup>. El compromiso renal es común y las manifestaciones clínicas varían desde cambios en el sedimento urinario hasta insuficiencia renal aguda.<sup>2</sup> Las anomalías en la función renal pueden ser desde moderadas a severas, y el daño primario se correlaciona con diversas expresiones fisiopatológicas que finalmente tienen implicaciones en la severidad de las complicaciones que se manifiestan dentro del curso de la enfermedad, y de igual manera con el riesgo de muerte. Entre las nuevas y re-emergentes enfermedades infecciosas que amenazan a la humanidad, la leptospirosis tiene una incidencia creciente y es subdiagnosticada dentro de los síndromes febriles, sépticos e ictericos de otras etiologías. Siendo una patología que tratada oportunamente favorece la evolución del paciente, debe contemplarse en el diagnóstico diferencial de un cuadro febril con ictericia.

La sospecha clínica para el diagnóstico, se basa en los signos y síntomas sugestivos, sustentados en criterios epidemiológicos como la inmersión reciente en fuentes hídricas, el contacto directo y/o indirecto con animales en el domicilio y la exposición ocupacional, que se vendrían a considerar como los principales factores de riesgo asociados a la presentación de la patología.

Para sustentar lo anterior, de acuerdo a la revisión de la literatura, se encontró que la injuria renal aguda es tomada a consideración en la mayoría de los estudios realizados a escala mundial, regional y local. Un estudio de corte transversal publicado en 2004 por la División de Nefrología e Hipertensión del Departamento de Medicina Interna del Hospital General Cipto Mangunkusumo- Indonesia reporto que 88.2% de los pacientes de la publicación desarrollo insuficiencia renal aguda definida por un incremento de los niveles de Creatinina en plasma > 1.5 mg/ml. Concluyeron que los síntomas prevalentes como nauseas, vómito, dolor muscular, ictericia, e incremento en la eritrosedimentación y en los niveles de bilirrubina total, alertan sobre el posible compromiso renal en leptospirosis en pacientes con fiebre prolongada. *Leptospira bataviae* fue el patógeno de mayor virulencia, presente en el 96,7% de los pacientes con insuficiencia renal aguda. La mortalidad fue del 2,9% debido a causas pulmonares.<sup>2</sup>

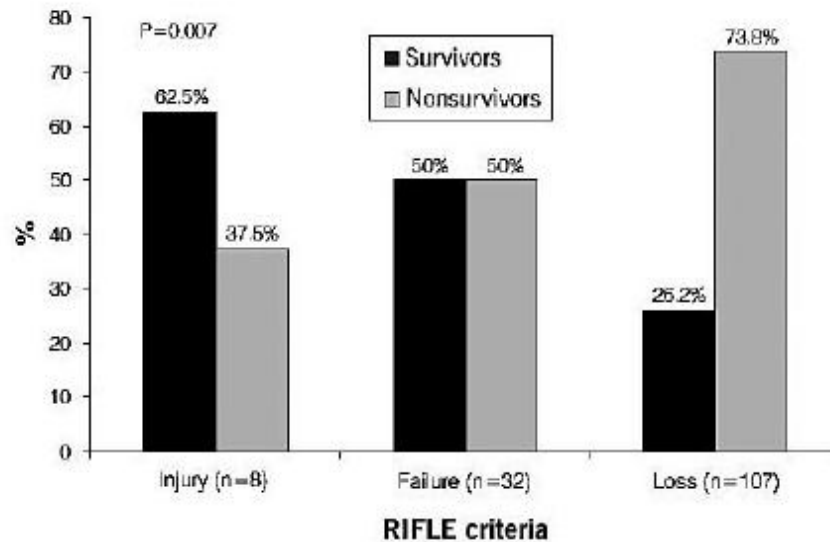
El pronóstico del compromiso renal en leptospirosis es bueno, excepto en asociación con complicaciones pulmonares. La nefritis intersticial es la lesión renal de base, con evidencia de vasculitis en la fase aguda. La alteración hemodinámica, la respuesta inmune y la nefrotoxicidad directa son responsables

de la injuria renal por disminución del flujo sanguíneo renal e infiltración glomerular, además de la invasión bacteriana.<sup>2,3</sup>

La leptospirosis es reemergente en países desarrollados como una infección relacionada con los viajes. En un estudio a nivel nacional en Israel de leptospirosis relacionada a los viajes, todos los casos diagnosticados por el Laboratorio de Referencia Central para Leptospirosis durante 2002-2008 fueron revisados retrospectivamente y solo se incluyeron los casos de pacientes que reportaron como adquiridos durante los viajes. Durante los años de estudio, 42% de los 48 casos de leptospirosis en Israel fueron relacionados con la realización de viajes. La mayoría de los pacientes (89%) fue infectada durante actividades relacionadas con el agua. La enfermedad severa se presentó en 10 (55%) de 18 pacientes; 7 de los cuales presumiblemente infectados con el serogrupo Icterohemorrágico. La falla renal se presentó en 8 (44%) de 18 pacientes y 1 requirió hemodiálisis, en comparación con la falla ventilatoria fue diagnosticada en 2 (11%) y la meningitis que se presentó en 10 (55%) de los 18 pacientes. Se estableció que la leptospirosis debe ser sospechada en cualquier viajero con síndrome febril indiferenciado, especialmente cuando la exposición al agua es reportada.<sup>4</sup>

La injuria renal aguda es una complicación común en muchas enfermedades infecciosas, aunque hay pocos estudios que hayan investigado acerca de los factores de riesgo para muerte en enfermedades infecciosas asociadas a daño renal agudo. La estimación conjunta del compromiso agudo de la función renal ocurre en el 5% de todos los pacientes hospitalizados y desde 3% hasta el 6% de los pacientes en UCI. La mortalidad de pacientes con falla múltiple de órganos que reciben terapia de reemplazo renal es alta, excediendo el 70% en Unidad de Cuidados Intensivos. Las principales causas de hospitalización en Brasil, según un estudio retrospectivo que incluía un total de 722 pacientes quienes ingresaron a la UCI de infectología del Hospital São José de Doenças Infecciosas durante el periodo de 2003-2006, fueron el SIDA y enfermedades relacionadas en un 28,6%, neumonía en el 13%, leptospirosis en un 11,6%, meningitis con un 8,2%, histoplasmosis con 6,8%, y tétanos en un 5,4%. La principal causa de injuria renal aguda fue sepsis en el 41,5% de los casos. Del total de pacientes, el 20,3% de los casos cursó con insuficiencia renal aguda, con una edad promedio de 45 años, y de los cuales el 77% eran del género masculino. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con los criterios de RIFLE.<sup>5</sup>

Figura 1. Mortalidad asociada con los criterios RIFLE para injuria renal aguda en pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos de enfermedades infecciosas en Brasil.



Fuente. Elizabeth F. Daher, Cristina N. Marques, Rafael S. A. Lima, Geraldo B. Silva Júnior, Aline S. Barbosa, Eveline S. Barbosaa, Rosa M. S. Motab, SôniaLeite da Silva, Sônia M. H. A. Araújo, Alexandre B. Libório. *Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit – an assessment of prognostic factors*. SWISS MedWkly 20 08;138(9–10) : 128–133. P: 130

La información proporcionada por la figura 1 corresponde a los pacientes que fueron clasificados de acuerdo a RIFLE como en “Riesgo” (5,6%), “Injuria” (21.7%), y “Falla” (72.7%). Los pacientes clasificados en “Falla” sufrieron una alta mortalidad ( $p=0.007$ ).

Los factores de riesgo para muerte en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal aguda en UCI identificados fueron edad avanzada, género masculino, estancia hospitalaria prolongada, enfermedades hematológicas, hepáticas y del tracto biliar, hipotensión, coma, uso de medicamentos vasoactivos, distress respiratorio o necesidad de ventilación mecánica, sepsis, necesidad de tratamiento por diálisis, niveles altos de Creatinina, oliguria y retraso en la consulta por nefrología.<sup>5</sup>

La leptospirosis provoca, en sus fases iniciales, una insuficiencia renal aguda peculiar no oligúrica y con hipokaliemia debida a una disminución en la reabsorción proximal de sodio, con el consiguiente aumento de la excreción de

sodio y potasio a nivel distal; esto es debido, a que existe una reducción de la actividad del co-transportador renal  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ <sup>6,7</sup>. Cuando se logra identificar la infección durante esta fase de la insuficiencia renal, los pacientes tienen un mejor pronóstico, pero si no es así, el paciente desarrollará un fracaso renal oligúrico con necrosis tubular aguda, que requerirá, en muchos casos, depuración extrarrenal. La sintomatología inespecífica y la falta de un test rápido de diagnóstico eficaz, llevan a que en muchos casos no se pueda hacer una detección precoz de esta enfermedad. Un elevado grado de sospecha, el diagnóstico precoz y la terapia intensiva, incluyendo el uso de antibióticos y la diálisis podrían influir en disminuir la mortalidad de estos pacientes<sup>6,8</sup>

La clasificación de acuerdo a los criterios de RIFLE y AKIN como predictores de mortalidad en insuficiencia renal aguda asociado a leptospirosis se estudió y se dio a conocer en una publicación brasileña del año 2011. El artículo, utilizando un método retrospectivo, analizó los factores de riesgo determinantes de muertes en los pacientes con insuficiencia renal aguda, fundamentándose en el conocimiento de que ésta, es la complicación más común de la leptospirosis. Un total de 287 pacientes, con edad promedio de  $37 \pm 16$  años y de los cuales el 80,8% eran varones, con una mortalidad global del 13%, se encontró, que existía una asociación significativa entre estas clasificaciones y la mortalidad en los casos estudiados. Entre los fallecidos, el 86% estaban en el estadio de "Fracaso" según RIFLE y en AKIN 3. El aumento de la mortalidad que se observó de acuerdo con la clasificación fue en "R" del 1.2%, "I" del 1.8% y "F" del 23%, así como AKIN 1 con un 2%, AKIN 2 con un 8% y AKIN 3 con un 23%, con una  $p < 0.0001$ . Las peores clasificaciones se asociaron por igual significativamente con la muerte. Por lo tanto, se estableció la relación existente entre RIFLE y AKIN con la mortalidad en pacientes con leptospirosis y debe ser considerada la sugerencia de iniciar diálisis en pacientes con RIFLE "F" y AKIN 3.<sup>9</sup>

La incidencia de infección humana es más alta en los trópicos que en las regiones templadas. La enfermedad es endémica en países latinoamericanos como Brasil. Los signos y síntomas sugestivos de leptospirosis deben ser conocidos por cualquier médico con el fin de establecer el tratamiento adecuado pronto para mejorar el resultado. Se enfatiza la indicación de la hemodiálisis diaria por ser beneficiosa en este grupo de pacientes según lo documenta la bibliografía de dicho país, en diferentes artículos basados en revisiones que cuentan con un gran número de pacientes y que comprenden varios años de estudio, abarcando desde el año de 1985 al 2006.

El género predominante en la presentación de la infección por las espiroquetas en el Brasil es el masculino en alrededor del 79%, con una edad media desde  $38,9 \pm 15,7$  años a  $42 \pm 18$  años. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas a la

admisión se encuentra en  $7 \pm 3$  días. Los signos clínicos y síntomas principales son fiebre (96,5%), ictericia (94,5%), mialgias (92,5%), dolor de cabeza (74,6%), vómitos (71,6%) y deshidratación (63,5%). Los síntomas hemorrágicos están presentes en el 35,8%. Lesión renal aguda se encontró en aproximadamente el 87% de los pacientes en base a los diferentes estudios. La hematuria se encuentra en el 42,9% de los pacientes con algún grado de afección renal y la muerte se estima en el 15,4% casos.<sup>10</sup>

Como factor independiente que se halló asociado con la muerte solo se menciona la oliguria con un OR=8,98. La presencia de artralgiás (OR=4,71), deshidratación (OR=6,26), disnea (OR=17.7) y manifestaciones pulmonares (OR=9,91) se incrementan después de los años de 1994, lo que demuestra un cambio en los patrones clínicos de la enfermedad. Además, los pacientes que no sobreviven a la infección son de edad más avanzada que los sobrevivientes y se muestra una alta frecuencia de oliguria, arritmias cardíacas, disnea y afección pulmonar entre ellos.<sup>11</sup>

Se ha encontrado que la mayor incidencia en los países que cuentan con estaciones ocurre en verano u otoño en las regiones templadas, donde la temperatura es el factor limitante de la sobrevivencia de las leptospiras y durante las estaciones lluviosas en las regiones de clima cálido, en las que la desecación rápida produce la muerte del microorganismo.

En un Hospital de agudos de la ciudad de Santa Fe, Argentina se revisaron en forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de leptospirosis mediante técnica de microaglutinación (MAT), internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital J. B. Iturraspe de Santa Fe (Argentina) desde enero de 1997 a diciembre de 2007.

Se registraron 67 casos de leptospirosis, edad  $32 \pm 14$  años, de los cuales el 85% fueron hombres, y el 82% residían en zona urbana. La mayor incidencia se registró durante los años 2003 (26,9%) y 2007 (29,9%). En el 53,7% (n=36) de los casos la leptospirosis fue anticrética, y en el 46% (n=31) leptospirosis icterica. Presentaron insuficiencia renal 40 pacientes (60%), al igual que alteración del sedimento urinario, mientras que el hallazgo simultáneo de proteinuria, cilindruuria y hematuria como manifestación de afección renal, se presentó en 9 pacientes (13%). Ocurrió afectación pulmonar (tos y/o disnea y/o hemoptisis) en el 17% (n=11). Requirieron asistencia mecánica ventilatoria el 6% (n=4), y 28% (n=19) presentaron alteraciones en la radiografía de tórax. Se encontraron alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas en 3 pacientes. La mortalidad fue del 3% (n=2), uno de cada grupo. Ambos pacientes tuvieron disnea al ingreso, alteración



del ionograma (hiponatremia e hipopotasemia), leucocitosis, y requirieron asistencia respiratoria mecánica.<sup>12</sup>

Se observa que existe una amplia variabilidad clínica, así como la diversidad de los resultados de los exámenes complementarios, con la que se manifiesta ésta zoonosis. Por estas consideraciones debe mantenerse siempre presente como diagnóstico diferencial en todo paciente febril con factores de riesgo para el contagio de ésta enfermedad.

En la bibliografía consultada se ha considerado siempre a la leptospirosis como una enfermedad asociada con la ocupación de las personas. Sin embargo, hoy en día, el fenómeno de globalización, los cambios climáticos, las migraciones de animales y personas hacia nuevas zonas, han propiciado que la leptospirosis sea considerada en la actualidad como un problema latente para cualquier población<sup>13</sup>.

Clásicamente se ha descrito que esta zoonosis es más frecuente en lugares con inadecuadas condiciones de saneamiento y malos hábitos higiénicos, donde existen las condiciones ideales para la proliferación vectorial (roedores especialmente) con los cuales el hombre pudiera tener algún vínculo.

Una de las acciones preventivas de mayor impacto mundial lo constituye sin dudas la vacunación contra las enfermedades infecciosas. En el caso de esta zoonosis mediante la vacuna antileptospirósica trivalente vax-SPIRAL® (canicola, icterohaemorrhagiae, pomona), se ha logrado controlar y disminuir la morbilidad y letalidad de la leptospirosis humana con una alta efectividad en países como Cuba<sup>13</sup>, aunque esta medida no se encuentra ampliamente distribuida en todos los países como por ejemplo en Colombia.

En Colombia existen pocos datos sobre prevalencia de la leptospirosis humana en población general, lo mismo que sobre factores de riesgo asociados con la enfermedad y formas de exposición.

El primer registro de la enfermedad en Colombia es de finales de la década de los 60, donde se registra la enfermedad humana causada por el serovar *Icterohaemorrhagiae* con 4,28% de humanos positivos. El único brote epidémico documentado en el país se inicia en agosto de 1995, en el departamento de Atlántico 9, con un total de 47 casos confirmados y 284 casos sospechosos, con una letalidad del 17% entre los casos confirmados. Se aisló *Leptospira* de las

serovariedades Icterohaemorrhagiae, Pomona y Canicola según datos del Departamento Administrativo de Salud de Barranquilla, 1996.<sup>14</sup>

Ochoa et al.<sup>14,15</sup> realizaron un estudio para determinar la prevalencia de leptospirosis en una región Antioqueña de producción lechera y encontraron que el 22,4% de los operarios tenían títulos para *Leptospira*, Orrego et al.<sup>14,16</sup> encontraron prevalencias desde 3,9% hasta 14,3% en trabajadores de explotaciones porcinas de Manizales, por su parte Nájera et al.<sup>14,17</sup> determinaron una prevalencia para leptospirosis del 11% en un grupo de trabajadores de carnicerías y arroceras en los departamentos de Córdoba y Sucre, y finalmente Ferró et al.<sup>14,18</sup> encontraron prevalencias de anticuerpos de 23,3% en la ciudad de Cali. Sebek et al.<sup>14,19</sup> realizaron para Colombia el mayor estudio seroepidemiológico en población humana general del que se encuentra registro. Examinaron serológicamente 353 personas entre jóvenes y adultos sanos en cinco localidades colombianas usando la prueba de microaglutinación (MAT), con 15 diferentes serogrupos, encontrando una positividad general de 18,4%, principalmente por las serovariedades Icterohaemorrhagiae y Grippotyphosa.

El Instituto Colombiano de Medicina Tropical ~CES con sede en Apartado, Antioquia, con amplia experiencia en la línea de investigación de leptospirosis humana, ha realizado estudios seroepidemiológicos en el departamento de Córdoba y en la zona del Urabá antioqueño, registrando una prevalencia general del 18,1% y 12,5% respectivamente. Los serotipos más prevalentes en Córdoba fueron Bratislava, Icterohaemorrhagiae y Panamá, y el grupo ocupacional más afectado fue el de los agricultores.<sup>20</sup>

En la población colombiana los serovares más frecuentes son: *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. pomona*. Se registra mayor presentación en Atlántico, Bolívar, Tolima, Huila, Quindío. En caninos los serovares más frecuentes son *L. canicola*, *L. pomona*. En porcinos: *L. pomona*, *L. Bratislava*, *L. tarassovi*. En bovinos: *L. hardjo*, *L. pomona*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa*. En la región Caribe se reporta una positividad del 38.2%, en Pie de Monte Llanero 24.8%, y Región Andina 14.4%. El promedio para el país se estima en 21.7%<sup>21</sup>

El comportamiento epidemiológico de la leptospirosis en el departamento del Atlántico ha sido descrito en múltiples estudios. Una publicación del año 2005, que comprende un estudio descriptivo de enero de 1999 a marzo del 2004, en el cual se analizaron 970 muestras únicas de pacientes sospechosos de infecciones con *Leptospira* en el Laboratorio Departamental del Atlántico mediante Aglutinación Microscópica (MAT). El 9,7% de los casos fueron positivos para *Leptospira*, siendo los serovares Icterohaemorrhagiae (62%) y Hardjo (12,8%) los más frecuentes. La

mayoría de casos (61%), se presentaron en hombres entre 15 y 45 años de edad y la clínica más común se asoció a fiebre (91,7%), mialgias (72,2%), vómito/nausea (70,8%), cefalea (68,1%) fueron los síntomas más frecuentes.<sup>22</sup>

Hubo clínica sugestiva de afectación de determinados órganos, como ictericia (63.9%), hepatomegalia (30.6%), oliguria (16%) y sangrados (16%). El 8.6% de los casos asociados a infecciones con el serovar *Icterohemorrhagiae* fueron severos; la sintomatología coincidió con el síndrome de Weil, pero no se registraron fatalidades. La ictericia se asoció a pacientes infectados principalmente con *Icterohaemorrhagiae* (67.4%), de los cuales 10 presentaron compromiso renal, evidenciado por la oliguria y 5 de estos pacientes evidenciaron un cuadro clínico grave al tener ictericia, alteraciones de la función renal y evidencia de sangrados, sugestivos de síndrome de Weil. La ictericia estuvo asociada en menor grado a infecciones con *Hardjo* (13%) y en un 15.2% no se pudo asociar a ningún serovar.<sup>22</sup>

En el Departamento de la Guajira, se realizó un estudio en una muestra representativa de 408 participantes de los municipios de Maicao y Riohacha que permitió dar a conocer la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *Leptospira*, la cual se estimó fue de 19,1%. Todos los grupos de edad a excepción del de 45 a 49 años presentaron seropositivos. En los menores de 15 años la seroprevalencia fue 18,6% y en los de 15 años o mayores fue 19,6%. Con excepción del estrato 4, los demás presentaron seropositivos para *Leptospira*, siendo los estratos 2 y 3 los de mayor frecuencia.<sup>23</sup>

En las viviendas con presencia de ratas la frecuencia de personas seropositivas fue mayor. Con relación al suministro de servicios públicos solo se observó mayor frecuencia de personas seropositivas en viviendas sin conexión de alcantarillado (20,2% en Riohacha vs. 17,8% en Maicao), aunque diferencias no significativas. En las viviendas con suministro diario de agua la frecuencia de seropositivos fue más elevada (26,7% vs. 18,8%) contrario a lo esperado y en las viviendas con recolección regular o no la frecuencia fue semejante (19,0% vs. 19,5%).<sup>23</sup>

En conclusión, en correlación con las publicaciones revisadas a nivel nacional podemos afirmar que existe circulación de leptospira en todo el país y se ha evidenciado que esta infección está presente también en las zonas urbanas, en todas las edades, ocupaciones, estratos socioeconómicos y condiciones de la vivienda; por lo tanto el riesgo de la infección se debe posiblemente no solo a los factores ya estudiados y en su difusión deben influir otros factores de tipo ambiental, climático y socioculturales de mayor complejidad, que requieren ser estudiados. Igualmente, no se encontraron estudios que destaquen la importancia

de la leptospirosis con compromiso renal, lo que motiva a la realización de mayores esfuerzos a nivel investigativo, ya que el departamento del Huila es una región endémica de esta patología y por lo tanto brinda todas las condiciones necesarias para indagar y poner de manifiesto las repercusiones de esta enfermedad infecciosa prevalente en la zona huilense.

### 3. DESCRIPCION Y FORMULACION DEL PROBLEMA

Las zoonosis asociadas a los animales domésticos y silvestres de las zonas urbanas y rurales, se consideran un aspecto de gran interés en salud pública, debido a su estrecha relación con la salud humana. La leptospirosis es una zoonosis de gran incidencia en regiones tropicales, debido a factores ambientales, climáticos y sociales que favorecen la retransmisión; en algunas zonas templadas y tropicales es considerada una enfermedad re-emergente. Considerando que nuestro territorio colombiano cumple con estas características, los casos de leptospirosis van en aumento por la favorabilidad climática que hace que los mamíferos hospederos salgan de sus refugios y entren en contacto directo o indirecto con agua o suelo, contaminándolo con orina la cual llega a infectarnos.

La leptospirosis es una enfermedad con clara vinculación ocupacional, asociada a actividades que favorecen el contacto con los animales o sus productos, por ende posee un gran impacto económico en los sectores agroindustriales donde el personal de tipo agricultores, criadores de animales, empleados de mataderos, trabajadores rurales de zonas de humedales (arroceras y caña de azúcar), trabajadores de alcantarillas y veterinarios, entre otros, están expuestos en diferentes grados, al agente infeccioso que bajo determinadas circunstancias puede alterar su salud. El agente etiológico puede alcanzar al huésped a través de las siguientes vías: por ingestión, por inhalación, por contacto directo a través de mucosas o piel, por vía percutánea, ocular y traumática.

En el área urbana, los grupos poblacionales más vulnerables son aquellos con precarias condiciones de vivienda, sin saneamiento y expuestos a mayor contacto con roedores. Es un riesgo potencial para militares, deportistas, personas que acampan al aire libre en zonas infectadas o que participan en competencias deportivas. El hombre también puede infectarse en actividades recreativas al entrar en contacto con agua dulce estancada contaminada (baño, pesca, deportes acuáticos) y por contacto con su mascota.

El microorganismo tiene la capacidad de sobrevivir durante meses en medios húmedos, cálidos (20-37°C), durante las estaciones invernales, en aguas superficiales abundantes, áreas con abundante superficie de agua generando campos pantanosos, áreas barrosas y suelos con pH alcalino.

Numerosos factores ambientales intervienen en la reemergencia de enfermedades como la leptospirosis: los cambios climáticos, en particular las intensas lluvias, el crecimiento demográfico con urbanización descontrolada

hacia zonas periféricas sin saneamiento, presencia de basurales, criaderos clandestinos de animales, construcción de viviendas precarias en terrenos inundables que llevan a trasladar la presencia de las leptospiras a zonas suburbanas e incluso urbanas. Estas condiciones se encuentran claramente establecidas en nuestro medio, donde el aspecto geográfico, la expansión demográfica acelerada, las circunstancias económicas poco favorables y la falta de saneamiento básico, se conceptúan como factores ambientales, de estilos de vida del huésped y del agente que determinan la persistencia de la infección.

La gravedad de la leptospirosis puede oscilar desde una enfermedad subclínica hasta los casos fatales con insuficiencia multiorgánica; las manifestaciones son tan variables que no son patognomónicas, y puede clínicamente parecerse a muchas enfermedades y ser diagnosticada erróneamente como dengue, arbovirosis, meningitis, hepatitis, influenza, entre otros.

La enfermedad se caracteriza a menudo por el inicio abrupto de fiebre, escalofríos, mialgias y dolor de cabeza y puede incluir conjuntivitis, dolor abdominal vómitos, diarrea y salpullido de piel. Con menos frecuencia, puede resultar en meningitis, trastorno del hígado y riñones, compromiso pulmonar y confusión mental. Los casos graves ocurren con más frecuencia en personas ancianas y puede resultar en muerte. Las formas graves pueden presentar como principal complicación un intenso compromiso hepatorenal que puede terminar en el óbito, sin embargo, el cuadro de gravedad a nivel renal ha recibido poco énfasis por parte de la literatura mundial y regional, en contraste con el interés marcado en el estudio de la disfunción hepática secundaria a la leptospirosis.

En el riñón las anomalías de la función renal pueden ser profundas y desproporcionadas con respecto a los cambios histológicos observados. El comprometimiento renal puede manifestarse en una amplia gama de grados que incluye desde simples alteraciones del sedimento urinario hasta cuadros gravísimos de insuficiencia renal aguda. Este último compromiso representa la principal causa de muerte. La insuficiencia renal es primariamente el resultado del daño tisular y es habitual encontrar leptospiras en la luz tubular. La causa principal de la lesión tubular parece ser la hipoxemia o algún efecto tóxico directo de las leptospiras.

En proporciones similares, la enfermedad por leptospira compromete también la salud de los animales; los bovinos y porcinos presentan a veces enfermedad clínica manifiesta y en ocasiones, problemas reproductivos como la infertilidad, que generan importantes pérdidas económicas.

La leptospirosis es importante por su distribución mundial, por el compromiso de la salud humana y animal y por sus repercusiones económicas. Como enfermedad clínica, la leptospirosis humana en cualquier país tiende a reflejar la historia sociológica de la nación, los movimientos de sus grupos poblacionales del medio rural al urbano, el tipo de ocupación de sus habitantes y finalmente, las actividades recreativas predominantes.

Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que cada año ocurren más de 500.000 casos de leptospirosis grave, con una tasa de mortalidad de más del 10%. Sin embargo, la incidencia en Europa es mucho más baja, con menos de 500 casos diagnosticados por año en cada país europeo. La OMS ha estimado una tasa de incidencia en humanos entre 4-100 casos por 100, 000 habitantes en los países tropicales cultivadores de arroz, dando a conocer que un brote en China alcanzó una tasa de 1,300 casos por 100 000 habitantes.<sup>27</sup>

Un número creciente de casos de leptospirosis se han observado en los últimos años en Sri Lanka, a pesar de la aplicación de un conjunto de estrategias para su control y prevención. Tiene una incidencia anual de aproximadamente 14/100000. En Tailandia, según los datos de los informes de notificación de enfermedades se indicó un aumento en la tasa de incidencia de menos de 0,3 por 100000 en 1995 a 23,7 en 2000, con una caída en los años siguientes. Para el año 2008, el número total de notificaciones de Australia fue de 112 casos. Este es el menor número de casos reportados en más de diez años y representa una tendencia a la baja. Una evaluación de la epidemiología de leptospirosis humana en Nueva Zelanda, llevada a cabo por Thornley et al. a partir de 1990 a 1998, mostro una incidencia anual de 4,4 por 100000 habitantes. Otra investigación realizada en trabajadores de alcantarillado en Canadá en 1995 registro una positividad de 12% y en E.U.A se notifica de 100 a 200 casos por año.

En Colombia la leptospirosis aun cuando es una enfermedad de notificación obligatoria, se desconocen tanto su impacto económico, como su importancia en la morbilidad, mortalidad y letalidad en los habitantes de muchos de los departamentos del país, aunque se han descrito casos aislados en humanos y brotes en zonas costeras del atlántico y el pacifico, específicamente en Barranquilla y Buenaventura.

En nuestro país, el primer reporte de casos de leptospirosis en humanos fue hecho en Bogotá, por Muñoz-Rivas, 1957, referenciado por Restrepo M.(9) y luego en Medellín(10). Sebek y cols., 1989(11) en 332 adolescentes y adultos clínicamente sanos la positividad fue 18,4%. En concordancia con el estudio reciente en población indígena de Tierra Alta, Córdoba mostró una

seroprevalencia de 18,1% de igual manera se encuentra una seroprevalencia similar en Antioquia de 12.5%

La leptospirosis humana se notifica principalmente en los departamentos de Tolima, Atlántico, Bolívar, Huila y Quindío describiéndose una seroprevalencia que oscila entre el 14% y 18.3%. De acuerdo al análisis de la notificación se obtiene una incidencia nacional de 4,9 casos por 100.000 habitantes, identificando a los departamentos de Guaviare (67,7), Santa Marta (25,8), Risaralda (21,1) y Sucre (19,3) como los de mayor número de casos por 100.000 habitantes.<sup>1,2,14,15</sup>

Del total de casos notificados, el 2,5% corresponden a mortalidades, la mayoría de las cuales se encuentran como probables en el sistema de vigilancia (67,9%); el 66,1% se han presentado en hombres. Según la edad, el 17,9% de casos fatales se encuentran en el grupo de 16 a 20 años, seguido por el 12,5% entre 56 a 60 años.

A nivel nacional se obtiene una mortalidad de 1,23 por 100.000 habitantes y letalidad de 2,5%, siendo los departamentos de Amazonas (13,88), Santa Marta (8,92) y Cartagena (8,47) los que presentan mayor mortalidad.<sup>14,15</sup>

Como se ha expuesto, la enfermedad está distribuida mundialmente en los cinco continentes, y para muchos es motivo de preocupación en diversos lugares, por las grandes pérdidas humanas y económicas que cada año reportan diferentes organismos y expertos. Son múltiples y variados los criterios para considerar a la leptospirosis como problema de salud, de los cuales derivan dificultades en el diagnóstico, en la prevención y el control de la enfermedad; a pesar de la gravedad de las formas agudas y de su alta letalidad en el mundo, muchos gobiernos y entidades sanitarias no priorizan en este problema.

El impacto social que posee esta zoonosis es bastante, dado su gran cobertura geográfica principalmente en los países en vía de desarrollo que poseen las características ambientales y climatológicas para la transmisión, reproducción y supervivencia del microorganismo. Generando gran morbilidad en el total de la población, principalmente en los extremos de la vida generando en muchas ocasiones incapacidad para desenvolverse en el diario vivir.

Nuestro país, aunque no manifiesta entre sus principales causas de muerte a esta entidad nosológica, enfrenta a esta enfermedad sin un programa nacional de prevención y control de leptospirosis que abarque tanto a la salud humana como a



la animal, no obstante, en busca de mejorar el estado de salud de la población, y teniendo en cuenta las transformaciones en el comportamiento epidemiológico, el Ministerio de la Protección Social, a través del Comité Técnico de Leptospirosis, se encuentra adelantando en el presente año un Plan Piloto en el departamento de Antioquia cuyo objetivo es establecer un modelo de intervención para el control de la Leptospirosis en el marco de la atención de la problemática ocasionada por la ola invernal.

Respecto a la injuria renal aguda en pacientes con leptospirosis se ha estudiado muy poco referente a este tema. Como antecedentes se han reportado estudios en su mayoría de corte transversal y retrospectivos en diferentes poblaciones, que incluyen los factores de riesgo de la enfermedad, aspectos determinantes en la transmisión del agente nosológico como aquellos propios del microorganismo, también a nivel ambiental y las características propias del huésped relacionados con calidad de vida y la asociación con la realización de viajes a zonas endémicas; de todo lo anterior podemos destacar que se encuentran publicaciones sobre el tema desde 1985 hasta el presente año, uno de los países que mas investigaciones ha realizado es Brasil, aunque igualmente se documentan publicaciones que relacionan el compromiso renal con la leptospirosis en Indonesia, India, Argentina, México y Cuba. La injuria renal aguda, es considerada una complicación común en muchas enfermedades infecciosas y se estima que el compromiso de la función renal en la infección por leptospiras ocurre en alrededor del 44% al 88% de los casos; el desarrollo de disfunción renal aguda se encuentra definida por diversos parámetros que abarcan desde la alteración del sedimento urinario, el hallazgo de oliguria, proteinuria, cilindruria y hematuria a la par con el incremento de los niveles de Creatinina en plasma, en la eritrosedimentación y en los niveles de bilirrubina total, así como la presentación de los síntomas prevalentes dentro de los cuales sobresalen las nauseas, el vómito, el dolor muscular y la ictericia, que en conjunto alertan sobre el posible compromiso renal en leptospirosis en pacientes con fiebre prolongada.

En los pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal aguda de etiología infecciosa, ocupando la leptospirosis el tercer lugar en importancia como causa de hospitalización mas frecuente según un estudio realizado en Brasil en el 2006, los pacientes requirieron hospitalización en UCI y como factores de riesgo para muerte identificados se mencionan la edad avanzada, género masculino, estancia hospitalaria prolongada, enfermedades hematológicas, hepáticas y del tracto biliar, hipotensión, coma, uso de medicamentos vasoactivos, distress respiratorio o necesidad de ventilación mecánica, sepsis, necesidad de tratamiento por diálisis, niveles altos de Creatinina, oliguria y retraso en la consulta por nefrología.

La mortalidad global secundaria al compromiso renal en leptospirosis oscila en un 13% y alcanza alrededor del 70% en los pacientes que reciben terapia de reemplazo renal en UCI y que muestran asociación con fallo de múltiples órganos. Como factor independiente que se ha hallado correlacionado con la muerte solo se menciona en los diferentes artículos a la oliguria. El grupo poblacional según el género más afectado es el masculino alcanzando hasta un 80,8% de los casos reportados. Se ha encontrado una asociación significativa entre los criterios clasificatorios de RIFLE y AKIN, que evalúan la injuria renal aguda, y la mortalidad esperada en los infectados por la espiroqueta y que manifiestan clínica o paraclínicamente disfunción renal, de tal manera que la mayoría de los fallecidos se localizan en el estadio de “Fracaso” renal y AKIN 3.

En las publicaciones a nivel nacional solamente uno de los artículos revisados basado en un estudio descriptivo realizado en el departamento de Atlántico, expresa que existe clínica sugestiva de afectación de determinados órganos, como ictericia (63.9%), hepatomegalia (30.6%), oliguria (16%) y sangrados (16%). No se documentaron más estudios que muestren la afectación de órganos por las leptospiras, puesto que en el país la mayoría de las investigaciones hacen énfasis en el perfil seroepidemiológico y los factores de riesgo que facilitan la perpetuación de la enfermedad.

En virtud de que el conocimiento epidemiológico acerca de la morbilidad debido a leptospirosis y su relación con el compromiso de la función renal es escaso en el país, el presente estudio pretende conocer:

¿Cuáles son las características clínicas y para clínicas de los pacientes con injuria renal aguda infectados con leptospirosis, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante el 1 de enero del 2008 hasta el 29 de febrero del 2012?

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar las características clínicas y para clínicas de injuria renal aguda en los pacientes infectados con leptospirosis que ingresaron al servicio de urgencias durante el periodo de 01 de enero de 2008 al 29 de febrero de 2012 en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo, con el propósito de ampliar el conocimiento acerca de esta patología reemergente, evaluar el impacto real que el compromiso de órganos como el riñón genera en la salud humana y finalmente comprender la magnitud de la situación actual para suscitar acciones orientadas hacia la prevención.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Describir las características socio-demográficas de los pacientes con leptospirosis e injuria renal aguda dentro de población que ingreso al servicio de urgencias.

Establecer las características clínicas implicadas en la injuria renal aguda durante el periodo establecido.

Caracterizar el compromiso renal mediante los hallazgos para clínicos en los pacientes con leptospirosis.

Establecer el estado final de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes al egreso de la institución.

Describir la relación de la injuria renal aguda con las co morbilidades de los pacientes que se enfermaron por leptospirosis.

## 5. MARCO TEORICO

Desde 1986, año en que Adolf Weil describe un síndrome icterohemorrágico acompañado de insuficiencia renal, se conoce la leptospirosis humana en el mundo. La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial. Es una enfermedad transmisible de los animales al hombre, producida por espiroquetas, que cursa con un síndrome febril generalizado con diferentes formas clínica,<sup>24,25</sup> caracterizadas por fiebre, mialgia, procesos hemorrágicos, ictericia, nefritis, hemoglobinuria, anorexia, náuseas, cefalea, entre otros. Cada región geográfica se caracteriza por las serovariantes que contiene, las cuales son determinadas por su ecología.<sup>24</sup>

El término "Leptospira" procede del griego lepto (fino) y spira (espiral). Las Leptospiras solo pueden ser visibles por microscopía de campo oscuro o de contraste de fase, pero no por microscopía de luz de campo brillante. No se tiñen con facilidad con los colorantes de anilina aunque son gramnegativas; más pueden, impregnarse por plata (Fontana-Tribondeau, Levatidi, Rojo Congo, Tinta China), por fluoresceína, peroxidasa conjugada más reactivos coloreados por hibridación del DNA con reactivos coloreados biotinaavidit (DAB).

La leptospirosis humana es una enfermedad infecciosa y con mucha frecuencia, es grave, este padecimiento afecta al hígado y a otros órganos. La enfermedad frecuentemente es identificada como un riesgo profesional entre trabajadores de rastros, granjeros, trabajadores de alcantarillas y plantadores de arroz. También está descrita en la literatura que se puede contraer a través de una vía poco conocida como ingerir líquidos que se encuentran almacenados en lugares con ratas, como pueden ser los refrescos de lata.<sup>26</sup>

La leptospirosis tiene una distribución universal. Los países tropicales y subtropicales, son los más afectados por las condiciones climáticas como: precipitación, temperatura, humedad relativa así como el pH, estructura y la composición de suelo más favorables a su presentación.

La OMS ha estimado una tasa de incidencia en humanos entre 4-100 casos por 100, 000 habitantes en estos países, dando a conocer que un brote en China alcanzó una tasa de 1.300 casos por 100 000 habitantes (OMS., 1995).<sup>27</sup>

En Colombia el primer reporte de casos de leptospirosis en humanos fue hecho en Bogotá, por Muñoz-Rivas,<sup>23,28</sup> 1957, referenciado por Restrepo M.<sup>23,29</sup> y luego en

Medellín. Sebek y cols.,<sup>19,23</sup> 1989 en 332 adolescentes y adultos clínicamente sanos la positividad fue 18,4%.

Un estudio reciente en población indígena de Tierralta, Córdoba mostró una seroprevalencia de 18,1%.<sup>30</sup> En 9 municipios de la zona urbana del Urabá Antioqueño, la seroprevalencia de *Leptospira* en la población general fue 12,5%. Los municipios con mayor seroprevalencia fueron Carepa, 27,3%; Necoclí y San Pedro con 25%, pero fue también importante la seroprevalencia en Apartado, 14,4%; Turbo, 11,8% y Chigorodó, 7,5%.<sup>(3)</sup> También existe reporte de seropositividad en población a riesgo. Ochoa y cols.,<sup>15</sup> reportan una seroprevalencia de 22,4% en operarios de granjas.

Las leptospiras infectan dos tipos de anfitriones: anfitriones «reservorio» y anfitriones accidentales. Las infecciones crónicas endémicas se establecen en los anfitriones reservorio, que actúan como reservas permanentes de las bacterias.

Se han asociado distintas especies y serovariantes de leptospiras a anfitriones «reservorio» específicos. Los reservorios más frecuentes son los roedores y otros mamíferos de pequeño tamaño<sup>31</sup>. Una o varias especies de mamíferos domésticos o salvajes actúan de hospederos de mantenimiento de cada serovar o serogrupo de *Leptospira* patógena. Hay algunas especies silvestres que actúan como hospedero de mantenimiento en algunos países. Johnson, (1994) y Bolin, (2000) declararon las ratas como hospederos de mantenimiento principalmente al serogrupo *icterohaemorrhagiae* y *ballum*; cerdo de *pomona*, *tarassovi* y *bratislava*, oveja puede ser *hardjo* y *pomona*; ovinos serogrupo *australis*, especialmente serovar *Bratislava* y el perro *canicola*<sup>26</sup>. Las leptospiras suelen producir infecciones asintomáticas en su anfitrión reservorio, en el que colonizan los túbulos renales y se eliminan en la orina en grandes concentraciones<sup>31</sup>.

Por ello, las áreas con lagunas, riachuelos (bebederos en general) donde se congregan un gran número de animales, son las que más frecuentemente están implicadas en los focos de leptospirosis<sup>26</sup>. El agua contaminada o la exposición directa a animales infectados puede constituir el origen de la infección en los anfitriones accidentales (como perros, animales de granja, ser humano)<sup>31</sup>.

Las causas atribuibles del hospedero son los fómites como el agua, alimentos, pastos y suelos contaminados pueden facilitar el contacto entre el animal- humano y el agente. La forma importante y más frecuente para la infección humana y animal es el contacto de la piel o las mucosas con aguas o barro contaminados con orina y el contacto con órganos de animales enfermos en el matadero<sup>26</sup>.

La mayoría de las infecciones que afectan al ser humano se registra durante los meses cálidos, cuando la exposición relacionada con actividades de ocio es más frecuente. No se ha documentado la transmisión horizontal de una persona a otra. Por definición, el estado de portador crónico no existe en los anfitriones accidentales<sup>31</sup>.

En la ganadería, su importancia radica sobre las pérdidas económicas que produce en la reproducción, donde puede aparecer, mortinatos, abortos y/o nacimientos de animales débiles e infertilidad. Resulta difícil estimar las pérdidas por este concepto, en gran parte por las dificultades inherentes al diagnóstico de la enfermedad. También, se debe añadirlos gastos en medicamentos.

Las Leptospiras son microorganismos que sus supervivencias dependen ampliamente sobre variaciones del pH del suelo y las condiciones ambientales ya sea temperatura o humedad relativa. Particularmente, son muy sensibles a la desecación, luz solar directa, pH ácido y alcalino, ya que un pH menor que 6 o mayor que 8 tiene carácter inhibitorio sobre el microorganismo. Además, existen distintas sustancias químicas de carácter leptospiricidas como: fenol al 5 %, alcohol al 70 %, formol al 2%, ácido clorhídrico 2%, emulsión de creolina al 5%, soda cáustica al 2%, durante 5 minutos. Son muy sensibles a la solución hipertónica de sal común (2,8%), bilis, putrefacción y a la mayoría de los antibióticos in vitro o in vivo como la penicilina, estreptomycin, aureomicina y el grupo de los macrólidos. Si la orina de por sí, tiene una reacción ácida y las leptospiras presentes en ellas, pronto sucumben. Esta probabilidad es la principal razón por la cual la orina humano no disemina la infección, y la orina de ratas mientras ésta no sea diluida, no tiene mucho riesgo. Pero las leptospiras viven en orina débilmente básica como del cerdo, vaca y equino durante diferente período, sin embargo, en orina ácida (carnívoros) mueren rápidamente.<sup>26,32</sup>

El agente puede atravesar la placenta durante el período de leptospiremia tal y como se ha demostrado tanto en el ganado bovino, el cerdo y en el serhumano.<sup>26,33</sup> La vía oral se ha considerado importante en el humano, por la ingestión de alimentos contaminados con la orina de animales enfermos o de reservorios. Antes se consideraba como una vía trascendental, pero hoy se le da poco valor como modo de transmisión.

Desde el punto de vista epidemiológico, la leptospirosis es una enfermedad difícil de controlar, ya que el microorganismo se puede albergar en el riñón y ser eliminado en la orina de muchos animales, perpetuándose entre ellos el estado de portador. Sin embargo, se deben realizar esfuerzos para conocer la prevalencia de serotipos específicos en una determinada población y describir los focos de

contagio a fin de evitar aparición de nuevos casos. La vacunación es una práctica muy extendida en muchos países, siendo, para algunos autores, la mejor herramienta de control. Sin embargo, presenta una serie de inconveniencias en primer lugar las vacunas comerciales son bacterianas y no proporcionan inmunidad cruzada entre los distintos serovares y solo permiten protección limitada frente a cepas diferentes de un mismo serovar (WHO, Ginebra, 2001).

## 5.1 FISIOLÓGÍA Y ESTRUCTURA

Las leptospiras son unas espiroquetas delgadas y enroscadas (0,1 x 6 a 20 [xm) con un gancho en uno o en ambos extremos puntiagudo. Dos flagelos periplásmicos que prolongan la longitud de la célula bacteriana y se anclan en dos extremos opuestos se ocupan de la movilidad. Las leptospiras son aerobios obligados y su temperatura óptima de crecimiento es de 28 °C a 30 °C en medios de cultivo complementados con vitaminas, ácidos grasos de cadena larga y sales de amonio. Por tanto, los microorganismos se pueden cultivar a partir de muestras clínicas procedentes de sujetos infectados.

Figura 2. Tinción de plata de leptospiras en cultivo. Se muestra un cuerpo muy enroscado con extremos en forma de gancho.



Fuente: Tomado de Emond R. Rowland H; Color atlas of infectious diseases, ed 3, London, 1995, Wolfe.

## 5.2 PATOGENIA E INMUNIDAD

Las leptospiras patógenas pueden producir una infección subclínica, una enfermedad seudogripal febril leve, o una enfermedad sistémica grave (enfermedad de Weil), con insuficiencia hepática y renal, vasculitis extensa, miocarditis y fallecimiento. La gravedad de la enfermedad se ve influida por el número de microorganismos implicados en la infección, el estado inmunitario del anfitrión, y la virulencia de la cepa infectante.

Debido a que las leptospiras son delgadas y móviles, pueden penetrar a través de las membranas mucosas intactas o la piel a través de pequeños cortes o abrasiones. Se pueden extender a través de la sangre hasta todos los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central. *L. interrogans* se multiplica rápidamente y daña el endotelio de los pequeños vasos, lo que da lugar a las principales manifestaciones de la enfermedad.

Los microorganismos se pueden encontrar en la sangre o en el LCR al inicio de la enfermedad, y en la orina en los últimos estadios. La eliminación de las leptospiras tiene lugar como consecuencia del desarrollo de la inmunidad humoral. Sin embargo, algunas manifestaciones clínicas pueden provenir de reacciones inmunológicas frente a los microorganismos.<sup>31</sup>

La multiplicación se lleva a cabo en la sangre y los tejidos. Las leptospiras alteran el endotelio de los capilares resultando en una vasculitis la que juega un papel importante en las manifestaciones de la enfermedad. Los riñones y el hígado son los órganos más afectados, aunque cualquier tejido puede estar comprometido. Cuando los anticuerpos se forman, las leptospiras pueden ser eliminadas de todos los sitios en el huésped con excepción de los ojos, túbulos renales proximales y posiblemente del cerebro donde persisten por semanas o meses. La respuesta inmunológica es efectiva en la eliminación del organismo pero también puede producir reacciones inflamatorias sistémicas.<sup>21</sup>

El periodo de incubación es de 2 a 20 días. El agente causal de la leptospirosis es *Leptospira interrogans*. Y los tres reservorios más comunes de la infección los que se encuentran en las ratas (*Leptospira icterohaemorrhagiae*), en los perros (*Leptospira canicola*) y la del ganado y cerdos (*Leptospira pomona*). Otras variedades también pueden causar la enfermedad, pero la más grave es la causada por la *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Este padecimiento se transmite al hombre al ingerir alimentos líquidos contaminados con los orines de los animales portadores de la bacteria. También es posible que infecte al hombre al penetrar



por pequeñas heridas o por las conjuntivas. El padecimiento se ha presentado posterior abañarse en aguas contaminadas.<sup>26</sup>

### 5.3 MANIFESTACIONES CLINICAS

La mayor parte de las infecciones asociadas a *L. interrogans* son asintomáticas en la clínica y tan sólo se detectan mediante la demostración de la presencia de anticuerpos específicos. Las infecciones sintomáticas aparecen tras un período de incubación de 1 a 2 semanas y tienen lugar en dos fases<sup>31</sup>. El cuadro clínico de leptospirosis en su forma más común es la leve y se presenta en forma anictérica y con frecuencia es bifásica.

La fase inicial es semejante a un síndrome seudogripal, con fiebre y mialgias (dolor muscular). Durante esta fase, el paciente presenta bacteriemia por leptospiras y los microorganismos se pueden aislar con frecuencia del LCR, incluso en ausencia de síntomas meníngeos. La fiebre y las mialgias pueden remitir después de una semana, pero el paciente puede pasar a la segunda fase o "inmunológica", la cual se caracteriza por el inicio súbito de cefalea, mialgias, escalofríos, dolor abdominal y sufusión conjuntiva<sup>31</sup>. En este momento la leptospira solo se encuentra en riñón y aparecen anticuerpos específicos, en la primera fase de la enfermedad y en el inicio de la meningitis, se observan una recurrencia de los síntomas, puede haber uveítis, exantema y adenopatía. La enfermedad suele curarse espontáneamente, durando de 4 a 30 días y como regla la recuperación es completa.<sup>26</sup>

La enfermedad grave puede evolucionar a colapso circulatorio, trombocitopenia, hemorragia y disfunción hepática y renal. La leptospirosis del sistema nervioso central se puede confundir con una meningitis vírica aséptica debido a la ausencia habitual de complicaciones y a la baja tasa de mortalidad. El cultivo del LCR suele arrojar resultados negativos en esta fase. Por el contrario, la forma icterica de la enfermedad generalizada (alrededor del 10% de todas las infecciones sintomáticas) representa un proceso de mayor gravedad y se asocia a una mortalidad cercana al 10%-15%. Aunque la afectación hepática con ictericia (denominada enfermedad icterica o enfermedad de Weil) es llamativa en los pacientes con leptospirosis sistémica, no se observa necrosis hepática, y los sujetos que sobreviven no presentan lesiones hepáticas permanentes. Igualmente, la mayor parte de los pacientes recupera completamente la función renal<sup>31</sup>.

La leptospirosis icterica (enfermedad de Weil, causada por *L. icterohaemorrhagiae*) es la forma más grave de la enfermedad y su sintomatología

se caracteriza por un deterioro de las funciones mentales, renales y hepáticas, hipotensión y mortalidad de 5 a 10%; los signos y síntomas son continuos y no bifásicos.<sup>26</sup>

La leptospirosis sin ictericia casi nunca es mortal y cuando ésta aparece, la mortalidad es del 5% en menores de 30 años y de 30% en mayores de 60 años. También puede darse una leptospirosis congénita. Esta enfermedad se caracteriza por el inicio brusco de cefalea, fiebre, mialgias y un exantema difuso.

#### **5.4 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO<sup>26</sup>**

Una vez que clínicamente se sospecha de leptospirosis, se utilizan las técnicas bacteriológicas que son las más complejas, pero brindan resultados muy importantes, tales como: la observación, el aislamiento y la identificación del microorganismo.

El diagnóstico debe basarse en el conocimiento de la patogenia del microorganismo, así como de sus propiedades. Estos métodos se pueden dividir en técnicas indirectas, que detectan anticuerpos frente a las leptospirosis y técnicas directas encaminadas a la detección de leptospirosis o sus antígenos y/o ácidos nucleicos en los tejidos y/o fluidos corporales. En humanos durante el período de leptospiremia, los productos patológicos útiles son sangre (muestras pareadas) y líquido cefalorraquídeo (durante la primera semana) y la orina en la segunda o tercera semana.<sup>34</sup>

Las muestras postmortem más adecuada son: riñón (parte cortical), hígado, bazo, así como sangre de corazón o líquido cefalorraquídeo, humor acuoso, líquido peritoneal, cerebro, fetos abortados, semen y leche materna, deben preservarse congelados en glicerol a partes iguales (WHO, Ginebra, 2001).

Los métodos serológicos nos brindan un diagnóstico en corto tiempo y son capaces de detectar anticuerpos antileptospirosis (que pueden ser de la clase IgM e IgG), las que constituyen las técnicas de elección.

Para el diagnóstico serológico se ha utilizado técnicas tales como prueba de aglutinación microscópica (MAT), prueba de microaglutinación microscópica con antígeno muerto (MSAT), aglutinación macroscópica, prueba hemolítica, fijación de complemento, ensayo inmunoenzimático (ELISA) y PCR. La MAT se emplea para

detectar anticuerpos en sueros de sospechosos o enfermos (humanos y animales) donde el suero del paciente sospechoso o enfermo reacciona con antígenos vivos de leptospiras de 10 días de crecimiento en medio líquido de EMJH con enriquecimiento y es el más utilizado e interpretado a través de microscopía de campo oscuro.

Debido a la necesidad de medios especiales y de una incubación prolongada, la mayor parte de los laboratorios no trata de cultivar las leptospiras y se centran en las técnicas serológicas. El método de referencia de todas las pruebas serológicas es la prueba de aglutinación microscópica (MAT). Esta prueba determina la capacidad del suero del paciente para aglutinar las leptospiras vivas. Debido a que está dirigida frente a serotipos específicos, es necesario usar mezclas de antígenos de leptospira. Se mezclan diluciones seriadas del suero del paciente con los antígenos de la prueba y posteriormente se examinan al microscopio para observar la aglutinación.

Las aglutininas aparecen en la sangre de los pacientes no tratados durante la segunda semana de la enfermedad, aunque esta respuesta se puede retrasar hasta varios meses.

La titulación de anticuerpos antileptospira en suero, mediante la técnica MAT, determina anticuerpos totales, el resultado positivo indica infección pasada o presente. Títulos a partir de 1:80 son considerados como sospechosos de leptospirosis. Para su confirmación se requiere de una segunda muestra (no antes de dos semanas posteriores) en la cual el título debe aumentar cuatro veces más que el inicial, de ser posible se realiza la observación de la leptospira en sangre, suero, orina, L.C.R., exudados y biopsia mediante microscopía de campo oscuro. Un título de 1:1280 o mayor en una sola muestra señala con gran seguridad la evidencia de infección reciente.

Los pacientes infectados tienen un título de al menos 1:200 (es decir, se detectan aglutininas a una dilución de 1:200 del suero del afectado), pero puede ser de 1:25.000 o mayor. Los pacientes tratados con antibióticos pueden tener una respuesta humoral más débil o no tener títulos diagnósticos. Los anticuerpos aglutinantes se detectan muchos años después de la enfermedad aguda, por lo que su presencia puede representar una respuesta humoral disminuida en un paciente con enfermedad aguda tratado o bien anticuerpos residuales en un individuo con una infección anterior por leptospiras que pasó inadvertida. Puesto que la prueba de la aglutinación microscópica utiliza microorganismos vivos, se realiza exclusivamente en laboratorios de referencia. Otras pruebas alternativas, como la hemaglutinación indirecta, la aglutinación en portaobjetos y la prueba

ELISA son menos sensibles y específicos. Se emplean para cribar un paciente, pero cualquier resultado positivo ha de confirmarse mediante la prueba material o, a ser posible, un cultivo. Tienen lugar reacciones cruzadas con otras infecciones por espiroquetas (como la sífilis, la fiebre recurrente, la enfermedad de Lyme) y la legionelosis.

La observación de leptospiras (técnica directa) mediante microscopio de campo obscuro en muestras de sangre, de orina, de biopsia hepática, de riñón y pulmón y de L.C.R., durante la fase aguda de la enfermedad realiza el diagnóstico.

Hemoaglutinación indirecta (HA): Es una prueba serológica género-específica de alta sensibilidad y solamente detecta las IgM. A pesar de que siempre se ha considerado de utilidad, no ha llegado a desplazar al MAT<sup>35</sup> y de hecho, se utiliza de manera paralela a él. Resulta de valor para el cribado de sueros y para la detección de infecciones recientes.

El diagnóstico diferencial en seres humanos se realiza con dengue, paludismo, influenza, hepatitis viral, fiebre hemorrágica epidémica, hantavirus, septicemia con ictericia, fiebre Q, tífus, brucelosis, borreliosis, toxoplasmosis, fiebre amarilla, pielonefritis, gripe y síndrome de disfunción orgánica múltiple.

## **5.5 TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL**

Para el manejo farmacológico de la leptospirosis se utilizan antimicrobianos como la penicilina y tetraciclinas. La penicilina se recomienda a razón de 6 millones de unidades diarias IV, si se inicia el tratamiento en el transcurso de los primeros cuatro días de la enfermedad. Si se presentan datos de insuficiencia renal, ésta se tratará según se requiera. La profilaxis eficaz se lleva a cabo con doxiciclina 200 mg bucales, una vez a la semana durante el riesgo de exposición.

Es difícil erradicar la leptospirosis porque está ampliamente extendida en los animales salvajes y domésticos. Sin embargo, la vacunación del ganado y de las mascotas se ha visto que es útil en la reducción de la incidencia de la enfermedad en estas poblaciones y, por tanto, la posterior exposición del ser humano. El control de los roedores es también eficaz en la eliminación de la leptospirosis de las comunidades.<sup>31</sup>

## **5.6 DAÑO RENAL<sup>36</sup>**

Las anomalías de la función renal pueden ser profundas y desproporcionadas con respecto a los cambios histológicos observados en el riñón. El comprometimiento renal puede manifestarse en una amplia gama de grados que incluye desde simples alteraciones del sedimento urinario hasta cuadros gravísimos de insuficiencia renal aguda. Este último compromiso representa la principal causa de óbito. La insuficiencia renal es primariamente el resultado del daño tisular y es habitual encontrar leptospirosis en la luz tubular. La causa principal de la lesión tubular parece ser la hipoxemia o algún efecto tóxico directo de las leptospirosis. Las alteraciones inflamatorias en el riñón pueden observarse en los estadios más tardíos del desenvolvimiento de la lesión renal y en un caso se asociaron con inmunocomplejos circulantes y depósitos de componentes del complemento y cuerpos electrodensos en los glomérulos sugestivos de glomerulonefritis por inmunocomplejos. La hipovolemia y la hipotensión causadas por la pérdida de volumen intravascular como resultado de lesión endotelial, pueden contribuir al desenvolvimiento de la insuficiencia renal. Las lesiones renales parecen iniciarse dentro de los glomérulos durante la migración de las leptospirosis, luego surgen las alteraciones túbulo intersticiales causadas también por la migración de dentro de los capilares peritubulares para el intersticio y túbulos, compromiso renal que puede variar de simple disminución de la función glomerular hasta insuficiencia renal, responsabilizándose por el compromiso renal que puede variar de simple disminución de la función glomerular hasta insuficiencia renal.

## **5.7 EPIDEMIOLOGIA DE IRA<sup>40</sup>**

En los países desarrollados, la leptospirosis es una causa infrecuente de insuficiencia renal aguda (IRA). Sin embargo, en los países tropicales, donde la enfermedad es endémica, la leptospirosis es una causa importante de lesión renal aguda. La incidencia de IRA varía de 10% a 60%, dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad, y la definición de IRA. En algunos países, como Tailandia y Singapur, los datos de leptospirosis son más de 20% de los casos de IRA. En el estado de São Paulo, Brasil, 7.374 casos fueron notificados en los últimos diez años, lo que corresponde al 22,3% de los casos de Brasil. En el Hospital de Clínicas de la ciudad de São Paulo, de los 6.777 casos graves de IRA atendidos en el mismo período, sólo 60 tenían la leptospirosis, una prevalencia de 0,89%. Ese porcentaje se puede observar en los hospitales similares en países más desarrollados.

## 5.8 MANIFESTACIONES CLINICAS DE IRA<sup>40</sup>

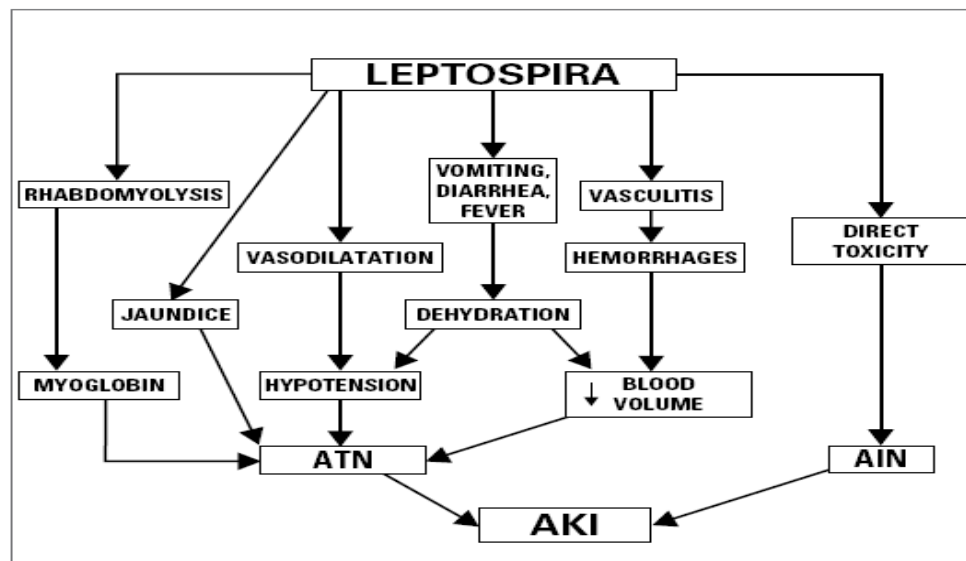
La afectación renal en la leptospirosis puede variar de un curso subclínico, con proteinuria leve y alteraciones urinarias de sedimentos, a severa lesión renal aguda. Los leucocitos y glóbulos rojos se ven en el sedimento urinario. La proteinuria, cuando está presente, suele ser inferior a 1 g/24 h. Pigmentos biliares y cilindros granulosos también puede ser vistos. La lesión renal aguda se presenta con una rápida elevación de urea y creatinina, y puede estar asociada con ictericia. La lesión renal en pacientes con hiperbilirubinemia representa una forma severa, con frecuencia acompañado de oliguria-anuria. Lesión renal aguda debido a la leptospirosis se presenta generalmente en forma no oligúrica, con hipokalemia, que puede ser detectado en el 41% a 45% de los pacientes con leptospirosis asociado con IRA. En un estudio reciente, 58 pacientes con leptospirosis e IRA había diátesis hemorrágica (80%), insuficiencia hepática (72%), insuficiencia respiratoria (38%), insuficiencia circulatoria (33%), pancreatitis (25%), y rabdomiolisis (5%). Hipotensión arterial es común. El estado hemodinámico y alteraciones en la mayoría de los pacientes con leptospirosis severa son similares a los observados en pacientes con sepsis.

Debido a la vasodilatación sistémica, los niveles plasmáticos de aldosterona y la hormona antidiurética son altos. Vasoconstricción renal y disminución de la diuresis puede ocurrir. Disfunciones tubulares, principalmente del túbulo proximal, son muy comunes, incluso en ausencia de lesión renal aguda. Las alteraciones, tales como bicarbonaturia, glucosuria, y una reducción en la reabsorción de sodio proximal, el ácido úrico y la excreción de fosfatos, se han observado, y un déficit en la concentración urinaria puede persistir durante largos periodos. La hipopotasemia es un hallazgo frecuente en la IRA por leptospirosis, y puede ser observada en el 45% a 74% de los pacientes con ingreso hospitalario, lo que requiere la reposición de potasio por vía intravenosa en el 80% de los casos. En el IRA por leptospirosis, incluso los pacientes oligúrico no suelen tener la hiperpotasemia. La hipopotasemia es el laboratorio más característico de la lesión renal aguda de la leptospirosis. Han demostrado que la lesión renal aguda de la leptospirosis es por lo general no oligúrica y han evidenciado la hipopotasemia en el 45% de los casos. Esto es una característica relevante de IRA en el diagnóstico. Otra característica temprana del daño renal es el hallazgo ecográfico de agrandamiento de los riñones, con ecogenicidad del parénquima relativamente normal, lo que indica nefritis tubulointersticial. Los riñones recuperan su tamaño normal después del tratamiento eficaz de leptospirosis.

## 5.9 FISIOPATOLOGIA

La insuficiencia renal es una complicación frecuente en pacientes con la forma grave de leptospirosis, caracterizado principalmente por una asociación de daños intersticiales y tubulares. Los principales factores que intervienen en la patogénesis de la lesión renal aguda en la leptospirosis son la acción directa de la leptospira nefrotóxica y la respuesta inmune inducida por la toxina. Alteración hemodinámica, ictericia y rhabdomiólisis también están asociados con la génesis de la lesión renal aguda en la leptospirosis

Grafica 1. Physiopathology of AKI in Leptospirosis.



Adapted from Abdulkader & Silva.<sup>56</sup>

Fuente: Daher De Francesco, Soares de Abreu, Krasnalhia Lívia, Silva Junior Geraldo Bezerra. Leptospirosis-associated acute kidney injury. J Bras Nefrol 2010;32(4):400-407.

## 5.10 NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Los estudios experimentales han demostrado que la lesión renal aguda se asocia con la presencia de leptospiras en el tejido renal, lo que desencadena un proceso de nefritis intersticial aguda (NIA), que es el principal mecanismo causante de la IRA en esa enfermedad. Algunos estudios han sugerido que se produce la NIA después de la lesión tubular. Los pacientes que murieron en la primera semana de la enfermedad tenían necrosis tubular aguda (NTA) y el edema celular, mientras

que los que murieron dentro de dos a tres semanas de la enfermedad tenían NTA y edema intersticial, y los que mueren después de tres semanas tenía nefritis intersticial severa y difusa . Ambas lesiones se asocian con la presencia de antígenos leptospira en el tejido renal. La presencia de esta bacteria en el intersticio mesangio renal y ya se ha observado en estudios experimentales, de tres a seis horas después de la inoculación de *L. icterohaemorrhagiae*. La aprobación de la leptospira a través del capilar glomerular provoca una proliferación leve y transitoria del mesangio. Alteraciones glomerulares son muy discretas, que consta de proliferación mesangial leve.

## **5.11 EFECTO DIRECTO DE LEPTOSPIRA**

Estudio del riñón después de la inoculación de leptospiras en ratas han demostrado que la entrada del microorganismo se produce a través de la penetración de la luz capilar en el segundo día, mientras que la entrada en el tejido intersticial causa edema y la infiltración de células se produce entre el día cuarto y octavo. Leptospira se pueden identificar adherida a la superficie epitelial de los túbulos renales después de la primera semana y en el lumen tubular en la segunda semana. Antígenos de Leptospira se encuentran en las células del túbulo proximal y como grandes cúmulos extracelulares en los focos intersticiales.

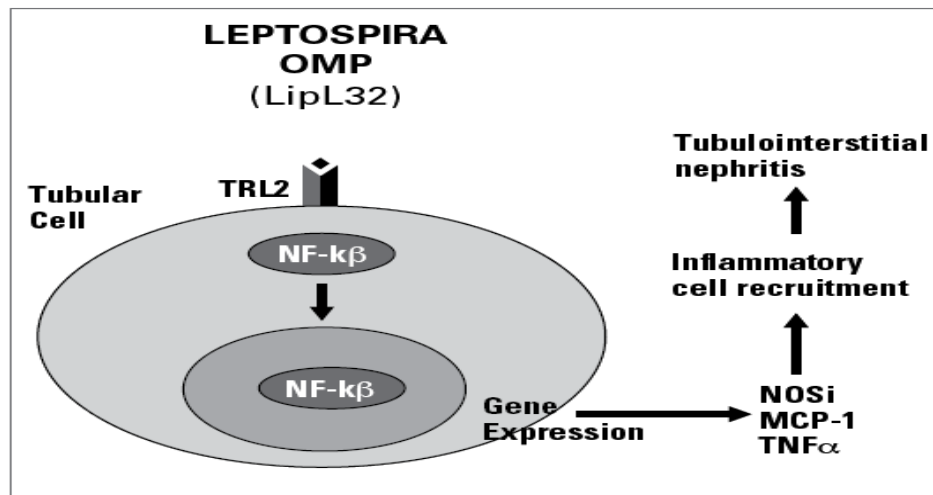
La membrana externa de Leptospira contiene componentes antigénicos como lipoproteínas, lipopolisacáridos y peptidoglicanos, endotoxinas que pueden dar cuenta de la lesión renal, lo que lleva a la disfunción tubular y la inflamación. Varias proteínas de membrana externa (OMP) de las especies de patógenos han sido identificadas y localizadas en los túbulos proximales y en el intersticio de animales infectados. La OMP más importante que se ha manifestado durante la infección es LipL32, que afecta directamente a las células tubulares proximales, aumentando considerablemente la expresión de genes y las proteínas pro-inflamatorias, tales como óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), monocitos quimiotácticos, proteína-1 (CCL2/MCP-1), las células T (RANTES), y factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). La quimioquina CCL2/MCP-1 es uno de los factores más importantes al comienzo de la infiltración de monocitos en la nefritis intersticial, mientras que el TNF- $\alpha$ , una citoquina inflamatoria, es un mediador de la endotoxemia.

La estimulación de la iNOS y CCL2/MCP-1 por OMP, LipL32 en particular, depende de la presencia de células del túbulo proximal del receptor de tipo toll (TLR), una proteína específica que reconoce patrones moleculares de los patógenos que actúan como la primera línea de defensa de la inmunidad innata, la generación de la respuesta inflamatoria inicial, en este caso específico, TLR2. En



pocas palabras, OMP se une a TLR2 en células del túbulo proximal, lo que lleva a la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B, que estimula la producción de CCL2/MCP-1 y CXCL2/MIP-2 para reclutar células inflamatorias. El NF- $\kappa$ B también se asocia con el aumento de la iNOS y TNF- $\alpha$  en células del túbulo proximal

Grafica 2. Sketch of the induction and signaling of NF- $\kappa$ B in tubulo interstitial nephritis caused by leptospirosis.



OMP = outer membrane protein; LipL32 = leptospira lipoprotein antigen; TRL2 = toll-like receptor; NF- $\kappa$ B = transcription nuclear factor  $\kappa$ B. Adapted from Yang et al.20

Fuente :Daher De Francesco , Soares de Abreu , Krasnalhia Livia, Silva Junior Geraldo Bezerra. Leptospirosis-associated acute kidney injury. J Bras Nefrol 2010;32(4):400-407

## 5.12 IRA PRERRENAL Y ALTERACIONES HEMODINÁMICAS

Un estudio realizado en Tailandia con los pacientes con la forma grave de leptospirosis ha identificado tres patrones de alteraciones hemodinámicas. El primer patrón, observada en 60% de los casos, se caracteriza por un incremento en el gasto cardíaco y una reducción en la resistencia vascular sistémica, lo que resulta en hipotensión (patrón similar a la que se produce en la sepsis y la malaria). Las alteraciones hemodinámicas de que el patrón de comenzar con la vasodilatación periférica, inducida por las citocinas y otros mediadores, principalmente óxido nítrico. El segundo patrón, en el 20% de los casos, se caracterizó por la salida normal de sangre del corazón, la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, pero aumentó la resistencia vascular pulmonar. El aumento de la resistencia vascular pulmonar puede ser causado por varios

factores, incluyendo el edema perivascular y factores humorales, tales como los leucotrienos y tromboxano A<sub>2</sub>. El tercer patrón se caracterizó por el aumento de la resistencia vascular sistémica, lo normal la resistencia vascular pulmonar, y la producción relativamente disminución del gasto cardíaco, cuando se compara con los de otros pacientes. El gasto cardíaco relativamente bajo puede ser causado por hipovolemia o miocarditis, que se describe en las formas severas de leptospirosis.

### 5.13 ALTERACIONES TUBULARES

La IRA en leptospirosis se caracteriza por la ausencia de oliguria, y niveles normales o reducidos de potasio en suero, en contraste con el IRA de otras causas infecciosas como la malaria, la difteria y la meningococcemia. Los estudios experimentales y clínicos han demostrado que los hallazgos resultado de una lesión en el túbulo proximal y la resistencia del túbulo colector medular a la vasopresina. La lesión del túbulo proximal lleva a una reducción en la reabsorción proximal de sodio. La resistencia del túbulo colector medular a la vasopresina conduce a un defecto en la concentración urinaria, causando poliuria. El aumento en la secreción de potasio en el túbulo distal parece estar determinada por un aumento en el flujo de orina y por un aumento de oferta de sodio en el túbulo distal, y parece ser potenciada por los altos niveles de aldosterona y cortisol. Esos resultados muestran un predominio de la disfunción túbulo proximal y una integridad relativa de los segmentos distales de la nefrona con respecto a la manipulación tubular de sodio y potasio. Las OMP de la leptospira, como LipL32, activan cascadas que dependen de los receptores tipo Toll, que conducen a la activación de NF- $\kappa$ B, quinasas y citoquinas, que generando lesión tubular.

La activación de estos mecanismos explica la desregulación de los transportadores de sodio en los riñones de los pacientes infectados por leptospira. Las alteraciones tubulares preceder a la caída de la tasa de filtración glomerular en leptospirosis. Un estudio experimental reciente ha investigado las alteraciones en los transportadores de sodio en los riñones y los pulmones de las ratas con leptospirosis. Los animales infectados mostraron una reducción significativa en la expresión de la Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup> intercambiador isoforma 3 (NHE3) en el túbulo proximal, un aumento en la expresión de la Na<sup>+</sup> cotransportador Cl K<sup>+</sup> +2 (NKCC2), y una reducción en la expresión de acuaporina 2 (AQP2) en la medula. Los pulmones de los mismos animales mostraron una reducción significativa en la expresión de las subunidades alfa de los canales de sodio epiteliales ( $\alpha$ -ENaC), lo que sugiere un papel central de que la alteración en el edema pulmonar observado en la leptospirosis, puesto que el transporte de sodio juega un papel central en el control del edema alveolar. Clínicamente, estas alteraciones se traducen como

manifestaciones de la insuficiencia renal no oligúrica, con un aumento de la excreción de sodio y potasio fraccionada, además de la congestión pulmonar.

Los estudios experimentales han demostrado que, incluso en ausencia de lesión renal, disfunción tubular puede ocurrir en la leptospirosis. Un estudio con cerdos infectados con leptospiras Guinea ha demostrado la excreción de potasio fraccionada es alta y la osmolaridad urinaria baja. Los túbulos colectores de estos animales demostraron ser resistentes a la acción de la vasopresina. Recientemente, un estudio clínico con 20 pacientes infectados con leptospirosis ha demostrado la presencia de proteinuria en todos los casos, hipermagnesuria en el 75%, la reducción de la reabsorción tubular en el 50%, y reducción de la reabsorción del fosfato en el 45% de los pacientes.

#### **5.14 PATOLOGIA RENAL EN LA LEPTOSPIROSIS**

El cuadro renal es predominante en la leptospirosis y hasta hace poco tiempo la causa principal de la mortalidad. Las lesiones anatomopatológicas básicas son la necrosis tubular aguda y la nefritis intersticial a veces con la presencia del microorganismo en el parénquima. La necropsia de muestra riñones aumentados de volumen, superficie externa lisa y al corte se evidencia la cortical muy gruesa con intensa impregnación biliar, límites precisos, médula congestiva, con estrías hemorrágicas. En algunos casos es posible observar petequias en la pelvis y sangre en la luz uretral. La histología revela una combinación de nefritis intersticial focal y necrosis tubular aguda, también focal. Los glomérulos presentan moderada hiper celularidad a predominio de las células axiales y en algunos espacios urinarios se observan depósitos hialinos reticulados, interpretados como de origen proteico. La nefritis intersticial está representada por cúmulos de mononucleares, particularmente linfocitos, histiocitos y eosinófilos, acompañados de intenso edema y vasodilatación con congestión y tumefacción endotelial.

La necrosis tubular está representada por grupos de túbulos principalmente distales, dilatados y revestidos por células epiteliales bajas y de citoplasma basofílico. En la luz a veces se observan cilindros hialinos. La biopsia renal en la leptospirosis humana demostró esencialmente los mismos hallazgos pero en menor intensidad. De la misma manera que en el hígado, hay antígenos con aspecto de filamentos alargados y pueden ser demostrados por técnicas de inmunohistoquímica en el intersticio renal, tanto en la cortical como en la medular, pero sobretodo en el límite cortico - medular, donde la dilatación de los vasos y la nefritis intersticial son particularmente prominentes. Varios estudios experimentales han demostrado las principales alteraciones en el órgano. Para algunos investigadores la nefritis intersticial representa la lesión más precoz, tal

vez la principal. Esta lesión expresaría la reacción del riñón a las leptospiras o sus productos. Para otros el daño tubular es el gran responsable por la insuficiencia renal aguda. Algunos estudios clínico patológicos demostraron una limitada correlación entre la extensión de la necrosis tubular y la intensidad de la insuficiencia renal. Se señala que habría una acción simultánea de la leptospira sobre la microcirculación renal y los túbulos debido a no hay evidencias morfológicas de precedencia de las lesiones vasculares sobre las tubulares.

## **6. HIPOTESIS**

Las dos terceras partes de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, infectados con leptospirosis presentaron injuria renal aguda causada por un daño directo al parénquima renal durante el periodo comprendido entre enero del 2008 a febrero del 2012.

## 7. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	SUBVARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS	NIVEL DE MEDICIÓN
Aspectos sociodemográficos	Hospitalización	Hospitalización del paciente por la enfermedad desde su ingreso hasta su egreso.	Cuantitativa discreta	Número de días	Razón
	Edad	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el ingreso por la Patología.	Cuantitativa discreta	Número de años	Razón
	Genero	Hombre /Mujer	Cualitativa	Femenino Masculino	Nominal
	Área	Rural / Urbana	Cualitativa Nominal	Rural, Urbana	Nominal
	Municipio de procedencia	Nombre del Municipio donde ocurrió el caso	Cualitativa Nominal	Nominal	Nominal
	Estado salida	Estado final del paciente al egreso.	Cualitativa Nominal	Vivo Muerto	nominal
Exámenes de laboratorio	Hemoglobina (g/dl)	Prueba analítica que mide la cantidad total de hemoglobina en sangre y permite identificar anemia en el paciente. Valores normales: > 12 g/dl	Cuantitativa continua	Alterado SI/NO	Intervalo
	Hematocrito	Es la relación entre el volumen ocupado por los hematíes y el correspondiente a la sangre total, depende fundamentalmente de la concentración de Hgb. Es el espacio ocupado por los hematíes en relación al volumen de sangre total. Se expresa en % Valores normales: Mujeres: 36-46% Hombres: 42-52%	Cualitativa Ordinal	Alterado SI/NO	Intervalo
	Transaminasas	GOT: Transaminasa glutamicooxalacética. Está presente en casi todos los órganos, dentro de las células, y que cuando se encuentra en sangre en niveles muy elevados significa que ha habido destrucción celular. Los niveles normales de GPT son: 10-42 U/ml. GPT: Transaminasa glutamicopirúvica. Se localiza principalmente en el hígado y su misión es la fabricación de glucosa. Los niveles normales de GOT en sangre son: 10-40 U/ml. (44)	Cuantitativa discreta	Alterado SI/NO	Intervalo

Bilirrubina	<p><b>Bilirrubina Total:</b> Es la suma de Bilirrubina directa + Bilirrubina indirecta el cual da como resultado aproximado del valor normal de: <math>\leq 1 \text{mg/dl}</math></p> <p><b>Bilirrubina directa:</b> o bilirrubina conjugada (que se encuentra unida con proteínas del hígado para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis, para su posterior eliminación); y su valor normal estándar es: 0 a 0.2 mg/dL</p> <p><b>Bilirrubina indirecta:</b> o no conjugada (que se encuentra unida a la albúmina; y aún no ha sido posible unirse a proteínas en el hígado, para su eliminación; porque aún no ha tenido el proceso adecuado de degradación para formar parte de la bilis) y su valor normal aproximado es: 0 a 0.8mg/dL</p>	Cuantitativa discreta	Hiperbilirrubinemia Normal	Intervalo
Leucocitos	<p>Prueba analítica que mide la cantidad total de células blancas en sangre.</p> <p>Adulto: 4,800 – 10.800/<math>\mu\text{L}</math> (41)</p>	Cuantitativa discreta	Leucocitosis, Leucopenia, Normal	Intervalo
Creatinina sérica.	<p>Sustancia orgánica, producto del metabolismo de las proteínas, que se elimina por la orina y que se mide en la sangre como indicador de la función del riñón. (22)</p>	Cuantitativa continua	Miligramos/decilitros	Intervalo
Recuento plaquetario	<p>Cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo. En términos generales los valores normales se ubican entre 150.000/<math>\text{mm}^3</math> y 450.000/<math>\text{mm}^3</math> (41)</p>	Cuantitativa discreta	Normal Trombocitopenia	Intervalo
Tiempos de coagulación	<p><i>Tiempo parcial de tromboplastina (PTT):</i> Determina el tiempo que tarda en coagular el plasma previamente recalcificado luego de agregar un sustituto de fosfolípidos plaquetarios. Su valor normal es de 24-45 segundos</p> <p><i>Tiempo de Protrombina TP:</i> Representa una medida del funcionamiento de la vía extrínseca. La adición de tromboplastina tisular y <math>\text{Cl}_2\text{Ca}</math> al plasma citratado desencadena la activación de esta vía. El valor normal de tiempo que tarda en aparecer la</p>	Cuantitativa discreta	Alterado SI/NO	Intervalo

		red de fibrina es de 12-18 segundos.			
Examen Clínico	Comorbilidad	Eventos anteriores al ingreso del paciente.	Cualitativa Nominal	IRC, DM, HTA	Nominal
	Signos	Signos asociados al cuadro de leptospirosis	Cualitativa Nominal	Fiebre, gingivorragia, vomito, ictericia, hemoptisis, hemtemesis, oliguria, petequias, hematuria, hemorragias conjuntivales, fotofobia y dolor ocular. Hepatoespleno megalia	Nominal
	Síntomas	Signos asociados al cuadro de leptospirosis	Cualitativa nominal	Artralgias, mialgias, dolor abdominal, cefalea.	Nominal
	Síndromes clínicos *Leptospirosis Anictérica	<p>Caracterizada por ser de inicio súbito con fiebre alta, cefalea persistente y mialgias intensas, además malestar general y astenia. Durante r 4-7 días. Pueden presentar uno o más de los siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor abdominal,</li> <li>• Vómito, y /o diarrea</li> <li>• Hepatoesplenomegalia,</li> <li>• Hemorragias conjuntivales,</li> <li>• Fotofobia y dolor ocular</li> <li>• Irritación faríngea</li> <li>• Linfadenopatias</li> <li>• Hemorragias cutáneas o urticaria</li> </ul>	Cualitativa Nomina	SI/NO	Nominal
	*Leptospirosis Ictérica ( <b>Síndrome de Weil</b> ).	<p>Síndrome clínico de inicio en el 3-6 día de enfermedad caracterizado por lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroenterológicas: dolor en el cuadrante derecho y aumento de las transaminasas(5 veces más de lo normal)</li> <li>• Hiperbilirubinemia conjugada</li> <li>• Sistema respiratorio: neumonías intersticiales, bronconeumonía, SDR, tos y hemoptisis.</li> </ul>	Cualitativa Nominal	SI/NO	Nominal



		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oculares: iridociclitis.</li> <li>• Hematológico: coagulación intravascular diseminada.</li> <li>• Renales: albuminuria y hematuria, oliguria progresiva, insuficiencia renal aguda e hiperazoemia.</li> <li>• Cardíaca: insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico. Miocarditis, alteraciones electrocardiográficas y bloqueos.</li> </ul>			
	La escala RIFLE	<p>Representa un nuevo sistema de clasificación para injuria renal aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risk (riesgo):</b> Incremento en la creatinina sérica de 1.5 veces o una disminución en el índice de filtrado glomerular mayor de 25% con un gasto urinario menor a 5 mL/kg/h por 6 horas</li> <li>• <b>Injury (lesión):</b> Incremento de la creatinina sérica de 2 veces en valor basal o una disminución en el índice de filtración glomerular mayor de 50% con un gasto urinario menor de 5 mL/kg/h por 12 horas.</li> <li>• <b>Failure (falla):</b> Incremento de 3 veces el valor basal de la creatinina sérica o una disminución de más de 75% en el índice de filtración glomerular o una creatinina sérica mayor a 4 mg/dL con un gasto urinario menor de 3 mL/kg/h sostenido por 24 horas o anuria por 12 horas</li> <li>• <b>Loss (pérdida):</b> Se considera falla renal aguda persistente por más de 4 semanas.</li> <li>• <b>EndStageKidneyDisease (enfermedad renal terminal):</b> Es la falla renal sostenida por más de 3 meses.</li> </ul>	Cuantitativa continua	<p>Miligramos/decilitros</p> <p>Mililitros/kilogramos/hora</p> <p>Mililitros/minuto/metro cuadrado</p> <p>Porcentaje</p>	Razón

## **8. DISEÑO METODOLOGICO**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO**

La presente investigación es un estudio observacional, descriptivo, de serie de casos. Retrospectivo de corte transversal.

Es un estudio observacional y descriptivo cuyo propósito es la observación y registro de los acontecimientos sin realizar intervención en el curso natural de estos, para posteriormente describir lo observado en forma de medidas de frecuencia y de esta manera resaltar las características más importantes de este problema de salud pública.<sup>39</sup> Según el tiempo la medición se realiza de forma única, en un momento determinado en el pasado.

El diseño metodológico en base a reporte de serie de casos permitirá describir en forma cuidadosa las características del grupo de sujetos que presentaron el cuadro clínico correspondiente a la patología y la manifestación de la complicación renal en particular.

Con lo anterior se permitirá estimar la magnitud de este evento durante el periodo de estudio, sus características clínicas, paraclínicas más relevantes, comorbilidades, mortalidad y frecuencia de injuria renal aguda en los pacientes con leptospirosis que consultaron al servicio urgencias del Hospital Universitario de Neiva, desde el 1º de enero de 2008 al 29 de febrero de 2012.

### **8.2 UBICACIÓN**

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, es el principal centro de recepción de pacientes en el departamento del Huila y del Sur colombiano, lo que lo convierte no solo por su tecnología médica en un centro de tercer nivel de complejidad que permite el manejo de diferentes enfermedades. El servicio de urgencias ubicado en el primer piso de la institución atiende a pacientes con diagnóstico de leptospirosis del área rural y urbana de los departamentos de Huila, Caquetá, Putumayo principalmente de la población subsidiada y vinculada del sistema de salud.

El presente estudio se realizara mediante la revisión de casos reportados por los diferentes servicios hospitalarios, que realicen la notificación de casos de leptospirosis.

### **8.3 POBLACIÓN**

En la presente investigación la población corresponde a registros de historias clínicas, y sistema de vigilancia en salud pública de pacientes de todos los rangos de edad, que consultaron al servicio de urgencias con sospecha de leptospirosis que posteriormente fue confirmado su diagnóstico con MAT sin importar sexo ni procedencia durante el período de tiempo comprendido entre el 1º de enero del 2008 al 29 de febrero de 2012.

Se tomara toda la población con infección de leptospirosis confirmada por laboratorio, para posteriormente estudiar su compromiso renal y establecer el grado de injuria renal aguda.

**8.3.1 Caso de leptospirosis confirmado por laboratorio.** Caso probable que es confirmado por los siguientes criterios:

- Prueba de microaglutinación positiva para alguna de las variantes serológicas de leptospira spp en dos muestras tomadas con 15 días de diferencia(suero) en fase aguda y convaleciente, en las cuales se evidencia un aumento de cuatro veces o más el título de anticuerpos a uno o más de los antígenos leptospirales
- En el caso que solo se obtenga una muestra debe presentarse un título superior a 1:400
- Seroconversión mediante MAT en dos muestras tomadas con 15 días de diferencia , observando títulos iguales o mayores a 1:200
- Pruebas d ELISA positiva para IGM.
- Aislamiento de leptospira spp en cultivo de sangre, orina o LCR.

- Biopsia positiva en muestras de hígado riñón, pulmón.
- Reacción en cadena de polimerasa en muestras de sangre, LCR, orina o tejido.

**8.3.2 Definición de caso injuria renal aguda por leptospirosis.** Se toma como caso los registros de historias clínicas de todos los consultaron al servicio de urgencias con diagnóstico de leptospirosis confirmado\* microaglutinación y con falla renal aguda según la escala de RIFLE .En el período de tiempo ya establecido.

**8.3.3 Criterios de inclusión.** Serán incluidos dentro de la población de estudio aquellos pacientes con:

- Pacientes de cualquier edad.
- Cualquier género.
- Injuria renal aguda diagnosticada con escala de RIFLE.
- Diagnostico confirmado por MAT
- Evento dentro del periodo de 1 de enero de 2008 al 29 de febrero de 2012.

**8.3.4 Criterios de exclusión.** Diagnostico probable de leptospirosis sin prueba de laboratorio confirmatoria.

Paciente que no cuente con el reporte de laboratorios (Cuadro hemático, transaminasas, creatinina, BUN, Tiempos de coagulación).

## **8.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se utilizara como técnica la revisión documental, obteniendo datos confinados en las fichas de notificación del El Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), así como las historias clínicas, las cuales se revisaran con previa autorización de la entidad; posteriormente se realizara la recolección, tabulación, diagramación, y análisis de datos obtenidos con el programa Epi Info versión 3.5.

## **8.5 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS**

Como instrumento se utilizara un cuestionario que contiene las variables determinadas previamente, el cual es avalado por personal experto y diligenciado por los investigadores.

El formato tiene variables demográficas (Edad, género, procedencia, área); variables de curso clínico (Fecha de inicio de síntomas, hospitalización, estado de salida); signos y síntomas (artralgias, mialgias, dolor abdominal, cefalea, fiebre, gingivorragia, vomito, ictericia, hemoptisis, hematemesis, oliguria, petequias , hematuria, hemorragias conjuntivales , fotofobia, dolor ocular, Hepatoesplenomegalia); Parámetros de laboratorio (cuadro hemático , hematocrito, hemoglobina, plaquetas , química sanguínea, creatinina, nitrógeno ureico, TGO, TGP ,TP, TPT, bilirrubina total, indirecta y directa) ANEXO 1

## **8.6 PRUEBA PILOTO**

Con el objetivo de examinar el cuestionario y perfeccionar los aspectos logísticos de su aplicación, se llevó a cabo una prueba piloto, para la cual se contó con el registro de historias clínicas y las fichas epidemiológicas de notificación del SIVIGILA, de todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de Leptospirosis, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, buscando: determinar si el tiempo incluido dentro del estudio, la información y el numero de historias clínicas son suficientes para hallar la frecuencia del evento a analizar que sería la presentación de IRA en leptospirosis. En base a los hallazgos hechos a partir de la prueba piloto se realizaron los ajustes de las variables tomadas para la ejecución del proyecto; así mismo se determinó la necesidad de incluir nuevas variables a analizar y se consideraron otros hallazgos que pudieran ser importantes para la ejecución del proyecto.

Se revisaron las fichas epidemiológicas e historias clínicas de pacientes con leptospirosis encontrando datos congruentes desde el 2008 hasta febrero del 2012 en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, arrojando 117 pacientes con infección probable o caso confirmado para esta patología. El número de pacientes y la cronología de los mismos se vieron afectados por la falta de implementación de los protocolos de vigilancia en salud pública de esta patología y al subregistro de la misma enfermedad.

La recolección de datos se inicio la primera semana de marzo del presente año; los datos han sido llevados a una base de datos en Excel, tomando en cuenta y aplicando el instrumento previamente diseñado para este fin.

Durante la recolección de datos encontramos que los pacientes con diagnostico confirmado por laboratorio son: 7 pacientes; 4 son casos por nexo epidemiológico, y 106 son casos probables.

Todos los datos epidemiológicos de la enfermedad no han sido completamente registrados de igual manera sucede con los paraclínicos, por tal razón en total de acuerdo a lo encontrado en la prueba piloto y en base al no cumplimiento de los criterios de inclusión, se excluyeron del estudio 111 pacientes y solamente 6 pacientes serán evaluados.

## **8.7 PLAN DE TABULACION Y ANALISIS**

**8.7.1 Codificación y tabulación.** Se utilizó el programa Epi info versión 3.5, en donde previa elaboración del cuestionario a utilizar se digitó la información, con el fin de crear una base de datos, que permitió, una vez terminada la revisión de las fichas de notificación e historias clínicas realizar un eficiente análisis de las variables.

**8.7.2 Fuentes de información.** La información será obtenida a partir de las fichas de notificación del El Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), y de las historias clínicas de cada uno de los casos reportados por leptospirosis en el servicio urgencias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre 01 de Enero de 2008 a 29 de febrero de 2012.

Para el análisis de la información se tendrá en cuenta los datos de laboratorio y clínicos referentes a la atención de urgencias. En una base de datos elaborada en Excel se ingresara la información y se realizara análisis multivariado. (Anexo 1) Para el procesamiento y análisis de la información se utilizará el programa estadístico Epi Info versión 3.5

**8.7.3 Plan de análisis de resultados.** El análisis de los resultados será de tipo estadístico descriptivo, de esta forma se puede apreciar lo consignado en los cuestionarios que se aplico, para identificar y cuantificar la frecuencia de cada una de las variables. Los resultados se presentaran en tablas y gráficas.

Se realizara análisis de prevalencias, frecuencias y se compararan las variables clínicas y demográficas. Para variables cuantitativas continuas se usara promedio, media, moda y desviación estándar.

Para variables cualitativas se usaran análisis univariado, estadísticas descriptivas, frecuencias simples y la desviación estándar de las variables cuantitativas.

## **8.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Según resolución 8430 de 1993, este estudio se considera de riesgo mínimo para los participantes (artículo 11), debido a que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio

De acuerdo a lo anterior, no se requiere carta de consentimiento informado por cada uno de los pacientes, y se solicita el permiso correspondiente a la institución responsable de las historias clínicas teniendo en cuenta que los datos de identificación, como nombre y apellidos, no serán registrados en los cuestionarios, ya que no son variables importantes para el desarrollo del estudio, de esta manera se brindara seguridad y privacidad a los pacientes y de este modo no se viola su derecho a la intimidad.

## 9. ANALISIS DE RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido entre 1 de enero de 2008 al 29 de febrero de 2012, se revisaron las historias clínicas de 117 pacientes registrados en el Sistema de Vigilancia de Salud Pública (SIVIGILA) a través de las fichas epidemiológicas de notificación para leptospirosis. En la recolección de datos encontramos 7 pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio, 4 por nexo epidemiológico y 106 casos probables por clínica. Del total de la población, 111 pacientes fueron excluidos del estudio por no cumplir con los criterios de inclusión. De los siete casos que cumplían con los criterios de de inclusión, 1 paciente se encontraba reportado en más de una ocasión en el sistema de vigilancia epidemiológica del hospital, razón por la cual 6 pacientes en total fueron evaluados, el 50% fueron hombres y el porcentaje restante fueron mujeres, con edad promedio de  $32 \pm 23$  años, de los cuales 5 presentaron compromiso renal (IRA) al ingreso. La tasa de filtración glomerular promedio fue de  $45,06 \pm 39,3$  ml / min/1,73 m<sup>2</sup> en los pacientes con IRA por leptospirosis.

Se utilizó los criterios de RIFLE para valorar el estadio de compromiso renal de los pacientes de acuerdo al cálculo de la tasa de filtración glomerular. En base al valor normal de la TFG que se encuentra comprendido en 120 ml / min /1,73 m<sup>2</sup>, se clasificaron los pacientes en tres categorías: Riesgo, Injuria y Falla Renal. Todos los pacientes tuvieron dos medidas de TFG, la primera según la creatinina sérica de admisión y la segunda en base a la creatinina de mayor elevación respecto al valor normal. Ningún paciente de acuerdo a los criterios de RIFLE presentó Riesgo, 2 pacientes tuvieron Injuria y 3 pacientes se clasificaron como Falla renal (tabla 1).

**Tabla 1.** Caracterización de IRA en pacientes con leptospirosis.

GRADO DE IRA	INJURIA	FALLA
No. Pacientes	2	3
Promedio de TFG	$85,6 \pm 31,6$	$18,03 \pm 9,3$
Promedio de TFG total de pacientes	$45,06 \pm 39,3$	

Fuente: IRA, injuria renal aguda.

Solamente el 60 % de los pacientes presentaron comorbilidades de base (3 pacientes), en donde se encontró la enfermedad mental (20%), la hipertensión



arterial (20%), cardiopatía y alcoholismo (20%); se pudo apreciar que el grupo de pacientes que hizo Falla Renal presento mas comorbilidades asociadas sin embargo estas no influyeron en el desarrollo de IRA en los pacientes con leptospirosis (tabla 2).

El promedio de días estancia hospitalaria de los pacientes con IRA fue de  $30,8 \pm 8.3$  días. A su vez 3 pacientes requirieron UCI, en un promedio de  $11 \pm 6,4$  días, de los cuales un paciente que hizo injuria estuvo 5 días y dos pacientes que hicieron falla estuvieron en un promedio de 14 días. La tasa de mortalidad fue 20%, la letalidad fue de 1/5, correspondiente a un paciente que cumplía con criterios de Falla renal, y que presentaba co morbilidades (alcoholismo e hipertensión) las cuales favorecieron el desarrollo de insuficiencia hepática severa, desnutrición crónica y coagulopatía; llevando el paciente a shock hemorrágico no controlado , falla multisistemica y deceso (tabla 2). La prevalencia de IRA en pacientes con leptospirosis fue del 4,27%, tomado en base a la totalidad de los eventos en salud por leptospirosis que se presentaron durante los años estudiados.

**Tabla 2.** Características epidemiológicas en pacientes con leptospirosis IRA y no IRA.

	Pacientes Lepto. Con IRA n=5 (%)	Grupo con Injuria Renal n=2 (%)	Grupo con falla Renal n=3
Edad, años	32+23	31.5 $\pm$ 25,5	48.3 $\pm$ 13,4
Sexo F/M	3/2	2/0	1/2
Comorbilidades	3 (60)	1 (33,3)	2(66,66)
Enfermedad mental	1 (20)	0	1(33,33)
Cardiopatía	1 (20)	1 (50)	0
Hipertension	1 (20)	0	1 (33,33)
Alcoholismo	1 (20)	0	1 (33,33)
Promedio de estancia hospitalaria	30,8 $\pm$ 8.3 DIAS	14 $\pm$ 8	32 $\pm$ 9,6 DIAS
Estancia en UCI	11 $\pm$ 6,4 DIAS	5 DIAS	14 $\pm$ 6 DIAS
Prevalencia de IRA	5/117( 4,27)		
Mortalidad	1 (20%)		
letalidad	1/5		

Fuente: IRA, injuria renal.

En los hallazgos clínicos del grupo de IRA los síntomas y signos más frecuentes fueron ictericia y hepatomegalia (80%) asociado a dolor abdominal en la totalidad de los pacientes; seguido síndrome febril (60%), disnea (40%), hemorragia de vías digestivas (60%); ningún paciente desarrollo oliguria (tabla 3). Otras manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes con compromiso renal fueron otro tipo de hemorragias (epistaxis, hemoptisis), diarrea, náuseas y emesis. Dentro de las complicaciones se destacaron el síndrome coronario con arritmias (20%), fuga vascular (80%) representado por derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis, alteraciones hidroelectrolíticas (60%) con hipokalemia, hipo e hipernatremia, hipo e hipercloremia, alteraciones hematológicas (40%) con bicitopenia y pancitopenia; en pacientes con falla renal se asocio la insuficiencia respiratoria (20%), insuficiencia hepática (60%) y estancia en UCI prolongada (tabla 3).

**Tabla 3.** Hallazgos clínicos en pacientes con leptospirosis IRA y no IRA.

<b>HALLAZGO</b>	<b>Pacientes Lepto. Con IRA n= 5</b>
Fiebre	3 (60)
Mialgias	1 (20)
Emesis	2 (40)
Nauseas	2 (40)
Dolor abdominal	5 (100)
Diarrea	1 (20)
Hemoptisis	1 (20)
Hemorragias digestivas	3 (60)
Epistaxis	1 (20)
Brote	1 (20)
Disnea	2 (40)
Tos	1 (20)
Hepatomegalia	4 (80)
ictericia	4 (80)
Complicaciones	5 (100)
Insuficiencia respiratoria	1 (20)
Síndrome coronario	1 (20)
Fuga vascular	4 (80)
Alteraciones hidroelectrolíticas	3 (60)
Alteraciones hematológicas	2 (40)
Insuficiencia hepática	3 (60)

Fuente : IRA, injuria renal aguda

En dos pacientes que se clasificaron en Falla renal, las proteínas en orina 24horas fueron de 550 mg/24h, la depuración de creatinina estuvo en 45ml/minuto y el volumen urinario se encontró aumentado con un promedio de 2420ml/24h.

En los hallazgos de laboratorio de los pacientes con IRA, 3 pacientes presentaron hemoglobina <11mg/dl, 2 pacientes presentaron trombocitopenia (<100.000 Pltas/mm<sup>3</sup>), la albumina <3g/dl se halló en 4 de los sujetos estudiados; igualmente, las transaminasas (TGO y TGP) y los valores de las bilirrubinas se encontraron anormales en todos los pacientes con compromiso renal. Otras alteraciones encontradas en los paraclínicos fueron los parámetros anormales en los tiempos de coagulación en 4 pacientes, dentro de los cuales 1 paciente presentó ausencia total de coagulación sanguínea. En lo referente a las pruebas de función renal, la creatinina sérica >1mg/dl se halló en 4 de los pacientes con IRA por leptospira, de igual manera, la misma cantidad de pacientes tuvieron elevación del valor del Nitrógeno ureico (>20) (tabla 4).

**Tabla 4.** Hallazgos de laboratorio en paciente con leptospirosis IRA y no IRA

PARAMETRO	Pacientes Lepto. Con IRA n=5(%)	valor promedio	DS
Leucocitosis	3 (60)	18x10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	0.95
Leucopenia	1 (20)	3,9x10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	***
Neutrofilos	3(60)	70%	4.08
Hemoglobina <11mg/dl	3 (60)	9.3 mg/dl	0.98
Trombocitopenia	2 (40)	44x10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup>	19
Albumina <3	4 (80)	2,3 g/dl	0.42
TGO>37	5(100)	135,62 U/L	127.7
TGP>41	5(100)	165,42 U/L	122.8
BUN>20	4(80)	51,02 mg/dl	25.41
Creatinina	2(40)	4.16 mg/dl	0.405
Control de cre >1	4(80)	3,3 mg/dl	1.75
TP	4(80)	15,9 seg	2.13
TPT>35	2(40)	38,6 seg	0.55
Bilirrubina total	5(100)	7,43 mg/dl	2.89
Bilirrubina directa	5 (100)	5.36 mg/dl	2.14
Bilirrubina indirecta	5 (100)	1,97 mg/dl	1.05
LDH	3(60)	233 U/L	41.78

Fuente: IRA, injuria renal aguda

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les tomo parcial de orina. En aquellos con compromiso renal los hallazgos encontrados fueron los siguientes: 4 pacientes presentaron proteinuria, la micro hematuria estuvo presente en dos pacientes, tanto la presencia de bilirrubina en orina, así como leucocitos en orina >4xC se evidenciaron en 3 de los casos estudiados (tabla 5). Ni el pH urinario ni tampoco la densidad urinaria se vieron afectados por el proceso patológico.

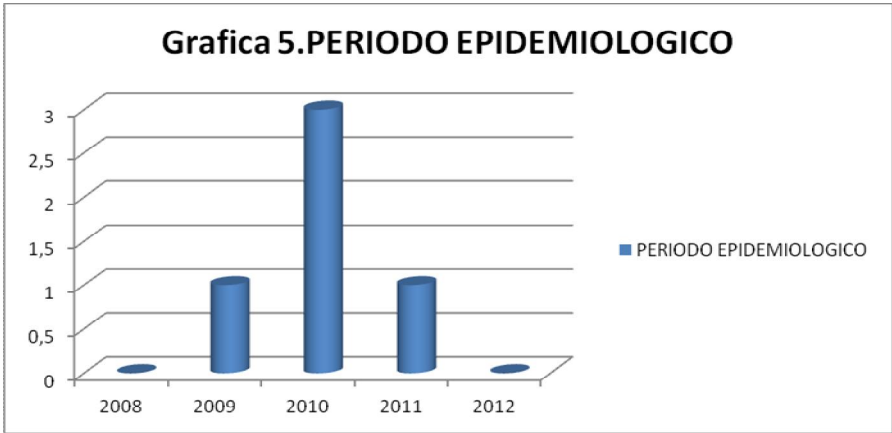
**Tabla 5.** Hallazgos clínicos en el parcial de orina de pacientes con leptospirosis IRA y NO IRA.

PARAMETRO	Pacientes Lepto. Con IRA	Grupo con Injuria Renal	Grupo con falla Renal
	n=5 (%)	n=2	n=3
PO	5 (100)	2	3
Ph PO normal 4,5-8	5 (100)	2	3
proteinuria	4 (80)	1	3
Bilirrubina PO	3 (60)	1	2
Leuco >4 xc	3 (60)	1	2
hematuria	2 (40)	0	2
Sangre	2 (40)	0	2

Fuente: IRA, injuria renal aguda.

La cronología del estudio toma en cuenta 5 años, según la presentación de los casos de leptospirosis IRA, la mayoría se presentó en 2010 (3 casos), seguido a esto el 2009 -2011 tienen solo la presentación de un evento. El primer y el último año no tienen casos confirmados de leptospirosis debido a la baja sospecha diagnóstica de la patología y al subregistro de la información en los sistemas de vigilancia.

**Grafica 3.** Periodo epidemiológico.



## 10. DISCUSIÓN

La leptospirosis es una zoonosis reconocida en todo el mundo como un problema de salud pública de los países en vía de desarrollo. El riñón es uno de los principales órganos diana de la leptospira y la IRA es una de las características de las formas graves.

El presente estudio incluye pacientes con diagnóstico de leptospirosis e IRA; es el primero en investigar y asociar la injuria renal aguda según la clasificación de RIFLE en esta patología infecciosa en el país.

La prevalencia fue mayor para el género masculino en aquellos pacientes con compromiso renal de mayor gravedad (RIFLE F), pues son los hombres quienes realizan la mayoría de las actividades que implican riesgos para contraer la enfermedad. También preponderaron los grupos etarios comprendidos 45-59 años, debido a que esta infección es más frecuente en individuos con vínculo laboral y contacto con animales reservorios del agente patógeno, todo esto en concordancia con lo reportado en la literatura nacional e internacional<sup>9, 12,14,17,22, 41</sup>.

En Colombia el estudio de Macias H. Luis y cols. es el único que documenta compromiso renal por leptospirosis dado por oliguria y alteraciones de la función renal, aportando una prevalencia de IRA 21,7% en estos pacientes, similar a la reportada en estudios asiáticos y brasileños donde reportan una prevalencia que varía del 20-22,3 %<sup>40</sup>. En el nuestro estudio la IRA se presenta en 5/6 pacientes de los cuales 3 cumplían con criterios para la clasificación de falla renal (RIFLE F), los restantes hicieron injuria (RIFLE I).

La severidad de compromiso funcional renal medido por la tasa filtración glomerular mediante la fórmula MDRD mostró una reducción moderada en comparación con el único paciente que no presentó injuria renal aguda, siendo severo en los pacientes con RIFLE F, grupo en el cual se presentó la mayor mortalidad. En el presente estudio, la tasa de mortalidad por IRA asociada a leptospirosis fue mayor comparada con el reporte de Brasil, Tailandia, Turquía y Antillas Francesas que oscila entre el 15 y 18%<sup>40</sup>. La muerte es poco común en las formas de leptospirosis sin IRA. Los factores independientes que determinaron este evento hacen referencia principalmente alteración del estado mental, recuento de glóbulos blancos, trombocitopenia, fuga vascular, alteraciones hidroelectrolíticas y electrocardiográficas que se asocian con una mayor mortalidad.

Existe una asociación significativa entre el RIFLE y el deceso, las personas con RIFLE F presentan una mayor mortalidad, demostrando que esta clasificación es un importante predictor independiente de la mortalidad por IRA en leptospirosis.

Las comorbilidades no son significativas para el desarrollo de IRA en los pacientes con leptospirosis, pero son factores predisponentes para la causa de muerte.

La duración media de estancia hospitalaria fue superior a la reportada por Silva J.Júnior y cols, donde la hospitalización fue de  $10 \pm 7$  días, de igual manera sucede con la necesidad de soporte medico y estancia en UCI las cuales están reservadas para la presentación mas grave de leptospirosis (síndrome Weil)<sup>40</sup>.

Los principales signos y síntomas presentados al ingreso en 60-100% consistieron en dolor abdominal, síndrome febril, hepatomegalia, ictericia, disnea y hemorragias digestivas; estas características semiológicas son específicas de la enfermedad, de esta manera hace poco probable que un paciente que no los presente este cursando con la patología, y a su vez la presencia conjunta de los mismos genera una alta sospecha de la enfermedad, que permiten establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades tropicales.

Las complicaciones en pacientes con leptospirosis que tuvieron compromiso renal, según su frecuencia fueron: fuga vascular, insuficiencia hepática, alteraciones hidroelectrolíticas, alteraciones hematológicas, insuficiencia respiratoria y síndrome coronario. Todo esto explicado por los componentes antigénicos (lipoproteínas, lipopolisacáridos y peptidoglucanos) y endotoxinas del microorganismo, que generan la reducción significativa en la expresión de la isoforma 3 del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE3) en el túbulo proximal, un aumento en la expresión del cotransportador de  $\text{Na}^+\text{Cl}^-+2$  (NKCC2), y una reducción en la expresión de acuaporina 2 (AQP2). Clínicamente, estas alteraciones se traducen como manifestaciones de la insuficiencia renal no oligúrica, con un aumento de la fracción excretada de sodio y potasio, además de la congestión pulmonar<sup>40</sup>.

La leptospirosis es una vasculitis infecciosa. En la forma severa, los pacientes desarrollan alteraciones hemodinámicas secundarias a la hipovolemia debido a la deshidratación y los efectos directos de las toxinas dañan la permeabilidad del endotelio vascular, explicando alteraciones hematológica, hepática y hemodinámicas.

De las alteraciones hidroeléctricas la hipokalemia es el laboratorio más característico de la lesión renal aguda de la leptospirosis y es sugestiva del diagnóstico temprano de IRA.

Las pruebas de laboratorio mostraron que los niveles elevados nitrógeno ureico y creatinina en el 80% de los pacientes, son indispensables para la clasificación y estadificación de la nefropatía por leptospira. Dado al síndrome icterohemorrágico los principales hallazgos son la ictericia, anemia, trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas, alteración de coagulación y desnutrición, son asociadas a la severidad de la IRA.

La IRA de la leptospirosis se caracteriza por la ausencia de oliguria, en contraste con el IRA de otras causas infecciosas como la malaria, la difteria y la meningococemia<sup>40</sup>.

El daño renal encontrado en los pacientes con leptospirosis es orientado hacia una nefritis intersticial aguda evidenciada por la proteinuria, hematuria, no oligúrica y presencia de pigmentos biliares en el sedimento de orina. Corroborada por la literatura donde los hallazgos histológicos más frecuentes fueron nefritis intersticial aguda y necrosis tubular aguda. Las alteraciones de la función tubular preceden a un descenso en la tasa de filtración glomerular, lo que podría explicar la alta frecuencia de hipokalemia.

Los estudios experimentales y clínicos han demostrado la lesión en el túbulo proximal y la resistencia del túbulo colector medular a la vasopresina. La lesión del túbulo proximal lleva a una reducción en la reabsorción proximal de sodio y la resistencia del túbulo colector medular a la vasopresina conduce a un defecto en la concentración urinaria, causando poliuria<sup>40</sup>. De igual manera los pacientes de nuestro estudio no presentaron oliguria y el volumen urinario estuvo superior al valor normal.

En nuestro estudio una limitación es la no inclusión de todos los posibles casos registrados en nuestra región debido a que los primeros reportes de leptospirosis no se registraron en el sistema de vigilancia epidemiológica y por la falta de sospecha diagnóstica.

El creciente número de pacientes con IRA constituye un grupo vulnerable para casos graves de leptospira. Nuestras experiencias servirán de gran ayuda para tener la casuística de la enfermedad y su debida intervención.



## 11. CONCLUSIONES

La IRA es un hallazgo frecuente en leptospirosis, su prevalencia fue del 4,27% y está asociada a severidad del curso clínico de la enfermedad.

La edad y el género masculino fueron factores asociados a la presentación de IRA en los pacientes, por el alto riesgo ocupacional y comorbilidades presentes.

El compromiso renal por la IRA en leptospirosis esta más asociado a lesión del parénquima al parecer por lesión directa de la bacteria. En los hallazgos de nuestro estudio la IRA no es considerada de origen prerrenal porque la oliguria no estuvo presente, además los hallazgos de proteinuria, hematuria son consistentes con una nefritis intersticial aguda.

En la leptospirosis, independientemente de su gravedad, hipercatabolismo, rabdomiólisis, acidosis, se caracteriza por normo o hipopokalemia. Esto es una característica relevante para el diagnostico temprano IRA.

La alteración en la Tasa de Filtración Glomerular fue un hallazgo estadísticamente significativo en los pacientes con IRA al compararlo con el paciente sin insuficiencia renal.

La clasificación RIFLE F, esta asociada a mayores complicaciones, estancia hospitalaria y mortalidad.

La IRA es una complicación de la presentación icterica de la leptospirosis, según los hallazgos clínicos y para clínicos se puede considerar que los pacientes pudieron cursar un síndrome de Weil.

Se sugiere continuar con estudios multicéntricos para poder determinar la incidencia de injuria renal aguda en los pacientes con infección por leptospira en la región.

## BIBLIOGRAFIA

1. YANELIS, Emilia ;TABÍO, Henry, ;Lic. Yailín Palmero Dones,; Lic. CRUZ PÉREZ Elizabeth,; Dr. PONCE CÁRDENAS,Félix. Comportamiento clínico epidemiológico de la leptospirosis humana. Hospital General Camilo Cienfuegos. Sancti-Spiritus. 2004-2008.Gaceta Médica Espirituana 2010.
2. DIVISION OF NEPHROLOGY AND HYPERTENSION, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, Dr. CiptoMangunkusumo National Central General Hospital/Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta; Renal Involvement in Leptospirosis at Dr. CiptoMangunkusumo and Persahabatan Hospitals; HMS MarkumActa Med Indones-Indones J Intern Med, Vol 36 Number 3 July-September 2004
3. SITPRIJA V, LOSUWANRAK K, KANJANABUCH T. Leptospiral nephropathy. Semin Nephrol 2003;23(1):42-8.
4. Eyal Leshem , Gadi Segal , Ada Barnea , Shmuel Yitzhaki , Iris Ostfeld , Silvio Pitlik , and Eli Schwartz. *Travel-Related Leptospirosis in Israel: A Nationwide Study. Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 82(3), 2010, pp. 459–463
5. Elizabeth F. Daher, Cristina N. Marques, Rafael S. A. Lima, Geraldo B. Silva Júnior, Aline S. Barbosa, Eveline S. Barbosaa, Rosa M. S. Motab, Sônia Leite da Silva, Sônia M. H. A. Araújo, Alexandre B. Libório. *Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit – an assessment of prognostic factors. SWISS Med Wkly* 20 08;138(9–10) : 128–133.
6. L. Santana, G. O'Shanahan, M. García Martul y M. Sánchez-Palacios. *Medicina Intensiva, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Fracaso renal agudo causado por leptospirosis. NEFROLOGÍA. Volumen 26. Número 4. 2006*
7. Wu MS, Yang CW, Pan MJ, Chang CT, Chen YC: *Reduced renal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> co-transporter activity and inhibited NKCC2 mRNA expression by Leptospira shermani: from bed-side to bench. Nephrol Dial Transplant* Oct; 19 (10): 2472-9, 2004.

8. Visith S, Kearkiat P: Nephropathy in leptospirosis. *J Postgrad Med* 51 (3): 184-8, 2005.
9. Silva Júnior GB, Abreu KL, Mota RM, Barreto AG, Araújo SM, Rocha HA, Libório AB, Daher EF. *RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications predict mortality in leptospirosis-associated acute kidney injury*. *Nephrology (Carlton)*. 2011 Mar;16(3):269-76.
10. Elizabeth F Daher Yo , Rafael Lima SA que , Geraldo B Silva Júnior, Eveline C Silva I ; Nahme NN Karbage; Raquel S Kataoka, Paulo Carvalho Júnior C, M Max Magalhães, Rosa Mota MS ; Alexandre B Liborio. *Presentación clínica de leptospirosis: un estudio retrospectivo de 201 pacientes en una ciudad metropolitana de Brasil*. *Braz J Infect Dis* vol.14 no.1 Salvador, enero / febrero 2010
11. Elizabeth Daher, dirce m. Trevisanzanetta, marceloborgescavalcante, Regina c. R. M. Abdulkader. *Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 61(4), 1999, pp. 630–634
12. DORIGO Catalina,; Musacchio, Hector Mario,; VICCO, Miguel Hernán, VOLPATO, Virginia; 2010; *Características clínicas y epidemiológicas de leptospirosis: 10 años de experiencia en Santa Fe, Argentina*; *RevPanamInfectol* 2010;12(1):43-46.
13. Denis, Verdasquera Corcho; Jackeline Barroso Corría; Belkis Aracely Barreras Suárez; Antonio Pérez Rodríguez; Kleich Pérez Soler5; Ana Margarita Obregón Fuentes; Raúl Cruz de la Paz; *Factores asociados a la morbilidad por Leptospiriosis humana*. Ciudad de La Habana, 2005-2006. *RevPanamInfectol* 2010;12(1):8-16.
14. AGUDELO-FLÓREZ, Piedad; RESTREPO-JARAMILLO, Berta Nelly y ARBOLEDA-NARANJO, Margarita. Situación de la leptospirosis en el Urabá antioqueño colombiano: estudio seroepidemiológico y factores de riesgo en población general urbana. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23(9):2094-2102, set, 2007
15. OCHOA, JE,; SÁNCHEZ A, y RUIZ I. *Epidemiología de la leptospirosis en una zona andina de producción pecuaria*. *RevPanam Salud Pública* 2000; 7:325-31.

16. ORREGO, A, ; GIRALDO-DE-LEÓN, G, ; RIOS, B y VALENCIA PA. *Leptospirosis en personas de riesgo de quince explotaciones porcinas y de la central de sacrificio de Manizales, Colombia*. ArchMedVet 2003; 3:1-10.
17. NÁJERA S, ; ALVIS, N, y colaboradores. *Occupational leptospirosis in a Colombian Caribbean area*. Salud Pública Méx 2005; 47:240-4.
18. FERRO, BE, ; RODRÍGUEZ, AL,; PÉREZ, M, y TRAVI BL. *Seroprevalencia de infección con Leptospira en habitantes de barrios periféricos de Cali, Colombia*. Biomédica (Bogotá) 2006; 26:250-7.
19. Sebek Z, Sixl W, Valova M, Marth E, Dock M, Reinthaler FF. *Serological investigations for leptospirosis in humans in Colombia*. Geogr Med Suppl 1989; 3:51-60.
20. Piedad Agudelo-Lopez; *Leptospirosis humana: La experiencia del instituto colombiano de Medicina Tropical – CES*. Revista CES MEDICINA Volumen 21 Suplemento 1 Enero – Junio/ 2007
21. RODRÍGUEZ MARTÍNEZ, Germán MVZ, M Sc, Ph.D. Estado actual de la leptospirosis. MVZ-CORDOBA 2000; 5:(1), 61-63
22. MACÍAS HERRERA, Juan Carlos ;VERGARA, Consuelo; ROMERO VIVAS, Claudia, Andrew. K. I. Falconar. *Comportamiento de la leptospirosis en el departamento del Atlántico (Colombia) Enero de 1999 a marzo del 2004*. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2005; 20: 18-29
23. ARTEAGA FLÓREZ, Lina María y colaboradores. *Leptospirosis en población general de Riohacha y Maicao. Departamento de La Guajira*. Revista Icosan
24. PÉREZ RANDOLF, Marlen, ; SUÁREZ HERNÁNDEZ, Miguel José y colaboradores. *Leptospirosis. Enfermedad e infección en niños de la provincia Ciego de Ávila, Cuba*. RevMex Patol Clin, Vol. 58, Núm. 1, pp 43-47 • Enero - Marzo, 2011

25. Lomar AV, Diament D, Torres JR. *Leptospirosis in Latin America. Emerging and re-emerging diseases in Latin America.* Infect Dis Clin 2000; 14 (1): 23-38.
26. Manuel E. Borbolla-Sala<sup>1,1</sup> Lorenzo García-Vanegas, M. Teresa Cadenas-Martínez, Rita Hernandez- Hernandez, De La Fuente Gutiérrez José del C., Olga E. Piña-Gutiérrez, Alfonso Rodríguez León. *Leptospirosis durante la contingencia ambiental por inundación en Tabasco 2008.* SALUD EN TABASCO Vol. 15, No. 2 Y 3 Mayo-Diciembre 2009
27. Normas de Vigilancia Epidemiológica de Leptospirosis recomendadas por la OMS.WHO/EMC/DIS/97.En:<http://epi.minsal.cl/epi/html/public/leptospirosis.htm>.
28. RESTREPO-ISAZA M. *Leptospirosis.* Biomédica. 2007. 27 Spl 2:24
29. BRAVO, C,; RESTREPO, M. *Leptospirosis en Antioquia: II Leptospirosis en perros y cerdos.* Antioquia Médica. 1970;20:19-23.
30. RESTREPO BN,; AGUDELO-FLÓREZ P, y CÉSPEDES M. *Leptospirosis en Colombia: Estudio seroepidemiológico en la comunidad indígena Emberá-Katío.* 2006
31. Patrick R. Murray, PhD; Ken S. Rosenthal, PhD; MichaelA. Pfaüer, MO. *Microbiología médica; 5ªEdición en español;2006.*
32. James Chin. *Leptospirosis humana en la atención primaria de salud.* En: Venasco N, Sequeira G, Della Fontana M. *ElControl de las Enfermedades transmisibles.* 17a. ed.Washington D.C: OPS; 2001. P. 409-412.
33. LOMAR AV, VERONESI R, DE BRITO T, Diament D.*Leptospiroses.* En: Veronesi R, Focaccia R. *Tratado deInfectología.* Ed. Atheneu 1997; 987-1003.
34. LOMAR AV, DIAMENT D, TORRES JR. *Leptospirosis in Latin America. Emerging and re-rmerging Diseases in LatinAmerica.* Inect Dis Clin NA 2000; 14 (1): 23-38.

35. SMYTHE L, WUTHIEKANUN V, CHIERAKUL W. The Microscopic Agglutination Test (MAT) Is an Unreliable Predictor of Infecting Leptospira Serovar in Thailand Am. J. Trop. Med. Hyg 2009; 81(4):695-697

36. OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA / INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Leptospirosis. Módulos Técnicos Serie Documentos Monográficos N°2 Lima 2000. [http://www.bvs.ins.gob.pe/insprint/salud\\_publica/mod\\_tec/2.pdf](http://www.bvs.ins.gob.pe/insprint/salud_publica/mod_tec/2.pdf)

37. BELLOMO R, RONCO C, KELLUM JA, MEHTA RL PALEVSKY P. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical Care 2004;8:R204-R212 (DOI 10.1186/cc2872).

38. CARRILLO ESPER, Raúl,; CASTRO PADILLA, Jesús Fernando. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. RevAsocMexMedCrit y Ter Int 2009;23(4): 241-244

39. SEGURA CARDONA, Angela María . Diseños descriptivos. Facultad Nacional de Salud Pública. Universidad de Antioquia. Marzo de 2003

40. DAHER DE FRANCESCO, Soares de Abreu , Krasnalhia Livia, Silva Junior Geraldo Bezerra. Leptospirosis-associated acute kidney injury. J Bras Nefrol 2010;32(4):400-407.

41. MANET LAHERA, Luis R. & col. Características clinicoepidemiológicas y microbiológicas de pacientes con leptospirosis. MEDISAN 2011;15(1):43

# ANEXOS

**Anexo A. Cronograma de actividades.**

ACTIVIDADES		TIEMPO		
		SEMESTRE 1 -2011	SEMESTRE 2 - 2011	SEMESTRE 1- 2012
ACTIVIDAD No 1 PREPROYECTO	REVISION BIBLIOGRAFICA Y ANTECEDENTES DEL PROBLEMA			
	FORMULACION Y DESCRIPCION DEL PROBLEMA			
	OBJETIVOS Y JUSTIFICACION			
	MARCO TEORICO Y OPERALIZACION DE LAS VARIABLES			
	DISEÑO METODOLOGICO			
	PRESUPUESTO			
	DISEÑO DEL INSTRUMENTO			
ACTIVIDAD No 2 PRUEBA PILOTO	APLICACIÓN DEL INSTRUMENTO EN UNA MUESTRA DE LA POBLACION			
ACTIVIDAD No 3 APLICACIÓN	RECOLECCION Y TABULACION DE LOS DATOS EN EL INSTRUMENTO VALIDADO			
ACTIVIDAD No 4 RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANALISIS	PROCESAMIENTO DE LOS DATOS			
	ELABORACION DE GRAFICOS Y TABLAS			
	ANALISIS DE LOS DATOS			
	ELABORACION DE CONCLUSIONES E INFORME FINAL			



**Anexo B. Presupuesto.**

RECURSOS	FUENTES DE FINANCIACION		TOTALES
	RECURSOS PROPIOS	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA	
<b>HUMANOS</b>			
INVESTIGADOR 1	661.824.00		661.824.00
INVESTIGADOR 2	661.824.00		661.824.00
ASESOR		36,000.000	36,000.000
<b>MATERIALES</b>			
PAPELERIA	200.000.00		200.000.00
HORAS DE COMPUTADOR	80.000.00		80.000.00
HORAS DE INTERNET	80.000.00		80.000.00
TRANSPORTE	100.000.00		100.000.00
<b>TOTAL</b>	<b>1.783.648</b>	<b>36.000.000</b>	<b>37.783.648</b>