

## Una causa infrecuente de falla renal aguda e ictericia. Leptospirosis: caso clínico y revisión de la literatura

Gloria Rojas A.<sup>1</sup>, Jorge Kong C.<sup>2</sup>,  
Alejandro Donoso F.<sup>1</sup>, Priscilla Prado D.<sup>3</sup>

### Resumen

La leptospirosis es una zoonosis, causada por una espiroqueta, de amplia difusión mundial que sin embargo se ha descrito con poca frecuencia en nuestro país. La infección humana es principalmente accidental o recreacional, siendo el hombre su huésped final, ya que la transmisión entre personas es extremadamente rara. En 1886 fue descrita por Weil, a pesar de lo cual recién en las últimas décadas se ha visto un incremento en su diagnóstico. Se reporta el caso de un paciente de sexo masculino, 14 años de edad, quien la adquirió al bañarse en aguas estancadas; evolucionó con fiebre, ictericia, trombocitopenia, meningitis y falla renal aguda no oligúrica, con hipokalemia y leve acidosis metabólica compensada. Recibió tratamiento antibiótico con Penicilina (150 000 U/kg/día). Las pruebas de laboratorio fueron positivas para *Leptospira*, serotipo *icterohaemorrhagiae*. Tuvo una evolución favorable y libre de complicaciones. En pacientes que se presenten con fiebre, ictericia y falla renal aguda, debe sospecharse leptospirosis.

(**Palabras clave:** leptospirosis, enfermedad de Weil, falla renal aguda, ictericia.)

### Leptospirosis: an infrequent cause of acute renal failure and jaundice. A clinical case and review of the literature

*Leptospirosis, a spirochaete, is a zoonosis of worldwide distribution of which human infection is accidental or recreational. The human is usually an accidental host and person to person transmission is extremely rare. It was first described in 1886 by Weil and its diagnosis has been increasing in the last few decades. We report the case of a 14 year old boy who acquired the infection while swimming in infected water. He presented fever, jaundice, thrombocytopenia, meningitis and acute non-oliguric renal failure with mild hypokaliemia and mild metabolic acidosis. He was treated with penicillin with a satisfactory evolution and without complications. Laboratory tests confirmed leptospirosis serotype icterohaemorrhagiae. Leptospirosis should be suspected in febrile patients with jaundice and renal failure.*

(**Key words:** leptospirosis, Weil's disease, renal failure, jaundice.)

### INTRODUCCIÓN

La leptospirosis, causada por una espiroqueta, especie *Leptospira interrogans*, con más de 200 serotipos, es la zoonosis más

ampliamente difundida en el mundo, siendo endémica en numerosas especies de animales domésticos y silvestres. En Chile es predominantemente de carácter ocupacional, subdiagnosticada y afecta principalmente a

1. Médico Pediatra. Area de Cuidados Críticos, Unidad de Gestión Clínica del Niño, Hospital Padre Hurtado.
  2. Médico Pediatra. Area de Emergencia Infantil, Unidad de Gestión Clínica del Niño, Hospital Padre Hurtado.
  3. Médico Pediatra. Infectología, Unidad de Gestión Clínica del Niño, Hospital Padre Hurtado.
- Correspondencia: e-mail: adonoso@hurtadohosp.cl

Trabajo recibido el 10 de enero de 2001, devuelto para corregir el 20 de marzo de 2001, segunda versión el 29 de marzo de 2001, aceptado para publicación el 19 de abril de 2001.

hombres jóvenes, con un peak de incidencia en verano y principio de otoño. Se caracteriza por ser una enfermedad febril, bifásica, generalmente anictérica, pero que puede resultar en falla hepática y renal, siendo esta la causa más común de muerte. Su diagnóstico es serológico<sup>1-3</sup>.

Se reporta el caso de un escolar, de catorce años, que presentó fiebre, ictericia y falla renal aguda, quien evolucionó satisfactoriamente.

### CASO CLÍNICO

Escolar de 14 años, sexo masculino, sin antecedentes mórbidos de importancia. Historia de seis días previos al ingreso con vómitos, fiebre no cuantificada y cefalea. Se agrega ictericia de piel y mucosas. Consulta en servicio de urgencia, se descarta hepatitis por transaminasas normales. Persisten los vómitos, con aumento de ictericia, apareciendo el día previo oliguria, motivo por el cual se hospitaliza.

En su examen físico destaca: ictericia (+++), deshidratación moderada, somnolencia, aliento urémico. Los signos vitales: T: 37 °C, PA 112/66 mmHg, PAM 85 mmHg, FR 25/min, FC 64/min, exantema (-), hepatoesplenomegalia (-), resto sin hallazgos de relevancia.

Entre los exámenes de laboratorio destaca: bilirrubina total 20,5 mg%, transaminasas normales, nitrógeno ureico (BUN): 108 mg% (tabla 1).

Se instala monitorización invasiva con línea arterial y catéter venoso central, recibiendo en las primeras 24 horas aporte de volumen con suero fisiológico 0,9% 45 ml/kg, coloides 20 ml/kg, con lo que aumenta diuresis y disminuye BUN. Se realiza ecotomografía abdominal que es normal.

Evoluciona inicialmente subfebril, hemodinámicamente estable, glucosuria (++) con glicemia 227 mg%, por lo cual se disminuye carga de glucosa a 1 mg/kg/min.

Frente a la asociación de ictericia sin insuficiencia hepática, insuficiencia renal y trombocitopenia se plantea el diagnóstico de leptospirosis, iniciándose tratamiento dentro del primer día de hospitalización con penicilina sódica ev (150 000 U/kg/día).

Se decide efectuar punción lumbar que demuestra: 330 células (65% PMN), proteínas 100 mg% y glucosa normal. Se efectúa

electrocardiograma el cual es normal. Se obtiene antecedente que durante período estival se bañó en aguas estancadas, contaminadas con excretas de animales. Los cultivos corrientes de LCR, sangre y orina fueron negativos para patógenos bacterianos. Debido a persistencia de hiperglicemia, se inicia tratamiento con insulina. Evaluación oftalmológica: fondo de ojo normal.

El estudio serológico realizado en SAG (Servicio Agrícola Ganadero), demostró: Muestra I (día 0); negativa para 6 antígenos: icterohaemorrhagiae, canícola, bratislava, pomona, grippot, lardgo. Muestra II (día 17); positiva *Leptospira icterohaemorrhagiae* (1/2560), *Leptospira canícola* (1/320), *Leptospira bratislava* (1/1560). Muestra III (día 35); positiva *Leptospira icterohaemorrhagiae* (1/2560), *Leptospira canícola* (1/80), *Leptospira bratislava* (1/1260).

Evoluciona con requerimiento de insulina lenta, con lo cual se logra normalización de glicemia, exámenes son sugerentes de diabetes mellitus insulino dependiente Mody 1.

Tabla 1

Evolución temporal de los exámenes en paciente con leptospirosis ictericia

Examen	Día 1	Día 4	Día 15
Bilirrubina (total) (mg%)	20,5	16,7	7,97
Bilirrubina (directa) (mg%)	4,5	10,3	4,94
GPT (U/l)	56	-	43
GOT (U/l)	42	-	25
F. Alcalinas (U/l)	262	-	353
Protrombinemia (%)	100	-	-
Amonio (mg%)	30	-	-
Lactacidemia (mg%)	0,8	-	-
Glicemia (mg%)	171	251	69
Creatinina (mg%)	4,7	1,3	0,63
BUN (mg%)	108	20	27
Amilasa (U/l)	67	-	154
Na (mEq/l)	127	136	143
K (mEq/l)	2,6	3,7	3,5
Cl (mEq/l)	94	96	107
Hto (%)	28,7	28,3	29,4
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	10 000	13 700	6 350
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	76 000	184 000	547 000
pH	7,44	7,45	-
PCO <sub>2</sub>	26	38	-
Bicarbonato	17,6	26,3	-
Exceso de base	-5,6	2,7	-

GPT: Transaminasa pirúvica.

GOT: Transaminasa oxalacética.

## DISCUSIÓN

La leptospira es una espiroqueta, gram negativa, con flagelo interno, aeróbico obligado, de la familia de las Treponemataceas. Tiene solo una especie, *Leptospira interrogans*, la cual incluye más de 200 serotipos, agrupados en 16 serovariedades, según las características antigénicas de su superficie. Su sobrevivencia en el ambiente depende de una serie de factores fisicoquímicos que la favorecen: humedad, pH alcalino, temperaturas sobre 22° C. La infección humana resulta de la penetración de la espiroqueta a través de mucosas o abrasiones de la piel luego del contacto con aguas, suelo u otros materiales contaminados. La transmisión persona a persona es extremadamente rara, se ha descrito la transmisión a través de lactancia materna y vía transplacentaria<sup>1-3</sup>.

Es frecuente que la infección sea subclínica, en Chile existen diversos estudios de seroprevalencia en trabajadores del campo (36% a 66%) y en veterinarios (7,4%)<sup>4-7</sup>.

La mayoría de los pacientes (90%) tienen la forma leve y anictérica de la enfermedad y entre 5 a 10% de los que cursan con leptospirosis hacen la forma clásica, conocida como enfermedad de Weil, que se caracteriza por presentarse de un modo grave con fiebre, ictericia, hemorragias tisulares y falla renal aguda<sup>2, 3</sup>. Posterior a un período de incubación de 7 a 12 días, se describen dos fases, inicialmente una fase septicémica (4-7 días) que coincide con la presencia de leptospira en sangre, LCR y tejidos, asociada a manifestaciones clínicas inespecíficas como fiebre, calofríos, cefalea, mialgias, náuseas y vómitos; luego de uno a dos días asintomático, se presenta la fase inmune (4-30 días) con anticuerpos circulantes y leptospiuria, en la que el compromiso renal, hepático y meníngeo alcanza su máxima intensidad. La respuesta inmune es predominantemente humoral y es serotipo específica, pudiendo persistir por años, la inmunidad celular no parece ser importante y sería responsable de algunas de las manifestaciones tardías de la enfermedad.

Los mecanismos por los cuales la leptospira causa la enfermedad no están del todo claros. El marcado contraste entre el deterioro funcional encontrado y lo escaso de las lesiones histológicas, sugiere que el daño ocurriría a nivel subcelular. La existencia de lesiones a nivel del endotelio capilar con la

subsecuente interferencia en el flujo sanguíneo, explicaría las lesiones parenquimatosas asociadas.

Las manifestaciones más frecuentes de la forma icterica (enfermedad de Weil) son: insuficiencia renal (79%), ictericia (70%), trombocitopenia (50-65%), elevación de transaminasas (56%), meningitis (23%) y manifestaciones hemorrágicas (11,6%)<sup>8</sup>. El compromiso que ocurre en el riñón es una de las características fundamentales de la forma de presentación grave, el cual podemos catalogarlo dentro de las nefritis tubulointersticiales agudas<sup>9, 10</sup>.

La insuficiencia renal aparece en una etapa precoz de la enfermedad (fase leptospirémica) y es generalmente no oligúrica<sup>9</sup>. Las anomalías urinarias que se observan son la proteinuria moderada, además de cilindros hialinos, granulados y una moderada cantidad de hematíes. Las características histológicas incluyen edema intersticial, infiltrado mononuclear con pocos eosinófilos<sup>10, 11</sup>. A nivel glomerular la lesión es moderada con proliferación mesangial y depósitos de C<sub>3</sub> y ocasionalmente IgM, y un daño tubular el cual puede llegar a ser en ocasiones prominente en cuanto a pérdida de bicarbonato<sup>10</sup>. La patogenia corresponde a la suma de diversos mecanismos coexistentes en esta entidad como la asociación de hipovolemia, hipotensión, eventual rhabdmiolisis además de la nefrotoxicidad directa y/o por medio de complejos inmunes<sup>12,13</sup>. La presencia de oliguria es uno de los factores asociados a pronóstico. Generalmente se observa recuperación hacia la normalidad de la función renal<sup>11, 13</sup>.

En el compromiso hepatocelular no hay necrosis, recuperándose totalmente la función, la hiperbilirrubinemia es de predominio directo generalmente mayor de 20 mg%, las transaminasas y las fosfatasas alcalinas están moderadamente elevadas. Un 25% de los casos tiene hepatomegalia y se ha descrito hasta en 55% de los pacientes pediátricos colecistitis alitiásica; se presenta en 15 a 25% de los casos esplenomegalia.

Existe trastorno de coagulación, que es el resultado de la presencia de trombocitopenia, hipoprotrombinemia y daño generalizado del endotelio capilar, correlacionándose la trombocitopenia con la existencia de compromiso renal.

Las mialgias son una manifestación frecuente, la asociación de elevación de crea-

tín fosfoquinasa con incremento moderado de transaminasas en un paciente con ictericia aguda ayuda a hacer el diagnóstico diferencial de otras causas de hepatitis, pero sin embargo la presencia de rhabdmiolisis masiva asociado a falla multiorgánica se ha descrito excepcionalmente<sup>12</sup>.

En el ámbito cardíaco es habitual encontrar alteraciones inespecíficas en el electrocardiograma (90%), siendo la presencia de miocarditis hemorrágica, arteritis coronaria, pericarditis, aortitis y shock cardiogénico poco frecuentes.

La meningitis aséptica se ha descrito hasta en 90% de los pacientes durante la segunda semana de enfermedad, aunque solo el 50% de los pacientes tienen manifestaciones clínicas<sup>2</sup>. Esta meningitis sería el resultado a una reacción antígeno-anticuerpo, observándose en la mayoría de los casos menos de 500 células en el LCR con predominancia de mononucleares (aunque inicialmente puede ser polimorfonuclear), siendo la glucorraquia y proteinorraquia normales o levemente aumentadas. Además se han descrito mielitis, radiculitis y neuritis periférica, que habitualmente desaparecen sin secuelas<sup>14,15</sup>.

El compromiso ocular es característico, ya que el humor acuoso es un medio favorable para la leptospira. El desarrollo de uveítis puede verse desde la tercera semana hasta meses después de la enfermedad aguda, pudiendo tener una evolución autolimitada, crónica o recurrente<sup>2,3</sup>. Esta forma de presentación se ha asociado con una letalidad entre 5-10%, describiéndose como factores de riesgo la presencia de oliguria, arritmias e insuficiencia respiratoria por hemorragia pulmonar<sup>16,17</sup>.

Desde el punto de vista de laboratorio es frecuente encontrar hiponatremia, explicable por alteración de la bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa y por redistribución de líquidos desde el intracelular al extracelular.

Puede existir compromiso pancreático que se manifiesta por dolor abdominal y elevación de enzimas, se ha reportado en forma aislada coma hiperosmolar por descompensación de diabetes mellitus precipitado por la infección<sup>18</sup>.

#### DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

*Aislamiento:* En sangre o LCR puede aislarse dentro de los primeros 10 días de enfer-

medad. En orina aparece en la segunda semana. Se requieren múltiples cultivos ya que la concentración de microorganismos es poca y demora hasta seis semanas en crecer.

El examen de microscopia de campo oscuro es difícil, ya que se requieren 10 000 a 20 000 leptospiras/ml de fluido. La reacción de polimerasa en cadena (PCR) detecta hasta 10 microorganismos<sup>2</sup>.

*Serología.* Se puede efectuar test de aglutinación macroscópica usando microorganismos muertos o microscópica que utiliza antígenos vivos, técnica altamente sensible pero lenta, y conlleva la posibilidad de contagio. El test de hemaglutinación indirecta detecta anticuerpos desde el cuarto día de inicio de la enfermedad, siendo sensible y específico. El test ELISA es comparable a la aglutinación microscópica, pero es más sencilla y utiliza técnica de inmunoblot (IgM). Las aglutininas aparecen entre la sexta a duodécima semana y los títulos son máximos entre la tercera y cuarta. Si los títulos son negativos se pueden repetir en 2 semanas, un aumento de cuatro veces es diagnóstico. En ocasiones títulos bajos pueden persistir por años. Algunos pacientes persisten seronegativos y esto puede ser por ausencia de serotipo infectante en pool de antígenos. La respuesta inmune puede verse retardada por el empleo de antibióticos.

En cuanto al tratamiento existen controversias respecto a la utilidad del uso de antibióticos. El empleo de penicilina, tetraciclina, ampicilina y amoxicilina han demostrado que podrían acortar la duración de la fiebre y disminuir la duración de la hospitalización y la incidencia de complicación renal, hepática, meníngea y hemorrágica, solo si la terapia se inicia durante la primera semana. Estudios recientes han demostrado que los antibióticos serían de utilidad aun en formas más tardías en disminuir el compromiso renal y la trombocitopenia. La doxiciclina ha demostrado ser útil en profilaxis y tratamiento. El uso de cefalosporinas de tercera generación y cloramfenicol no ha sido efectivo.

Hay consenso en los siguientes esquemas terapéuticos:

- Leptospirosis moderada o grave: penicilina 1 500 000 U cada 6 h ev o ampicilina 500 mg cada 6 h ev por 7 días.
- Leptospirosis leves: doxiciclina 100 mg/día vo, ampicilina 500-750 mg/6h vo o amoxicilina 500 mg/6h vo por 7 días.

Su prevención es muy difícil dada la imposibilidad de eliminar los reservorios ampliamente distribuidos. Tanto la erradicación de los roedores como la desinfección de áreas de trabajo contaminadas y prohibición de baño en aguas contaminadas han demostrado utilidad. La vacunación de mascotas ha disminuido la enfermedad en los animales, pero estos pueden persistir como portadores y excretar leptospiras por orina, la inmunidad lograda es transitoria y solo contra los serotipos que se encuentran en la vacuna. No se dispone de vacuna para humanos.

### REFERENCIAS

1. Comité de Enfermedades Infecciosas. Academia Americana de Pediatría. Leptospirosis. En: Red Book Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Educación Médica Continua Ltda. Colombia, 24ª ed. 1999; 379-81.
2. Feigin Ralph B, Donald C Anderson: Leptospirosis. En: Feigin (ED) Tratado de Infecciones en Pediatría. Nueva Editorial Interamericana SA de CD, una división de McGraw-Hill México, 2ª ed. en español 1995; 1296-1310.
3. W. Edmund Farrar: Leptospira species (leptospirosis). En: Mandell, Douglas and Bennett's. Principals and Practice of Infection Disease. Churchill Livingstone INC. 1995, 1990, 1985 New York, 4ª ed. 1995; 2137-40.
4. Zamora J, Riedeman S, Leal H, Jackson C: Evidencia serológica de leptospirosis en labradores de arrozales. Rev Med Chile 1988; 116: 723-8.
5. Riedeman S, Zamora J: Leptospirosis ¿zoonosis sin trascendencia en Chile? Rev Med Chile 1988; 116: 1066-9.
6. Zamora J, Riedeman S, Montecinos M, Cabezas: Encuesta serológica de leptospirosis humana en ocupaciones de alto riesgo en Chile. Rev Med Chile 1990; 118: 247-52.
7. Muñoz G, López J, Fuentealba J: Seroprevalencia de leptospirosis en médicos veterinarios expuestos al riesgo. Cuadernos Médico Sociales, Santiago, Chile, 1997; 38: 40-3.
8. Marotto PC, Marotto MS, Santos DL: Outcome of leptospirosis in children. Am J Trop Med Hyg 1997; 56: 307-10.
9. Schillinger F, Babeau N, Montagnac R, Milcent T: Severe renal forms of leptospirosis. Apropos of 6 cases seen in 15 years at one center. Nephrologie 1999; 20: 81-6.
10. Yang CWW, Pan MJ, Wu MS: Leptospirosis: an ignored cause of renal failure in Taiwan. Am J Kidney Dis 1997; 30: 840-5.
11. Vachvaninhsanong P, Dissaneewate P, Mitarnum W: Tubulo interstitial renal failure in childhood leptospirosis. Pediatr Emerg Care 1999; 15: 332-4.
12. Coursin DB, Updike SJ, Maki DG: Masive rhabdomyolysis and multiple organ dysfunction syndrome caused by leptospirosis. Intensive Care Med 2000; 26: 808-12.
13. Sequera P, Caramelo C, Fernández-Guerrero ML: Manifestaciones renales de las enfermedades infecciosas. En: Avendaño L. Nefrología Clínica, Editorial Médica Panamericana 1997; 378-83.
14. Suárez M, Bustelo J, Pérez L, Gorgoy V: Outbreak of leptospirosis, predominantly meningoencephalitic, among children in the municipality of Moron. Rev Cubana Med Trop 1991; 43: 136-9.
15. Watt G, Manaloto C, Hayes CG: Central nervous system leptospirosis in the Philippines. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1989; 20: 256-9.
16. Tulli G, Gabini R, Feri M: Multiple organ failure syndrome in infection caused by icterohemorrhagic leptospira. Description of clinical case. Anestesiol 1989; 55: 423-6.
17. Daher E, Zanetta DM, Cavalcante MB, Albulkader RC: Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 630-4.
18. Collins BJ, Nelson JK: Hyperosmolar non-ketotic diabetic coma precipitated by leptospira hebdomanis infection. Ir' Sh Med Sci 1983; 152: 360-1.