

Seroprevalencia de leptospirosis en pacientes con síndrome febril no palúdico

Seroprevalence of leptospirosis in patients with non-malarial febrile syndrome

Liliana Sánchez Lerma,^I Carlos Jose García Vargas,^I Salim Mattar Velilla,^{II} Islay Rodríguez González^{III}

^I Universidad Cooperativa de Colombia. Villavicencio, Departamento del Meta, Colombia.

^{II} Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico. Córdoba, Colombia.

^{III} Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la leptospirosis es una enfermedad zoonótica transmitida por varias especies de animales domésticos y silvestres que actúan como reservorios del agente causal y que afecta humanos que habitan áreas urbanas y rurales en el mundo.

Objetivo: determinar la seroprevalencia de anticuerpos contra *Leptospira* sp. y los serogrupos dominantes, en pacientes con síndrome febril no palúdico del departamento del Meta, Colombia.

Métodos: se realizó un estudio prospectivo de corte trasversal. La población la conformó todo paciente febril que asistiera a un hospital en la ciudad de Villavicencio, entre mayo de 2013 y junio de 2014. Los sueros pareados fueron procesados utilizando la prueba de microaglutinación con los serogrupos: Australis, Ballum, Bataviae, Canicola, Cynopteri, Panama, Pyrogenes, Sejroe, Semarang. Se practicaron pruebas para diagnóstico de dengue (detección de anticuerpos IgM e IgG por ELISA), rickettsiosis (detección de anticuerpos IgG por inmunofluorescencia indirecta), hantaviriosis (detección de anticuerpos IgG por ELISA).

Resultados: de los 100 sueros estudiados, 29 resultaron positivos para leptospirosis. Los serogrupos más prevalentes fueron Canicola y Ballum.

Conclusiones: los resultados de la prevalencia de leptospirosis muestran que esta enfermedad es subregistrada en la zona, por lo que sería recomendable que estuviera dentro del diagnóstico diferencial de los síndromes febriles.

Palabras clave: leptospirosis; microaglutinación; coinfección; síndrome febril; Colombia.

ABSTRACT

Introduction: leptospirosis is a zoonotic disease transmitted by several species of wild and domestic animals, which serve as reservoirs of the causative agent. The disease affects humans from urban and rural areas of the world.

Objective: determine *Leptospira* sp. antibody seroprevalence and dominant serogroups in patients with non-malarial febrile syndrome from Meta Department in Colombia.

Methods: across-sectional prospective study was conducted. The study population was all the febrile patients attending a hospital in the city of Villavicencio from May 2013 to June 2014. The paired sera were processed using the microagglutination test with the following serogroups: Australis, Ballum, Bataviae, Canicola, Cynopteri, Panama, Pyrogenes, Sejroe and Semaranga. Diagnostic tests were performed for dengue (IgM and IgG antibody detection by ELISA), rickettsiosis (IgG antibody detection by indirect immunofluorescence), and hantaviral disease (IgG antibody detection by ELISA).

Results: of the 100 sera studied, 29 were positive for leptospirosis. The most prevalent serogroups were Canicola and Ballum.

Conclusions: prevalence results for leptospirosis show that the disease has been under-recorded in the area. It is thus advisable to include it in the differential diagnosis of febrile syndromes.

Keywords: leptospirosis; microagglutination; coinfection; febrile syndrome; Colombia.

INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es una zoonosis causada por las espiroquetas del complejo patogénico *Leptospira interrogans* sensu lato, y se considera hoy día, una de las enfermedades infecciosas reemergentes de mayor importancia a nivel mundial.¹

Afecta principalmente a personas con actividades que involucran el contacto con animales, con sus excreciones o con pasto húmedo contaminado, así como contacto con aguas estancadas, por lo tanto, las poblaciones de mayor riesgo son aquellas expuestas por razones ocupacionales como: médicos veterinarios, zootecnistas, militares, agricultores, en ocasiones deportistas que desempeñan actividades en lagos, embalses o represas.²

Debido a la diversidad de manifestaciones clínicas que se presentan y por su similitud con otras enfermedades, es esencial contar con una buena anamnesis y con el apoyo de pruebas de laboratorio que permitan conducir al médico hacia el diagnóstico definitivo. Por lo anterior y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prueba de oro es el cultivo, mientras que la aglutinación microscópica o microaglutinación (MAT) es la técnica de referencia internacional para el serodiagnóstico de la enfermedad.³

De acuerdo con lo informado por la OMS, el número de casos de leptospirosis en humanos en el mundo no ha sido completamente documentado, ya que la enfermedad no es correctamente diagnosticada en muchas zonas o porque los casos no son notificados como leptospirosis, debido a que otras enfermedades presentan los mismos signos y síntomas.⁴

En Colombia, la leptospirosis es de notificación obligatoria desde el año 2007. Algunos brotes epidémicos se han informado en Barranquilla, Buenaventura y Lérica.⁵ El departamento del Meta tiene una población cercana al millón de habitantes, y cuenta con todas las condiciones climáticas, ambientales, sanitarias y sociales para que se presente esta enfermedad. Para el año 2013 se notificaron en Colombia 867 casos de leptospirosis, de los cuales 1 caso fue notificado por el departamento del Meta, para el año 2014 el país notificó al Sistema Nacional de Vigilancia (SIVIGILA) 936 casos de los cuales 8 pertenecieron al departamento del Meta.^{6,7} La situación real de la leptospirosis en el departamento es desconocida, aunque están presentes varios factores de riesgo para la enfermedad como la existencia de barrios de invasión en las riberas de los ríos, urbanización desordenada que junto a la inadecuada disposición de basuras incrementa la población de roedores y caninos, ambos reservorios importantes para *Leptospira* sp.⁸ El objetivo de este estudio fue determinar la seroprevalencia de anticuerpos contra *Leptospira* sp. y los serogrupos dominantes, en pacientes con síndrome febril no palúdico del departamento del Meta, Colombia.

MÉTODOS

Tipo de estudio y localización geográfica: Se realizó un estudio prospectivo de corte transversal entre mayo 2013 y junio 2014. El estudio se llevó a cabo en el departamento del Meta que se encuentra situado en la parte centro-oriental de Colombia, en la región de la Orinoquia, localizado entre los 04°54'25" y los 01°36'52" de latitud norte, y los 71°4'38" y 74°53'57" de longitud oeste. Su territorio cuenta con una superficie de 85.635 km², lo que representa el 7,5 % del territorio nacional.⁹ El departamento del Meta tiene 29 municipios y está formado por tres grandes regiones fisiográficas que lo perfilan con un amplio potencial forestal y una gran riqueza hídrica, aspectos favorables para el desarrollo de las actividades agrícolas, pecuarias, agroindustriales, agroturísticas y ecoturísticas, que actualmente conforman las principales actividades económicas que se desarrollan en la región. La vegetación de la llanura está conformada por pastos y pajonales con abundantes arbustos y árboles de baja altura. En las riberas de los ríos se encuentran los bosques de galería de gran variedad florística; en el occidente del departamento la vegetación es de bosque húmedo tropical, bosques andinos y páramo en las partes más altas.¹⁰

Pacientes y criterios de inclusión y exclusión: Se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Departamental de Villavicencio, capital del departamento, entre el periodo comprendido entre mayo de 2013 y junio de 2014 y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: temperatura $\geq 38^{\circ}$ C de 7 días de evolución o menos, edad entre 5 y 65 años de edad, sin foco infeccioso evidente y con gota gruesa negativa para malaria.¹¹

Muestras: Los sueros de la fase aguda se recolectaron al quinto día de iniciados los síntomas, y los sueros de la fase convaleciente fueron tomados del día 15 al 20 de iniciados los síntomas. Los pacientes oncológicos fueron excluidos.

Pruebas serológicas: A todas las muestras se les realizó la técnica de MAT para leptospirosis, usando el panel de cepas que se muestra en la [tabla 1](#). El incremento en cuatro veces del título del segundo suero con respecto al primero o seroconversión, demostró un resultado positivo.¹² Los especímenes que aglutinaron a dos serogrupos o más con títulos iguales se consideraron como reacciones cruzadas.^{12,13}

Tabla 1. Especies, serogrupos y serovares de *Leptospira* utilizados en la prueba de MAT

Especie	Serogrupo	Serovar
<i>Leptospira interrogans sensu stricto</i>	Australis	Australis
<i>Leptospira borgpetersenii</i>	Ballum	Castellonis
<i>Leptospira interrogans sensu stricto</i>	Bataviae	Bataviae
<i>Leptospira interrogans sensu stricto</i>	Canicola	Canicola
<i>Leptospira kirschneri</i>	Cynopteri	Cynopteri
<i>Leptospira noguchii</i>	Panama	Panama
<i>Leptospira interrogans sensu stricto</i>	Pyrogenes	Pyrogenes
<i>Leptospira borgpetersenii</i>	Sejroe	Sejroe
<i>Leptospira biflexa</i>	Semarang	Patoc

Fuente: Manual de Operaciones y Procedimientos del Laboratorio Nacional de Referencia de Espiroquetas y Brucelas (LNREB) del Instituto "Pedro Kouri".

De igual manera se les realizó el diagnóstico del virus Dengue mediante un ELISA para la detección de anticuerpos IgM e IgG (Focus Diagnostics USA). Los diagnósticos de rickettsiosis y hantaviriosis fueron realizados por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para detección de anticuerpos IgG (láminas donadas por el Dr. Marcelo Labruna) y el ELISA IgG (Focus Diagnostics USA), respectivamente.

Asociación de las etiologías estudiadas con los aspectos clínicos y epidemiológicos: Las variables clínicas que se analizaron fueron los signos y síntomas como: cefalea, mialgias, artralgias, vómito, dolor abdominal, presentar exantema, dificultad respiratoria, dolor retroocular y diarrea.

Las variables epidemiológicas que se analizaron fueron: el tener contacto con ratas y ratones, el contacto con ganado vacuno, contacto con garrapatas, tener mascotas, tener contacto con animales enfermos, actividades acuáticas, exposición a inundaciones, contacto con aguas estancadas, proveniencia de la fuente de agua, forma de almacenar el agua, presencia de alcantarillas, disposición de basuras, tiempo de recolección de basuras, antecedente de familiar con dengue y desplazamiento del paciente entre municipio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó media y desviación estándar a las variables cuantitativas y a las cualitativas, medidas de frecuencia absoluta y relativa. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.

Se hicieron análisis descriptivos de las variables evaluadas; la comparación entre los grupos se hizo mediante la prueba de chi cuadrado, se utilizó el *odds ratio* (OR) como fuerza de asociación con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y se estableció un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Se cumplieron las medidas de bioseguridad establecidas para el trabajo y manipulación de muestras biológicas según los niveles de riesgo establecidos por el Instituto Nacional de Salud de Colombia.¹⁴ Se obtuvo el consentimiento informado de los individuos para participar de manera voluntaria en el estudio, en el caso de menores se le solicitó a los padres o tutor. La información recolectada se mantuvo de forma confidencial según las normas internacionales de Helsinki, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 y del decreto 8430 de 1993 del Ministerio de Protección social.^{15,16}

RESULTADOS

De acuerdo con los criterios definidos para el estudio, se presentaron 286 pacientes a los que se les tomó el suero de fase aguda, pero solo pudieron parearse las muestras a 100 pacientes, 186 abandonaron el estudio.

El 51 % (51) de los pacientes eran del sexo femenino y 49 % (49) del masculino. En cuanto a la distribución de grupos etarios, el 29 % (29) de la población estuvo entre las edades de 5 a 13 años, el 38 % (38) entre 14 a 26 años, y el 33 % (33) entre 27 a 65 años. La procedencia de los 100 pacientes con síndrome febril agudo que ingresaron al Hospital Departamental de Villavicencio fue así: 72 Villavicencio, 5 Acacias, 3 Puerto Gaitán, 3 Puerto López, 3 Granada, 3 Cumaral, 2 Restrepo, 2 San Martín, 2 El Castillo, 1 Guamal, 1 Fuente de Oro, 1 Castilla, 1 Pachaquiario y 1 Vista Hermosa.

En el 29 % de los individuos se detectó seroconversión o incremento en cuatro veces del título de anticuerpos contra leptospiras del suero en la etapa convaleciente con respecto a la etapa aguda. Además, en el 44 % de ellos se realizó diagnóstico de dengue, en el 3 % hantaviriosis y 1 % rickettsiosis.

Entre los individuos infectados se presentaron coinfecciones en 19 casos (33,9 %), distribuidas de la siguiente manera: 16 (28,57 %) dengue y leptospirosis, 1 (1,78 %) rickettsiosis y leptospirosis, y 2 (3,57 %) dengue-hantaviriosis y leptospirosis. El 44 % restante de los pacientes con síndrome febril indiferenciado incluidos en el estudio quedó sin diagnóstico etiológico.

De los 29 pacientes a los que se les diagnosticó leptospirosis, 14 (48,3 %) eran hombres y 15 (51,7 %) mujeres (tabla 2). En relación con la procedencia, 23 (79,31 %) de los pacientes eran provenientes de Villavicencio y 6 (20,68 %) provenían de otros municipios del departamento del Meta. Los pacientes con leptospirosis correspondieron principalmente a las ocupaciones de estudiantes 16 (55,2 %), oficios varios 7 (24,1 %), amas de casa 4 (13,8 %) y trabajadores del campo 2 (6,9 %).

Tabla 2. Serorreactividad a leptospiras por edad y sexo en la población estudiada

Grupo de edad (años)	Positivos (n)	Tasa específica (%)
5-13	8	27,6
14-26	10	26,3
27-65	11	33,3
Sexo		
Femenino	15	29,4
Masculino	14	28,6

En cuanto a los factores potencialmente asociados con la presencia de anticuerpos anti-leptospiras explorados en la encuesta, un porcentaje bajo de personas, 7 (24,13 %) manifestó realizar alguna actividad acuática en río, laguna u otra fuente de agua.

Con respecto al contacto con roedores, 8 (27,58 %) de los pacientes refirió haber visto ratas o ratones dentro de la vivienda, 19 (65,5 %) manifestaron tener mascotas principalmente perros.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con leptospirosis se destacaron la cefalea (86,20 %) y las mialgias (86,20 %), seguidos de exantema (82,75 %), las artralgias (72,41 %) y el dolor abdominal (72,4 %). Se encontró asociación entre la infección por leptospiras y la presentación de la diarrea (OR: 3,7; IC95 %: 1,5-9,2), exantema (OR: 3,5; IC95 %: 1,2-10,3), dificultad respiratoria (OR: 2,97; IC95 %: 1,19-7,36) y dolor retroocular (OR: 2,04; IC95 %: 0,82-5,1).

Los serogrupos de leptospiras prevalentes fueron Canicola en 11 casos, seguido de Ballum en 6. También estuvieron presentes los serogrupos Australis, Pyrogenes y Bataviae (Fig.). Se presentaron 8 casos de coagulación en los que no fue posible determinar el probable serogrupo infectante.

Número de casos de leptospirosis (n=29)

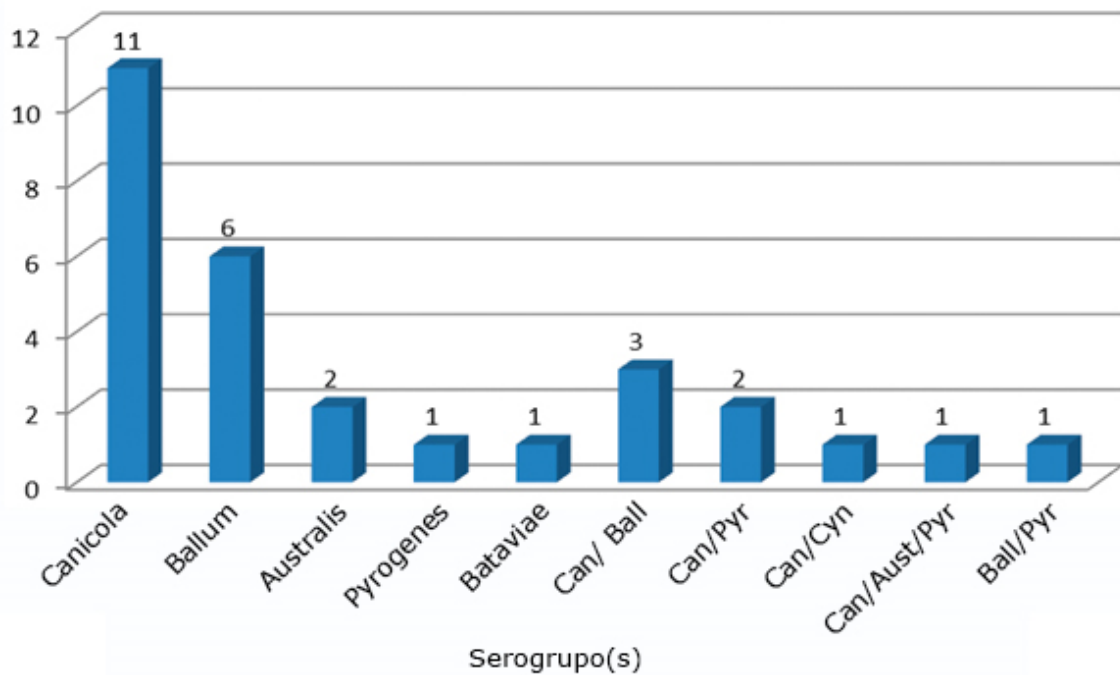


Fig. Número de casos de leptospirosis y serogrupos en pacientes con síndrome febril agudo no palúdico.

DISCUSIÓN

Hasta el momento se conocen solo dos estudios sobre la seroprevalencia de la leptospirosis en personas con factor de riesgo en el departamento del Meta, más específicamente en veterinarios del municipio de Villavicencio, ambos determinaron que los serogrupos más prevalentes en esta región fueron: Bratislava 24 %, Australis 8 %, Copenhageni 6 %, Canicola 3 %, Autumnalis y Hardjoprajitno 1 %.^{17,18}

En el presente estudio se encontró una prevalencia de leptospirosis relativamente alta en las muestras de sueros de pacientes con síndrome febril no palúdico, constituyendo la segunda causa de este síndrome después del dengue en el departamento del Meta.

Los resultados de prevalencia en esta investigación son muy similares a los encontrados por Sánchez *et al.* en el departamento del Quindío, donde se obtuvo 26,7 % de prevalencia de leptospirosis en monosueros de pacientes sintomáticos.¹⁹ En barrios de Cali se notificó una prevalencia de 23,3 % en sueros de personas habitantes de los barrios periféricos,²⁰ y en Villavicencio la seroprevalencia a *Leptospira* sp. en grupo de riesgo como veterinarios y auxiliares de veterinaria fue de 26,6 %.¹⁷

Para este trabajo se empleó un panel de cepas compuesto por 9 serogrupos de *Leptospira* en el que lamentablemente no estaba disponible el serogrupo Icterohaemorrhagiae, lo que se considera una limitante de este estudio.

La positividad encontrada a los serogrupos Canicola y Ballum, como los más prevalentes, podría ser un indicio de los mamíferos hospederos relacionados con la transmisión de estos serogrupos, que son el perro y la rata, respectivamente; ello supone la participación de estos y su posible papel en la epidemiología de esta enfermedad en el departamento del Meta como contaminantes de aguas estancadas y de consumo.

En el trabajo realizado por *Quitian* y otros, el serogrupo más prevalente fue Bratislava que se encuentra muy relacionado con los porcinos y equinos. En el Urabá antioqueño las coaglutinaciones más frecuentes encontradas fueron la de Grippotyphosa e Icterohaemorrhagie.²¹

La presencia de roedores y la tenencia de perros como mascota en el departamento está asociada con la positividad a este agente causal. *Sánchez* y otros en el Quindío encontraron la presencia de roedores o animales domésticos en la casa y las labores del campo como los factores de riesgo más frecuentes, así como el antecedente de natación o baño en río.¹⁹

En contraste con otros estudios, específicamente con lo informado por *Cortes* y otros, 2016, quienes refieren como principales manifestaciones clínicas las mialgias y dolor en las pantorrillas,²² se encontraron otras presentaciones no específicas, difíciles de evaluar como propias de la leptospirosis como la diarrea, dolor retroocular, exantema y dificultad respiratoria, las que también se pueden presentar en pacientes con dengue, hantaviriosis y rickettsiosis, entre otras enfermedades infecciosas. Ello se demuestra también por la positividad encontrada a estos otros patógenos investigados en este estudio y las coinfecciones detectadas.

Los resultados del presente estudio constituyen el primer reporte de leptospira como agente causal de síndrome febril agudo en el mencionado departamento; no es sorprendente que la leptospirosis forme parte de la etiología del síndrome febril agudo en la población de estudio, ya que está catalogada como la zoonosis de mayor distribución y prevalencia a nivel mundial, de predominio en zonas tropicales y subtropicales (como lo es el departamento del Meta), y como causa frecuente de fiebre de origen indeterminado.²³

Los resultados de la prevalencia de leptospirosis muestran que esta enfermedad es subregistrada en la zona, por lo que sería recomendable que estuviera dentro del diagnóstico diferencial de los síndromes febriles.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noda A, Rodríguez I, Rodríguez Y, Govin A, Obregón A. Evaluación de una PCR para la confirmación molecular de leptospirosis en fallecidos a partir de tejidos frescos. Rev Cubana Med Trop. 2014;66 3):447-52.

2. Carreño Buitrago de LA: Prevalencia de leptospirosis en Colombia: Revisión sistemática de la literatura. [Tesis de maestría]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2014.
3. Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P. Guidelines for the control of leptospirosis. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 1-150.
4. Pulido A, Carreño G, Mercado M, Ramírez P. Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica, Suramérica y el Caribe. Univ Sci. 2014;19(3):247-64.
5. Díaz L, Zapata I, Góngora A, Parra J, Aponte L, Gómez L. Detección de anticuerpos IgM a leptospira en humanos en riesgo ocupacional en Villavicencio, Meta. Rev MVZ Córdoba. 2008;13(1):1120-27.
6. Instituto Nacional de Salud. Informe final de leptospirosis, 2013. Bogotá, Colombia; 2013.
7. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 52. SIVIGILA 2014. Bogotá, Colombia; 2014.
8. Vargas F, García V, Céspedes M, Palomino M, Ayala T. Seroprevalencia y factores asociados con leptospirosis en pacientes con síndrome febril en Ayacucho, Perú 2005. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2008;25(2):190-4.
9. Gobernación del Meta, 2016 [citado 19 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.meta.gov.co/es/el-meta/identificacion-del-departamento/>
10. Plan Vial Departamental del Meta 2009-2018. Villavicencio, Meta. Junio, 2009.
11. Arroyave E, Londoño AF, Quintero JC, Agudelo P, Arboleda M, Díaz F, et al. Etiología y caracterización epidemiológica del síndrome febril no palúdico en 3 municipios del Urabá antioqueño, Colombia. Biomédica. 2013;33(Suppl 1):99-107.
12. Obregón A. Sistemas serológicos rápidos y su impacto en el diagnóstico de la leptospirosis humana en Cuba. [Tesis doctoral]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2009.
13. OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal. Manual de las pruebas de diagnóstico y de las vacunas para los animales terrestres. Cap. 2.1.9 Leptospirosis. Paris: OIE. 2014 [citado 19 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.oie.int/es/normas-internacionales/manual-terrestre/acceso-en-línea/>
14. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Manual para obtención y envío de muestras para análisis de eventos de interés en salud pública. Bogotá, Colombia: INS; 2011.
15. Declaración de Helsinki de la AMM - principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 19 octubre de 2013.
16. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución número 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

17. Quitián H, Parra J, Góngora A, Parra J, Gallego J, Aponte L. Seroprevalencia de infección por *Leptospira* spp. en auxiliares y veterinarios de consultorios de pequeños animales de Villavicencio (Colombia). Salud Uninorte. 2009;25(1):47-55.
18. Góngora A, Parra J, Aponte L, Gómez L. Seroprevalencia de *Leptospira* spp. en grupos de población de Villavicencio, Colombia. Rev Salud Pública. 2008;10(2):269-78.
19. Sánchez G, Gómez J, Quintero L, Castaño M. Características clínicas y epidemiológicas de la leptospirosis en el departamento del Quindío, 2005-2006. Infectio. 2008;12(2):325-31.
20. Ferro B, Rodríguez A, Pérez M, Travi B. Seroprevalencia de infección por *Leptospira* en habitantes de barrios periféricos de Cali. Rev Biomédica. 2006;(26):250-7.
21. Agudelo P, Restrepo B, Arboleda M. Situación de la leptospirosis en el Urabá antioqueño colombiano: estudio seroepidemiológico y factores de riesgo en población general urbana. Cad Saúde Pública. 2007;23(9):2094-2102.
22. Cortés J, Romero L, Aguirre C, Pinzón L, Cuervo S. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. Infectio. 2017;21(1):39-50.
23. Hartskeerl R, Collares M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: Dynamics of infection in the changing world. Clin Microbiol Infec. 2011;17:494-501.

Recibido: 17 de julio de 2017.
Aprobado: 22 de diciembre de 2017.

Liliana Sánchez Lerma. Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Departamento del Meta, Colombia. Correo electrónico: liliana1823@gmail.com