

LEPTOSPIROSIS: VIGILANCIA DE CASOS DEL PROGRAMA SINDROME FEBRIL ICTEROHEMORRAGICO. ARAGUA, VENEZUELA.

LEPTOSPIROSIS: SURVEILLANCE OF CASES IN THE ARAGUA HEMORRHAGIC JAUNDICE FEBRILE SYNDROME PROGRAM.

Sarath Capriles;¹ Carlos Dos Santos;¹ Carlos Espino García;¹ Ernesto Salas;¹ Renato Crozzoli;¹ Ernesto Flores;² Iris Villalobos;³ Carlos Espino³

ABSTRACT

Leptospirosis is a worldwide distribution anthroponosis, with a higher incidence in tropical countries. In Venezuela, the cases are registered in the national surveillance system for the ictero-hemorrhagic diseases, with little documentation upon clinical and epidemiological aspects of the disease; hence, the aim of this study was to establish epidemiologic, clinical and diagnostic characteristics of leptospirosis in Aragua state. It was a Cross sectional epidemiological study where probable and confirmed cases of leptospirosis were described, obtained from the febrile icterohemorrhagic national surveillance program. From 533 cases reported since January of 2011 to July of 2013, 233 (43,79%) were probable cases, 68 (12,75%) were confirmed for leptospirosis. The highest cumulative incidence crude rate of leptospirosis per 100.000 inhabitants of the study period occurred in 2012 with 2,94. Bolivar (7,9%) and Sucre (5,2%) were the municipalities with the highest incidence rate. The main risk factors were: the presence of rodents in houses 63,2%, march and april were the months with the lowest rainfall which showed the fewest number of cases. The most frequent symptoms in confirmed cases were fever (75%), headaches (61,8%), jaundice (55,9%), vomiting (54,4%), abdominal pain (47,1%), diarrhea (35,3%), were the most frequent symptoms among confirmed cases. Headache, joint pain, myalgia, and retroocular pain, were significantly more frequent in ages over 10 years. 12,8% of the cases were diagnosed by PCR based on blood, 28% by PCR based on urine, 45,2% by MAT.

KEY WORDS: leptospirosis, epidemiological surveillance, anthroponosis, icterohemorrhagic fever.

RESUMEN

La leptospirosis es una antropozoonosis de distribución mundial, con mayor incidencia en países tropicales. En Venezuela los casos son registrados en el sistema nacional de vigilancia para enfermedades íctero-hemorrágicas, con poca publicación sobre los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad, por lo tanto el objetivo fue establecer las características epidemiológicas, clínicas, y diagnósticas de la leptospirosis en el Estado Aragua. El diseño fue un estudio epidemiológico transversal que describe los casos confirmados y probables de leptospirosis, obtenidos a partir del programa nacional de Síndrome Febril Ictérico Hemorrágico. Como resultados de 533 casos reportados desde enero del 2011 hasta julio del 2013, 233 (43,7%) fueron probables y 68 (12,75%) confirmados de leptospirosis. La tasa cruda de incidencia acumulada de leptospirosis por 100.000 habitantes más elevada en el periodo de estudio ocurrió en el año 2012, con un valor de 2,94 y los municipios con mayor tasa fueron Bolívar (7,9) y Sucre (5,2). Los factores de riesgo más reportados fueron: presencia de roedores en vivienda con 63,2%, marzo y abril, los meses con menor pluviosidad presentaron la menor frecuencia de casos. Los síntomas más frecuentes en los casos confirmados fueron fiebre 75%, cefalea 61,8%, ictericia 55,9%, vómitos 54,4%, dolor abdominal 47,1%, diarrea 35,3%. Cefalea, artralgia, mialgia y dolor retro-ocular predominaron en mayores a 10 años. 12,8% de los casos de leptospirosis se diagnosticaron por PCR en sangre, 28% PCR en orina, 45,2% por MAT.

PALABRAS CLAVE: leptospirosis, vigilancia epidemiológica, antropozoonosis, fiebre icterohemorrágica.

INTRODUCCIÓN

La leptospirosis, es la antropozoonosis de más amplia distribución en el mundo producida por una bacteria relacionada con animales domésticos y el

hombre. Se considera un grave problema de salud pública y ha sido un tema de gran interés por la Organización Mundial de la Salud.¹ El agente causal es la *Leptospira* transmitida principalmente por aguas contaminadas, con orinas de ratas y otros mamíferos portadores de especies patógenas que en ocasiones son asintomáticos y se convierten en reservorios por años de la bacteria. La *Leptospira* tiene 2 especies: *L interrogans* que tiene 210 serovares, de los cuales solo 23 son patógenos para el animal y el hombre, y la especie *L biflexa* de vida libre no infectante.^{1,2} La forma más frecuente como estas bacterias infectan a los humanos es a través de abrasiones en piel o mucosa de boca, nariz, conjuntiva^{1,3,4} miembros inferiores de personas que caminan descalzas en charcos y aguas de lluvia.⁵ Más

Recibido: 12/11/2016 Aprobado: 30/03/2017

¹Escuela de Medicina "Dr. Witremundo Torrealba". Facultad de Ciencias de la Salud. Sede Aragua. Universidad de Carabobo. Maracay. Venezuela. ²Corporación de Salud del Estado Aragua (CORPOSALUD). ³Departamento de Salud Pública. Facultad de Ciencias de la Salud, Sede Aragua. Universidad de Carabobo. Maracay. Venezuela.

Correspondencia: cespino58@gmail.com

recientemente se han encontrado casos de personas con actividades recreativas y deportistas, que estuvieron en contacto directo o indirecto con orinas contaminadas de leptospirosis, lo cual sugiere que esta forma de transmisión está desplazando las formas tradicionales de infección.⁶ La leptospirosis presenta una letalidad variable y en Venezuela para el año 2008 fue reportada en 6,01% respecto a todos los casos registrados en el país.⁷ La incidencia de la enfermedad es baja en países de zonas templadas del planeta (0,1 a 1 caso por 100.000 habitantes), y en países de zonas tropicales, húmedas y lluviosas la incidencia es más alta, en categorías que van de 1 a 10 y más por 100.000 habitantes.^{3,7,8}

La leptospirosis, tiene un período de incubación que varía entre 2 a 30 días, aunque lo usual es de 4 a 15 días; puede manifestarse desde una infección inaparente hasta cuadros mortales, y presenta dos fases: una aguda generalmente en la primera semana de la enfermedad, cursando con leptospiremia y una segunda fase con leptospiuria debido a una respuesta inmune de la convalecencia. La fase aguda está caracterizada por signos y síntomas inespecíficos como: fiebre, cefalea, escalofríos, ictericia (a veces no evidente), tos, enrojecimiento conjuntival, diarrea y mialgia que remiten a los pocos días,^{3,9,10} por lo que, sospechar la infección en esta fase es infrecuente y pasa desapercibida en cuadros leves, incluso la confunden con dengue, malaria, y otras enfermedades tropicales del área si los médicos no realizan pruebas diagnósticas específicas para evidenciarla.¹⁰ En 10% de las infecciones avanza a una manifestación más grave y letal conocida como Síndrome de Weil, cuya sintomatología es fundamentalmente la clínica antes descrita pero en mayor intensidad, agravándose el caso con ictericia, hemorragia, hepatomegalia, dolor en hipocondrio derecho e insuficiencia renal.^{4,9,11}

Los métodos diagnósticos de leptospirosis son básicamente dos tipos: detección directa de la bacteria o su ADN este último a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y detección de anticuerpos; entre estos, la prueba de oro es la prueba de micro-aglutinación, MAT (de su acrónimo en inglés), pero requiere y debe ser realizada en una semana luego de la fase aguda temprana a la enfermedad, y que demuestre una elevación de sus títulos en una segunda muestra, en fase convaleciente. La PCR es especialmente efectiva en la fase temprana de la enfermedad desde 1er día hasta máximo 7mo día, si se realiza en sangre y en orina.^{11,12,13} En general, esta enfermedad requiere formas especiales de registro y análisis para un mejor control de casos, prevención de eventos fatales y prevención de predicción de epidemias.^{3,14}

El estado Aragua es una de las entidades con incidencia de leptospirosis en Venezuela,¹⁵ y a pesar de contar con un sistema de vigilancia epidemiológica de síndrome febril ictero-hemorrágico (PSFIH), no se han profundizado en investigaciones que determinen donde están los focos y tipos de transmisión, edad y sexo de mayor riesgo, presentación clínica de la enfermedad, serotipos de leptospira circulantes, tipos de diagnóstico y las épocas del año de mayor riesgo para los trabajadores, deportistas y lugares recreacionales, lo cual impide la retroalimentación que esta información pueda dar al propio sistema que la genera.¹⁶ Por tanto, surge la necesidad de establecer criterios clínicos y epidemiológicos de la leptospirosis en esta entidad federal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo y transversal, a partir de los casos confirmados y probables de leptospirosis, obtenidos a través del Sistema de Información de Enfermedades de Notificación Obligatoria, registrados en la ficha de investigación del síndrome febril icterohemorrágico (SFIH) del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) y de la Corporación de Salud del estado Aragua, Venezuela entre los años 2011 y 2013.

El registro de los casos sospechosos de leptospirosis, se realiza simultáneamente con otras enfermedades infecciosas causantes de síntomas comunes y que incluyen: fiebre, ictericia y hemorragia. El programa vigila dos tipos de casos: 1. El síndrome febril icterico agudo definido como: aquellos pacientes que presenten un proceso febril de menos de tres semanas de duración, con ictericia, sin colestasis, detectable u obstrucción biliar, en una persona mayor de un año de edad 2. El síndrome febril hemorrágico agudo, definido como: aquellos pacientes con un proceso febril de menos de tres semanas de duración con hemorragia, con o sin evidencia de fragilidad capilar, en una persona mayor de un año. Entre las enfermedades vigiladas a través de este programa 'SFIH del MPPS en Venezuela, se encuentran: dengue, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, fiebre amarilla, paludismo, rickettsiosis y fiebre hemorrágica venezolana.¹⁶

Las variables estudiadas fueron clasificadas como: variables demográficas y de riesgos ambientales, incluyendo: sexo, edad, procedencia, ocupación, año y mes de la infección. Los factores de riesgo se dividieron en aquellos asociados a la vivienda: presencia de cultivos agrícolas cerca de la casa,

contacto con aguas estancadas, lluvias en los últimos 15 días, presencia de roedores en las casas, viviendas no planificadas; y los riesgos que directamente afectan al individuo: familiares con síntomas similares a la enfermedad, contactos con animales y viajes en los últimos 15 días (estos constituyen el nexo epidemiológico). Las variables clínicas y paraclínicas, fueron: fiebre, cefalea, artralgia, mialgia, escalofríos, sudoración, ictericia, dolor abdominal, coluria, hepatomegalia, dolor retroocular, diarrea, erupción y petequias. Entre los exámenes paraclínicos se consideraron: hemoglobina, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, bilirrubina y transaminasas. Para las variables relacionadas con el diagnóstico de la enfermedad se tomo en cuenta: diagnóstico de ingreso, tipo de procedimiento diagnóstico, resultados y el tiempo desde el momento de la toma de muestra.

Para el diagnóstico final de los casos de leptospirosis se clasificaron en: casos confirmados, casos probables y casos sin la enfermedad. La confirmación de los casos se basó en el resultado positivo de las pruebas MAT, PCR en sangre y/o orina para las cepas patógenas de leptospirosis que fueron reportados por laboratorios públicos y privados de esta entidad; casos probables los que no pudieron ser confirmados como positivos o negativos de leptospirosis, y se mantuvieron por nexo epidemiológico. Los casos sin la enfermedad fueron aquellos que el programa registró a través de los diferentes niveles de atención de salud, con características clínicas y epidemiológicas compatibles con otras enfermedades febriles como dengue, malaria, y hepatitis, enfermedad hemorrágica de Venezuela con hemorragia e ictericia.¹⁶

En un periodo de tres meses se revisaron todas las fichas de los pacientes registrados en el Programa SFIH de la Corporación de Salud Aragua, desde Enero de 2012 hasta julio de 2013 en los 18 municipios que integran el estado Aragua. Para el año 2011 se revisaron solo las fichas de los pacientes confirmados con leptospirosis. Los datos obtenidos se transcribieron en una base de datos del programa Microsoft Office Excel 2003 para luego ser analizada por el programa estadístico Epiinfo versión 3.5.4. Cuando las variables fueron cualitativas, se obtuvo la frecuencia absoluta (n), el porcentaje (%) y el intervalo de confianza al 95% de probabilidad (I-C95%). Para las variables cuantitativas se obtuvo el valor promedio y su desviación estándar (DE), en aquellos casos donde los datos numéricos no siguieron una distribución normal se reportó la mediana (Md) y el rango intercuartílico 25-75% (IQ25-75%). Para las comparaciones entre grupos, se utilizaron pruebas estadísticas a fin de medir la significancia al probar

hipótesis de diferencias encontradas y estas se hicieron dependiendo de los tipos de variables comparadas: Chi cuadrado cuando ambas variables fueron cualitativas y/o T de Student y Análisis de Varianza (ANOVA) cuando la variable dependiente fue cuantitativa y la variable independiente cualitativa. En ambos casos el nivel de significancia (alfa) para la toma de la decisión estadística fue de 0,05.¹⁷

La tasa de incidencia general acumulada, se obtuvo dividiendo el número de casos confirmados de leptospirosis en cada año de estudio, sobre el total de la población del año correspondiente obtenido del último censo nacional y expresada por cada 100.000 habitantes.¹⁸ De igual manera se calculo la tasa de incidencia en los municipios, que presentaron casos confirmados de leptospirosis sobre el total de sus respectivas poblaciones, y las tasas de sexo y por grupo de edad, separándolas en menores y mayores de 20 años. Para medir la asociación de los riesgos entre las tasas de los municipios y la tasa del estado por una parte y por la otra la tasa de los grupos de edad en menores de 20 años, con los grupos de edad mayor o igual a 20 años, se calculó el riesgo relativo (RR) como la medida de asociación con su respectivo intervalo de confianza; para este último cálculo se utilizó el programa de acceso libre de la internet Open Epi.¹⁹

RESULTADOS

El estudio incluyo a 533 pacientes que fueron registrados desde enero del 2012 hasta julio del 2013, en la ficha del programa SFIH, de estos, 343 casos correspondieron al año 2012 y 190 a 2013, con 68 (12,8%) de casos confirmados con leptospirosis; además en el año 2011 se registraron exclusivamente 18 pacientes con diagnóstico confirmado de leptospirosis, lo cual nos permitió obtener un total de 86 casos confirmados de leptospirosis en todo el periodo.

En el año 2012 de 343 pacientes se confirmaron con leptospirosis 48 (14%), 157 (45,8%) pacientes probables y una muerte, con una letalidad de 2,1%. En el año 2013 de 187 pacientes se confirmaron 20 (10,5%), de ellos 3 fallecieron (15%), 2 de los cuales procedían del municipio Libertador. La tasa de mortalidad de Aragua por leptospirosis fue de 0,2 x 100.000 h. En el PSFIH el mayor registro de pacientes correspondio al sexo masculino, de los cuales fueron confirmados con leptospirosis 37 casos (54,4%) predominando sobre el sexo femenino, 31 casos (45,6%). La mediana de la edad para los casos confirmados de leptospirosis fue de 24,5 años (IQ14-47,5). En relación a la procedencia, la mitad de los pacientes con diagnóstico confirmado provienen

del Municipio Girardot. En la ocupación, los estudiantes presentaron la frecuencia más alta con 21 casos confirmados de leptospirosis (30,9%) similar a los casos probables y casos sin leptospirosis. Del total de casos solo dos (2,9%) de éstos fueron personas con ocupaciones vinculadas al trabajo agrícola. (tabla 1.)

Con respecto a los factores de riesgo asociados a la vivienda se encontró la presencia de roedores en 43 de los casos (63,2%), este porcentaje fue mayor en el límite de la significancia (valor $p = 0,05$), respecto a los pacientes sin leptospirosis 125 (54,6%). En relación a las viviendas de pacientes con presencia de aguas estancadas, se encontró que en 19 (27,9%) las referían y esta proporción fue significativamente mayor comparada con la de los pacientes no confirmados y con los pacientes sin leptospirosis. Los pacientes con leptospirosis confirmada o casos probables refirieron lluvia en los últimos 15 días, en mayor proporción que los pacientes sin leptospirosis.

En relación a los riesgos que fueron considerados de tipo individual, solamente el contacto con animales, en 43 (63,2%) pacientes confirmados presentó una diferencia significativa en relación a los otros dos grupos. (tabla 2.)

Del total de casos confirmados, registrados en el programa febril icterohemorrágico durante los años 2011, 2012 y 2013, solo cinco casos ocurrieron en los meses de Marzo y Abril, los cuales coinciden con el mes de menor pluviosidad y con el del inicio de las lluvias (abril). Por otra parte la mayoría de los casos se presentaron en los meses de mayor pluviosidad 2,16 (Junio-Octubre). En febrero, un mes de baja pluviosidad presentó la frecuencia más alta de casos, 14. (figura 1.)

Entre los signos y síntomas más frecuentes en los pacientes con diagnóstico confirmado de leptospirosis destacan: fiebre en 51 (75%) de los casos, cefalea 42 (61,8%), ictericia 38 (56%), vómitos 37 (54,4%) y dolor abdominal 32 (47,1%). Se encontraron en menor frecuencia los escalofríos 22 (32,4%) casos y mialgias en 22 (32,4%) en pacientes confirmados con leptospirosis en comparación con los otros dos grupos. Cuando se compararon los signos y síntomas entre los niños menores de 10 años en relación a los mayores de esta edad y adultos, se encontró que algunos de estos síntomas y signos fueron significativamente más frecuentes en los mayores de 10 años: cefalea 35 casos (88,6%) en los mayores, versus 6 (11,3%) en niños menores; dolor retro ocular se encontró en 26 (92,8%) de los mayores y 2 (7,1%) en menores, artralgias, mialgias y vómitos se encontraron en 96,5%, 100% y 90,9%

respectivamente en los mayores, versus 3,4%, 0,0% y 9,09% en los niños menores de 10 años.

En relación a los valores de laboratorio de los pacientes con leptospirosis confirmada reportados en el programa síndrome febril ictero-hemorrágico se encontró un aumento de los leucocitos, al igual que el predominio de valores más elevados de plaquetas en relación a los otros grupos. En cuanto a los valores de las pruebas hepáticas de los pacientes que desarrollaron leptospirosis, se observa valores significativamente menores de TGO, TGP, y bilirrubina total en relación a los casos probables y aquellos que corresponden a otras patologías. (tabla 3.)

En las pruebas de laboratorio para la confirmación de los casos de leptospirosis se obtuvieron los siguientes resultados: 86 casos confirmados, de los cuales, 11(12,8%) fueron diagnosticados con la prueba PCR en sangre, 24 (28%) mediante la prueba PCR en orina y con la prueba MAT 51 (59,2%). Respecto a la mediana del tiempo en el que fue realizado el diagnóstico para cada una de las pruebas, se obtuvo que fue de 6 días para PCR en sangre, seguida por la prueba MAT 9 días, y PCR en orina 11 días. (tabla 4)

La tasa cruda de incidencia acumulada de leptospirosis para el año 2012 fue de 2,94 x 100.000 habitantes (h). Para el mismo año el municipio que tuvo la tasa más alta fue el municipio Bolívar con 7,9 x 100.000 h. seguido por el municipio Sucre con 5,2 x 100.000 h., y por el municipio Girardot 4,9 x 100.000 h. El riesgo relativo del municipio Bolívar con respecto al estado Aragua en el año 2013 fue de 4,29 con un intervalo de confianza de 1,01 a 18,33. En el año 2011 el municipio que tuvo la mayor tasa fue Revenga, con 6,15 x 100.000 h con un riesgo relativo de 5,9 en relación al estado Aragua. Se obtuvo la tasa de incidencia en ambos sexos sumando los dos años contemplados en el estudio, siendo de 5,85 en el sexo masculino y 4,17 en el sexo femenino con un RR 1,4, resultado sin significancia estadística. En ese mismo período la tasa acumulada por 100.000 habitantes fue de 6,1 en los menores de 20 años y de 4,6 en los mayores de 20 años, con un RR 1,4 y un límite inferior de su intervalo de confianza cercano a 1, descrito como una severa epidemia. (tabla 5.)

DISCUSIÓN

La incidencia de la leptospirosis se ha convertido en los últimos años en un grave problema de salud pública incrementándose en las últimas décadas debido a las intensas lluvias¹ y al incremento de la población en áreas urbanas, como se evidencia en el

Tabla 1. Características demográficas y años de registro de los pacientes registrados en el programa síndrome febril ictero hemorrágico según tipo de diagnóstico. Estado Aragua, 2012-2013

	Leptospirosis Confirmado N = 68		Leptospirosis Probable N = 233		Otros Casos No leptospirosis N = 229		Total N = 530*	
Sexo	n	%	n	%	n	%	n	%
Femenino	31	46,6	110	47,2	101	44,1	242	45,7
Masculino	37	54,4	123	52,8	128	55,9	288	54,3
Grupos de edad								
0 a 9 años	12	17,6	42	18,0	49	21,4	103	19,4
10 a 19 años	19	27,9	56	24,0	66	28,8	141	26,6
20 a 39 años	17	25,0	77	33,0	70	30,6	164	30,9
40 a 59 años	14	20,6	48	20,6	32	14	94	17,7
60 a 99 años	6	8,8	9	3,9	12	5,2	27	5,0
Se desconoce	0	0,0	1	0,4	0		1	0,2
Edad Md (IQ25-75)	24,5 (14-47,5)		22 (14-39)		19 (11-31)		21 (12-37)	
Municipio								
Girardot	25	36,8	48	20,6	30	13,1	104	19,6
Sucre	11	16,2	47	20,2	20	8,7	78	14,7
Libertador	6	8,8	8	3,4	23	10	36	6,8
Bolívar	5	7,4	4	1,7	7	3,1	16	3
Linares Alcántara	3	4,4	20	8,6	28	12,2	51	9,6
Mario Briceño I	3	4,4	8	3,4	6	2,6	17	3,2
Otros	12	17,6	89	38,1	113	49,3	214	40,3
Se desconoce	3	4,4	9	3,9	2	0,9	14	2,6
Ocupación								
Estudiante	21	30,9	75	32,2	89	38,9	185	34,9
Obrero	7	10,3	33	14,2	19	8,3	58	10,9
Del hogar	7	10,3	37	15,9	29	12,7	73	13,8
Albañil	3	4,4	0	0	0	0	0	0,6
Otros	20	29,4	58	25	61	26,6	140	40,3
Se desconoce	10	14,7	30	12,9	31	13,5	71	13,4
Año de registro**								
2012	48	70,6	157	67,4	138	60,3	343	64,7
2013	20	29,4	76	32,6	91	39,7	187	35,3

* 3 pacientes de los 534 no pudieron ser clasificados por no tener diagnósticos.

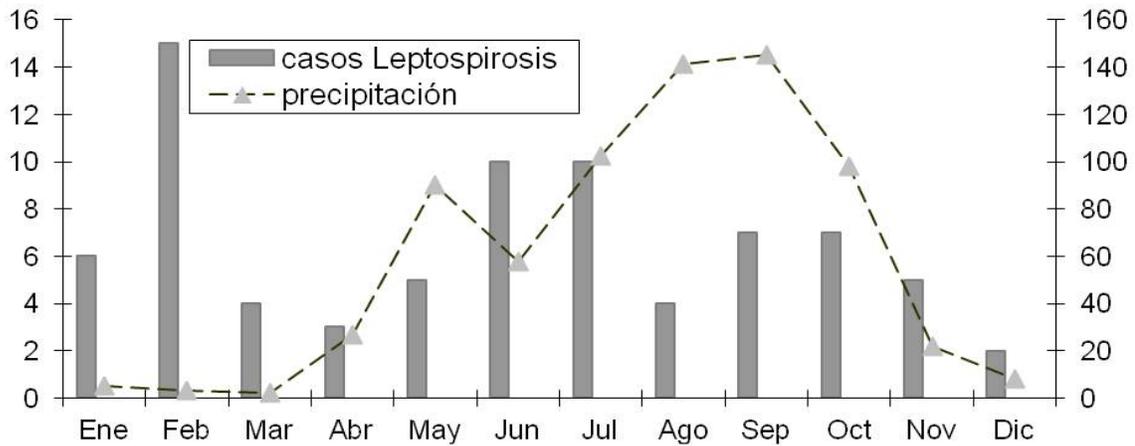
** El porcentaje en los valores de esta variable se obtiene respecto al total de cada año

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a las enfermedades vigiladas en el programa síndrome febril icterohemorrágico. Estado Aragua, 2012-2013

Factores de Riesgo en la vivienda	Leptospirosis Confirmado N=68		Leptospirosis Probable N=233		Otros Casos No Leptospirosis N=229		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Aseo Urbano*	43	63,2	161	69,1	137	54,8	0,11
Lluvia últimos 15 días*	36	52,9	131	56,2	116	50,7	0,48
Roedores*	43	63,2	152	65,2	125	54,6	0,05
Casa no planificada*	10	14,7	60	25,8	36	15,7	0,01
Cultivos cerca*	16	23,5	67	28,8	54	23,6	0,4
Aguas Estancadas*	19	27,9	57	24,5	38	16,6	0,04
Criaderos	30	44,1	101	43,3	85	37,1	0,32
Pipas tambores	36	52,9	149	63,9	128	55,9	0,11
Mosquitos	49	72,1	179	76,8	162	70,7	0,31
Agua por acueductos	43	63,2	180	77,3	136	59,4	0,0002
Almacena agua	38	55,9	161	69,1	126	55,0	0,004
Neumáticos	5	7,4	38	16,3	30	13,1	0,15
Tela metálica	6	8,8	28	12,	22	9,6	0,51
Insecticida	25	36,8	120	51,5	78	34,1	0,0005
Del Individuo							
Familiares con síntomas*	11	16,2	30	12,9	33	14,4	0,76
Contacto animal*	43	63,2	125	53,6	105	45,9	0,02
Viajes 15 días*	15	21,1	70	30	65	28,4	0,40
Uso de calzado	36	52,9	142	60,9	119	52	0,12
Ingesta de drogas	4	5,9	16	6,9	11	4,8	0,63
Familiar con hepatitis	16	23,5	45	19,3	46	20,1	0,74
Antecedente de asma	12	17,6	46	19,7	32	14,0	0,25
Antecedente Diabetes	11	16,2	31	13,3	37	16,2	0,65
Antecedente Dengue	10	14,7	33	14,2	38	16,2	0,76

*Factores usualmente vinculados a Leptospirosis

Figura 1. Número total de casos de leptospirosis en relación con la pluviosidad media mensual en los años 2011, 2012 y 2013.



Fuente: Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología (INAMEH) y datos del estudio

presente estudio, en el cual se encontró que los municipios fundamentalmente urbanos de Girardot, Bolívar, y Sucre presentaron la mayor incidencia de esta enfermedad. Se coincide con otros estudios donde el sexo masculino presenta una mayor frecuencia de casos leptospirosis,²⁰ aunque a diferencia del nuestro otros estudios reportan más frecuencia de pacientes de mediana edad.^{21,22} En este estudio se evidenció que la incidencia fue mayor en niños y adolescentes menores de 20 años.

Se conoce que la presencia de roedores y otros animales (reservorios naturales del patógeno), mal almacenamiento de agua, andar descalzo posterior a periodos de lluvia, baño en lagos y pantanos, y pobreza son factores de riesgo, que propician la diseminación y transmisión de la enfermedad.^{2,5,23} En el presente estudio, los pacientes con leptospirosis confirmada respondieron tener un mayor contacto con aguas estancadas, y aunque en nuestros datos los pacientes con leptospirosis refirieron mayor frecuencia de lluvias en los últimos 15 días, en la ficha de registro la pregunta sobre las aguas estancadas resultó, un mejor indicador para la presencia de leptospirosis que la relacionada con la presencia de lluvia en los últimos 15 días, donde por ejemplo, aquellos pacientes que vivan en una ciudad con lluvia, podían recordar de igual manera este hecho, pero el contacto o no con las aguas estancadas, dependerá de las condiciones de drenaje que posea el área de la vivienda donde resida, así como el uso de calzado que debería preguntarse, ya que se describe

que el caminar descalzo aumenta el riesgo de infección para esta enfermedad.⁵

En cuanto a la ocurrencia de la enfermedad, se evidenció que los individuos con diagnóstico confirmado de leptospirosis, en relación a las preguntas de la ficha del síndrome febril ictero hemorrágico, habían respondido con mayor frecuencia el contacto con roedores, en las viviendas o sitios de trabajo, siendo este un hecho conocido para la transmisión de la enfermedad.^{2,24,25, 26} También, los factores naturales, parece incidir de manera positiva para la propagación de la enfermedad debido a que durante los periodos lluviosos hubo un mayor número de casos confirmados, observados en el estudio. Sin embargo, llama la atención que el mes que tuvo mayor número de casos fue febrero, un mes de baja pluviosidad, sin que podamos dar una explicación lógica de este hecho. En cuanto a la ocupación, solo se encontraron dos casos confirmados de leptospirosis en trabajadores relacionados con el campo y la agricultura, lo que apoyaría probablemente el desplazamiento de la enfermedad del área rural hacia la área urbana.^{4,24,26}

Se conoce que la leptospirosis es una enfermedad difícil de diagnosticar clínicamente, ya que puede ser confundida con otras patologías como es el caso de la hepatitis, el dengue, la malaria, entre otras.¹ Existen dos formas clínicas de la enfermedad: la forma anictérica benigna que evoluciona 80-90% de los casos y la forma grave con ictericia con o sin insuficiencia

Tabla 3. Signos, síntomas y exámenes paraclínicos de enfermedades vigiladas por el programa síndrome febril icterohemorrágico. Estado Aragua 2012-13

	Leptospirosis confirmado N = 68		Leptospirosis probable N = 233		Otros Casos No Leptospirosis N = 229		Valor p Sig <0,05	Total
Signos y Síntomas	n	%	n	%	n	%		
Fiebre	51	75,0	199	85,4	181	79	0,14	431
Cefalea	42	61,8	145	62,2	146	63,8	0,84	333
Artralgia	26	38,2	111	47,6	93	40,6	0,33	230
Mialgias	22	32,4	95	40,8	95	41,5	0,05	212
Vómitos	37	54,4	138	59,2	132	57,6	0,7	307
Escalofríos	22	32,4	120	51,5	97	42,4	0,03	239
Ictericia	38	55,9	133	57,1	132	57,6	0,85	303
Dolor Abdominal	32	47,1	122	52,4	131	57,2	0,44	285
Congestión nasal	14	20,6	36	15,5	20	8,7	0,04	70
Tos	18	26,5	76	32,6	51	22,3	0,10	145
Hemoptisis	2	2,9	4	1,7	2	0,9	0,57	8
Coluria	16	23,5	72	30,9	73	31,9	0,54	161
Hepatomegalia	19	27,9	59	25,3	66	28,8	0,74	144
Adenopatía	1	1,5	12	5,2	11	4,8	0,55	24
Dolor retrocular	24	35,3	85	36,5	68	29,7	0,42	177
Diarrea	24	35,3	65	27,9	56	24,5	0,34	145
Melena	1	1,5	6	2,6	5	2,2	0,81	12
Esplenomegalia	0	0,0	0	0,0	2	0,9	0,41	2
Equimosis	2	2,9	6	2,6	4	1,7	0,77	12
Erupción	14	20,6	33	14,2	32	14	0,51	79
Petequias	6	8,8	15	6,5	15	6,6	0,77	36
Para-clínicos	Md (IQ 25-75)		Md (IQ 25-75)		Md (IQ 25-75)			
Hemoglobina	12	(10,6-13)	12,2	(11-13,2)	12,9	(11,2-14)	0,03	NA
Hematocrito	38	(31-40,5)	37,9	(34-42,1)	40	(34,9-44,1)	0,02	NA
Leucocitos	10900	(5400-16000)	8500	(5500-13000)	7100	(5400-10300)	0,01	NA
Neutrófilos	71	(50-83)	64	(49-76)	60	(47-76)	0,20	NA
Linfocitos	23	(13-37,25)	28	(14-39,6)	36	(21,5-46,5)	0,0006	NA
Eosinófilos	1,9	(1-5)	2	(0,8-3,6)	2	(1-3)	0,57	NA
Plaquetas	232	(179-294)	214	(136-285)	233	(145-283)	0,48	NA
TGO	45	(20-96,5)	72	(32-170)	137	(51-377)	0,0001	NA
TGP	53	(22-825)	59	(31-170)	153	(45-313)	0,0006	NA
Bilirrubina directa	0,7	(0,19-2,8)	1,5	(0,40-4,1)	2,5	(0,9-4,5)	0,009	NA
Bilirrubina indirect	0,52	(0,2-2,1)	0,9	(0,48-2,6)	1,27	(0,5-2,6)	0,13	NA
Bilirrubina total	1,62	(0,5-6,5)	2,8	(0,9-7)	3,7	(1,4-6,3)	0,07	NA
Creatinina	0,7	(0,6-1,4)	0,7	(0,6-1,0)	0,8	(0,6-2,1)	0,57	NA

Tabla 4. Tipo de Prueba diagnóstica de Leptospirosis y la Mediana (Md) del tiempo entre el inicio de los síntomas y su realización. Edo. Aragua 2011-13

Tipo de Prueba	N° de Casos	%	IC 95%		Md del Tiempo en días (IQ 25-75) n
PCR sangre	11	12,8	6,6	21,7	6 (1-35) n= 7
PCR orina	24	28,0	18,8	38,6	11 (6-19) n=18
MAT	51	59,2	48,2	69,8	9 (6-26) n=33

Md: Mediana. IC95%: Intervalo de Confianza al 95 %. IQ25-75 rango intercuartílico %

Tabla 5. Tasas de incidencia acumulada de leptospirosis por 100.000 habitantes en el estado Aragua en los años 2011- 2013

Grupo de Edad	Tasa de Incidencia Acumulada por 100.000 habitantes*	Riesgo Relativo (RR)	Intervalo de Confianza RR 95%	
Sexo	< 20 años n=37	6,10	1,4	0,96 - 2,59
	> 20 años n=49	4,60		
	Masculino n=47	5,85	1,4	0,67 - 1,82
	Femenino n=39	4,17		
Municipios				
Revenge 2011 n=13	6,14	5,90	1.09 - 3.47	
Edo Aragua 2011 n=17	1,04			
Bolívar 2012 n=3	7,9	2,68	0,83 – 8,60	
Edo. Aragua 2012 n=48	2,94			
Sucre 2012 n=6	5,2	1,78	0,76 – 4,16	
Edo. Aragua 2012 n=48	2,94			
Girardot 2012 n=20	4,9	1,67	0,99 – 2,81	
Edo. Aragua 2012 n=48	2,94			
Bolívar 2013 n=2	5,25	4,29	1,01 – 18,33	
Edo. Aragua 2013 n=20	1,22			
Sucre2013 n= 5	4,3	3,56	1,34 – 9,48	
Edo. Aragua 2013 n= 29	1,22			

*Calculada para el total de la población del Estado Aragua para esa edad, sexo y por el total de población de cada municipio considerado. Las tasas de incidencia por grupos de edad y sexo fueron calculadas para el total del periodo de estudio.

renal que evoluciona a 10-20% de los casos.²¹ En relación a esta distribución, en nuestro estudio se reportó un 56% de los casos confirmados de leptospirosis con ictericia.

La Organización Mundial de la Salud ha señalado que en las primeras etapas de la infección los síntomas incluyen fiebre, artralgias, mialgias, dolor abdominal.¹ Sin embargo, en nuestros hallazgos se encontró que estos síntomas, son más frecuentes en pacientes mayores de 10 años, a diferencia de los niños, donde estos tienen significativamente una menor frecuencia. En la fase severa de la enfermedad conocida como Síndrome de Weil puede ocurrir falla renal, falla hepática o hemorragia pulmonar, la falla renal ocurre en 16 a 40% de los pacientes.⁴ En los casos con diagnóstico de leptospirosis registrados por el programa, no hubo reporte de síntomas de la fase severa de la enfermedad, síndrome de Weil, aunque es posible que dichos síntomas no hayan sido registrados al momento de llenar la ficha, pero pueden haber evolucionado a la gravedad posteriormente y no quedó en los registros del PSFIH, por falta del seguimiento del caso.

De 551 pacientes tomados para este estudio 233 casos fueron evaluados como probables de leptospirosis, por su compatibilidad clínica y epidemiológica, de los cuales 86 fueron casos de leptospirosis confirmados: 51 por MAT,²⁴ PCR orina y 11 PCR en sangre. Se debe tener en cuenta que la MAT a pesar de su alta sensibilidad, especificidad y ser una prueba estándar para el diagnóstico serológico posee ciertas dificultades cuando la toma de la muestra se realiza en los primeros 10 días de la enfermedad, porque puede que aparezca como negativa,^{12,13} a diferencia del PCR, el cual demostró ser eficaz mientras más temprana sea tomada la muestra,^{12,13} lo cual coincide con los resultados encontrados en el programa de vigilancia. Sin embargo dicha prueba limita conocer los serovares infectantes a diferencias de la prueba MAT.^{12,24,27}

Es necesario abrir el espectro de la vigilancia epidemiológica, para estas enfermedades de alta incidencia en la población venezolana, e incentivar el diagnóstico diferencial de la Leptospirosis con otras patologías similares en fase anictérica, como podrían ser meningitis, dengue, enfermedad hemorrágica de Venezuela, rickettsiosis, influenza, hepatitis virales, toxoplasmosis y no registrar solamente aquellas que cursen con síntomas de fase más avanzada de la leptospirosis.²⁴

Se debería interrogar en pacientes sospechosos para leptospirosis sobre, la presencia de factores de riesgo que están asociados a la enfermedad, y que han sido demostrado por estudios actuales, y que no se encuentran en la ficha de registro del Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional (PFSIH), como son: las visitas e inmersión a ríos, pozos, lagos, lagunas, pantanos sin calzados, o actividades acuáticas una a dos semanas previas al inicio de los síntomas.^{5,6,25}

Igualmente, indagar sobre la visita a zonas como Puerto Cabello Carabobo, estado vecino al área de este estudio, donde se han presentado brotes de Leptospirosis en los últimos años, reportados por el MPPS a través de su Boletín Epidemiológico en el año 2005, debido probablemente a su condición de puerto, almacenamiento y transporte de alimentos.²⁸

La leptospirosis se ha relacionado a dos síntomas más específicos como enrojecimiento conjuntival y el dolor en los músculos gemelos,¹¹ este sistema de vigilancia no los integra claramente en PSFIH. Por tanto, es importante consideramos que estos síntomas específicos, sean considerados en los casos sospechosos de la enfermedad e incorporarlos a la ficha de registro del sistema de vigilancia actual.

La aparente diferencia en las manifestaciones clínicas encontradas entre los niños y adolescentes respecto a los adultos podría llevar a recomendaciones particulares al momento de abordar estos tipos de pacientes.

Un 40% del diagnóstico para leptospirosis se está realizando con la prueba PCR; sin embargo, la estructura oficial del programa al no tener laboratorios moleculares propios, no tiene manera de validar los resultados de estos laboratorios privados.¹³

Agradecimiento a las instituciones que facilitaron la información para el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) WHO Geneva .Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. 2003.
- 2) Cosson J- F, Picardeau M, Mielcarek M, Tataru C, Chaval Y, et al. (2014) Epidemiology of *Leptospira* Transmitted by Rodents in Southeast Asia. *PLoS Negl Trop Dis* 8: e2902, disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002902>
- 3) Evangelista K, Coburn J. *Leptospira* as an emerging pathogen: a review of its biology pathogenesis and host immune responses. *NIH Public Acces Future Microbiol.* 2010 September; 5(9): 1413-1425.
- 4) Elizabeth F, Geraldo B, Silva J. Different Patterns in a Cohort of Patients with Severe Leptospirosis (Weil Syndrome): effects of an educational program in an endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85 (3).
- 5) Trevejo RT, Rigau-Pérez JG, Ashford DA., et. al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage. *Nicaragua, 1995. J Infect Dis.* 1998 Nov; 178(5):1457-63
- 6) Monahan AM, Miller IS, Nally JE. Leptospirosis; risk during recreational activities. *J Appl Microbiol* 2009 Sep, 107(3): 707-16 doc: 101111/1365-2672
- 7) Ministerio del Poder Popular Para La Salud. Anuarios de mortalidad año 2008, disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad&Itemid=915
- 8) Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, et al. (2015) Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* 9: e0003898, disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003898>
- 9) Levett P, *Leptospirosis Clin. Microbiol. Rev.* 2001, 14(2):296.
- 10) Ko A, Galvao R , Ribeiro D , Johnson W Jr , Riley L , 1999 Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Salvador Leptospirosis Study Group . Lancet* 1999; 354: 820-825.
- 11) Toyokawa T, Ohnishi M, and Kuizumil N. Diagnosis of acute leptospirosis, *Expert Infect, ther* 9 (1), 111-121. 2011; 9(1).
- 12) Slack A, *Leptospirosis. Clinical.* 2000; 39(7): (495-498)
- 13) Cardona M., Moros RM., López EA., Perez JL., Hernández RC. Diagnóstico de leptospirosis mediante la PCR en pacientes con síndrome febril icterohemorrágico. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 2008; 28:24-30.
- 14) World Health Organization. Dept. of Epidemic and Pandemic Alert and Response, WHO recommended surveillance standards. Geneva. 1999 2ed
- 15) Pappas G, papadimitriou P, The Globalization of Leptospirosis World Wide Incidence Trends, *International journal of infectious diseases.* 2008; 4(12): 351-357.
- 16) MPPS. Aspectos epidemiológicos, clínicos y laboratorial de los síndromes febril icterico agudo y febril hemorrágico agudo. Dirección general de epidemiología, Dirección de vigilancia epidemiológica. Caracas, Marzo 2012.
- 17) Dean AG, Arner TG, Sunki GG, Friedman R, Lantinga M, Sangam S, Zubieta JC, Sullivan KM, Brendel KA, Gao Z, Fontaine N, Shu M, Fuller G, Smith DC, Nitschke DA, and Fagan RF. *Epi Info™*, a database and statistics program for public health professionals. CDC, Atlanta, GA, USA, 2011.
- 18) MPPDPSGG. Censo de población y vivienda. INE, Caracas 2011. Disponible en: http://www.ine.gov.ve/index.php?option=com_content&view=category&id=95&Itemid=26
- 19) Info CE. *EpiInfo 3.5.4.* Disponible en: <http://www.cdc.gov/epiinfo/>
- 20) Thanachai P, Somnuek D. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand, *International Journal of Infectious Diseases.* 20012, 6(1): 52-59
- 21) Yersin C, Bovet P, Human Leptospirosis in the Seychelles (Indian ocean) a population- based study, *Am J Trop Med Hyg* 59 (6) 1998
- 22) Habus J, Persic Z, Spicic S, Vince S, Stritof Z, Milas Z, Cvetnic Z, Perharic M, Turk N. New trends in human and animal leptospirosis in Croatia, 2009-2014. *Acta Trop.* 2017 Apr;168:1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063871>
- 23) Barragán V., Nieto N., Keim P., Pearson T. Meta-analysis to estimate the load of *Leptospira* excreted in urine: beyond rats as important sources of transmission in low-income rural communities. *BMC Res Notes.* 2017; 10: 71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5273803/>
- 24) Cespedez M. Leptospirosis enfermedad zoonotica emergente. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2005; 22(4).
- 25) Forbes A, Zochowski W, Dubrey S. Leptospirosis and Weil's disease in the UK. *An International journal,* 2012; (1151-1162).
- 26) Esen S , Sunbul M , Leblebicioglu H , Eroglu C , Turan D. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly* 2004; 347-352
- 27) Perez J, Goarant C. Rapid *Leptospira* identification by direct sequencing of the diagnostic PCR products in New Caledonia. *BMC Microbiology* 2010, 10:325.
- 28) Ministerio del Poder Popular Para la Salud. Boletín Epidemiológico semana 7 y 8. Caracas, Año 2005.