



FACTORES PRONÓSTICOS EN LEPTOSPIROSIS SEVERA. NECESIDAD DE MANEJO EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS Y MORTALIDAD

PROGNOSTIC FACTORS IN SEVERE LEPTOSPIROSIS. NECESSITY OF MANAGEMENT IN INTENSIVE CARE UNIT AND MORTALITY

Garcés-Contreras Rafael¹
Moreno-Artuz Mauro A²
Moreno-Grau Álvaro³
De la Vega-del Risco Fernando⁴
Bello-Espinosa Ariel⁵
Ramos-Clason Enrique⁶
Gnecco-Ramos Mary⁷
Casare-Romero Edinson²
Jiménez-Jiménez Ana²
Ramos-Olascuaga Leydi⁷
Gallardo-Isaza Yunis²

Correspondencia: rafaelgarcés_cont@yahoo.es

Recibido para evaluación: enero-10-2013. Aceptado para publicación: noviembre -24 - 2013.

RESUMEN

Introducción: la leptospirosis es la antropozoonosis de distribución mundial más frecuente en países tropicales, tanto en la región rural como en zonas marginadas de regiones urbanas. No existen en Colombia estudios sobre factores predictores de severidad, necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad, motivo por el cual se decidió realizar el presente estudio y evaluar estas variables.

Objetivo: determinar las variables predictoras de severidad, necesidad de UCI y mortalidad en casos confirmados de leptospirosis.

Materiales y métodos: estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal. Se evaluaron historias clínicas de pacientes mayores de 18 años de casos confirmados mediante la prueba *SD Bio Line IgG/IgM Leptospiriosis* y corroborado con el laboratorio de Salud Departamental de Bolívar, Colombia. Se extrajeron variables sociodemográficas, paraclínicas, clínicas e imagenológicas de ingreso y de seguimiento. Se definió Leptospirosis severa: creatinina ≥ 4 mg/dL, necesidad de UCI, desórdenes

¹ Médico. Estudiante de posgrado. Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

² Estudiante de pregrado. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

³ Médico. Especialista en Medicina Interna. Reumatólogo. Hospital Universitario del Caribe. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

⁴ Médico. Especialista en Medicina Interna. Infectólogo. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

⁵ Médico. Especialista en Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

⁶ Médico. Especialista en Salud Pública. Docente de la Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

⁷ Estudiante de pregrado. Facultad de Medicina. Universidad del Magdalena. Colombia.

de la coagulación y/o sangrado, compromiso pulmonar severo, cardiaco, hepático y del SNC. Se analizaron las variables cualitativas por medio de χ^2 , cuantitativas con el test student o U de Mann Whitney según criterios de normalidad. También se realizó análisis por curvas ROC para definir los puntos de corte predictores de severidad, necesidad de UCI y mortalidad, el análisis estadístico se apoyó por medio del programa Stata v10.1.

Resultados: de los 50 pacientes analizados se encontraron como predictoras de severidad: BUN mayor a 42 mg/dL, Sensibilidad (S)=82.3%, Especificidad (E)=88.9%, Área bajo la curva (ABC)=0.846 (IC95%: 0.684-0.945, $p<0.0001$). Creatinina mayor a > 3.37 mg/dL, S=84.6%, E=100%, ABC=0.872 (IC95%: 0.742-0.951, $p<0.0001$). Plaquetas igual o menor a 66.400 mm³, S=68%, E=81%, ABC=0.736 (IC95%: 0.585-0.855, $p<0.0017$). TPT superior a 28.3 segundos, S=84.0%, E=47.4%, ABC=0.691 (IC95%: 0.533-0.821, $p<0.0165$). Predictoras de necesidad de UCI: Creatinina superior a 3.37 mg/dL, S=76.5%, E=70.0%, ABC=0.692 (IC95%: 0.541-0.818, $p<0.0211$). Leucocitos superior a 15.590/mm³, S=41.2%, E=80.7%, ABC= 0.679 (IC 95%: 0.529-0.807, $p< 0.0325$). Plaquetas inferior a 63200/mm³, S=64.7%, E=79.3%, ABC=0.69 (IC95%: 0.536-0.818, $p<0.0156$). TPT mayor a 35.9 segundos, S=56.3%, E=82.1%, ABC=0.699 (IC95%: 0.542-0.827, $p<0.0202$). Predictoras de mortalidad: BUN > 58 mg/dL, S=100%, E=68.8%, ABC=0.854 (IC95%, 0.694-0.950, $p<0.0126$). Leucocitos superior a 15.590/mm³, S=100.0%, E=86.7%, ABC=0.922 (IC95%: 0.807-0.979, $p<0.0001$). Hemoglobina < 9.3 gr/dL, S=66.7%, E=95.5%, ABC=0.845 (IC95%: 0.709-0.933, $p<0.0001$); CPK total superior a 1228 UI/L, S=100.0%, E=86.2%, ABC=0.925 (IC95%, 0.775-0.987, $p<0.0001$).

Conclusiones: se proponen las variables descritas y los puntos de corte señalados, como predictores de severidad, necesidad de UCI y mortalidad en pacientes con leptospirosis. **Rev.cienc.Biomed. 2014;5(1):13-22**

PALABRAS CLAVE

Leptospirosis; Enfermedad de Weil; Zoonosis; Leptospira.

SUMMARY

Introduction: the leptospirosis is the most frequent anthrozoosis of worldwide distribution in tropical countries, as much in rural area as in marginalized areas of urban regions. In our country, there are not studies about predictor factors of severity and necessity of intensive care unit (ICU) and mortality, which motivates to carry out the present study and to assess these variables.

Objective: to determine the predictor variables of severity, the necessity of ICU and mortality in confirmed cases of leptospirosis.

Methods: Observational and retrospective cross-sectional study. The clinical records of patients older than 18 years of age of confirmed cases were assessed. The cases were confirmed by means of the test SD Bio Line IgG/IgM Leptospirosis, and corroborated with the laboratory of Salud Departamental of Bolívar, Colombia. Sociodemographic, paraclinical, clinical and of image variables of entrance and follow up were extracted. Severe leptospirosis was defined as: creatinine > 4 mg/dl, necessity of ICU, coagulation and/or bleeding disorders, severe pulmonary, cardiac, hepatic and of the central nervous system alteration. The qualitative variables were analyzed by means of χ^2 and quantitative variables by means of the student's t-test or U Mann Whitney test according to the normality criteria. And the analysis by ROC curves was done to define the cut-off points to predict severity, necessity of ICU and mortality. Data analysis was carried out with the statistical program Stata v10.1.

Results: Of 50 analyzed patients, as predictors of severity were found: BUN higher to 42 mg/dl, Sensibility=82.3%, Specificity=88.9%, Area under the curve (AUC)=0.846 (CI95%:0.684-0.945, $p<0.0001$). Creatinine higher to 3.37 mg/dL, Sensibility=84.6%, Specificity =100%, AUC=0.872 (CI95%:0.742-0.951, $p<0.0001$). Platelets lower or equal to 66.400 mm³, Sensibility=68%, Specificity=81%, AUC=0.736 (CI95%:0.585-0.855, $p<0.0017$). PTT higher to 28.3 seconds, Sensibility=84.0%, Specificity=47.4%, AUC=0.691 (CI95%:0.533-0.821, $p<0.0165$). Predictors of necessity of ICU: Creatinine higher to 3.37 mg/dL, Sensibility=76.5%, Specificity=70.0%, AUC=0.692 (CI95%:0.541-0.818, $p<0.0211$). Leukocytes higher to 15.590/mm³, Sensibility=41.2%, Specificity=80.7%, AUC= 0.679 (CI95%:0.529-0.807, $p<0.0325$). Platelets lower to 63200/mm³, Sensibility=64.7%, Specificity=79.3%, AUC=0.69 (CI95%:0.536-0.818, $p<0.0156$). PTT higher to 35.9 seconds, Sensibility=56.3%, Specificity=82.1%, AUC=0.699 (CI95%:0.542-0.827, $p<0.0202$). Predictors of mortality: BUN >58 mg/dL, Sensibility=100%, Specificity=68.8%, AUC=0.854 (CI95%, 0.694-0.950, $p<0.0126$). Leukocytes higher to 15.590/mm³, Sensibility=100.0%,

Specificity=86.7%, AUC=0.922 (CI95%:0.807-0.979, $p<0.0001$). Hemoglobin <9.3 gr/dL, Sensibility=66.7%, Specificity=95.5%, AUC=0,845 (CI95%:0.709-0.933, $p<0.0001$); total CPK higher to 1228 UI/L, Sensibility=100.0%, Specificity=86.2%, AUC=0.925 (CI95%, 0.775-0.987, $p<0.0001$).

Conclusions: The described variables and the indicated cut-off points are proposed as predictors of severity, necessity of ICU and mortality in patients with leptospirosis.

Rev.cienc.Biomed. 2014;5(1):13-22

KEYWORDS

Leptospirosis, Weil Disease; Zoonoses; Leptospira.

INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es la antropozoonosis de distribución mundial, tanto urbana como rural, más frecuente en áreas tropicales y con mayor prevalencia en la región Caribe y Pacífica. Las épocas de lluvias son favorables para que proliferen las ratas, las cuales son el vector de la enfermedad (1). El agente etiológico es un grupo de espiroquetas de la familia *Leptospiraceae*. En los últimos años se han reportado más de 17 especies de *Leptospira*, entre patógenas y saprófitas y con más de 250 serovares, además de las inicialmente conocidas *Leptospira interrogans* y *Leptospira biflexa* (2,3). El periodo de incubación de la enfermedad es de 15 días.

En Colombia la seroprevalencia es entre 12 y 23%. Siendo más frecuentes en regiones rurales y en barrios urbanos marginados (4,5,6). El Instituto Colombiano de Medicina Tropical determinó que 14 serovariedades de *Leptospira spp* [67.3 %] aglutinaron con el serovar *Grippotyphosa*. Seguido por el serovar *Copenhageni* con el 63.2 % y el serovar *Icterohaemorrhagie* con 40.8 %. Se registró seropositividad para el serovar *Canicola* en el 6.1 % de las muestras. La más baja positividad se registró con el serovar *Tarassovi* (2.0%). Tres muestras (6.1 %) aglutinaron con el serovar *Semarang patoc*, que corresponde a *L. biflexa* (5).

Son factores de riesgos epidemiológicos: [A] convivir con mamíferos domésticos como perros, gatos, cerdos y ganado bovino, [B] desarrollar actividades de agricultor, carniceiro o recolector de basura, [C] beber agua de represas, [D] residir en zonas con inundación (6). 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 (7).

La presentación clínica de la enfermedad es variable con cuadros clínicos que pueden ser leves hasta cuadros clínicos severos con alto riesgo de complicaciones, e incluso hasta el 20% de mortalidad. Las manifestaciones pueden ser agrupadas de la siguiente forma: [A] Enfermedad febril anictérica de curso auto limitado, que se presenta en el 80-90% de los casos. [B] Síndrome de Weil, caracterizado por ictericia, insuficiencia renal, hemorragia y miocarditis con arritmias, lo que sucede en el 5-10% de los casos. [C] Meningitis/meningoencefalitis. [D] Hemorragia pulmonar con insuficiencia respiratoria (8).

Los signos y los síntomas frecuentes de esta entidad son fiebre, ictericia, inyección conjuntival tarsal, rash morbiliforme, cefalea, mialgias, artralgia, dolor abdominal y manifestaciones hemorrágicas como hematemesis o melenas y hemoptisis (9). La presencia de falla renal, compromiso pulmonar con necesidad de ventilación mecánica, coagulopatía y compromiso del sistema nervioso central, se han definido como leptospirosis severa (10,11).

El diagnóstico probable de la leptospirosis se hace con base en el cuadro clínico, los estudios paraclínicos e imagenológicos. El diagnóstico se confirma cuando se aísla la *Leptospira* en hemocultivos, se observa bajo visión directa en campo oscuro, por métodos inmunológicos como el MAT (Test de Micro

Aglutinación), por ELISA o por reacción en cadena de la polimerasa (9). El manejo se realiza con medidas de soporte, fluidoterapia, antibioterapia (penicilina cristalina, ceftriaxona, cefotaxime, doxiciclina, azitromicina) y abordando las complicaciones.

El objetivo es identificar variables predictoras de severidad, necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad en pacientes con leptospirosis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, transversal en el cual se tomó como población de estudio, las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por laboratorio mediante la prueba *SD Bio Line IgG/IgM* de leptospirosis, que acudieron al Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia en el año 2010. La prueba positiva fue corroborada por el Laboratorio de Salud Departamental de Bolívar, Colombia.

Se extrajeron de las historias clínicas las variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas e imagenológicas de ingreso al igual que las de seguimiento. Toda la información fue sentada en una tabla maestra.

La leptospirosis severa se definió como la acompañada de falla renal (creatinina \geq 4 mg/dL) o necesidad de hemodiálisis, compromiso pulmonar con lesión pulmonar aguda y necesidad de ventilación mecánica, coagulopatía con necesidad de transfusiones de hemocomponentes, compromiso del sistema nervioso central, cardíaco y/o hepático.

En el análisis de los datos se realizó la comparación de proporciones en variables cualitativas mediante la prueba Chi² y para variables cuantitativas test Student o U de Mann Whitney según criterios de normalidad. También se realizó análisis por curvas ROC para definir los puntos de corte para predictores de severidad, necesidad de UCI y mortalidad. El análisis estadístico se realizó por medio del paquete Stata v10.1.

RESULTADOS

En el año 2010 se presentaron 110 casos de leptospirosis en Cartagena, Colombia, para una tasa de incidencia de 11,6 por 100.000 personas/año. De estos, en el Hospital Universitario del Caribe fueron hospitalizados 50 pacientes, de los cuales el 88% fueron hombres. El promedio de edad general fue de 36.7 años con una desviación estándar (DE) de 16.6 años.

El 82% de los pacientes procedía de zonas urbanas y todos de estratos socioeconómicos bajos. Los síntomas en orden de frecuencia fueron: fiebre, mialgias, ictericia, cefalea, sangrados digestivos y hemoptisis (Figura N° 1). El promedio del tiempo de evolución de los síntomas previo al ingreso fue de 8.5 días (DE=6,7).

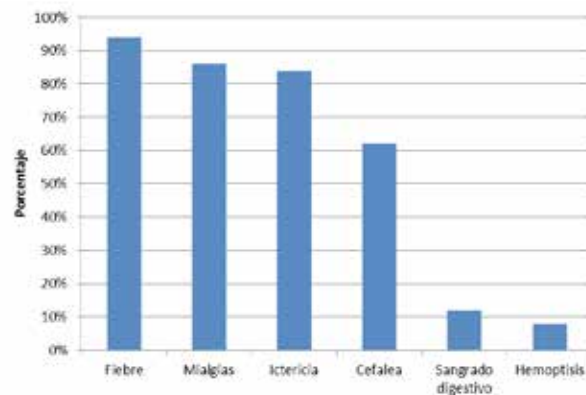


FIGURA N°1. Frecuencia de síntomas

El 52% de los pacientes evolucionó a leptospirosis severa, el 34% fue manejado en UCI y el 6% falleció. Se observó mayor aumento del BUN, creatinina, TPT prolongado y trombocitopenia en los pacientes con leptospirosis severa ($p < 0.05$). La Tabla N°1 presenta hallazgos clínicos, resultados de laboratorios realizados al ingreso y la evolución.

El motivo de ingreso a UCI fue en el 26% por falla renal, 6% por falla ventilatoria y 2% por coagulopatía. Los paraclínicos de ingreso significativamente alterados en el grupo que ingresó a UCI fueron: leucocitosis, trombocitopenia, creatinina elevada y TPT prolongado (Tabla N° 2)

TABLA N°1.
SIGNOS, PARACLÍNICOS Y EVOLUCIÓN
DISTRIBUCION SEGÚN LEPTOSPIROSIS SEVERA/NO SEVERA
(n=50)

	NO SEVERO N= 24	SEVERO N = 26	P
Taquicardia, %	41.7	57.7	0.4386
Taquipnea, %	20.8	23.1	0.8606
Presión de pulso positiva, (%)	16.7	15.4	0.7745
BUN, Me (RI)	33.5 (40.0 - 21.0)	76.0 (101.0 - 58.0)	0.0005
Creatinina, Me (RI)	1.2 (2.0-0.93)	5.7 (7.4 - 4.0)	<0.0001
LDH, Me (RI)	570 (1165- 525)	1060 (1322 - 943)	0.4698
Leucocitos, Me (RI)	10750 (13750 - 7380)	11135 (16600 - 9950)	0.1390
Plaquetas, Me (RI)	105200 (279750 - 73650)	63200 (93800 - 44950)	0.0062
Hemoglobina, Me (RI)	11.7 (12.4 - 11.0)	11.2 (12.4 - 10.5)	0.2751
TP, Me (RI)	12.6 (14.8 - 11.0)	13.2 (15.0 - 11.5)	0.5167
TPT, Me (RI)	30.0 (35.0 - 26.0)	35.0 (41.0 - 30.0)	0.0320
Bilirrubina total, Me (RI)	7.2 (13.8 - 5.2)	10.3 (18.3 - 5.5)	0.2387
Bilirrubina directa, Me (RI)	7.2 (14.3 - 2.5)	9.4 (17.8 - 2.9)	0.6545
Bilirrubina indirecta, Me (RI)	2.2 (3.0 - 0.6)	2.0 (3.2 - 0.8)	0.7065
AST, Me (RI)	66.0 (158.0 - 47.0)	85.0 (139.0 - 48.0)	0.9903
ALT, Me (RI)	45.0 (117.0 - 33.0)	53.0 (80.0 - 39.0)	0.9598
Fosfatasa alcalina, Me (RI)	143.0 (188.0 - 83.0)	103.0 (123.0 - 93.0)	0.6065
Potasio, Me (RI)	3.9 (4.2 - 3.8)	4.0 (4.7 - 3.5)	0.6594
CPK total, Me (RI)	157.5 (683.0 - 102.0)	82.5 (540.0 - 0.0)	0.1364
PCR, Me (RI)	96.0 (192.0 - 24.0)	12.0 (168.0 - 9.2)	0.2593
Diálisis, %	0.0	23.1	0.0201
Estancia hospitalaria, X ± DE	4.5 ± 4.3	11.1 ± 11.9	0.0133
Mortalidad, %	0.0	11.5	0.2235

TABLA N°2.
SIGNOS, PARACLÍNICOS Y EVOLUCIÓN
DISTRIBUCIÓN SEGÚN NECESIDAD DE MANEJO EN UCI
(n=50)

	NO AMERITARON UCI n= 33	SI AMERITARON UCI n = 17	p
Taquicardia, %	48.5	52.9	0.9970
Taquipnea, %	18.2	29.4	0.5856
Presión de pulso positiva, %	18.2	11.8	0.8591
BUN, Me (RI)	36.0 (57.7 - 29.3)	75.5 (96.5 - 43.7)	0.0560
Creatinina, Me (RI)	2.0 (4.1-0.94)	5.8 (8.3 - 2.9)	0.0300
LDH, Me (RI)	744 (1128 - 529)	1091 (1388 - 1020)	0.3676
Leucocitos, Me (RI)	10200 (13612 - 7660)	11920 (17580 - 9830)	0.0416
Plaquetas, Me (RI)	90000 (255000 - 65850)	57200 (107200- 44950)	0.0334
Hemoglobina, Me (RI)	11.6 (12.4 - 11.0)	11.2 (12.2 - 10.4)	0.3245
TP, Me (RI)	12.4 (15.1 - 11.1)	14.0 (15.0 - 12.6)	0.2089
TPT, Me (RI)	30.0 (35.,2 - 28.0)	37.0 (46.0 - 30.5)	0.0299
Bilirrubina total, Me (RI)	10.3 (16.2 - 5.2)	11.5 (21.3 - 3.5)	0.7232
Bilirrubina directa, Me (RI)	7.2 (14.3 - 2.5)	9.4 (17.8 - 2.9)	0.6545
Bilirrubina indirecta, Me (RI)	1.9 (3.1 - 0.7)	2.1 (3.0 - 0.7)	0.9015
AST, Me (RI)	67.0 (140.5 - 47.0)	94.5 (142.0 - 46.0)	0.9793
ALT, Me (RI)	45.0 (84.5 - 35.5)	60.5 (90.0 - 41.0)	0.5394

CONTINÚA PÁG XXX

Sigue TABLA N° 2.	NO AMERITARON UCI n= 33	SI AMERITARON UCI n = 17	p
Fosfatasa alcalina, Me (RI)	113.0 (154.1 – 85.5)	103.0 (156.1 – 93.1)	0.9130
Potasio, Me (RI)	4.0 (4.3 – 3.7)	3.9 (4.7 – 3.5)	0.7488
CPK total, Me (RI)	157.5 (683.0 – 101.0)	265.5 (1540.0 – 33.0)	0.9492
PCR, Me (RI)	96.0 (192.0 – 24.0)	12.0 (120.0 – 7.6)	0.1469
Diálisis, %	6.1	23.5	0.1824
Estancia hospitalaria, X ± DE	6.0 ± 4.0	14 ± 13	0.0065
Mortalidad, %	3.0	11.8	0.5399

La mortalidad fue de 6.0%. Al comparar los resultados de los exámenes paraclínicos por estado vivo o muerto al egreso, se encontró que el BUN (Me=101), leucocitosis (Me=17580), anemia (Me=9,3) y elevación de la CPK (Me=2197) estuvieron significativamente más elevados en los fallecidos que en los sobrevivientes.

El análisis por curva ROC mostró los puntos de corte para los predictores de severidad, de necesidad de manejo en UCI y mortalidad, los cuales se presentan en las Tablas N° 3, 4 y 5.

TABLA N°3. PREDICTORES DE LEPTOSPIROSIS SEVERA						
Criterio	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	ABC	IC 95%	p
BUN	> 42.0	82.3	88.9	0.846	0.684 – 0.945	0.0001
Creatinina	> 3.37	84.6	100.0	0.872	0.742 – 0.951	0.0001
Plaquetas	≤ 66400	68.0	81.0	0.736	0.585 – 0.855	0.0017
TPT	> 28.3	84.0	47.4	0.691	0.533 – 0.821	0.0165

TABLA N° 4. PREDICTORES DE NECESIDAD DE MANEJO EN UCI						
Criterio	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	ABC	IC 95%	p
Creatinina	> 3.37	76.5	70.0	0.692	0.541 – 0.818	0.0211
Leucocitos	> 15590	41.2	80.7	0.679	0.529 – 0.807	0.0325
Plaquetas	≤ 63200	64.7	79.3	0.690	0.536 – 0.818	0.0156
TPT	> 35.9	56.3	82.1	0.699	0.542 – 0.827	0.0202

TABLA N° 5. PREDICTORES DE MORTALIDAD						
Criterio	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	ABC	IC 95%	p
BUN	> 58	100.0	68.8	0.854	0.694 – 0.950	0.0126
Leucocitos	> 15590	100.0	86.7	0.922	0.807 – 0.979	0.0001
Hemoglobina	≤ 9,3	66.7	95.5	0.845	0.709 – 0.933	0.0001
CPK	> 1228	100.0	86.2	0.925	0.775 – 0.987	0.0001

DISCUSIÓN

La leptospirosis continúa teniendo importante impacto en el ámbito social y laboral. La presentación clínica de las pacientes fue similar a la reportada en la gran mayoría de las series, incluidas la fiebre, mialgia, ictericia y cefalea (12-14).

La incidencia mundial de la leptospirosis todavía se desconoce, especialmente por el

subregistro, las dificultades para el diagnóstico a consecuencia de las diversas formas de presentación, la confusión con otras enfermedades febriles o icterohemorrágicas, el uso de herramientas diagnóstica de distinta sensibilidad y especificidad y al desconocimiento de la entidad por parte del personal de salud (15).

La mayor distribución de la enfermedad se ha reportado en las islas del Caribe, Latino-

américa, sur de la India, Oceanía y algunos focos en la Europa Oriental (16).

La seroprevalencia en áreas rurales se ha venido incrementando en los últimos años (17,18). En el presente estudio la mayoría de los casos provinieron del casco urbano; ya Romero (19) había encontrado seroprevalencia en la población urbana de 3.96 casos por 100.000 habitantes. En la ciudad de Cartagena, Colombia, donde se realizó el estudio no se tienen estudios poblacionales de seroprevalencia. La tasa de incidencia de seropositividad calculada en este estudio fue de 11.6/100.000 personas/año, se debe considerar alta, con la connotación de haberse establecido en población enferma y no en asintomática, por tanto es muy probablemente la existencia de seroprevalencia aún mayor. Estos hallazgos elevados pueden responder a la presencia de frecuentes oleadas invernales en los años inmediatamente anteriores al estudio, en la región geográfica evaluada. También a la presencia de malas condiciones de saneamiento ambiental y al mal manejo de aguas residuales, son situaciones presentes en las zonas de residencia de los pacientes estudiados.

La lesión renal aguda se ha asociado a leptospirosis severa y a mayor riesgo de muerte en diferentes series (8,9,20). Se han señalado diversos marcadores de riesgo: edad mayor de 40 años, hiponatremia, niveles elevados de creatinina, rabdomiólisis, AST, bilirrubina directa, pH arterial bajo y la presencia de crépitos a la auscultación pulmonar [9,20]. La proporción de pacientes con lesión renal aguda es amplia, variando desde 30 al 100% (20,21); en el presente estudio fue más baja con respecto al estudio de Yang et al (21) en donde se reporta que todos los pacientes presentaron falla renal. La recuperación completa de la función renal suele ser rápida y a los seis meses puede estar recuperada la capacidad de concentración de la orina. La recuperación es mucho más rápida en las formas anictéricas (9). En el presente trabajo no se realizó seguimiento, por tanto no se puede establecer promedio del tiempo de recuperación. El mejor manejo del paciente con lesión renal aguda es la hemodiálisis diaria o intermitente, la cual contribuye además a reducir la mortalidad, como

lo demostró Andrade y cols (22). Todos los pacientes del presente estudio con compromiso renal fueron dializados.

El 5 al 15% de las infecciones clínicas progresan a complicaciones multisistémicas severas como ictericia, falla renal y desórdenes de la coagulación, cuadro identificado como síndrome de Weil (23) a diferencia del presente trabajo donde se encontró alta proporción de la entidad, con el 64%.

Las afecciones pulmonares más importantes en la leptospirosis severa son la hemorragia alveolar difusa y el SDRA (Síndrome de dificultad respiratoria aguda), ambas de mal pronóstico y mortalidad (24). Se observó en el estudio que el 20% presentó compromiso pulmonar, solamente dos pacientes tuvieron SDRA y uno hemorragia alveolar difusa, lo que representa el 6%. Esta proporción es baja al compararla con estudios como el de Paganin (25) donde fue del 79% y 23% con compromiso severo. Dichos autores (25) también encontraron factores asociados a mortalidad dentro del grupo de pacientes con compromiso pulmonar severo como las AST >150 U/l, hemoptisis y necesidad de ventilación mecánica (26).

En el presente estudio se encontró que alteraciones radiográficas estuvieron presente en el 20% de los pacientes, parecido a lo encontrado por Budiono (27) que fue del 25,2%. Dicho estudio (26), tuvo mayor proporción de patrón alveolar, a diferencia del presente trabajo cuyo patrón radiológico más frecuente fue el infiltrado intersticial reticular con 50%, seguido del infiltrado alveolar 30%, derrame pleural y patrón mixto, que tuvieron 10% cada uno.

Los pacientes estudiados tuvieron una mayor severidad en la presentación de leptospirosis al compararla con lo reportado a nivel mundial que es de 24% al 40% (11), pero con una mortalidad del 6% que es equiparable con el resto del mundo, la cual va desde un 4 hasta el 50% (10). Pudiera existir tal vez un serovar prevalente a nivel local que tuviera una afectación más severa, este todavía no se ha identificado y esto es motivo para adelantar estudios en la población, sobre la tipificación de serovares y su correlación con

su presentación clínica comparándola con el resto del mundo. Sobre este tema existen controversias sobre la asociación de la presencia de un serovar específico y la severidad de la leptospirosis. En algunos reportes no se encuentra asociación (26), pero Herrmann-Storck y cols., reportan al serovar *icterohaemorrhagiae* como factor de riesgo de severidad (11).

Existen pocos estudios dirigidos exclusivamente a evaluar variables asociadas a severidad, las reportadas en la literatura mundial son la duración de los síntomas antes del inicio del antibiótico, hipertensión, alcoholismo crónico, alteración de la conciencia, ictericia, anormalidades a la auscultación del tórax, y oliguria-anuria, hipotensión, creatinina, trombocitopenia, mientras que en el presente estudio se encontró que la creatinina, BUN, trombocitopenia, y TPT prolongados son las variables con significación estadística. Resaltando que en el caso de BUN y el TPT no se había asociado a severidad de leptospirosis en estudios previos (10,11,16,24,27).

La leptospirosis es una causa importante de ingreso a la UCI (11.6%) después de las enfermedades relacionadas al VIH-SIDA y neumonía como lo demuestra el estudio de Daher y cols, en 2008 (27), de los pacientes presentados con leptospirosis severa, se manejaron en UCI el 34%, con los siguientes motivos de ingreso: falla renal 26%, falla ventilatoria 6% y 2% coagulopatía, los cuales son proporcionalmente más altos a los reportados en otros estudios donde han encontrado 15%. Las complicaciones de ingreso fueron 5.7% falla ventilatoria, 5.7% falla renal y 3.5% compromiso del sistema nervioso central. Existen otros motivos de ingreso a UCI reportados en otra literatura (28) como la disnea, trombocitopenia, falla renal, miocarditis e hipotensión; las complicaciones que se presentan mayormente en la UCI según lo reportado en la literatura médica fueron la trombocitopenia, falla renal, SDRA, elevación de las enzimas hepáticas y otras como la pancreatitis y la miocarditis. En este estudio fueron la falla multiorgánica, el síndrome pulmonar hemorrágico alveolar asociado a leptospirosis y el SDRA asociados con una alta tasa de mortalidad (28). No se encontraron variables asociadas a necesi-

dad de UCI en los estudios revisados, por lo contrario se encontró que son importantes factores: leucocitosis, trombocitopenia, creatinina elevadas, y TPT prolongado.

La tasa de mortalidad en leptospirosis sigue siendo alta a pesar del desarrollo tecnológico para la atención de pacientes críticos en UCI (29). La encontrada en el estudio es comparable a la observada en valoraciones realizadas en pacientes franceses y estadounidenses (12,13). Diversos estudios señalan mortalidad entre el 18-50% (11). Esto pudiera deberse a que en la ciudad de Cartagena, al existir una alta incidencia de la enfermedad, el entrenamiento del médico permite reconocer más tempranamente la misma y por ende se envían de manera oportuna a UCI, donde recibiendo manejo temprano, es menor el impacto sobre la mortalidad (10).

Las variables asociadas a mortalidad que se han señalado son: edad mayor de 40 años, disnea, compromiso pulmonar, oliguria, trombocitopenia ($<70.000/\text{mm}^3$), creatinina sérica $> 3 \text{ mg/dL}$, anormalidades electrocardiográficas, arritmia cardíaca, alteración del estado mental, alcoholismo crónico, carga leptospirémica, falla multiorgánica y leucocitosis (10, 16, 20, 30). El presente estudio presenta a la comunidad científica nuevas variables asociadas a mortalidad como: BUN ($> 58 \text{ mg/dL}$), CPK total ($>1128 \text{ U/L}$), hemoglobina ($< 9,3 \text{ g/dL}$).

El BUN en otras patologías como la falla cardíaca, pacientes transplantados, entre otras, se ha asociado a mortalidad siendo un marcador de daño renal severo y por ende de peor pronóstico, por lo que no es sorprendente que lo pudiera ser para la leptospirosis, la cual tiene un compromiso renal importante ampliamente demostrado, además en esta patología tiene peor pronóstico (31,32). Finalmente la CPK es un marcador de daño muscular y rhabdomiólisis, factor que empeora la lesión renal aguda aumentando el riesgo de complicaciones como ya se ha demostrado (9).

Las limitaciones de este estudio son el tamaño reducido de la muestra debido quizá a la utilización de solo una institución y además la incidencia de la leptospirosis en el perio-

do de tiempo seleccionado de solo un año. Por otro lado es importante el hecho que la fuente de la información fueron las historias clínicas lo que implica la retrospectividad del estudio. Se sugiere la realización de estudios prospectivos que evalúen directamente los parámetros sugeridos como predictores de severidad, necesidad de UCI y muerte en los pacientes con el diagnóstico de leptospirosis.

La leptospirosis sigue siendo un problema de salud pública en la ciudad, en donde las condiciones económicas y de saneamiento ambiental son precarias, favoreciendo la presentación de la enfermedad, sobre todo en épocas de lluvia. Se necesita mayor inversión en salud pública para tener un impacto positivo en esta patología que tiene una prevalencia alta y un compromiso severo en los pacientes que la presentan y su repercusión tanto a nivel personal, familiar y social. Es por eso que el presente trabajo proporciona los conocimientos necesarios para la mejor comprensión del comportamiento de esta enfermedad en la región y da una idea sobre las posibles estrategias a implementar en la

atención y abordaje clínico oportuno de los pacientes para así poder disminuir la morbi-mortalidad.

CONCLUSIONES

El principal factor predictor de severidad, necesidad de UCI y mortalidad en pacientes con leptospirosis son: BUN mayor a 42 mg/dL, creatinina mayor a > 3.37 mg/dL, plaquetas igual o menor a 66.400 mm^3 , TPT superior a 28.3 segundos creatinina superior a 3.37 mg/dL, leucocitos superior a $15.590/\text{mm}^3$, plaquetas inferior a $63200/\text{mm}^3$, TPT mayor a 35.9 segundos, BUN > 58 mg/dL, leucocitos superior a $15.590/\text{mm}^3$, $S=100.0\%$, $E=86.7\%$, $ABC=0.922$ ($IC95\%: 0.807-0.979$, $p<0.0001$), hemoglobina < 9.3 gr/dL, CPK total superior a 1228 UI/L, respectivamente.

CONFLICTO DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, Mueller P, Kaslow DC. Sporadic urban Leptospirosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(10):794-8.
2. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(2):296-326.
3. National Center for Biotechnology Information: Leptospira [Internet]. Taxonomy Browser, Inc c2009 [Citado 2011 agosto 1]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=171>
4. Agudelo-Flórez P, Restrepo-Jaramillo BN, Arboleda-Naranjo MC. Situación de la leptospirosis en el Urabá antioqueño colombiano: estudio seroepidemiológico y factores de riesgo en población general urbana / Leptospirosis in Urabá, Antioquia, Colombia. *Saúde Pública* 2007;23(9):2094-2102.
5. Agudelo-Flórez P. Leptospirosis humana en Colombia: la experiencia del Instituto Colombiano de Medicina Tropical-CES. *Rev CES Med.* 2007; 21(1):55-58.
6. Nájera S, Alvis N, Babilonia D, et al. Leptospirosis ocupacional en una región del Caribe colombiano. *Salud Pública Mex.* 2005;47(3):240-4.
7. Meites E, Jay MT, Deresinski S, Shieh WJ, Sherif R, Tompkins L, et al. Reemerging leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(3):406-412.
8. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CR. Pathology and Pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz J Infec Dis.* 2007;11(1):142-8.
9. Daher E, Marques C, Lima R, et al. Leptospirosis -associated acute kidney injury. *J Bras Nefrol.* 2010;32(4):408-415.
10. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis.* 1997;25(3):720-4.
11. Herrmann-Storck C, Saint Louis M, Foucand T, Lamaury I, Deloumeaux J, Baranton G, et al. Severe leptospirosis in hospitalized patients in Guadalupe. *Emerging Infectious Diseases.* 2010;16(2):331-334.
12. Bourrier P, Chenebault JM, Achard J, Barrier J, Becq-Giraudon B, Niyongabo TH, et al. Leptospiroses: analyse rétropective de 99 cas observés en 10 ans dans le Centre-Ouest de la France. *Mé d Mal Infect.* 1988;18(1):4-8.
13. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Leptospirosis in Barbados: a clinical study. *West Indian Med J.* 1990;39(1):27-34.

14. Daher E, Lima R, Silva Junior G, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2010;14(1):3-10.
15. Weekly epidemiological record, World Health Organization 2011;6(86):45-52.
16. Rajapakse S, Rodrigo C, Haniffa R. Developing a clinically relevant classification to predict mortality in severe leptospirosis. *J Emerg Trauma Shock.* 2010;3(3):213-219.
17. Nájera S, Alvis N, Babilonia D, Álvarez L, Máttar S. Leptospirosis ocupacional en una región del Caribe colombiano. *Rev Sal Pub Mex.* 2005;47:240-44.
18. Spichler AS, Vilaça PJ, Athanzio DA, Albuquerque JO, Buzzar M, Castro B. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J. Trop. Med. Hyg.* 2008;79(6):911-914.
19. Romero M, Sánchez J, Hayek L. Prevalencia de anticuerpos contra *Leptospira* en población urbana humana y canina del Departamento del Tolima. *Rev. Salud Pública.* 2010;12(2):268-275.
20. Daher E, Silva JB, Karbage NN, Carvalho PC, Kataoka RS, Silva EC, et al. Predictors of oliguric acute kidney injury in Leptospirosis. A retrospective estudy on 196 consecutive patients. *Nephron Clin Pract.* 2009; 112: (1):c25-30.
21. Yang C, Wu M, Pan M. Leptospirosis renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(5):73-77.
22. Andrade L, Cleto S. Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Soc Nephrol.* 2007;2 (4):739-744.
23. Maroun E, Kushawaha A, El-Charabaty E, Mobarakai N, El-Sayegh S. Fulminant Leptospirosis (Weil's disease) in an urban setting as an overlooked cause of multiorgan failure: a case report. *J of Medical Case Reports.* 2011; 5:7.
24. Adler B, De la Peña A. *Leptospira* and leptospirosis. *Veterinary microbiology.* 2010;140(3-4):287-296.
25. Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin JP, Poubeau P, Borgherini G. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med.* 2007;33:1959-1966.
26. Budiono E, Bambang S, Hisyam Budi A. Pulmonary involvement predicts mortality in severe leptospirosis patients. *Indones J Intern Medic.* 2009;41(1): 11-14.
27. Daher E, Marques C, Lima R, et al. Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit – an assessment of prognostic factors. *SWISS MED WKLY.* 2008;138(9-10):128-133.
28. Ittyachen AM, Krishnapillai TV, Nair MC, Rajan AR. Retrospective study of severe cases of leptospirosis admitted in the intensive care unit. *J Postgrad Med.* 2007;53(4):232-5.
29. Michalopoulos A, Pappas G, Papadakis D, Christoforatos T, Malamos P, Koumoudiou C, et al. Leptospirosis in a european intensive care unit. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(1):69-7.
30. Tantitanawat S, Tanjatham S. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *J Med Assoc Thai.* 2003;86(10):925-31.
31. Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, Soracco M, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Early predictor of transplant-related mortality (TRM) after allogeneic Bone Marrow Transplant (BMT): blood urea nitrogen (BUN) and bilirubin. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(6):653-9.
32. Aronson D, Mittleman M, Burguer AJ. Elevated blood urea nitrogen level as predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med.* 2004;116(7):466-473.



GRUPO DE INVESTIGACIÓN: UNIMOL

LÍNEAS: Alteraciones metabólicas y patologías relacionadas con obesidad. Biología Molecular en Enfermedades Genéticas e infecciosas. Estrategias y Gestión Educativa en Medicina. Farmacología Molecular y Bioquímica. Mecanismos de regulación de la expresión génica. Medicina Tropical. STEM Cell

Email: degomez@hotmail.com