

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA

LA MOLINA

FACULTAD DE CIENCIAS



**“RELACIÓN DE LA PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE
LA LEPTOSPIROSIS EN SANTA CLARA, IQUITOS 2013”**

Presentada por:

Luis Fernando Bárcena Flores

Trabajo Monográfico para Optar el Título de:

BIÓLOGO

Lima - Perú,

2018

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA

LA MOLINA

FACULTAD DE CIENCIAS

**“RELACIÓN DE LA PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE
LA LEPTOSPIROSIS EN SANTA CLARA, IQUITOS 2013”**

Presentada por:

Luis Fernando Bárcena Flores

Trabajo Monográfico para Optar el Título de:

BIÓLOGO

Sustentada y aprobada por el siguiente Jurado:

Mg.Sc. Edgar Hugo Sánchez Infantas
Presidente

Dra. Doris Elizabeth Zúñiga Dávila
Miembro

Mg.Sc. Rosa Amelia Espejo Joya
Miembro

Mg.Sc. Patricia Moreno Díaz
Asesora

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | i |
| ABSTRACT | ii |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 3 |
| 2.1 Leptospira | 3 |
| 2.2 Epidemiología de la leptospirosis | 5 |
| 2.3 Mecanismos de infección | 8 |
| 2.4 Diagnóstico diferencial | 10 |
| 2.5 Diagnóstico microbiológico | 10 |
| 2.5.1 Toma de muestra | 10 |
| 2.5.2 Aislamiento y Cultivo | 11 |
| 2.5.3 Inoculación de animales de laboratorio..... | 12 |
| 2.5.4 Otros métodos directos..... | 12 |
| 2.6 Pruebas serológicas | 12 |
| 2.6.1 Microaglutinación con antígenos vivos (MAT) | 13 |
| 2.6.2 Análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) | 13 |
| 2.7 Estudios en febriles | 14 |
| 2.8 Factores de riesgo | 17 |
| 3.1 Metodología | 19 |
| 3.2 Exámen serológico | 19 |
| 3.3 Análisis estadístico | 19 |
| 3.4 Resultados | 19 |
| 3.4.1 Datos generales | 19 |
| 3.4.2 Factores de riesgo asociados | 20 |
| 3.5 Discusiones | 22 |
| IV. CONCLUSIONES | 23 |

| | |
|--|-----------|
| V. RECOMENDACIONES..... | 24 |
| VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 25 |
| VII.ANEXOS..... | 34 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----------|
| Tabla 1: Clasificación de Leptospira | 5 |
| Tabla 2: Factores de riesgo asociados a la infección por Leptospira en pacientes febriles en la localidad de Santa Clara, Iquitos, Junio 2013..... | 21 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----------|
| Figura 1: Imagen de Leptospira en campo oscuro (a) y microfotografía electrónica (b)..... | 4 |
| Figura 2: Casos de Leptospirosis por año desde el 2004 hasta SE 29 de 2017..... | 7 |
| Figura 3: Mapa de distribución nacional de los casos de Leptospirosis por distritos hasta la SE 29 del 2017 | 8 |
| Figura 4: Ciclo de transmisión de la leptospirosis..... | 9 |
| Figura 5: Leptospirosis naturaleza bifásica e investigación dentro de sus diferentes estados de enfermedad. * Desde inicio de sintomatología..... | 14 |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | |
|---|-----------|
| Anexo 1: Tabla de distribución nacional de los casos de Leptospirosis por departamento hasta la SE 29 del 2017 | 34 |
| Anexo 2: Ficha de Investigación de Leptospirosis..... | 35 |
| Anexo 3: Mapa de incidencia de leptospirosis en el departamento de Ica, SE 29 del 2017 | 38 |

RESUMEN

La leptospirosis es una enfermedad distribuida a nivel mundial con mayor incidencia en las zonas tropicales y subtropicales, en donde afecta a las zonas urbanas y rurales. Existen condiciones que favorecen la transmisión como el clima, la presencia y contacto con animales reservorios, las prácticas de agricultura, las condiciones sanitarias del ambiente y las prácticas de higiene en el hogar. Sin embargo, en el Perú, hay pocos estudios enfocados en identificar los factores de riesgo asociados a la infección por leptospiras, sobre todo en las zonas donde los factores climáticos exponen a la población. Por medio del estudio se identificó la prevalencia de 80 personas de la localidad de Santa Clara, Iquitos, 34 (42.5%) pobladores presentaron anticuerpos contra leptospira y tres factores asociados a la infección por leptospirosis: contacto con perros (OR=11.273 $p=0.000$), presencia de roedores en la vivienda (OR=2.952 $p=0.019$) y consumo de agua (OR=3.567 $p=0.007$). Existe una alta prevalencia de leptospirosis y las condiciones favorables para la infección. Es recomendable realizar actividades de educativas preventivas, tomando en cuenta los factores de riesgo identificados.

Palabras claves: Prevalencia, factor de riesgo, leptospirosis.

ABSTRACT

Leptospirosis is a globally distributed disease with greater incidence in tropical and subtropical areas, where it affects urban and rural areas. There are conditions that favor transmission such as climate, presence and contact with reservoir animals, agricultural practices, sanitary conditions of the environment and hygiene practices in the home. However, in Peru, there are few studies focused on identifying the risk factors associated with leptospira infection, especially in areas where climatic factors expose the population. Through the study, the prevalence of 80 people from the town of Santa Clara, Iquitos, was identified. 34 (42.5%) residents presented antibodies against leptospira and three factors associated with leptospirosis infection: contact with dogs (OR = 11,273 p = 0.000), presence of rodents in the dwelling (OR = 2.952 p = 0.019) and water consumption (OR = 3.567 p = 0.007). There is a high prevalence of leptospirosis and favorable conditions for infection. It is advisable to carry out preventive educational activities, taking into account the identified risk factors.

Keywords: Prevalence, risk factor, leptospirosis

I. INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial y es más común en áreas tropicales donde las condiciones para su transmisión son favorables (Vinetz 2001; Faine *et al.* 1999). Ha sido reconocida como una enfermedad de importancia por sus características clínicas y epidemiológicas (Trevejo *et al.* 1998; O'Neil *et al.* 1991).

Es considerada una enfermedad ocupacional que afecta a personas que se dedican a la agricultura, limpieza de desagües, minería y aquellos que tienen contacto con animales como los matarifes y los veterinarios (O'Neil *et al.* 1991). En áreas tropicales las personas están más expuestas a aguas y suelos contaminados con leptospiras haciendo que la infección sea más frecuente (Vinetz 2001; O'Neil *et al.* 1991; Sejvar *et al.* 2003; Sarkar *et al.* 2002; Morgan *et al.* 2002; Haake *et al.* 2002).

Los brotes de leptospirosis se han asociado con eventos hídricos comunes tales como inundaciones rurales y urbanas, natación y otros deportes acuáticos, así como la exposición ocupacional involucrada predominantemente con la agricultura y el consumo de agua contaminada (Faine *et al.* 1999; Cacciapuoti *et al.* 1987; Wynwood *et al.* 2014; Céspedes *et al.* 2006).

El medio ambiente de Iquitos, Perú, en la cuenca del Amazonas, es ideal para la transmisión de leptospira debido a sus condiciones tropicales calientes y húmedas y la presencia de densas poblaciones y mamíferos que son potenciales reservorios (Heron *et al.* 1997). Se ha observado que $\approx 30\%$ de los pacientes en esta región con fiebre indiferenciada aguda presentan resultados serológicos sugestivos de leptospirosis aguda (prueba de aglutinación microscópica con títulos $> 1/400$, seroconversión o aumento de cuatro veces en el título).

La localidad de Santa Clara es una zona de inundación, ubicada a orillas del Rio Nanay, la zona se convierte en zona inundable en la época de lluvias y las crecidas de los ríos, lo cual

promueve a la aparición de distintas enfermedades febriles y dificulta la pronta atención de los casos de emergencia.

No existe un sistema de vigilancia integrado, tampoco se conoce la real dimensión de las áreas afectadas con presencia de casos humanos y de animales por tanto no se puede estratificar las áreas de riesgo con circulación de leptospiras patógenas o serovares agresivos (Céspedes 2005). Además, se han encontrado anticuerpos contra leptospiras en humanos y animales en 19 de los 25 departamentos del país (Liceras *et al.* 1989). En la literatura se menciona que los factores asociados a la infección por leptospira: exposición a distintos suelos y aguas contaminadas, características de las viviendas, eliminación de excretas, además, la exposición con roedores y animales domésticos (O'Neil *et al.* 1991). Sin embargo, en el Perú hay pocos estudios orientados a identificar los factores de riesgo asociados a la infección por leptospiras.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Leptospira

La leptospira es una espiroqueta de 0.1 μm de diámetro por 6–20 μm de largo y se incluyen especies saprófitas y patógenas que comprenden el género *Leptospira*, que pertenece a la familia Leptospiraceae, orden Spirochaetales (Faine *et al.* 1999) (Figura 1).

En el encuentro del Subcomité de taxonomía de Leptospiraceae llevado a cabo en Quito, Ecuador, en el año 2007, se decidió dar el estatus de especies a los genomaespecies 1, 3, 4 y 5 descritos previamente (Morey *et al.* 2006), resultando en una familia que tiene 13 especies de *Leptospira* patógenas: *L. alexanderi*, *L. alstonii* (genomaespecie 1), *L. borgpetersenii*, *L. inadai*, *L. interrogans*, *L. fainei*, *L. kirschneri*, *L. licerasiae*, *L. noguchi*, *L. santarosai*, *L. terpstrae* (genomaespecie 3), *L. weilii*, *L. wolffii*, con más de 260 serovariedades. Las especies saprófitas de *Leptospira* incluyen a *L. biflexa*, *L. meyeri*, *L. yanagawae* (genomaespecie 5), *L. kmetyi*, *L. vanthielii* (genomaespecie 4), and *L. wolbachii*, y contiene más de 60 serovariedades (Tabla 1). Por otra parte, la clasificación de serovar en el género *Leptospira* está basado en la expresión de los epítomos de superficie en el mosaico de antígenos lipopolisacáridos (LPS), en donde la especificidad de los epítomos depende de la composición y orientación de sus azúcares (Adler y De la Peña 2010).

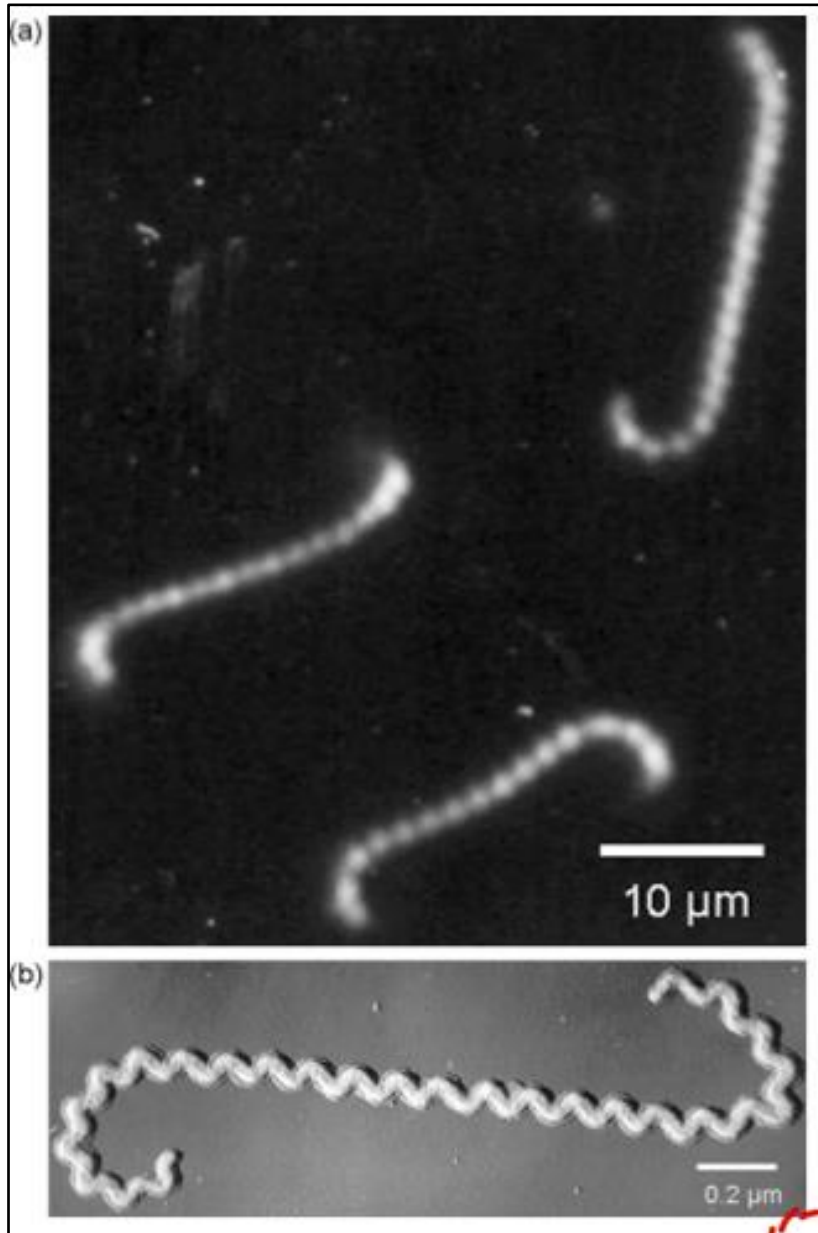


Figura 1: Imagen de Leptospira en campo oscuro (a) y microfotografía electrónica (b)

FUENTE: Leptospira y Leptospirosis. Adler 2010.

Tabla 1: Clasificación de Leptospira

| Especie | Serogrupo | Serovar | Cepa de referencia |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|
| Leptospiras patógenas | | | |
| <i>L. interrogans</i> | <i>Australis</i> | Australis | Ballico |
| | <i>Australis</i> | Bratislava | Jez Bratislava |
| | <i>Bataviae</i> | Bataviae | Van Tienen |
| | <i>Canicola</i> | Canicola | Hond Utrecht IV |
| | <i>Hebdomadis</i> | Hebdomadis | Hebdomadis |
| | <i>Icterohaemorrhagiae</i> | Icterohaemorrhagiae | RGA |
| | <i>Icterohaemorrhagiae</i> | Copenhageni | M 20 |
| | <i>Icterohaemorrhagiae</i> | Lai | Lai |
| | <i>Pomona</i> | Pomona | Pomona |
| <i>L. alexanderi</i> | <i>Pyrogenes</i> | Pyrogenes | Salinem |
| | <i>Sejroe</i> | Hardjo | Hardjoprajitno |
| <i>L. alexanderi</i> | <i>Manhao</i> | Manhao3 | L 60 |
| <i>L. fainei</i> | <i>Hurstbridge</i> | Hurstbridge | BUT 6 |
| <i>L. inadai</i> | <i>Lyme</i> | Lyme | 10 |
| <i>L. kirschneri</i> * | <i>Autumnalis</i> | Bim | 1051 |
| | <i>Cynopteri</i> | Cynopteri | 3522 C |
| | <i>Grippotyphosa</i> | Grippotyphosa | Moskva V |
| | <i>Pomona</i> | Mozdok | 5621 |
| <i>L. meyeri</i> | <i>Semarang</i> | Semarang | Velrad Semarang 173 |
| | <i>Ballum</i> | Ballum | Mus 127 |
| <i>L. borgpetersenii</i> | <i>Ballum</i> | Castellonis | Castellon 3 |
| | <i>Javanica</i> | Javanica | Veldrat Bat 46 |
| | <i>Sejroe</i> | Sejroe | M 84 |
| | <i>Tarassovi</i> | Tarassovi | Perepicilin |
| <i>L. weillii</i> | <i>Celledoni</i> | Celledoni | Celledoni |
| <i>L. noguchii</i> | <i>Autumnalis</i> | Fortbragg | Fort Bragg |
| | <i>Panama</i> | Panama | CZ 214 K |
| <i>L. santarosai</i> | <i>Bataviae</i> | Brasiliensis | An 776 |
| | <i>Mini</i> | Georgia | LT 117 |
| Genomospecies 1 | <i>Ranarum</i> | Pingchang | 80- 412 |
| Genomospecies 4 | <i>Icterohaemorrhagiae</i> | Hualin | LT 11 -33 |
| Genomospecies 5 | <i>Semarang</i> | Saopaulo | Sao Paulo |
| Leptospiras saprófitas | | | |
| Genomospecies 3 | <i>Holland</i> | Holland | Waz Holland (P438) |
| <i>L. biflexa</i> | <i>Semarang</i> | Patoc | Patoc I |
| <i>L. wolbachii</i> | <i>Codice</i> | Codice | CDC |

FUENTE: Leptospirosis: Enfermedad Zoonótica Reemergente. Céspedes 2005.

2.2 Epidemiología de la leptospirosis

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica de importancia global (Vinetz 2001), pero los últimos brotes han hecho que tome mayor importancia dentro de la salud pública,

puesto que hubo casos fatales por hemorragia pulmonar grave (Faine *et al.* 1999; Trevejo *et al.* 1998; Monsuez *et al.* 1997; Sambsiava *et al.* 2003).

Esta enfermedad tiene distribución mundial, pero es más frecuente en áreas tropicales donde las condiciones para su transmisión son particularmente favorables. Es reconocida ahora en muchas regiones del mundo como una causa frecuente de diversos síndromes como el febril indiferenciado, icterico y hemorrágico, por lo tanto, esta puede confundirse con otras enfermedades regionales (Morgan *et al.* 2002; Faine *et al.* 1999).

Los roedores y algunos mamíferos silvestres sirven como reservorios naturales de las leptospiras, adquiriendo una infección crónica asintomática que determina la eliminación de leptospiras por la orina. Cuando esta orina entra en contacto con alguna fuente de agua, las leptospiras se diseminan, pudiendo sobrevivir en este medio hasta por varios meses (Picardeau 2013; Musso y La Scola 2013). De esta manera, cuando los animales domésticos o los seres humanos entran en contacto con estas aguas pueden contraer la enfermedad.

Las serovariedades de las leptospiras infectantes variarán de acuerdo con el animal infectado. Así, se sabe que en las ratas el serotipo característico es *L. Icterohemorrhagiae*, en los cerdos es *L. Pomona*, en el ganado bovino *L. Hardjo*, en los perros *L. Canicola* y en los mapaches *L. Autumnalis*. Sin embargo, los serotipos no son necesariamente específicos de la especie animal y pueden aparecer diferentes serotipos en los animales (Ganoza *et al.* 2010; Cole *et al.* 1973).

En la actualidad la enfermedad no sólo se circunscribe en los trópicos, sino que también está ocurriendo en ciudades como Hawai, Dubai, entre otras (Sasaki *et al.* 1993; Bharti *et al.* 2003); está asociada con actividades ocupacionales y recreacionales de las personas (Sasaki *et al.* 1993).

Con el fenómeno de globalización, los cambios climáticos y migracionales de animales y personas, han hecho que la bacteria se disemine y que emerja en muchas regiones, convirtiéndola en un problema latente para cualquier tipo de población (Morgan *et al.* 1998; Bharti *et al.* 2003). Las condiciones ambientales prevalentes en la mayoría de países tropicales y subtropicales de América (lluvias abundantes, desborde de aguas residuales

durante las inundaciones, suelos no ácidos, altas temperaturas) favorecen la transmisión de esta enfermedad (Lomar *et al.* 2000; Victoriano *et al.* 2009).

La incidencia de leptospirosis varía de 0,1 a 1 por 100 000 habitantes en climas templados, mientras que en países tropicales puede ser mayor de 10, pudiendo llegar a valores mayores en situaciones de epidemia y en grupos de riesgo de alta exposición (Musso y La Scola 2013; Victoriano *et al.* 2009).

En el Perú, según el sistema nacional de vigilancia epidemiológica, la incidencia acumulada de leptospirosis ha ido en aumento: en 2011 la incidencia fue de 1,0 por 100 mil habitantes en 2012, fue 6,3, y en 2013 (hasta la semana 50) 8,6 (MINSa 2013). Los casos fueron notificados por casi todas las regiones del Perú, principalmente de la selva alta y la Amazonía (Amazonas, Loreto, Madre de Dios, San Martín), con tasas de incidencia de más de 50 casos por 100 mil habitantes (MINSa 2013). (Figura 2 y 3).

La leptospirosis está ampliamente distribuida en el país infectando al hombre, animales domésticos y silvestres, por lo que el conocimiento de su situación actual es de interés en salud pública humana y veterinaria (Céspedes *et al.* 2005).

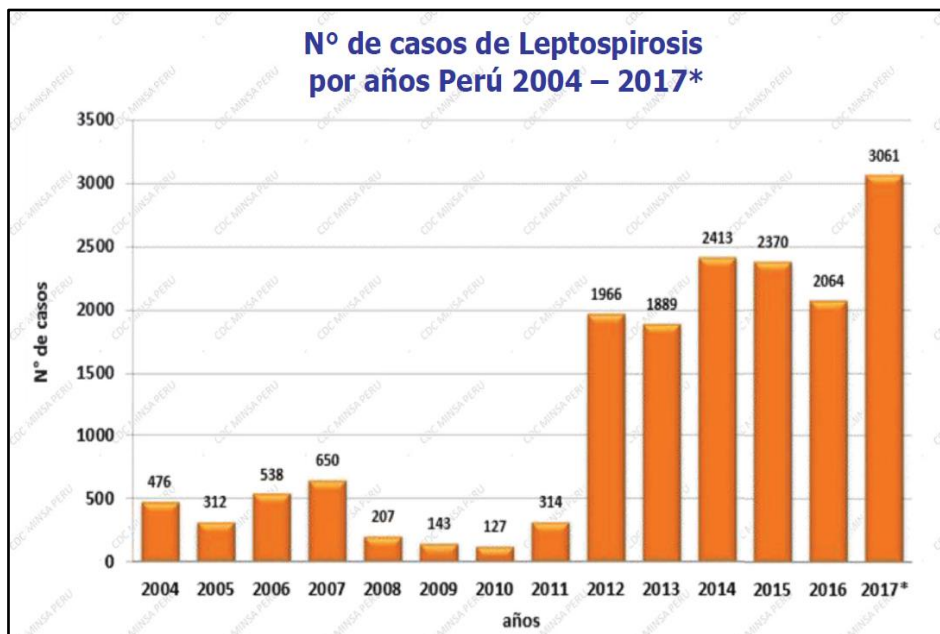


Figura 2: Casos de Leptospirrosis por año desde el 2004 hasta SE 29 de 2017

FUENTE: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSa 2017.

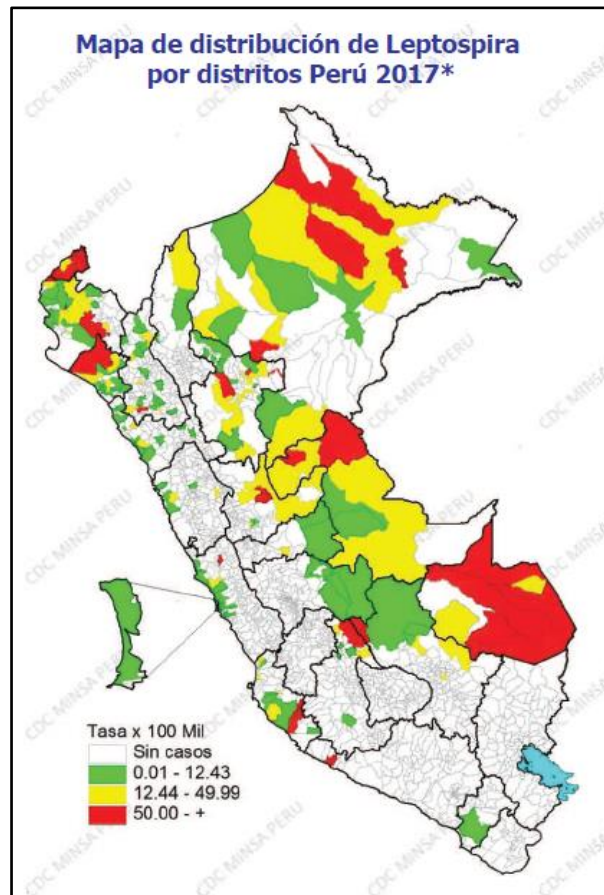


Figura 3: Mapa de distribución nacional de los casos de Leptospirosis por distritos hasta la SE 29 del 2017

FUENTE: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA 2017.

2.3 Mecanismos de infección

Las leptospiras viven en los riñones de una gran variedad de animales salvajes y domésticos, los cuales sirven como fuentes de infección para el hombre. Muchos de estos animales, especialmente los roedores, actúan como hospederos de mantenimiento de muchos serovares de leptospiras en todo el mundo (Babudieri 1958). En estos animales se produce una infección crónica asintomática que determina la eliminación de una gran cantidad de leptospiras en la orina, las cuales contaminan el ambiente (Hartskeerl *et al.* 2011). Así, cuando estas leptospiras ingresan al cuerpo de los seres humanos o de otros animales susceptibles a la enfermedad, se produce la leptospirosis (Hartskeerl *et al.* 2011; Farrar 1995).

La posibilidad del contagio de persona a persona es considerada algo excepcional pues el hombre representa el final de la cadena de transmisión (Carneiro *et al.* 2004).

En los seres humanos se considera como principal fuente de contagio el contacto con la orina de animales infectados, así como el contacto directo con estos animales (Laguna y Victor 2000). También se han descrito como posibles fuentes de infección las aguas contaminadas, la leche cruda, las descargas vaginales, los fetos de animales infectados, los fetos abortados, entre otros (Hartskeerl *et al.* 2011).

En el caso de los animales, las principales fuentes de infección lo constituyen la orina de los animales infectados, asintomáticos y portadores; también el agua, leche, forrajes, pastos, tejidos de animales, descargas post parto, saliva, semen, instrumentos quirúrgicos, así como vectores, siendo los más importantes los roedores por su condición de reservorio natural (Céspedes *et al.* 2003; Agudelo *et al.* 2010). (Figura 4).

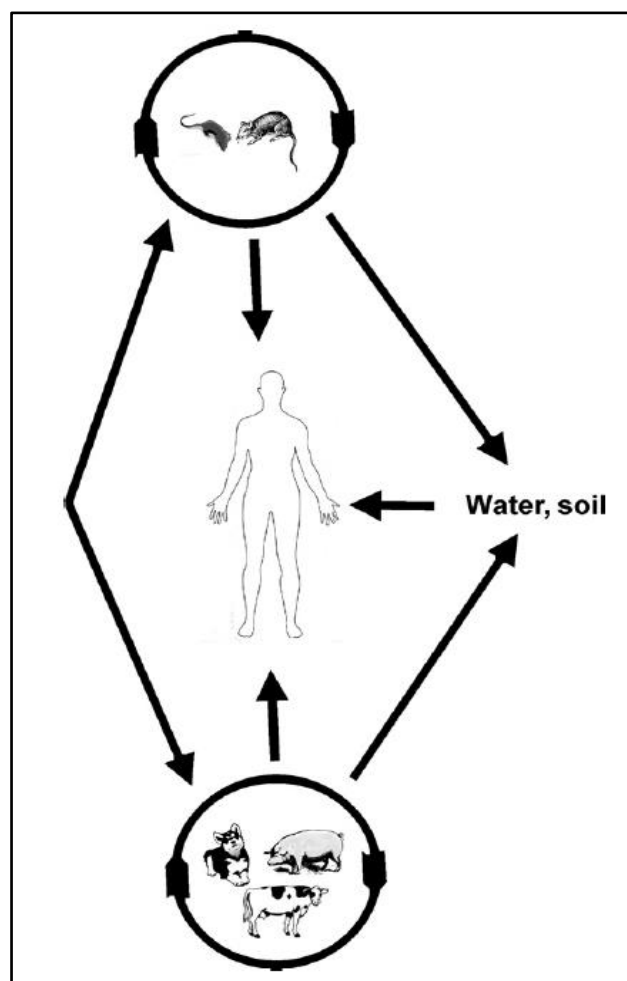


Figura 4: Ciclo de transmisión de la leptospirosis

FUENTE: *Leptospira y Leptospirosis*. Adler 2010.

2.4 Diagnóstico diferencial

La leptospirosis se debe distinguir de otras enfermedades febriles que cursan con cefalea y mialgias, como el paludismo, la hepatitis vírica, el dengue, el hantavirus y las enfermedades causadas por *Rickettsia*. Dada la gran similitud en la presentación epidemiológica y clínica de la leptospirosis y la hantaviriosis, así como la aparición concomitante de ambas, se recomienda efectuar pruebas serológicas para detectar este virus siempre que se sospeche leptospirosis en zonas endémicas (Evangelista y Coburn 2010; Seijo *et al.* 2011; Kendall *et al.* 2010; Gallegos y Sandí 2010).

2.5 Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico es la base de la confirmación de la enfermedad, este depende de la toma de muestra en el momento apropiado y la correcta indicación del complementario según la fase clínica, por lo que los médicos y enfermeras de asistencia deben estar bien entrenados en cuanto a patogenia y formas de presentación de la leptospirosis. Los métodos de laboratorio pueden dividirse en: directos (aislamiento, cultivo y técnicas moleculares) e indirectos o serológicos (Murray *et al.* 2007).

2.5.1 Toma de muestra

Durante el periodo septicémico los productos patológicos útiles son: sangre total y líquido céfalo raquídeo para realizar técnicas de diagnóstico directo; el suero se utiliza para comparar el resultado de los estudios serológicos que se realicen en la fase inmune.

Las muestras de sangre deben tomarse antes del tratamiento con antimicrobianos; no se utilizan medios de transporte, esta se inocula directamente en el medio de cultivo. El líquido de hemodiálisis es otra muestra útil durante esta fase clínica (Guerra 2009).

Durante la fase inmune las muestras clínicas útiles son: orina para cultivo y suero para detección de anticuerpos. Se utilizan sueros pareados tomando una segunda muestra de 7 a 10 días después de la primera (tomada en la fase septicémica), si es necesario se puede estudiar una tercera muestra colectada una semana después de la última extracción (Céspedes *et al.* 2002; Céspedes 2008).

Las muestras *post mortem* más adecuadas son: riñón (parte cortical), hígado y bazo, así como sangre del corazón o líquido céfalo raquídeo. Pueden también obtenerse muestras de pulmones, cerebro y fetos abortados. Los cortes de tejidos no congelados deben enviarse lo más rápido posible al laboratorio de microbiología (OMS 2008).

También son importantes las muestras de aguas y los suelos vinculados con la fuente de infección (Guerra 2009; Hartskeerl *et al.* 2011).

2.5.2 Aislamiento y Cultivo

El aislamiento del agente etiológico constituye la prueba de oro para el diagnóstico microbiológico de la enfermedad. Este método ofrece un resultado retrospectivo y presenta un 100 % de especificidad. El género *Leptospira* se puede cultivar en medios especiales suplementados con suero de conejo, Tween-80, albúmina bovina y vitaminas del complejo B. Dentro de estos los más conocidos son: el Fletcher, el Korthoff y Ellinghausen-McCullough-Johnson- Harris (EMJH) (Adler y De la Peña 2010; OMS 2008; Murray *et al.* 2007; Musso y la Scola 2013).

Estas bacterias crecen lentamente (tiempo de generación de 6 a 16 horas), requieren una incubación de 28 a 30 °C durante un período de hasta tres meses, sin embargo, en la mayor parte de los cultivos positivos se detecta crecimiento a las dos semanas. Para la siembra de los hemocultivos se inoculan una o dos gotas de sangre por cada 5 mL de medio de cultivo. Igualmente se siembra la orina, siempre diluyéndola desde 1:10 hasta 1:1000. El crecimiento *in vitro* se detecta mediante microscopía de campo oscuro (OMS 2008; Murray *et al.* 2007).

La tipificación de los aislamientos resulta útil para la vigilancia de los serovares patógenos circulantes a nivel local, así como del reconocimiento de nuevos patrones de presentación de la enfermedad y la evaluación de la efectividad de las medidas de intervención, las técnicas utilizadas con este fin son: aglutinación-absorción cruzada, análisis de factor usando antisuero de conejo y la identificación de los aislamientos usando anticuerpos monoclonales (OMS 2008).

2.5.3 Inoculación de animales de laboratorio

La inoculación intraperitoneal de animales de laboratorio con plasma fresco, sangre u orina, es una técnica sensible para el aislamiento. Los animales más sensibles son: hámster, cobayos destetados, gazapos, pollitos y chinchillas. Esta técnica es poco usada por su complejidad y demora en los resultados (OMS 2008; Murray *et al.* 2007).

2.5.4 Otros métodos directos

La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) es un método altamente sensible usado para el diagnóstico rápido de la infección, los blancos a amplificar son segmentos del ARNr 16S, 23S, genes *secY* y *flaB* (Adler y De la Peña 2010; OMS 2008).

A finales del siglo XX y principios del XXI, surge la variante cuantitativa de la RCP en tiempo real, que muestra ventajas sustanciales sobre otros métodos porque permite la lectura inmediata de los resultados y evita el paso de electroforesis en gel de agarosa. A pesar de las ventajas que ofrecen estas técnicas, aún no están disponibles para uso rutinario por su elevado costo tanto en equipos como en reactivos. Estas se han empleado para diagnóstico de leptospirosis, para identificación de aislamientos y la identificación de leptospira en muestras ambientales (Balassiano *et al.* 2012; Moreno y Agudelo 2010; Vital *et al.* 2010).

2.6 Pruebas serológicas

Los cultivos de leptospira tardan semanas en hacerse positivos, por lo que el diagnóstico serológico cobra vital importancia en esta entidad. La inmunoglobulina (Ig) M frente a leptospira se detecta en sangre, después del quinto o séptimo día del inicio de los primeros síntomas. Las técnicas serológicas superan en rapidez, sencillez y bajo costo al cultivo, así como a otras técnicas bacteriológicas y moleculares (Guerra 2009; Musso y La Scola 2013; Picardeau 2013).

2.6.1 Microaglutinación con antígenos vivos (MAT)

La MAT es considerada la técnica de referencia para el diagnóstico serológico de la leptospirosis. Esta prueba consiste en mezclar el suero a estudiar con cultivos de leptospira y evaluar el grado de aglutinación. Se utilizan como antígenos cultivos de los serogrupos de mayor prevalencia en el área geográfica, los cuales se mezclan con diluciones seriadas del suero del paciente y posteriormente se examinan al microscopio de campo oscuro. Este examen se realiza exclusivamente en laboratorios de referencia (Murray 2007). Los anticuerpos por lo común no alcanzan niveles detectables hasta la segunda semana de la enfermedad y su respuesta puede ser modificada por el tratamiento temprano (Bello *et al.* 2013; Musso y La Scola 2013; Obregon *et al.* 2011; Smythe *et al.* 2009; Dassanayake *et al.* 2009).

La lectura de la MAT es subjetiva y difícil. El punto de corte se define como la dilución del suero que muestre el 50 % de aglutinación, dejando 50 % de células libres. El incremento en dos diluciones del título del segundo suero respecto al primero indica un resultado positivo, y el intervalo de tiempo que media entre la toma del segundo suero con respecto al primero será de siete días como mínimo (Obregón *et al.* 2011; Picardeau 2013; Smythe *et al.* 2009)

2.6.2 Análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)

La detección de anticuerpos IgM por la técnica de ELISA ha sido ampliamente usada para el diagnóstico de la leptospirosis. Existen métodos comerciales que detectan tanto IgM como IgG. Esta prueba se realiza casi exclusivamente en laboratorios especializados, para conocer el título de los anticuerpos IgM, la cual se considera un marcador de infección reciente (Musso y La Scola 2013; Sarkar *et al.* 2012; Silpasakorn *et al.* 2011; Vasconcellos *et al.* 2009) (Figura 5).

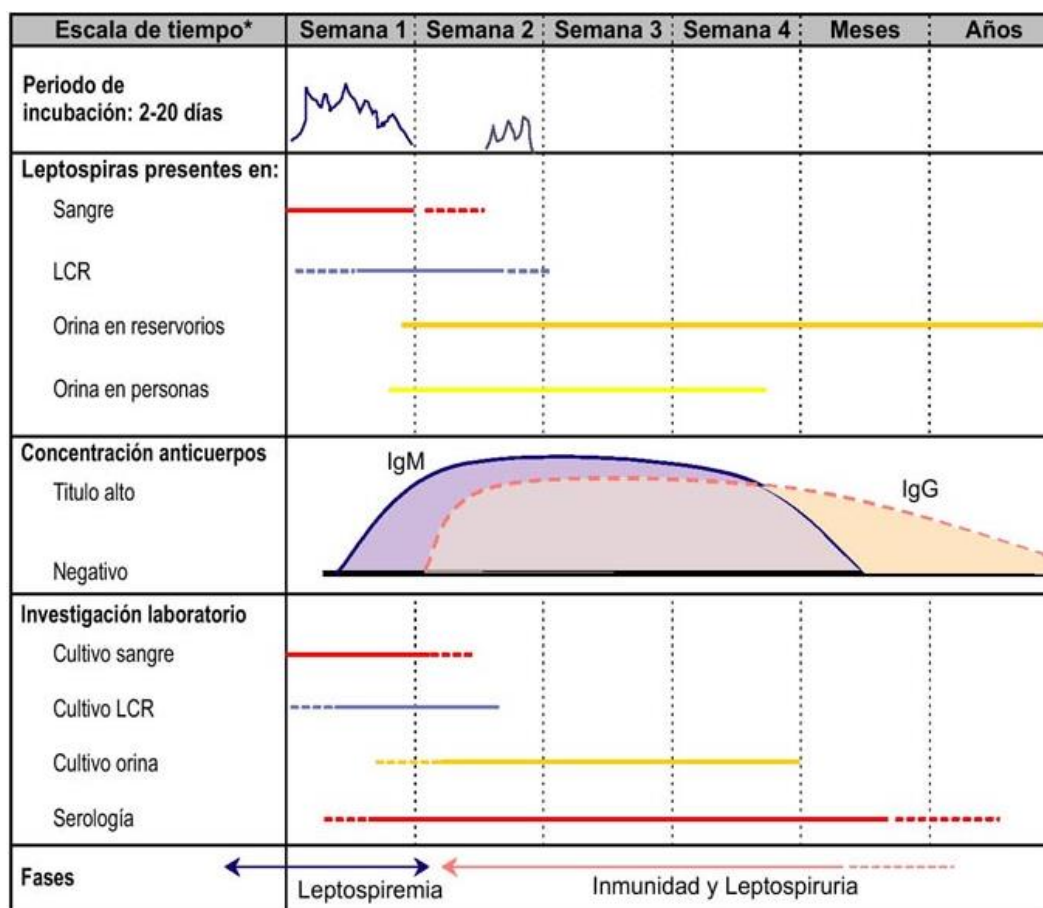


Figura 5: Leptospirosis naturaleza bifásica e investigación dentro de sus diferentes estados de enfermedad. * Desde inicio de sintomatología.

FUENTE: Leptospirosis: Enfermedad Zoonótica Reemergente. Céspedes 2005.

2.7 Estudios en febriles

En 1997, se describe un caso grave de leptospirosis con miocarditis y colestásis (Mercado y Yoshidaira 1997). En tres comunidades aledañas al río Nanay (Loreto) se encuentran anticuerpos contra leptospira en 46% de los febriles. En 1998 a raíz de un brote de enfermedad febril con mialgias en Lagunas, Sullana, Piura, el personal del MINSA encontró que 20% (6/29) de las muestras presentaban anticuerpos IgM contra leptospiras las cuales fueron detectados por el método de ELISA (OGE 1998). Ese mismo año en un brote caracterizado por tos, fiebre y malestar general en la localidad de Tipishiari, La Convención, Cuzco; personal del MINSA encontró que 16 pacientes tuvieron serología positiva para leptospiras (Pachas *et al.* 2001).

Posteriormente se comienza a realizar estudios para conocer los agentes etiológicos del síndrome febril en varias regiones del país, en trabajo interinstitucional articulado por el

MINSA (Instituto Nacional de Salud, Oficina General de Epidemiología, direcciones regionales de salud y hospitales) así como por el *Naval Medical Research Detachment* de EE.UU. (NMRCD-Perú), y universidades (UNMSM y UPCH) (MINSA 2005; MINSA 2003).

Diversos investigadores, con el apoyo del Instituto Nacional de Salud, comenzaron a realizar estudios en varias regiones del Perú. En 1998 en un estudio de seroprevalencia en una comunidad de Koribeni (Echarate - Cusco) se encontró que de 164 muestras, 41 (25%) presentaron anticuerpos contra leptospira; el serogrupo más frecuente fue Autumnalis (Pachas 2001). En el año 1998, en un grupo de trabajadores de saneamiento de Lambayeque, se encontró que 13,9% (11/79) de ellos tuvieron anticuerpos para leptospiras siendo Djasiman el serogrupo más frecuente.

En 1999, luego del fenómeno El Niño, se realizó un estudio en trabajadores de arrozales en Picsi (Lambayeque) donde se encontró que de 200 personas enroladas, 22% presentaron anticuerpos para leptospiras siendo los serovares más frecuentes Grippotyphosa y Bataviae (CTAR 1999).

El MINSA con la finalidad de establecer la vigilancia sindrómica, realizó un estudio longitudinal descriptivo entre junio de 1999 y mayo del 2000, en 146 establecimientos de salud de los valles de Apurímac, Quillabamba, Chanchamayo y Alto Huallaga, de 63 casos probables de síndrome febril hemorrágico y síndrome febril icterico incluidos, 4,8% fueron confirmados como leptospirosis (MINSA 2003).

Entre mayo de 2000 y julio de 2001 se realizó otra investigación del MINSA, se incluyeron 506 pacientes febriles con gota gruesa y frotis negativo, procedentes de establecimientos de salud de Piura y Loreto, sólo se logró aislar el agente etiológico en 82 (16,2%), y leptospirosis (3,4%) fue la segunda causa luego de dengue (7,5%) (MINSA 2005). En Huaraz (Ancash) zona endémica de Bartonelosis, se buscó la razón de su estado febril en pacientes catalogados como Bartonelosis pero con frotis negativo, y se encontró 6%(3/47) positivos a leptospiras y 17%(8/47) para Rickettsias (Jaramillo *et al.* 2002); en esa misma ciudad pero un año después (2001), se encontró 6%(1/17) de casos positivos a IgG contra leptospiras en trabajadores de un camal (Jaramillo *et al.* 2002).

En el año 2001, en San Martín se encontró que 25,2% de los arroceros enrolados tuvieron anticuerpos para leptospiras (Cruz *et al.* 2002). En el año 2002 a raíz de un brote de leptospirosis luego de las lluvias e inundación de la ciudad de Puerto Maldonado, el personal del INS realizó un estudio de seroprevalencia de leptospirosis, encontrando anticuerpos para leptospiras en 33% de la población.

En otra localidad de Ancash (Carhuaz) se encontró un caso de leptospirosis y seis casos de Rickettsiosis en la vigilancia de pacientes febriles (Jaramillo *et al.* 2002). En el año 2002 se notifica un brote de síndrome febril icterico en dos comunidades (Boca Amigo y Boca Colorado) en Manu, Madre de Dios; confirmamos nueve casos como leptospirosis mediante ELISA IgM y MAT.

Ese mismo año, se presenta un brote de síndrome febril icterico hemorrágico en una comunidad (Coletas, Sapillica) en Sullana, Piura; de los 23 casos dos fallecieron y siete fueron positivos para Rickettsias del grupo de fiebre manchadas y uno para leptospiras. En la investigación posterior al brote, de 66 febriles incluidos, se halló que 22,7% fueron positivos a leptospiras y 15,2% a Rickettsias.

En el año 2002 se reporta un brote de leptospirosis en personal militar que participó en un entrenamiento de sobrevivencia en Pichanaki, Pasco; de los 193 expuestos 72 se confirmaron como leptospirosis (Russell *et al.* 2003). En el año 2003, se notifica un caso de leptospirosis grave en un barrio residencial de Pucallpa, Ucayali; se inicia la investigación de la probable fuente de infección, encontrando que los perros de la familia estaban infectados con leptospiras, además de encontrar 22 casos de leptospirosis humana en la población expuesta.

En un estudio de prevalencia de leptospirosis en febriles de localidades dedicadas a actividades mineras (lavaderos de oro) en Madre de Dios, se encontró que 36,6% (26/71) tuvieron anticuerpos para leptospiras; y los factores asociados fueron consumo de agua de río en el hogar (OR:9,09), consumo de agua de río en el campo (OR:7,13), nadar en el río (OR:4,60) (Céspedes *et al.* 2003).

En un estudio en pacientes febriles con gota gruesa negativa, en áreas urbanas y rurales en Iquitos, de 633 pacientes, 321 (50,7%) tuvieron anticuerpos IgM o títulos altos para MAT.

Siete pacientes hicieron manifestaciones pulmonares graves; de estos, cinco murieron. Mediante PCR y en tiempo real se demostró la presencia de leptospiras (104 a 105 leptospiras/g) (Segura *et al.* 2005), en muestras de orina, riñón, hígado y tejido muscular provenientes de pacientes cuyos casos resultaron fatales.

En el año 2003, personal del INS realizó un estudio en varias localidades de la provincia de Coronel Portillo (Ucayali), donde se halló que de 364 personas enroladas 114 (31,3%) tuvieron anticuerpos contra leptospiras, siendo los serovares más frecuentes Bratislava y Georgia (Céspedes *et al.* 2004).

En el año 2004, a raíz de un brote en menores de edad que habían acudido a bañarse en una poza subterránea en Cañete, Lima; realizamos una investigación en 77 de los menores, donde se encontró que 21(27,3%) resultaron positivos por cultivo, ELISA IgM, MAT o PCR a leptospiras.

Asimismo, se ha descrito un caso de síndrome febril indiferenciado por leptospirosis en un paciente VIH positivo, que se autolimita sin tratamiento específico; aunque luego el paciente muere en estadio SIDA pero por causa diferente; por ello, los autores manifiestan que la infección con leptospiras en pacientes con VIH no necesariamente es sinónimo de leptospirosis grave (Ganoza *et al.* 2005).

Finalmente, se realizó un estudio seroepidemiológico en tres condiciones ambientales distintas, la primera zona fue en Belén (Iquitos), luego las comunidades rurales de Iquitos y un poblado urbano marginal en Lima (San Juan de Lurigancho); se encontró una prevalencia de 28% en Belén; 17% en comunidades rurales y 0,7% en Lima; determinando que el ambiente es un factor condicionante de la exposición a leptospiras, y por tanto de mayor seropositividad (Johnson *et al.* 2004).

2.8 Factores de riesgo

La infección en el humano se produce por vía directa a través de la piel y mucosa nasal oral o conjuntival. La forma indirecta se produce al contacto con agua, suelo y alimentos contaminados por orina de animales infectados.

Los ganaderos están expuestos a la orina de estos animales directamente o por aerosol (Acha, Szyfres, PAHO 1986) que puede contaminar sus conjuntivas o piel. El caminar descalzo por estos suelos contaminados es una forma indirecta de contaminación.

La exposición a aguas contaminadas, por roedores que infestan los campos, es una forma frecuente de infección en trabajadores agrícolas (por ejemplo: caña de azúcar, arrozales) o militares en maniobras en terrenos ribereños. Esta exposición también puede darse como consecuencia de ocupaciones riesgosas como limpiar desagües (Farr 1995) o actividades recreativas al bañarse en aguas contaminadas (Coutinho *et al.* 1990) esta última situación no es muy frecuente en la costa peruana por la falta de piscinas de agua natural. En el campo, recoger vegetales húmedos en las primeras horas de la mañana, donde la orina puede estar mezclada con el rocío se puede convertir en una fuente de infección al entrar en contacto las manos de los trabajadores y este líquido infectado (Acha, Szyfres, PAHO 1986).

La humedad, temperatura elevada y la abundancia de roedores son factores que pueden desencadenar brotes en áreas tropicales o semitropicales, como probablemente ocurrió en el distrito de Lagunas, Sullana, Piura en 1998 (OGE 1998).

Las leptospiras patógenas, solo se multiplican dentro de los organismos animales por lo que los focos de leptospirosis precisan de condiciones ambientales favorables para la supervivencia del agente causal en el medio exterior. Así el agua salina no favorece su supervivencia al contrario del agua dulce (arroyos, embalses naturales, etc.). (Coutinho *et al.* 1990). Necesitan un alto grado de humedad, un pH neutro o ligeramente alcalino y temperaturas adecuadas. La composición del suelo también influye en su supervivencia.

III. DESARROLLO DEL TEMA

3.1 Metodología

Se llevó a cabo un piloto de un estudio transversal analítico de la población de Santa Clara, de la ciudad de Iquitos. Toda la información recabada se obtuvo mediante fichas clínico-epidemiológicas (Anexo 3), que contenía preguntas respecto a sus viviendas, actitudes respecto a los desechos, al origen del agua de consumo diario, presencia de mascotas en casa y presencia de animales sinantrópicos (roedores y marsupiales) posibles factores de riesgo para leptospirosis. Luego se tomó una muestra de 7mL de sangre venosa con tubo al vacío sin anticoagulante.

3.2 Exámen serológico

Se realizó la prueba de ELISA IgM y la prueba de MAT para confirmar la reactividad a leptospira.

3.3 Análisis estadístico

La información se ingresó a una base de datos y para el análisis de asociación entre la prevalencia de leptospira y los datos correspondientes a los factores de riesgo se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, en donde se consideró un valor $p < 0.05$ como significativo e intervalos de confianza (IC) al 95%. Para identificar los factores de riesgo se usó el *odds ratio* (OD). Para el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el SPSS 20 para Windows.

3.4 Resultados

3.4.1 Datos generales

Se incluyeron en el piloto un total de 80 personas adultas, de ambos sexos, que habían presentado fiebre en los últimos 3 meses.

Se incluyeron a 41 (51.2%) mujeres y a 39 (48.8%) varones. Se obtuvo 34 (42.5%) personas con serología positiva para leptospiras. La positividad de las mujeres y hombres fue de 50%, no se encontraron diferencias significativas (OR=1.091; IC 95%: 0.449 – 2.648)

3.4.2 Factores de riesgo asociados

La Tabla 2 muestra que la presencia de roedores, el consumo de agua y el contacto con perros estuvieron asociados a un mayor riesgo de infección por leptospira. No se encontró asociación con las otras características.

Tabla 2: Factores de riesgo asociados a la infección por *Leptospira* en pacientes febriles en la localidad de Santa Clara, Iquitos, Junio 2013

| Factores de riesgo | Valor X^2 | <i>p</i> | odds ratio (OR) | Intervalo OR |
|---|-------------------------------|-----------------|------------------------|---------------------|
| Techo de la vivienda de plastico y paja | 0.263 | 0.608 | 0.792 | (0.324 - 1.934) |
| Presencia de roedores | 5.459 | 0.019* | 2.952 | (1.177 - 7.409) |
| Descarte de basura | 3.197 | 0.074 | 0.429 | (0.168 - 1.093) |
| Consumo de agua de acequia y rio | 7.366 | 0.007* | 3.567 | (1.400 - 9.088) |
| Contacto con perros | 16.431 | 0.000* | 11.273 | (3.015 - 42.145) |
| *Significativos | | | | |

FUENTE: Instituto Nacional de Salud/Laboratorio de Zoonosis Bacterianas/Bárcena, 2017.

3.5 Discusiones

Con respecto a los factores de riesgo se encontró que aquellos pobladores que detectan la presencia de roedores en su vivienda están en mayor riesgo de adquirir la enfermedad, debido a que los roedores tienden a buscar alimento en los alrededores e inclusive dentro del hogar, lo cual permite que los pobladores entren en contacto con orina contaminada en época de lluvias. La mala infraestructura facilita el contacto e infección como señalan distintos autores como Perra *et al.* (2002), Phraisuwan *et al.* (1999) y Campagnolo *et al.* (2000).

El consumo de agua de acequia y río también se asoció a la infección por leptospiras, las personas que habitan estas zonas no tienen la costumbre de hervir el agua para beberla. La forma de infección es a través de las mucosas oral, nasal u ocular como se reportó en los Estados Unidos (Haake *et al.* 2002).

Un importante factor de riesgo es el del contacto con los perros, ya que ellos interactúan con el ambiente alrededor del hogar y lugares aledaños, y pueden entrar en contacto con órganos (carcasas de la caza), orina de roedores y beber agua contaminada con mucha facilidad. Además, el perro es uno de los reservorios intermediarios de la transmisión entre el hombre y los reservorios silvestres lo cual coincide con los hallazgos obtenidos por Licerias *et al.* (1989).

No se encontró asociación con otras características evaluadas como el descarte de basura y el techo de la vivienda de plástico o paja. Este hecho sugiere que la prevalencia se explicaría por la exposición de los perros al ambiente contaminado en que vive la población tal como sugieren Sepulveda *et al.* (2002) y Greene (2008).

IV. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos nos permitieron identificar varios factores de riesgo y brindaron información respecto al origen de la prevalencia de leptospirosis en la población de Santa Clara. Los resultados nos permiten identificar que se debe de cambiar y mejorar las condiciones de vida de la población por medio de la prevención y brindar educación respecto a los mecanismos de transmisión de la leptospirosis y los factores de riesgo identificados como el contacto con los perros, el consumo de agua y la presencia de roedores.

Se concluye que la leptospirosis es una zoonosis de importancia en las zonas en donde las poblaciones están expuestas a las grandes variaciones climáticas y fluviales lo cual requiere un fuerte manejo del medio ambiente, control de reservorios y manejo sanitario de las mascotas, requiriéndose una vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad para la toma de decisiones oportunas y efectivas por parte de las autoridades sanitarias.

V. RECOMENDACIONES

Por medio del análisis de asociación se pudo determinar la importancia de más de un factor de riesgo respecto a la prevalencia de leptospirosis, por tanto, es necesario expandir el estudio y el análisis respecto a la totalidad de la información recabada en la población de Santa Clara, Iquitos.

Se debe continuar analizando la información obtenida, respecto a los factores de riesgo para la localidad de Santa Clara, por medio de otras herramientas estadísticas para aumentar el enfoque y determinar relaciones entre los mismos factores de riesgo con lo cual se obtendría una mayor fuerza para indicar las causas de la transmisión de leptospirosis.

Es necesario extrapolar el estudio a todas las otras zonas endémicas de leptospirosis a nivel nacional, debido a que cada zona tiene factores de riesgo distintos que deberían ser identificados ya que las condiciones son altamente variables, tanto geográficas como poblacionales.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acha, PN; Szyfres, B; Pan American Health Organization. 2003. *Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Vol. 1, Vol. 1.* Washington, D.C.: Pan American Health Organization.
2. Adler, B; De la Peña, A. 2010. Leptospira and leptospirosis. *Veterinary Microbiology.* 140:287-96.
3. Agudelo, P; Restrepo, B; Arboleda, M. 2007. Situación de la leptospirosis en el Urabá antioqueño colombiano: estudio seroepidemiológico y factores de riesgo en población general urbana. *Cad. Saúde Pública.* 23:2094-2102.
4. Babudieri, B. 1958. Animal reservoirs of leptospirosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 70:393-413.
5. Balassiano, IT; Vital-Brazil, JM; Pereira, MM. 2012. Leptospirosis diagnosis by immunocapture polymerase chain reaction: a new tool for early diagnosis and epidemiologic surveillance. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 74(1):11-5.
6. Bello, S; Rodríguez, M; Paredes, A; Mendivelso, F; Walteros, D; Rodríguez, F; *et al.* 2013. Comportamiento de la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis humana en Colombia, 2007-2011. *Biomédica.* 33(S-1):53-60.
7. Bharti, AR; Nally, JE; Ricaldi, JN; Matthias, MA; Diaz, MM; Lovett, MA; *et al.* 2003. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet. Infect. Dis.* 3(12):757-71.

8. Bunnell, JE; Hice, CL; Watts, DM; Montrueil, V; Tesh, RB; Vinetz, JM. 2000. Detection of pathogenic *Leptospira spp.* infections among mammals captured in the Peruvian Amazon basin region. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 63:255-8.
9. Cacciapuoti, B; Ciceroni, L; Maffei, C; Di Stanislao, F; Calegari, L; Lupidi, R; *et al.* 1987. A waterborne outbreak of leptospirosis. *Am. J. Epidemiol.* 126(3):535-45.
10. Campagnolo, E; Warwick, M; Marx, H Jr; Cowart, R; Donnell, H Jr; Bajani, M; *et al.* 2000. Analysis of the 1998 outbreak of leptospirosis in Missouri in humans exposed to infected swine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216(5):676-82.
11. Carneiro, M; Giacomini, M; Costa, JM. 2004. Leptospirosis asociada a la exposición ocupacional: estudio Clínico y Epidemiológico. *Rev. Chil. Infectología.* 21(4):339-344.
12. Céspedes, M; Balda, L; González, D; Tapia, R. 2006. Situación de la leptospirosis en el Perú 1994 - 2004. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública.* 23(1):56-66.
13. Céspedes, M; Fernández, R; Rimarachín, R; Taipe, H; Cenepo, J; Mori, M; *et al.* 2004. Leptospirosis: Una enfermedad zoonótica hiperendémica en la provincia de Coronel Portillo. Ucayali, Perú. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública.* 21(2):62-70.
14. Céspedes, M; Glenny, M; Felices, V; Balda, L; Suárez, V. 2002. Prueba de ELISA indirecta para la detección de anticuerpos IgM para el diagnóstico de leptospirosis humana. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública.* 19(1):23-7.
15. Céspedes, M; Ormaeche, M; Condori, P; Balda, L; Glenny, M. 2003. Prevalencia de leptospirosis y factores de riesgo en personas con antecedentes de fiebre en la provincia de Manu, Madre de Dios, Perú. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública.* 20(4):180-85.
16. Céspedes, M. 2005. Leptospirosis: enfermedad zoonótica reemergente. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública.* 22(4):290-307.

17. Céspedes, M. ELISA IgM para diagnóstico de *Leptospira*. Método de ensayo. Lima Perú: Instituto Nacional de Salud. 2008.
18. Cole, J; Sulzer, C; Pursell, A. 1973. Improved microtechnique for the leptospiral microscopic agglutination test. *Appl. Microbiol.* 25(6):976-80.
19. Coutinho de Lima, S; Sakata, E; Rocha Santo, C. *et al.* 1990. Surto de leptospirise humana por atividade recreacional no municipio de São Jose dos Campos, São Paulo, Estudo soroepidemiológico. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 32(6) 474-479.
20. Cruz, R; Fernández, V; Freddy, H. 2002. Hiperendemicidad de leptospirosis y factores de riesgo asociados en localidades arroceras del departamento de San Martín - Perú. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública.* 19(1):10-16.
21. CTAR Lambayeque. Oficio N° 09560-99 CTAR Lambayeque - DRSAL/Epi; 1999.
22. Dassanayake, DL; Wimalaratna, H; Agampodi, SB; Liyanapathirana, VC; Piyarathna, TA; Goonapienuwala, BL. 2009. Evaluation of surveillance case definition in the diagnosis of leptospirosis, using the Microscopic Agglutination Test: a validation study. *BMC. Infect. Dis.* 9:48.
23. Evangelista, K; Coburn, J. 2010. *Leptospira* as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiology.* 5(9):1413-25.
24. Faine, S; Adler, B; Bolin, C; Perolat, P. *Leptospira and leptospirosis*. 2nd ed. Melbourne: MediSci; 1999.
25. Farr, RW. 1995. Leptospirosis. State of the Art. *Clinical Infectious Diseases.* 21:1-8.
26. Farrar, EW. 1995. Especies de *Leptospira* (Leptospirosis) IN: *Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica*, Mandell, G.; Gordon, R; Benett, J, Cuarta Edición. Pag 2396-2400.

27. Gallegos, MA; Sandí, VL. Leptospirosis. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2010. LXVII (592):115-21.
28. Ganoza, CA; Matthias, MA; Saito, M; Cespedes, M; Gotuzzo, E; Vinetz, JM. 2010. Asymptomatic renal colonization of humans in the Peruvian Amazon by *Leptospira*. *PLoS. Negl. Trop. Dis.* 4(2):e612.
29. Ganoza, CA; Segura, ER; Swancutt, MA; Gotuzzo, E; Vinetz, JM. 2005. Mild, self-resolving acute leptospirosis in an HIV-infected patient in the Peruvian Amazon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 73(1):67-68.
30. Greene, C. Canine Leptospirosis, emerging or surging?, 59° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC. SCIVAC (società Culturale Italiana Veterinari per Animali da Compagnia), Rimini, Italia. May 30- June 1, 2008.
31. Guerra, MA. 2009. Leptospirosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 234:472-8.
32. Haake, D; Dundoo, M; Cader, R; Kubak, B; Hartskeerl, R; Sejvar, J; *et al.* 2002. Leptospirosis, water sports, and chemoprophylaxis. *Clin. Infect. Dis.* 34(9):40-3.
33. Hartskeerl, RA; Pereira, MC; Ellis, WA. 2011. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin. Microbiol. Infect.* 17(4):494-501.
34. Heron, LG; Reiss-Levy, EA; Jacques, TC; Dickeson, DJ; Smythe, LD; Sorrell, TC. 1997. Leptospirosis presenting as a haemorrhagic fever in a traveller from Africa. *Med. J. Aust.* 167(9):477-79.
35. Jaramillo, K; Torres, R; Romero, O; Lucero, J; Anaya, E. 2002. Rickettsiosis y leptospirosis en pacientes con diagnóstico clínico probable de Bartonelosis. Huaraz - Ancash 2000. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública.* 19(Supl): 21.

36. Jaramillo, K; Torres, R; Sal y Rosas, I; Lucero, J; Gleny, M. 2002. Estudio serológico de IgG contra leptospirosis en trabajadores del camal municipal de Huaraz. Ancash - 2001. Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública. 19(Supl):20-21.
37. Johnson, MA; Smith, H; Joeph, P; Gilman, RH; Bautista, CT; Campos, KJ; *et al.* 2004. Environmental exposure and leptospirosis, Peru. Emerg. Infect. Dis. 10(6):1016-22.
38. Kendall, EA; La Rocque, CR; Bui, DM; Galloway, R; Ari, MD; Goswami, D; *et al.* 2010. Leptospirosis as a Cause of Fever in Urban Bangladesh. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 82(6):1127-30.
39. Laguna, T; Víctor, A. Oficina General de Epidemiología. Instituto Nacional de Salud (INS). Ministerio de Salud del Perú (Minsal). Módulos Técnicos No 2. Serie de Documentos Monográficos: Leptospirosis .2000.
40. Liceras, J; Valdivia, S; Higuchi, E. Leptospirosis en el Perú. En: Anales Seminario Nacional Zoonosis y Enfermedad de Transmisión Alimentaria. 1989. p. 7-20.
41. Lomar, AV; Diament, D; Torres, JR. 2000. Leptospirosis in Latin America. Emerging and re-emerging Diseases in Latin America. Inect. Dis. Clin. N.A. 14(1):23-38.
42. Mercado, R; Yoshidaira, M. 1997. Leptospirosis con colestasis y miocarditis. Bol. Soc. Peru. Med. Interna. 10(1):78-80.
43. Ministerio de Salud. 2005. Perfil etiológico del síndrome febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de alto impacto en salud pública en el Perú, 2000-2001. Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública. 22(3):165-74.
44. Ministerio de Salud. 2003. Perfil etiológico del síndrome febril icterohemorrágico agudo y síndrome febril icterico agudo en los valles del Apurímac, Quillabamba, Chanchamayo y Alto Huallaga, Perú, 1999-2000. Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública. 20(3):132-37.

45. Monsuez, JJ; Kidouche, R; Le Gueno, B; Postic, D. 1997. Leptospirosis presenting as haemorrhagic fever in visitor to Africa. *Lancet*. 349(9047):254-55.
46. Moreno, N; Agudelo, P. 2010. Aplicación de las pruebas de PCR convencional simple y múltiple para la identificación de aislamientos de *Leptospira spp.* en Colombia. *Revista Peruana Medicina Experimental Salud Pública*. 27:548-56.
47. Morey, RE; Galloway, RL; Bragg, SL; Steigerwalt, AG; Mayer, LW; Levett, PN. 2006. Species-specific identification of Leptospiraceae by 16S rRNA gene sequencing. *J. Clin. Microbiol.* 44:3510–3516.
48. Morgan, J; Bornstein, SL; Karpatis, AM; Bruce, M; Bolin, CA; Austin, CC; *et al.* 2002. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin. Infect. Dis.* 34(12):1593-9.
49. Murray, PR; Rosenthal, KS; Kobayashi, GS; Pfaller, MA. *Medical microbiology*. 5ta ed. St. Louis: Mosby; 2007.
50. Musso, D; La Scola, B. 2013. Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 46(4):245-52.
51. O’Neil, KM; Rickman, LS; Lazarus, AA. 1991. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Rev. Infect. Dis.* 13(4):705-9.
52. Obregón, AM; Fernández, C; Martínez, I; Llop, A; Rodríguez, I; Rodríguez, J; *et al.* 2011. Sistemas serológicos rápidos utilizados para la pesquisa de leptospirosis humana en Cuba. *Rev. Cubana. Med. Trop.* 63(3):239-45.
53. Oficina General de Epidemiología. Alerta OGE #1 y # 4 de 1998.
54. OMS. 2008. Leptospirosis humana: guía para el diagnóstico, vigilancia y control. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/WHO-Guia-Lepto-2003-Spa.pdf>

55. Pachas, P; Juno, R; Portugal, M; Taboada, B; Felices, V; Laguna, V. 2001. Seroprevalencia de leptospirosis en humanos y reservorios en la localidad de Koribeni. La Convención, Cusco. Rev. Peru. Enf. Infe. Trop. 1(2):87-91.
56. Perra, A; Servas, V; Terrier, G; Postic, D; Baranton, G; Andre-Fontaine, G; *et al.* 2002. Clustered cases of leptospirosis in Rochefort, France, June 2001. Euro. Surveill. 7(10):131-6.
57. Perú, Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología. 2013. Enfermedades sujetas a vigilancia epidemiológica. Bol. Epidemiol. (Lima). 22(52):1098-1102.
58. Perú, Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología. 2013. Resumen de las enfermedades o eventos sujetos a notificación obligatoria. Bol. Epidemiol. (Lima). 22(50):1044-8.
59. Perú, Oficina General de Epidemiología. Alerta OGE N°4. Lima: MINSA/OGE; 1998.
60. Phraisuwan, P; Whitney, E; Tharmaphornpilas, P; Guharat, S; Thongkamsamut, S; Aresagig, S; *et al.* 2002. Leptospirosis: skin wounds and control strategies, Thailand, 1999. Emerg. Infect. Dis. 8(12):1455-9.
61. Picardeau, M. 2013. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. Med. Mal. Infect. Jan. 43(1):1-9.
62. Russell, KL; Montiel-Gonzalez, MA; Watts, DM; Lagos-Figueroa, RC; Chauca, G; Ore, M; *et al.* 2003. An outbreak of leptospirosis among Peruvian military recruits. Am. J. Trop. Med. Hyg. 69(1):53-57.
63. Rao, RS; Gupta, N; Bhalla, P; Agarwal, SK. 2003. Leptospirosis in India and the rest of the world. Braz. J. Infect. Dis. 7(3):178-93.
64. Sarkar, J; Chopra, A; Katageri, B; Raj, H; Goel, A. 2012. Leptospirosis: a reemerging infection. Asian. Pac. J. Trop. Med. 5(6):500-2.

65. Sarkar, U; Nascimento, SF; Barbosa, R; Martins, R; Nuevo, H; Kalafanos, I; *et al.* 2002. Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 66(5):605-10.
66. Sasaki, DM; Pang, L; Minette, HP; Wakida, CK; Fujimoto, WJ; Manea, SJ; *et al.* 1993. Active surveillance and risk factors for leptospirosis in Hawaii. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 48(1):35-43.
67. Segura, ER; Ganoza, CA; Campos, K; Ricaldi, JN; Torres, S; Silva, H; *et al.* 2005. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clin. Infect. Dis.* 40(3):343-51.
68. Seijo, A; Romer, Y; San Juan, J; Prieto, R; Noguerras, M; De Vedia, L; *et al.* 2011. Neumonía aguda de la comunidad y hemorragia pulmonar por leptospirosis en el área metropolitana Buenos Aires. *Medicina.* 71:127-34.
69. Sejvar, J; Bancroft, E; Winthrop, K; Bettinger, J; Bajani, M; Bragg, S; *et al.* 2003. Leptospirosis in «Eco-Challenge» athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg. Infect. Dis.* 9(6):702-7.
70. Sepúlveda, A; Santiago, J; Preciado, FJ. 2002. La rata y el perro, importantes vectores de la leptospirosis en explotaciones pecuarias de Cd. Guzmán, Jalisco. *Rev. Cubana. Med. Trop.* 54 (1):21-3.
71. Silpasakorn, S; Waywa, D; Hoontrakul, S; Suttinont, C; Losuwanaluk, K; Suputtamongkol, Y. 2011. Performance of *Leptospira* immunoglobulin M ELISA and rapid immunoglobulin G immunochromatographic assays for the diagnosis of leptospirosis. *J. Med. Assoc. Thai.* 94(1):203-6.
72. Smythe, LD; Wuthiekanun, V; Chierakul, W; Suputtamongkol, Y; Tiengrim, S; Dohnt, M; *et al.* 2009. The microscopic agglutination test (MAT) is an unreliable predictor of infecting *Leptospira* serovar in Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 81:695-7.

73. Trevejo, RT; Rigau-Perez, JG; Ashford, DA; McClure, EM; Jarquin-Gonzalez, C; Amador, JJ; *et al.* 1998. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. *J. Infect. Dis.* 178(5):1457-63.
74. Vasconcellos, FA; Coutinho, ML; da Silva, EF; Fernández, CP; Monte, LG; Seyffert, N; *et al.* 2009. Testing different antigen capture ELISA formats for detection of *Leptospira spp.* in human blood serum. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 24:29-34.
75. Victoriano, AF; Smythe, LD; Gloriani-Barzaga, N; Cavinta, LL; Kasai, T; Limpakarnjanarat, K; *et al.* 2009 Sep 4. Leptospirosis in the Asia Pacific region. *BMC. Infect. Dis.* 9:147.
76. Vinetz, JM. 2001. Leptospirosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 14(5):527-38.
77. Vital, J; Balassiano, I; Oliveira, F; Costa, A; Hillen, L; Pereira, M. 2010. Multiplex PCR based detection of *Leptospira* in environmental water samples obtained from a slum settlement. *Memoria Instituto Oswaldo Cruz.* 105(3):353-5.
78. Wynwood, SJ; Craig, SB; Graham, GC; Blair, BR; Burns, M; Weier, TA; *et al.* 2014. The emergence of *Leptospira borgpetersenii* serovar Arborea as the dominant infecting serovar following the summer of natural disasters in Queensland, Australia 2011. *Trop. Biomed.* 31(2):281-5.

VII. ANEXOS

Anexo 1: Tabla de distribución nacional de los casos de Leptospirosis por departamento hasta la SE 29 del 2017

| DEPARTAMENTOS | AÑOS | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017* |
| TUMBES | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 24 | 20 | 53 | 79 | 186 | 29 | 554 |
| PIURA | 3 | 4 | 3 | 1 | 3 | 3 | 0 | 1 | 1 | 7 | 66 | 31 | 9 | 398 |
| UCAYALI | 126 | 51 | 53 | 28 | 17 | 12 | 5 | 28 | 83 | 19 | 34 | 25 | 89 | 376 |
| MADRE DE DIOS | 16 | 19 | 33 | 104 | 36 | 30 | 43 | 15 | 1 | 15 | 367 | 1511 | 1002 | 338 |
| LORETO | 278 | 190 | 241 | 396 | 38 | 38 | 20 | 165 | 1730 | 1282 | 1468 | 320 | 430 | 329 |
| AYACUCHO | 0 | 0 | 29 | 37 | 26 | 4 | 6 | 29 | 7 | 53 | 72 | 75 | 239 | 227 |
| LAMBAYEQUE | 1 | 4 | 12 | 4 | 3 | 5 | 1 | 5 | 0 | 10 | 10 | 66 | 27 | 209 |
| ICA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 142 |
| SAN MARTIN | 2 | 2 | 7 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 39 | 344 | 183 | 53 | 48 | 106 |
| HUANUCO | 22 | 37 | 26 | 21 | 18 | 16 | 7 | 9 | 1 | 7 | 5 | 6 | 20 | 104 |
| LA LIBERTAD | 0 | 1 | 1 | 5 | 5 | 0 | 3 | 4 | 10 | 32 | 11 | 4 | 13 | 76 |
| CAJAMARCA | 0 | 1 | 2 | 2 | 21 | 0 | 5 | 4 | 7 | 7 | 8 | 11 | 27 | 62 |
| LIMA | 28 | 0 | 42 | 31 | 6 | 6 | 14 | 6 | 6 | 28 | 32 | 28 | 25 | 58 |
| CUSCO | 0 | 0 | 66 | 16 | 28 | 25 | 7 | 19 | 22 | 12 | 17 | 8 | 65 | 44 |
| JUNIN | 0 | 1 | 6 | 3 | 2 | 0 | 7 | 1 | 3 | 9 | 14 | 9 | 17 | 12 |
| AMAZONAS | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 35 | 5 | 36 | 22 | 11 | 9 |
| CALLAO | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 5 |
| ANCASH | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | 4 | 6 | 3 | 5 |
| PASCO | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 4 | 3 | 4 |
| AREQUIPA | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| MOQUEGUA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| HUANCAVELICA | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| TACNA | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| APURIMAC | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| PUNO | 0 | 0 | 7 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| Total general | 476 | 312 | 538 | 650 | 207 | 143 | 127 | 314 | 1966 | 1889 | 2413 | 2370 | 2064 | 3061 |

FUENTE: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA, 2017.

Anexo 2: Ficha de Investigación de Leptospirosis

Código

FICHA DE INVESTIGACION DE LEPTOSPIROSIS
DIRECCION DE SALUD _____
(ESTUDIO CASO CONTROL / ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA EN HUMANOS)

ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____

CODIGO ENCUESTADOR: _____ FECHA DE ENCUESTA: ___/___/___

NOMBRE Y APELLIDOS: _____

EDAD : ___ años ___ meses SEXO: _____ OCUPACION: _____

LOCALIDAD: _____ DISTRITO: _____ PROVINCIA: _____

ENFERMO: Si () No ()

FECHA DE INICIO DE ENFERMEDAD: ___/___/___

TIEMPO DE ENFERMEDAD: _____

FORMA DE INICIO: Brusco () Insidioso ()

¿Viajo en las ultimas dos semanas antes de enfermar fuera de su localidad?
 Si () No ()

Si la respuesta es Sí ¿A que lugar viajo? _____ ¿En que fecha? ___/___/___

CARACTERISTICAS DE LA VIVIENDA

El techo de la vivienda es de:

| | | |
|--------------|-----------|--------------|
| Paja () | Tejas () | Otros: _____ |
| Calamina () | Noble () | |

El piso de la vivienda es de:

| | | |
|------------|-------------|--------------|
| Tierra () | Madera () | Otros: _____ |
| Palos () | Cemento () | |

Las paredes de la vivienda es de:

| | | |
|------------|---------------|--------------|
| Caña () | Cemento () | Adobes () |
| Madera () | Ladrillos () | Otros: _____ |

El abastecimiento de agua para la vivienda es de:

| | | |
|----------|---------------|--------------|
| Pozo () | Potable () | Otros: _____ |
| Rio () | Riachuelo () | |

ANIMALES EN EL HOGAR

Tiene animales domésticos en la vivienda?

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| Perros () N° _____ | Caballos () N° _____ |
| Gatos () N° _____ | Vacunos () N° _____ |
| Chanchos () N° _____ | Mulas () N° _____ |
| Cabras () N° _____ | Otros: |

¿Ha visto roedores dentro de la vivienda?
 Si () No ()

¿Desde cuando hay ratas en su casa?

| | |
|-------------|-------------|
| Semanas () | Años () |
| Meses () | Otro: |

¿Cree Ud. que ahora hay mas ratas que antes?
 Si () No ()

Leptospirosis 51
 Oficina General de Epidemiología / Instituto Nacional de Salud

FUENTE: Oficina General de Epidemiología/Instituto Nacional de Salud, 2000.

Anexo 2: Ficha de Investigación de Leptospirosis (continuación)

¿Los alimentos que tiene en la casa son comidos por las ratas?

Sí () No ()

¿Ha visto Ud. caca de rata en los alimentos que guarda en su vivienda?

Sí () No ()

¿Hay huecos de ratas dentro de su vivienda?

Sí () No ()

¿Hay huecos de ratas cerca de su vivienda?

Sí () No ()

¿Ha visto Ud. caca de rata en su vivienda?

Sí () No ()

¿Ha manipulado alguna rata?

Sí () No ()

¿Duermen los animales dentro de la vivienda?

Sí () No ()

¿Que animales son los que duermen dentro de su vivienda?

Perros () Cuyes () Otros:

Gatos () Conejos ()

¿Los animales se hacen caca dentro de la vivienda?

Sí () No ()

¿Los perros se orinan dentro de la vivienda?

Sí () No ()

¿Los gatos se orinan dentro de la vivienda?

Sí () No ()

ACTITUDES Y PRACTICAS

¿Que tipo de calzado usa para trabajar en el campo?

Descalzo () Zapatos () Otros:

Zapatillas () Botas ()

Si Ud. se encuentra en el campo y se hace una herida ¿Qué es lo que haría?

Se hecha tierra en la herida ()

Se hecha barro en la herida ()

Se lava con agua de río o riachuelo ()

Se hecha hierbas en la herida ()

Se lava con agua estancada ()

Otro:

Si Ud. se encuentra en su casa y se hace una herida ¿Qué es lo que haría?

Se hecha tierra en la herida ()

Se hecha barro en la herida ()

Se lava con agua de río o riachuelo ()

Se hecha hierbas en la herida ()

Se lava con agua del caño ()

Otro:

Va al Puesto o Centro de Salud ()

Si Ud. se encuentra en el campo y tiene sed ¿De donde toma el agua ?

De un pozo ()

Del río ()

Otro:

Lleva agua hervida ()

Del riachuelo ()

¿Ud. acostumbra bañarse en el río?

Sí () No ()

Leptospirosis

Oficina General de Epidemiología / Instituto Nacional de Salud

52

Anexo 2: Ficha de Investigación de Leptospirosis (continuación)

¿Ud. acostumbra bañarse en las cochas?

Sí () No ()

¿Lava Ud. los alimentos antes de comerlos?

Sí () No ()

¿Come Ud. animales cazados en el monte?

Sí () No ()

¿Qué tipo de animales ha comido?

Mono () Majaz ()
Sajino () Venados () Otros:

¿Cómo los prepara para comerlos?

Ahumado () Sancochado () Otro:
Asado () Frito ()

¿Que tipo de alimentos siembra en su chacra?

Maiz () Café () Plátanos ()
Yuca () Cereales () Otros:

¿Guarda su cosecha o parte de su cosecha dentro de la vivienda?

Sí () No ()

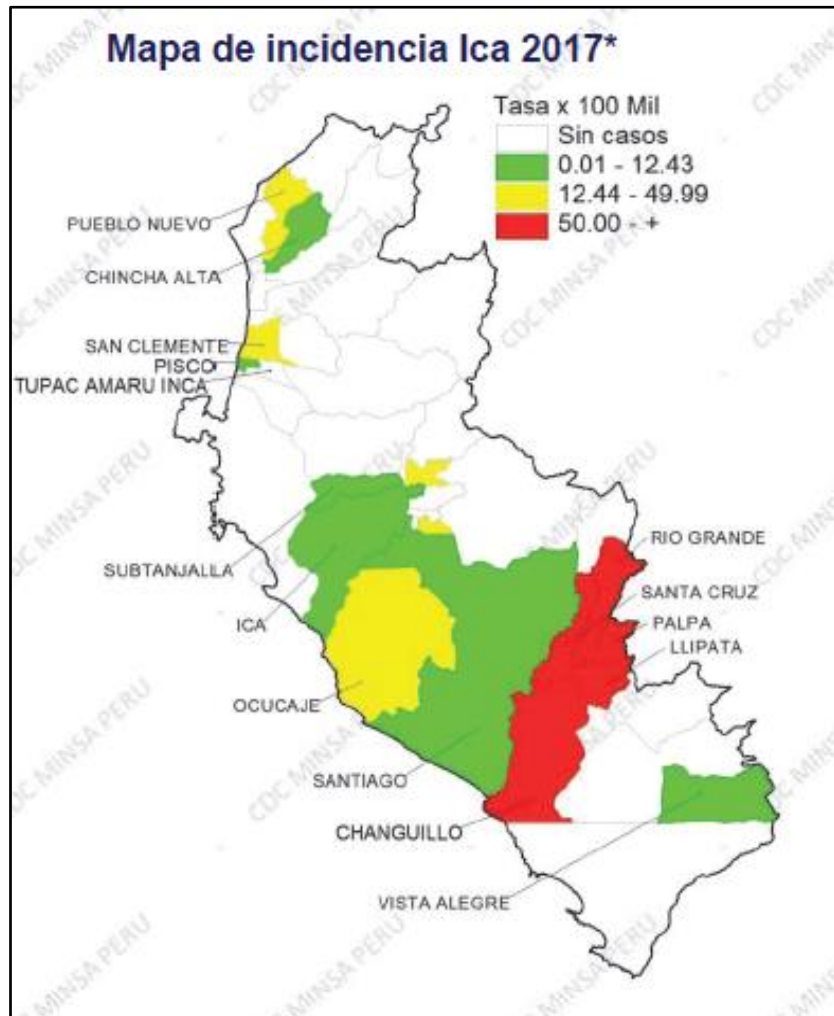
¿En que lugar de la vivienda lo guarda?

Dormitorio () Cocina () Cuarto independiente ()
Sala () Comedor () Otro:

¿Dónde bota la basura de su casa?

En el río () La entierra () Otro:
En la chacra () La quema ()

Anexo 3: Mapa de incidencia de leptospirosis en el departamento de Ica, SE 29 del 2017



FUENTE: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA, 2017.