

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**“RAFAEL DONAYRE ROJAS”**



**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con  
evidencia serológica de Dengue y leptospirosis  
hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar  
García” el año 2014

**AUTORA:**

Bachiller en Medicina

LUZ ANGELICA LEIVA VELASQUEZ

**ASESOR:**

MSP RENSO LÓPEZ LIÑAN,

**COASESORA:**

MC GRACIELA MEZA SÁNCHEZ, MSP, Dra. ©

IQUITOS – PERU

2015

## INDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO .....	2
ÍNDICE DE TABLAS .....	3
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	4
DEDICATORIA .....	5
AGRADECIMIENTOS .....	6
TITULO.....	7
RESUMEN .....	8
<b>CAPÍTULO I</b>	
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA .....	10
JUSTIFICACION .....	12
OBJETIVOS .....	14
<b>CAPÍTULO II</b>	
MARCO TEÓRICO .....	16
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES .....	57
<b>CAPÍTULO III</b>	
METODOLOGIA .....	64
<b>CAPÍTULO IV</b>	
RESULTADOS .....	69
DISCUSIONES .....	89
CONCLUSIÓN .....	95
RECOMENDACIONES .....	96
<b>CAPÍTULO V</b>	
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA .....	99
ANEXOS .....	121

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pagina</b>
<b>Tabla N°01:</b> Características epidemiológicas en pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis - 2014.	70
<b>Tabla N°02:</b> Crianza de animales domésticos y contacto con animales en pacientes con serología de dengue y leptospirosis - 2014	76
<b>Tabla N°03:</b> Síntomas de ingreso en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.	78
<b>Tabla N°04:</b> Presión arterial en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos en el año 2014.	80
<b>Tabla N°05:</b> Frecuencia cardiaca en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.	81
<b>Tabla N°06:</b> Índice de masa corporal en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.	82
<b>Tabla N°07:</b> Forma de inicio, curso y tiempo de enfermedad en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.	83
<b>Tabla N°08:</b> Tiempo de hospitalización en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.	83
<b>Tabla N°09:</b> Tipo de alta en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.	84
<b>Tabla N°10:</b> Tratamiento recibido en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.	85
<b>Tabla N°11:</b> Características laboratoriales en pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis - 2014.	86
<b>Tabla N°12:</b> Exámenes de confirmación realizado en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis en el Hospital Iquitos - 2014.	88

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	<b>Página</b>
<b>Gráfico N°01:</b> Número de casos de pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis según meses del año 2014 - Hospital Iquitos “César Garayar García” - 2014.	69
<b>Gráfico N°02:</b> Grupo étnico en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.	72
<b>Gráfico N°03:</b> Sexo en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014	72
<b>Gráfico N°04:</b> Estado civil en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014	73
<b>Gráfico N°05:</b> Grado de instrucción en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014	73
<b>Gráfico N°06:</b> Ocupación en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014	74
<b>Gráfico N°07:</b> Distrito de procedencia en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014	74
<b>Gráfico N°08:</b> Zona de procedencia en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014	75
<b>Gráfico N°09:</b> Residencia inundable en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos – 2014.	75
<b>Gráfico N°10:</b> Crianza de animales domésticos en pacientes con serología de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.	77
<b>Gráfico N°11:</b> Contacto con animales en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos – 2014.	77
<b>Gráfico N°12:</b> Síntomas de ingreso en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos en el año 2014.	79

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mi Mamita INÉS, ya que sin su apoyo y dedicación no hubiese podido ser posible el desempeño de esta carrera.

A mis amigos quienes confiaron en mí.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por darme la vida y la sabiduría durante todo el desempeño de mi carrera.

A todos mis profesores, por brindarme sus conocimientos.

A mis asesores por su apoyo incondicional en este proyecto.

## **I. TITULO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS EN PACIENTES  
CON EVIDENCIA SEROLÓGICA DE DENGUE Y LEPTOSPIROSIS  
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL IQUITOS “CESAR GARAYAR  
GARCIA” EN EL AÑO 2014**

## RESUMEN

**Introducción.** La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial que afecta a mamíferos, causada por una espiroqueta caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, El dengue es una infección causada por un arbovirus transmitidos por mosquitos, causadas por cualquiera de los virus serológicamente relacionados designados como DENV. Dengue y Leptospirosis son enfermedades que se pueden presentar en regiones tropicales como el nuestro, es muy importante su adecuada identificación ya que sus características clínicas son similares pudiendo confundirse entre sí.

**Objetivo.** Describir características clínicas y epidemiológicas en pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos del año 2014.

**Metodología.** El presente proyecto de estudio es de tipo descriptivo y transversal, y de diseño observacional y prospectivo, cuya población estuvo conformada por todas las historias clínicas de pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos desde Enero a Diciembre del año 2014, teniendo como criterios de inclusión historias clínicas completas y con resultados de exámenes que confirmen la infección. La información fue captada en una ficha de recolección de datos confeccionada e inferida de estudios previos y revisada por los asesores del estudio, además de que sobre la misma se realizó análisis descriptivo sin establecer asociaciones o relaciones entre variables.

**Resultados.** Los pacientes tuvieron una edad promedio de 22,8 años, con un mínimo de edad de 5 años y un máximo de 78 años, siendo el grupo etáreo más afectado el de 5 a 9 años con 21,6%. Además los más afectados fueron del sexo femenino (59,1%), solteros (71,6%), aquellos con grado de instrucción primaria (38,6%) y secundaria (43,2%), estudiantes (59,1%), los que procedieron del distrito de San Juan (35,2%) y Belén (30,7%), los de zonas urbanas (58%), los de zonas no inundables (79,5%), aquellos que criaban perros (55,7%) y aves de corral (35,2%), y aquellos que tenían contacto con ratas (72,7%) y perros (65,9%), Los síntomas presentes en el 100% fueron cefalea, dolor osteomuscular, escalofríos, dolor abdominal y malestar general, además de casos de bradicardia (1,1%), presión sistólica baja (10,2%) IMC bajo (34,2%), sobrepeso (17%), obesidad (4,5%). La forma de inicio insidiosa y el curso progresivo fue encontrado en todos los casos (100%), asimismo el tiempo de enfermedad promedio fue 4,9 días y el tiempo de hospitalización de 3,7 días, Todos los casos recibieron como medida terapéutica hidratación, antipiréticos y antibióticos, siendo el más utilizado Ceftriaxona (60.2%), no registrándose casos de pacientes fallecidos. Se encontró casos de hemodilución (4,5%), hemoconcentración (8%), leucopenia (34,1%), leucocitosis (3,4%), trombocitopenia (96,6%), TGO alterado (12,5%), TGP alterado (67,0%), creatinina sérica de valores aumentados (3,4%), creatinina sérica de valores disminuidos (1,1%), urea sérica de valores disminuidos (5,7%), urea sérica de valor alterado aumentado (1,1%), bilirrubina sérica total alterada (1,1%), bilirrubina directa alterada (3,4%) y bilirrubina indirecta alterada (1,1%). En todos los casos se evidenció Leptospirosis a través de aislamiento bacteriano, PCR, prueba de microaglutinación y Elisa IgM, asimismo en la mayor parte de casos se evidenció Dengue a través de inhibición de hemaglutinación, neutralización y Elisa IgM,

**Conclusiones.** Se demostró la evidencia serológica de ambas infecciones en un mismo paciente, así como su caracterización epidemiológica, clínica y laboratorial, necesitando fomentar e impulsar actividades en la población que disminuyan la frecuencia de casos.

**Palabras clave:** Leptospirosis; Dengue, epidemiológicas, clínicas

# **CAPÍTULO I**

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial que afecta a casi 160 especies de mamíferos. La *Leptospira* es una espiroqueta y consta de dos especies principales: *Leptospira interrogans* patógena y *Leptospira biflexa* de vida libre. La leptospirosis se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde la enfermedad anictérica autolimitada a forma grave (síndrome de Weil), que se presenta con ictericia, disfunción renal, diátesis hemorrágica, y alta mortalidad.<sup>1</sup> La incidencia anual de leptospirosis se estima en un rango de 0,1 a 1,0 por 100.000 en los climas templados, de 10 a 100 por 100.000 en las zonas tropicales húmedas, y la incidencia mayor de 100 por 100.000 se encuentran durante los brotes y en cinco grupos de alto riesgo de exposición.<sup>2</sup> En el Perú a partir del 2011 se observa un incremento de casos, siendo mayor los años 2012 y 2013, años en los que se presentaron brotes en los departamentos de Loreto y San Martín. Durante el año 2013, se notificaron 3940 casos de leptospirosis confirmándose el 47,6%. Los casos (confirmados y probables) proceden de 18 departamentos siendo el 68,2% del departamento de Loreto.<sup>3</sup>

El dengue, una de las principales infecciones de los seres humanos son causados por un arbovirus transmitido por mosquitos. La enfermedad del dengue es causada por cualquiera de los cuatro virus serológicamente relacionados designados como DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4<sup>4</sup>, pues del serotipo DENV-5 solo se tiene reportado que fue identificado y secuenciado a partir de muestras de suero recolectadas en 2007 durante una epidemia en Malasia sin evidencia de enfermedad grave y se cree que circularía fundamentalmente en primates no humanos (macacos).<sup>5,6</sup>

La infección con cualquiera de estos serotipos provoca una enfermedad de amplio espectro clínico incluyendo desde cuadros inaparentes hasta cuadros graves, que pueden evolucionar a la muerte, por lo tanto debe ser vista como una sola enfermedad que puede evolucionar de múltiples formas. Entre las formas graves se destaca la hepatitis, la insuficiencia hepática, encefalopatía, miocarditis, hemorragias severas y síndrome de shock por dengue.

Con aproximadamente 150.000 muertes al año, el dengue es ahora la décima causa de muerte en el mundo; hay aproximadamente 80 -100 millones nuevos casos al año en todo el mundo y aproximadamente el 40% de la población mundial viven en zona de riesgo para el dengue. En el Perú el año 2013 se notificó 14 155 casos de dengue, siendo

78,5% casos confirmados y el 21,5% casos probables, reportándose entonces una tasa de 46 casos por 100 000 habitantes.<sup>7</sup>

El gran espectro de superposición de las manifestaciones sintomáticas de dengue y leptospirosis hace que el diagnóstico clínico sea un reto para los médicos tratantes cuando la coinfección aguda está presente. Ambas enfermedades suelen ser siempre discutidos por separado. Sin embargo, la leptospirosis y la coinfección por el dengue era hace 15 años un evento extremadamente raro, con sólo cinco casos previamente <sup>8,9,10</sup> reportados en la literatura médica internacional, que actualmente va en aumento como indica un estudio de la India el año 2014 quienes reportan 83 casos<sup>11</sup>. La reemergencia del dengue ha hecho que el diagnóstico clínico de leptospirosis sea difícil en la región endémica, así como en la época de lluvias. Dengue y Leptospirosis son enfermedades que se pueden presentar en regiones tropicales como la nuestra, es muy importante su adecuada identificación ya que sus características clínicas son similares pudiendo confundirse entre sí. El objetivo del presente es el estudio de las infecciones mixtas de Leptospira y Dengue en pacientes en un hospital de gran demanda de pacientes en el oriente del Perú.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas en pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García en el año 2014?

### III. JUSTIFICACIÓN

El dengue es una sola enfermedad, con diferentes presentaciones clínicas y con evolución clínica impredecible, causada por un arbovirus, el virus del dengue, con cinco serotipos denominados 1, 2, 3, 4, 5 y cada uno de estos serotipos puede causar infección en una misma persona. El virus es transmitido por la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti*, el cual a su vez se infecta tras picar a una persona que está cursando el periodo virémico de la enfermedad, que posteriormente podrá transmitir la enfermedad a los seres humanos sanos. La infección por un serotipo deja inmunidad de por vida contra ese serotipo, pero solo por algunos meses contra los demás serotipos.

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial, causada por especies patógenas de *Leptospira*, siendo las regiones tropicales y subtropicales las mayormente afectadas, tanto en zonas urbanas como rurales<sup>12,13,14</sup>. En muchos casos es considerada una enfermedad ocupacional, donde el factor común es la exposición directa o indirecta a tejido animal u orina contaminada con la bacteria<sup>15</sup>, presentándose con frecuencia en personas dedicadas a la minería, trabajadores de desagüe, ganaderos, carniceros, veterinarios y agricultores, pues 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<sup>16,17,18,19</sup>. En zonas endémicas se ha observado que una considerable proporción de individuos presentan formas subclínicas de leptospirosis y no son diagnosticados.<sup>20,21,22,23</sup> En este contexto, el valor de las pruebas diagnósticas es relativo al momento que se apliquen y de la interacción de los factores antes descritos. En los estudios de prevalencia se usa con frecuencia pruebas serológicas, como la prueba de microaglutinación (MAT), que detecta anticuerpos serovar específicos, o la detección de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM)<sup>24</sup>. La MAT tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad mayor al 90%; la positividad a esta prueba se presenta a partir del día 10 al 12 de la infección y puede persistir por años, por ello, un solo resultado de MAT positivo no puede diferenciar casos de infección reciente de infecciones previas. El ELISA IgM tiene una sensibilidad mayor a 90% y una especificidad de 88 a 95%, puede detectar anticuerpos antes que MAT (4 a 5 días) y persiste hasta los cinco meses.

Es importante distinguir la leptospirosis del dengue pues el tratamiento antibiótico precoz en leptospirosis conduce a un resultado favorable, mientras que el dengue, como

tal, no tiene un tratamiento específico y es tratado sintomáticamente.<sup>25</sup> Debido a la alta prevalencia de ambas enfermedades en nuestra región, la incidencia de la coinfección es cada vez mayor y necesita ser reconocido pronto para iniciar el tratamiento adecuado y reducir la mortalidad.

En nuestro país se carece de estudios publicados en los últimos 5 años acerca de la prevalencia y características de los casos de coinfección de leptospirosis y dengue en los pacientes atendidos en un hospital de II o III nivel.

Actualmente se carece de estudios en las tesis de pregrado de la Facultad de Medicina de la UNAP acerca de los pacientes con alguna evidencia serológica de coinfección de Dengue y Leptospirosis en los hospitales de nuestra localidad.

Con el presente estudio se pretende brindar conocimientos caracterizando a los pacientes de nuestra localidad con esta coinfección, desde el punto vista epidemiológico, clínico y laboratorio, asimismo los resultados ofrecerán beneficios como antecedente de estudio para investigaciones posteriores, servir como fuente de información para definir guías técnicas para el diagnóstico precoz de la coinfección Dengue – Leptospira, sin olvidar que podría servir como fuente de consulta acerca de la realidad de nuestros hospitales desde el punto de vista de diagnóstico clínico-serológico y del tipo de pacientes que acuden a nuestros nosocomios.

## **IV. OBJETIVOS**

### **GENERALES**

Describir las características clínicas y epidemiológicas en pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” en el año 2014.

### **ESPECÍFICOS**

- Describir las características epidemiológicas (edad, sexo, estado civil, grado de instrucción, ocupación, zona de procedencia, distrito de procedencia, residencia en zona inundable, crianza de animales domésticos) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” en el año 2014.
- Describir las características clínicas (síntomas al ingreso, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, pulso arterial, frecuencia cardiaca, talla, peso, índice de masa de corporal, tiempo de enfermedad, forma de inicio, curso, tiempo de hospitalización, tipo de alta, tratamiento recibido) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” en el año 2014.
- Describir las características de laboratorio (hematocrito, leucocitos, plaquetas, transaminasemia, urea sérica, creatinina sérica, bilirrubina plasmática, MAT, serología) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” en el año 2014.

## **CAPÍTULO II**

## **V. MARCO TEÓRICO**

### **1. BASES TEÓRICAS**

#### **DENGUE**

##### **a. DEFINICIÓN**

El dengue es una sola enfermedad, con diferentes presentaciones clínicas y con evolución clínica impredecible. La infección es causada por un arbovirus, el virus del dengue, con cinco serotipos denominados 1, 2, 3, 4 y 5. Cada uno de los serotipos puede causar infección en una misma persona. La infección por un serotipo deja inmunidad de por vida contra ese serotipo, pero solo por algunos meses contra los demás serotipos. En cuanto al DENV-5 se tiene referencias que fue encontrado a partir de muestras de suero recolectadas en 2007 durante una epidemia en Malasia, y que fueron identificadas originalmente como DENV-4. Vasilakis secuenció su genoma entero e identificó el nuevo serotipo<sup>27</sup> Más allá de tener importantes implicaciones epidemiológicas, se cree que DENV-5 circularía fundamentalmente en primates no humanos (macacos), por lo cual podría comportarse como una zoonosis.

El virus es transmitido por la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti*, la cual a su vez se infecta tras picar a una persona que está cursando el periodo virémico de la enfermedad (habitualmente los primeros 5 días desde el inicio de la fiebre). Tras un periodo de incubación de 10-12 días en el intestino del mosquito, el virus aparece en la saliva del mismo y a partir de ese momento puede transmitir la enfermedad a los seres humanos.

En los seres humanos, el virus produce un amplio espectro de enfermedad. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas pero en algunos casos pueden ser graves, especialmente en presencia de factores de riesgo, como una segunda infección por el virus del dengue, edad, raza, y comorbilidades (asma, diabetes mellitus, inmunosupresión entre otras). Además, los niños tienen mayor riesgo de desarrollar escape severo de plasma y evolucionar al choque por dengue.

Tras un periodo de incubación asintomático de 4-10 días la enfermedad comienza bruscamente y es seguida por 3 fases: febril, crítica y de recuperación

## b. FASES DE LA ENFERMEDAD

El dengue es una enfermedad de amplio espectro clínico incluyendo desde cuadros inaparentes hasta cuadros graves, que pueden evolucionar a la muerte, por lo tanto debe ser vista como una sola enfermedad que puede evolucionar de múltiples formas. Entre las formas graves se destaca la hepatitis, la insuficiencia hepática, encefalopatía, miocarditis, hemorragias severas y choque.

El dengue es una enfermedad muy dinámica, a pesar de ser de corta duración (no más de una semana en casi el 90% de los casos). Su expresión puede modificarse con el paso de los días y puede también agravarse de manera súbita; por lo cual el enfermo necesita que el médico realice el seguimiento del mismo, preferentemente en forma diaria.

Después del período de incubación de 4 a 10 días, la enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases (figura 1):

- Fase febril.
- Fase crítica.
- Fase de recuperación.

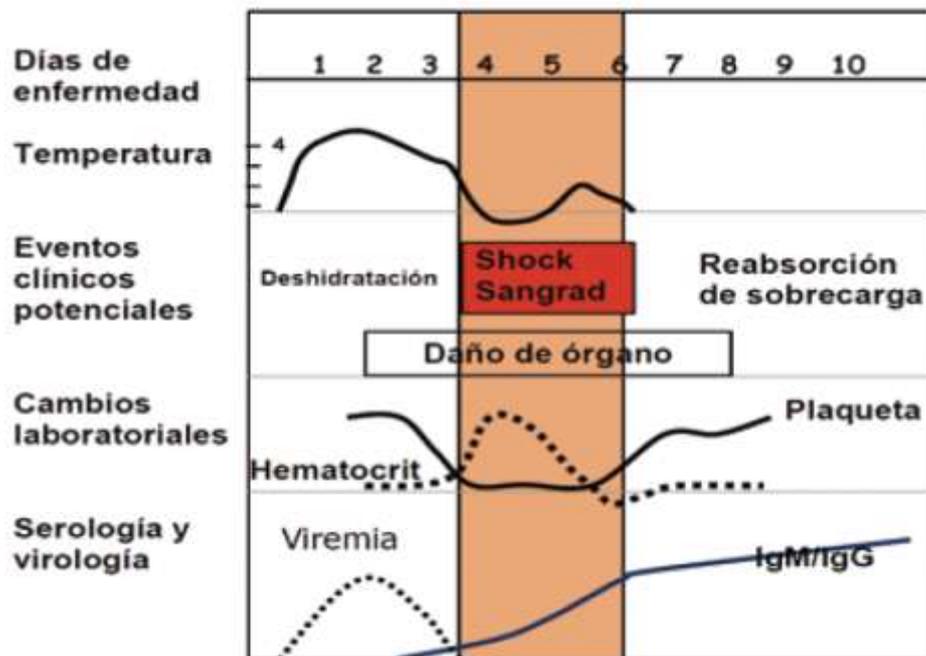


Figura 01. Fases de la Enfermedad del Dengue

## **Fase febril**

Es de inicio brusco y usualmente dura 2-7 días.

Se acompaña de enrojecimiento facial, eritema generalizado, mialgias difusas, artralgias, cefalea. Algunos pacientes tienen dolor y enrojecimiento faríngeo. Son comunes las náuseas, vómitos y a veces diarreas. La clínica es parecida a otras virosis. La prueba del lazo o test del torniquete positivo aumenta la posibilidad del diagnóstico de dengue. Puede ocurrir sangrado de encías, epistaxis o petequias. Sangrado vaginal o gastrointestinal masivos no son comunes, pero posibles en esta fase. El hígado puede ser palpable y es frecuente la caída temprana del recuento de leucocitos. En esta fase debe monitorearse estrictamente por la defervescencia (determinar con precisión la fecha de inicio de la fiebre) para detectar precozmente la aparición de los signos de alarma, que son cruciales para reconocer la progresión a la fase crítica.

## **Fase crítica**

Coincidiendo con el momento de la defervescencia, que ocurre ente los días 3 – 7 de la enfermedad, (cuando la temperatura cae a 37.5-38°C o menos, y permanece en esos niveles), puede ocurrir, en algunos pacientes, escape de plasma del espacio intravascular por aumento de la permeabilidad capilar, con aumento progresivo del hematocrito. Estos eventos marcan el inicio de la fase crítica. Es frecuente encontrar petequias en la cara y extremidades, pueden aparecer equimosis espontáneas y las hemorragias son frecuentes en los sitios de venopunción. En ocasiones puede aparecer un exantema eritematoso, maculopapular o hemorrágico, edema de párpados u otro sitio; pueden haber cianosis periférica ó peribucal.

El escape de líquido dura aproximadamente 24–48 h. Una caída rápida de los leucocitos y las plaquetas suele preceder al escape de líquidos. El grado de aumento del hematocrito refleja fielmente la importancia del escape plasmático y sirve como guía para la reposición de fluidos. En esta fase puede demostrarse derrame pleural y ascitis según la severidad del escape de líquido y el volumen del reemplazo de fluidos durante el tratamiento del paciente. Un signo precoz del escape importante de líquidos es la disminución de la presión de pulso (diferencia entre la presión sistólica y diastólica de 20 mm Hg o menos), el cual se lo ha relacionado como un marcador de severidad, por ello es importante buscarlo. Cuando el escape es masivo o se demora el tratamiento, la

respiración se hace rápida y dificultosa, el pulso se vuelve débil, rápido y filiforme y los ruidos cardíacos apagados; es frecuente hallar hepatomegalia, constatándose derrames en cavidades serosas, ascitis o hidrotórax. La radiografía de tórax y/o ecografías pueden ser necesarias para confirmar el escape de líquidos.

Se considera que un paciente está en choque si la presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es de 20 mmHg o menor, o si hay signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso rápido y débil) en niños y en adultos. Debe tenerse en cuenta que en los adultos la presión de pulso de 20 mmHg o menor puede indicar un choque más grave. La hipotensión suele asociarse con choque prolongado, que a menudo se complica por sangrado importante. El cuadro evoluciona finalmente hacia el choque hipovolémico con hipoperfusión tisular, daño orgánico múltiple, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada (CID) con hemorragias masivas. El sangrado masivo causa además mayor hipotensión y leucocitosis (con caída brusca del hematocrito).

Existen formas graves de dengue en el cual algunos pacientes pueden desarrollar falla grave de órganos (hepatitis, encefalitis, miocarditis), en ausencia de escape de plasma.

Algunos pacientes pasan de la fase febril a la crítica sin defervescencia y en estos pacientes debe usarse el recuento de leucocitos, plaquetas y el hematocrito como parámetros de diagnóstico de la fase crítica. De acuerdo a la nueva clasificación de la enfermedad, los pacientes que defervescen y no desarrollan escape de plasma o daño de órganos son clasificados como pacientes con Dengue sin signos de alarma, mientras que aquellos que presenten signos de alarma son clasificados como Dengue con signos de alarma, y los pacientes que hacen escape severo de plasma o daño grave de órganos se clasifican como pacientes con Dengue grave.

### **Fase de recuperación**

Cuando el paciente, con signos de alarma o dengue grave, sobrevive a la fase crítica (la cual no excede las 48 a 72 horas), pasa a la fase de recuperación, que es cuando tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado, el cual regresa del compartimiento extravascular al intravascular. Este fenómeno se acompaña de una sensación de bienestar, recuperación del apetito, desaparición de las molestias gastrointestinales, estabilización de los signos vitales y aumento de la diuresis.

Algunos pacientes desarrollan un exantema característico descrito como de “islas blancas en un mar rojo”. Algunos experimentan prurito generalizado, a veces intenso, particularmente en palma de manos y planta de los pies. La bradicardia y cambios del ECG son frecuentes en esta etapa. El hematocrito se estabiliza o puede bajar por el efecto dilucional de la reabsorción de líquidos. Los leucocitos se elevan de nuevo y precede, característicamente, al aumento de las plaquetas. La recuperación en el número de plaquetas suele ser posterior a la de los glóbulos blancos. Por lo general, el número de glóbulos blancos comienza a subir poco después de la desaparición de la fiebre. La dificultad respiratoria, el derrame pleural y la ascitis masiva se pueden producir en cualquier momento durante la fase crítica o la de recuperación, si la administración de líquidos intravenosos si es excesiva o prolongada. También, puede dar lugar a edema pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva.

Los diversos problemas clínicos durante las diferentes fases del dengue, se resumen en la cuadro 1

**Cuadro 1.** Fases febril, crítica y de recuperación del dengue. Problemas clínicos.

<b>FASE</b>	<b>PROBLEMAS CLINICOS</b>
Febril	Deshidratación; la fiebre alta puede asociarse a trastornos neurológicos, y convulsiones en los niños pequeños.
Crítica	Choque por la extravasación de plasma; hemorragias graves, compromiso serio de órganos.
Recuperación	Hipervolemia (si la terapia intravenosa de fluidos ha sido excesiva o se ha extendido en este período)

### **c. CLASIFICACIÓN DEL DENGUE**

La clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud en el 2009<sup>28</sup> es la llamada clasificación revisada, la cual surgió a partir de los resultados del estudio DENCO, que incluyó casi 2.000 casos confirmados de dengue de ocho países y dos continentes, y establece dos formas de la enfermedad: dengue y dengue grave (figura 2).

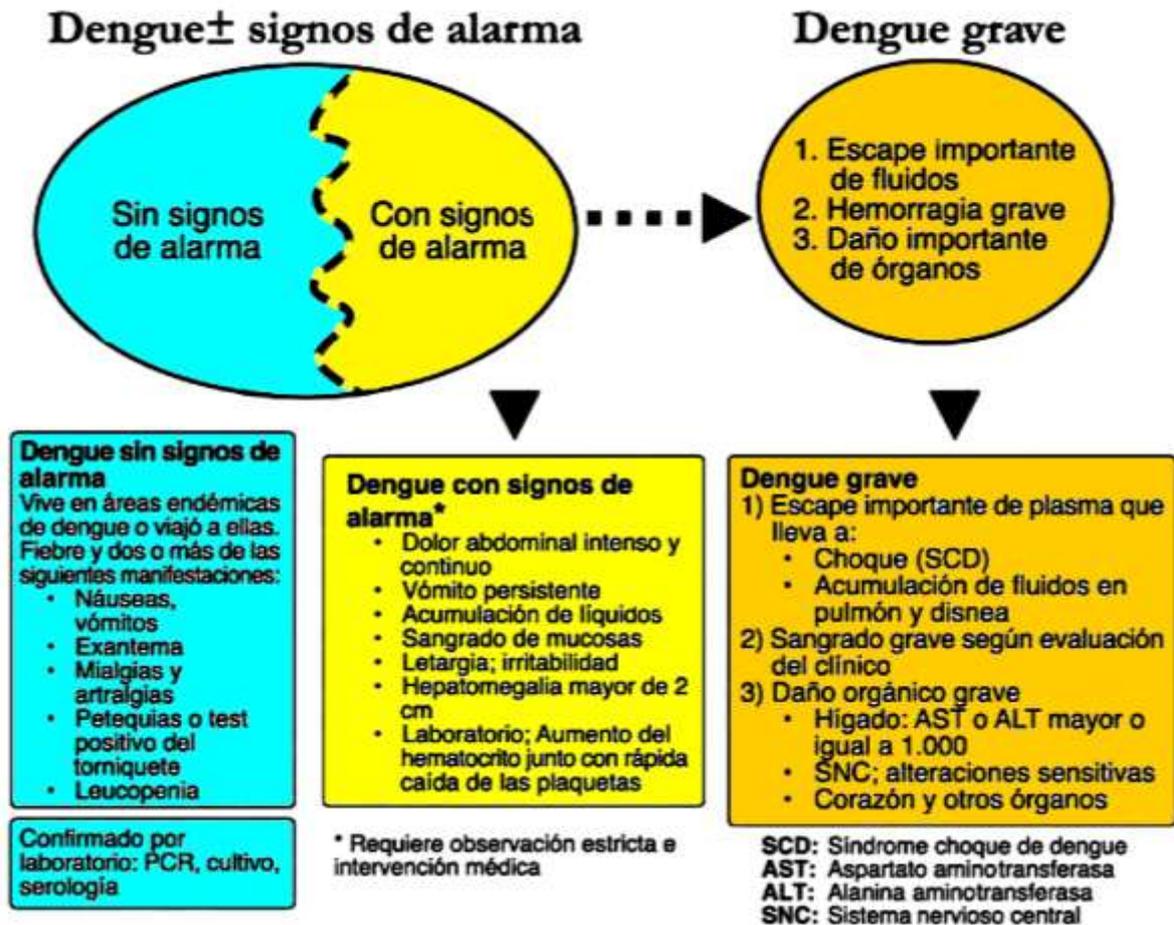


Figura 2. Diagrama de clasificación de dengue

El llamado dengue con signos de alarma es parte de la forma dengue pero, se le describe aparte por ser su conocimiento de extrema importancia para decidir conductas terapéuticas y hacer prevención -en lo posible- del dengue grave.

### c.1 Dengue sin signos de alarma

La descripción clínica coincide con lo señalado sobre la fase febril del dengue. Este cuadro clínico puede ser muy florido y "típico" en los adultos, que pueden presentar muchos de estos síntomas o todos ellos durante varios días (no más de una semana, generalmente), para pasar a una convalecencia que puede durar varias semanas. En los niños, puede haber pocos síntomas y la enfermedad puede manifestarse como un "síndrome febril inespecífico". La presencia de otros casos confirmados en el medio al cual pertenece el niño febril, es determinante para sospechar el diagnóstico clínico de dengue.

## **c.2 Dengue con signos de alarma**

Cuando baja la fiebre, el paciente con dengue puede evolucionar a la mejoría y recuperarse de la enfermedad, o presentar deterioro clínico y manifestar signos de alarma.<sup>29</sup> Los signos de alarma son el resultado de un incremento de la permeabilidad capilar y marcan el inicio de la fase crítica.

**Dolor abdominal intenso y continuo:** No se asocia con la hepatomegalia de aparición más o menos brusca durante la fase crítica del dengue, ni a presuntas erosiones de la mucosa gástrica, tal como se demostró durante la primera epidemia de dengue hemorrágico en la región de las Américas, ocurrida en Cuba en 1981<sup>30</sup>.

La nueva hipótesis es que el dolor intenso referido al epigastrio es un dolor reflejo asociado a una relativa gran cantidad de líquido extravasado hacia las zonas pararrenales y perirrenales, que irrita los plexos nerviosos presentes en la región retroperitoneal<sup>31</sup>. Esto se ha confirmado parcialmente mediante estudios de ultrasonido realizados en niños indonesios con choque por dengue, de los cuales, en 77% se observaron "masas" líquidas perirrenales y pararrenales, las cuales no se presentaron en los niños sin choque.<sup>32</sup>

Además, el engrosamiento súbito de la pared de la vesícula biliar por extravasación de plasma, puede producir dolor en el hipocondrio derecho, sin signos de inflamación, lo cual algunos han considerado erróneamente como colecistitis alitiásica.

La extravasación ocurre también en la pared de las asas intestinales, que aumentan bruscamente de volumen por el líquido acumulado debajo de la capa serosa y provoca dolor abdominal de cualquier localización. Este dolor puede ser tan intenso como para simular cuadros de abdomen agudo (colecistitis, colelitiasis, apendicitis, pancreatitis, embarazo ectópico o infarto intestinal)<sup>33,34</sup>.

**Vómito persistente:** tres o más episodios en una hora, o cinco o más en seis horas. Impiden una adecuada hidratación oral y contribuyen a la hipovolemia. El vómito frecuente se ha reconocido como un signo clínico de gravedad<sup>35</sup>.

**Acumulación de líquidos:** puede manifestarse por derrame pleural, ascitis o derrame pericárdico y se detecta clínicamente, por radiología o por ultrasonido, sin que se asocie

a dificultad respiratoria ni a compromiso hemodinámico, en cuyo caso se clasifica como dengue grave.

**Sangrado de mucosas:** puede presentarse en encías, nariz, vagina, aparato digestivo (hematemesis, melena) o riñón (hematuria).

**Alteración del estado de conciencia:** puede presentarse irritabilidad (inquietud) o somnolencia o letargia), con un puntaje en la escala de coma de Glasgow menor de 15.

**Hepatomegalia:** el borde hepático se palpa más de 2 cm por debajo del margen costal.

**Aumento progresivo del hematocrito:** es concomitante con la disminución progresiva de las plaquetas, al menos, en dos mediciones, durante el seguimiento del paciente.

### **c.3 Dengue grave**

Las formas graves de dengue se definen por uno o más de los siguientes criterios:

- (i) choque por extravasación del plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria, o ambas;
- (ii) sangrado profuso que sea considerado clínicamente importante por los médicos tratantes, o
- (iii) compromiso grave de órganos.

Por lo general, cuando disminuye la fiebre, si se incrementa la permeabilidad vascular y la hipovolemia empeora, puede producirse choque. Esto ocurre con mayor frecuencia al cuarto o quinto día (rango de tres a siete días) de la enfermedad y casi siempre es precedido por los signos de alarma. Durante la etapa inicial del choque, el mecanismo de compensación que mantiene normal la presión arterial sistólica también produce taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de la perfusión cutánea, lo que da lugar a extremidades frías y retraso del tiempo de llenado capilar. El médico puede obtener en la medición una presión sistólica normal y subestimar la situación crítica del enfermo. Los pacientes en estado de choque por dengue a menudo permanecen conscientes y lúcidos. Si se mantiene la hipovolemia, la presión sistólica desciende y la presión diastólica se mantiene, lo que resulta en disminución de la presión del pulso y de la presión arterial media.

En estadios más avanzados, ambas descienden hasta desaparecer de modo abrupto. El choque y la hipoxia prolongada pueden conducir a insuficiencia orgánica múltiple y a un curso clínico muy difícil. El dengue es una infección viral en la que no circulan lipopolisacáridos, por lo que no hay fase caliente del choque. El choque es netamente hipovolémico, al menos en su fase inicial.

Se considera que un paciente está en choque si la presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es de 20 mm Hg o menor, o si hay signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso rápido y débil) en niños y en adultos. Debemos tener en cuenta que en los adultos la presión de pulso de 20 mmHg o menor puede indicar un choque más grave. La hipotensión suele asociarse con choque prolongado, que a menudo se complica por sangrado importante. También, es útil el seguimiento de la presión arterial media para determinar la hipotensión. En el adulto se considera normal cuando es de 70 a 90 mmHg. Una presión arterial media por debajo de 70 mmHg se considera hipotensión.<sup>32</sup>

Las hemorragias graves son de causalidad múltiple: factores vasculares, desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, y trombocitopenia, entre otros, son causa de las mismas. En el dengue grave puede haber alteraciones de la coagulación, pero éstas no suelen ser suficientes para causar hemorragias graves. Cuando se produce un sangrado mayor, casi siempre se asocia a un choque profundo, en combinación con hipoxia y acidosis, que pueden conducir a falla orgánica múltiple y coagulopatía de consumo. Puede ocurrir hemorragia masiva sin choque prolongado y ese sangrado masivo puede ser criterio de dengue grave si el médico tratante lo considera así. Ese tipo de hemorragia se presenta también cuando se administra ácido acetilsalicílico, AINE o corticosteroides<sup>33</sup>.

Puede presentarse insuficiencia hepática aguda, encefalopatía, miocardiopatía o encefalitis, incluso en ausencia de extravasación grave del plasma o choque. Este compromiso serio de órganos es por sí solo criterio de dengue grave. La manifestación clínica es semejante a la de la afectación de estos órganos cuando se produce por otras causas. Tal es el caso de la hepatitis grave por dengue, en la que el paciente puede presentar ictericia (signo que no es frecuente en la enfermedad dengue), así como aumento exagerado de las enzimas, trastornos de la coagulación (particularmente, prolongación del tiempo de protrombina) y manifestaciones neurológicas<sup>34,35</sup>. La miocarditis por dengue se expresa principalmente por bradicardia (a veces, taquicardia

supraventricular), inversión de la onda T y disfunción ventricular: hay alteración de la función diastólica, así como disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.<sup>36,37</sup> El compromiso grave del sistema nervioso central se manifiesta principalmente por convulsiones y trastornos de la conciencia<sup>38,39</sup> Sin embargo, la mayoría de las muertes por dengue ocurren en pacientes con choque profundo y, a veces, la situación se complica debido a sobrecarga de líquidos.

## **LEPTOSPIROSIS**

### **a. DEFINICIÓN**

Es una enfermedad infecciosa zoonótica causada por bacterias de tipo espiroquetas que tiene una amplia distribución en el mundo. Esta puede afectar tanto a humanos como a animales siendo el hombre un hospedero accidental que adquiere la infección directamente al contacto de la piel, membranas mucosas con orina, sangre o tejidos de animales contaminados. Indirectamente, puede ser, a través del contacto con agua o suelo húmedo, contaminado por orina de animales infectados.

Puede presentarse diferentes formas de manifestación desde una infección asintomática, un estado gripal o hasta desarrollar manifestaciones hemorrágicas y asociarse con meningismo, ictericia e insuficiencia renal.

Durante la primera mitad del siglo XX se descubrió que las especies de *Leptospira* eran la causa de enfermedades que habían recibido diversas denominaciones: fiebre otoñal, fiebre de los siete días, fiebre de los arrozales, fiebre de los cañaverales, fiebre canícola, fiebre del barro, enfermedad de los porquerizos, enfermedad de los pantanos y otros nombres locales, como enfermedad de Stuttgart.<sup>41</sup>

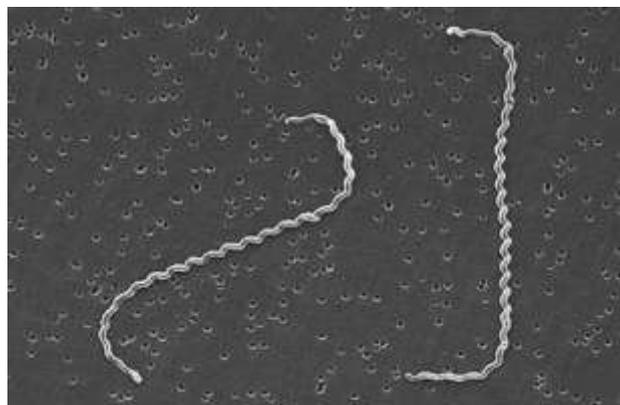
Puede presentarse como un cuadro fulminante, potencialmente mortal, con afectación hepática y renal, denominada enfermedad de Weil, que fue descrita inicialmente por A. Weil en 1886, pero el agente etiológico de la leptospirosis no se aisló hasta 1914. Con frecuencia, la leptospirosis se confunde con otras enfermedades febriles (fiebre amarilla, dengue, malaria, gripe, hepatitis vírica).

## **b. HISTORIA**

Weil describió en Heidelberg en 1886 un síndrome de enfermedad multisistémica grave que se manifestaba con ictericia profunda y deterioro de la función renal. Previamente se habían hecho algunas descripciones de una enfermedad que probablemente fuera leptospirosis, aunque no se pudo atribuir definitivamente la causa a una infección leptospirósica. Las leptospiras se vieron por primera vez en piezas de autopsia de un paciente que se pensaba que tenía fiebre amarilla, aunque no se aislaron hasta varios años después, casi simultáneamente, en Alemania y Japón. Continuó la confusión diagnóstica entre la leptospirosis icterica grave y la fiebre amarilla, e importantes investigadores, como Stokes y Noguchi, murieron en su intento de descubrir el microorganismo causal. Se han publicado varias revisiones bien documentadas.

## **c. ETIOLOGÍA**

«Leptospira» deriva del griego leptos (delgado) y del latín spira (enroscado). Con este acertado nombre, las leptospiras miden tan sólo 0,1  $\mu\text{m}$  de diámetro y de 6 a 20  $\mu\text{m}$  de longitud. Las células tienen extremos apuntados, y uno o los dos habitualmente están curvados en un gancho característico (**Figura 02**).



**Figura 02. Micrografía electrónica de barrido de células de *Leptospira interrogans* que muestra la estructura helicoidal y los extremos curvados (ganchudos) (aumento original X60.000). (Por cortesía de Rob Weyant, Centers for Disease Control and Prevention.)**

Las leptospiras son microorganismos helicoidales que están constituidos por un cuerpo citoplasmático y un axostilo que se disponen en forma espiral. Una membrana envolvente recubre ambas estructuras. El axostilo consiste en dos filamentos axiales que se insertan en la extremidad del cuerpo citoplasmático, por medio de botones

terminales. Esta organela es la encargada de la motilidad de la leptospira.<sup>42</sup> Tiene un activo movimiento de rotación pero no se le conocen flagelos.<sup>43</sup> Otras referencias refieren como flagelos axiales a estas estructuras que hay debajo de la vaina de la membrana y que están insertados en extremos opuestos de la célula y se extienden hacia la región central.<sup>44</sup> Debido a su pequeño diámetro, las leptospiras se ven mejor con microscopía de campo oscuro, y aparecen como espiroquetas muy móviles. Las leptospiras se cultivan fácilmente en un medio con polisorbato y albúmina antes del inicio del tratamiento antibiótico.<sup>45</sup>

En 1962 la subcomisión de Taxonomía de las leptospiras de la Organización Mundial de la Salud <sup>46,47</sup> acordó dividir a estas bacterias en dos especies: *interrogans* y *biflexa*, basándose en su comportamiento bioquímico, en la capacidad de infectar animales, resistencia a la acción de los iones de cobre bivalentes, en sus características biológicas y en las exigencias de cultivo. Cada una de las especies está formada por cepas patogénicas y no patogénicas, respectivamente (Cuadro 2)

**Cuadro 02. Especies de *Leptospira* y algunos serovares patogénicos**

Especies	Serovares patogénicos seleccionados
<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae, Copenhageni, Canicola, Pomona, Australis, Autumnalis, Pyrogenes, Bratislava, Lai
<i>L. noguchii</i>	Panama, Pomona
<i>L. borgpetersenii</i>	Ballum, Hardjo, Javanica
<i>L. santarosai</i>	Bataviae
<i>L. kirschneri</i>	Bim, Bulgarica, Grippotyphosa, Cynopteri
<i>L. weilii</i>	Celledoni, Sarmin
<i>L. alexanderi</i>	Manhao 3
<i>Leptospira genomoespecie 1</i>	Sichuan
<i>L. fainei</i>	Hurtsbridge
<i>L. meyeri</i>	Sofia
<i>L. inadai</i>	No determinados
<i>L. wolbachii</i>	No patógenos
<i>L. biflexa</i>	No patógenos
<i>Leptospira genomoespecie 3</i>	No patógenos
<i>Leptospira genomoespecie 4</i>	No patógenos
<i>Leptospira genomoespecie 5</i>	No patógenos
<i>L. broomii</i>	No determinados
<i>L. licerasiae</i>	No determinados

La unidad de agrupación taxonómica es el serovar o serotipo. Los serovares son agrupados por sus afinidades antigénicas.

En cada una de las especies se han identificado grandes números de serovares utilizando anticuerpos aglutinantes. La especificidad de serovar viene conferida por los antígenos O del lipopolisacárido (LPS)<sup>48</sup>. Se han descrito más de 250 serovares de leptospiras patogénicas; debido a los grandes números de serovares, los serovares relacionados antigénicamente se agruparon en serogrupos por comodidad para el estudio serológico. Actualmente, las leptospiras se clasifican en diversas especies definidas por el grado de proximidad genética, determinado mediante la reasociación del ADN<sup>49,50</sup>. Actualmente se considera que hay 14 especies con nombre, que incluyen patógenos (p. ej., *L. interrogans*), saprofitos no patogénicos (p. ej., *L. biflexa*) y especies de patogenicidad indeterminada (p. ej., *L. inadai*). Algunas especies contienen cepas patogénicas y no patogénicas. Esta clasificación está respaldada por el secuenciado del gen del ARN 16S, aunque es diferente de la clasificación serológica antigua. El sistema de nomenclatura de los serogrupos no tiene ninguna base taxonómica, aunque se conserva porque la determinación del probable serogrupo mediante el estudio serológico tiene cierta utilidad epidemiológica. Sin embargo, hay dudas sobre si las respuestas serológicas se pueden extrapolar a la identificación del serovar infectante en un paciente individual.

Se ha determinado la secuencia del genoma de varias especies y cepas de *Leptospira*, y se está realizando el secuenciado de otras cepas. La disponibilidad de estas secuencias genómicas ya ha llevado a un mejor conocimiento de la patogenia de las infecciones leptospirósicas.

Todas son muy sensibles a la desecación, al calor y frío excesivo así como a las variaciones del pH no tolerando el medio ácido, el pH óptimo para su multiplicación es 7,2-7,4. En el agua salada no sobreviven al contrario de los largos períodos que pueden permanecer en el agua dulce principalmente si se encuentra almacenada (hasta 180 días). En la leche las leptospiras no sobreviven salvo que ésta esté diluida en agua a la razón de 1:20 o más.

En el frío puede sobrevivir hasta 100 días a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Es importante mencionar que la pasteurización no destruye a las leptospiras lo que indica que es necesaria la ebullición para cumplir con su destrucción. A los 10 segundos muere con  $100^{\circ}\text{C}$  y solo a los 10 minutos si la temperatura es de  $56^{\circ}\text{C}$ . La orina ácida es letal para las leptospiras y por

eso es necesario alcalinizarla si se pretende aislarla de la orina de un enfermo. En el medio ácido pierde su motilidad tan rápido como en 15 minutos. En suelo húmedo sobreviven por largo tiempo mientras que en suelo seco la sobrevivencia es corta.

#### **d. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS**

##### **Distribución geográfica**

La leptospirosis es endémica en todo el mundo. Las infecciones humanas son endémicas en la mayoría de las regiones; la incidencia máxima se da en la estación lluviosa en regiones tropicales, y desde finales de verano hasta principios de otoño en las regiones tempranas. Pueden producirse brotes después de períodos de lluvia excesiva. Es probable que haya una gran infraestimación de la incidencia de la leptospirosis debido a la escasa capacidad diagnóstica en las regiones en las que la magnitud de la enfermedad es mayor.

En Estados Unidos, la mayor incidencia se encuentra en Hawái; la vigilancia activa en 1992 detectó una incidencia anual de aproximadamente 128 casos/100.000. La leptospirosis ya no es una enfermedad de declaración obligatoria a nivel nacional en Estados Unidos, aunque sigue siendo enfermedad de declaración obligatoria en más de 20 estados.

En las diferentes regiones los serotipos varían y dependen de la ecología del medio que los alberga. Sin embargo hay serovares que son universales (*L. interrogans* con sus serovares *icterohaemorrhagiae* y *canícola*) así como hay serovares que solo se presentan en algunas regiones.

##### **Situación epidemiológica en el Perú**

La leptospirosis es una enfermedad endémica en el Perú, numerosos estudios de seroprevalencia reportan la presencia de infección por *Leptospira* en grupos ocupacionales o poblaciones, así como en reservorios domésticos y silvestres (roedores, marsupiales y quirópteros), en diferentes partes del país <sup>51,52</sup>.

En Perú los serovares con mayor prevalencia son *icterohemorrhagiae*, *grippothyphosa*, *pomona*, *cynopteri*, *georgia*, *canícola*, *djasiman* y *autumnalis*.

En 1998 en varios departamentos del Perú se han confirmado, por serología, casos humanos. En 1999 se procesaron hasta 855 muestras, mostrando un marcado incremento con respecto a los años 1998 y 1997 donde el INS procesó 443 y 41 muestras respectivamente, lo que mostraría indirectamente que la enfermedad estaba siendo mejor reconocida en algunas áreas del país y ya se incluye como diagnóstico diferencial de algunas enfermedades. En el Perú, esta zoonosis fue considerada dentro de la vigilancia del síndrome íctero-hemorrágico que el Ministerio de Salud (MINSA) inició en Cusco, Huánuco y Ayacucho, el año 1999<sup>53</sup>. Desde el año 2003, se inició su notificación a nivel regional, luego de la presentación de los brotes en Mayapo, distrito de Echarate, provincia La Convención, departamento de Cusco y en Los Delfines, del distrito San Juan Bautista, provincia de Maynas, departamento de Loreto.

La Leptospirosis evidencia un comportamiento endémico con brotes esporádicos que se presentan como conglomerados relacionados en tiempo y espacio, usualmente con una exposición común con agua contaminada (DGE, datos no publicados). Hasta el 2008, se presentaron brotes en los departamentos de Ica (Cañete), Lima, Amazonas, Madre de Dios, entre otros.

Entre los años 2009 y 2010, se observó una disminución progresiva de casos; sin embargo, a partir del 2011, se observa un incremento de casos, siendo mayor los años 2012 y 2013, años en los que se presentaron brotes en los departamentos de Loreto y San Martín.

Durante el año 2012, fueron notificados 1967 casos, procedentes de 16 departamentos. La mayor proporción de casos (88%) procedieron del departamento de Loreto, seguido de los departamentos de Ucayali 4,2% (83/1967) y San Martín con el 2% (39/1967).

Durante el año 2013, se notificaron 3940 casos de leptospirosis, se confirmaron 1881 (47,6%), cuatro casos quedaron como probables y 2059 casos fueron descartados (52,3%). Los casos (confirmados y probables) proceden de 18 departamentos, el 68,2% (1282/1881) del total de casos proceden del departamento de Loreto, y si bien este departamento es endémico a leptospirosis, se observó un comportamiento epidémico desde el año 2012, en distritos afectados por inundaciones, con características inusuales, que incrementaron la exposición de la población a potenciales fuentes de infección.

**Cuadro 3.** Procedencia de los casos confirmados de Leptospirosis. Perú, 2013

<b>Departamento</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>	<b>IA x 100,000</b>
<b>Loreto</b>	1282	68.2	124,6
<b>San Martín</b>	344	18.3	41,5
<b>Tumbes</b>	53	2.8	22,6
<b>Madre de Dios</b>	15	0.8	11,2
<b>Ayacucho</b>	50	2.7	7,3
<b>Ucayali</b>	10	0.5	2,0
<b>La Libertad</b>	32	1.7	1,7
<b>Amazonas</b>	5	0.3	1,2
<b>Cusco</b>	13	0.7	1,0
<b>Huánuco</b>	7	0.4	0,8
<b>Lambayeque</b>	10	0.5	0,8
<b>Junín</b>	9	0.5	0,7
<b>Pasco</b>	2	0.1	0,7
<b>Ancash</b>	6	0.3	0,5
<b>Cajamarca</b>	7	0.4	0,5
<b>Piura</b>	7	0.4	0,5
<b>Lima</b>	28	1.5	0,4
<b>Callao</b>	1	0.1	0,3
<b>TOTAL</b>	1881	100.0	6,1

En la provincia de Maynas, en el año 2013, los distritos que registraron la mayor incidencia acumulada (IA) x 100 000 habitantes fueron Belén (514,6), Punchana (280,3), San Juan Bautista (197,6) e Iquitos (131,7), y en la provincia de Alto Amazonas: Santa Cruz (745,8) y Yurimaguas (111,9).

El segundo departamento más afectado fue San Martín, con 344 casos, que constituye el 18,3% del total de casos notificados.

El distrito de mayor riesgo de San Martín fue Juanjuí en la provincia de Mariscal Cáceres, que registró una incidencia acumulada de 712,7 x 100 000 hab. El 52,4% de los casos notificados, son pacientes de sexo femenino; el 27,6% son adultos de 30 a 59 años, el 24,9% niños menores de 12 años, el 24,3% jóvenes de 19 a 29 años, el 18% adolescentes y el 5,2% adultos mayores de 60 años.

La letalidad en el año 2013, fue de 0,5%, ocho de las nueve defunciones ocurrieron en el departamento de Loreto, (cinco en la provincia de Maynas, y tres de las provincias de Alto Amazonas, Loreto y Requena), y una en el departamento de Madre de Dios. El rango de edad de los fallecidos esta entre 01 y 70 años, el mayor número de defunciones

fueron adultos (05), dos fueron adolescentes, un niño de un año y un adulto mayor; seis de ellos varones.

Los datos existentes provienen de estudios de seroprevalencia en áreas escogidas por los investigadores o también de tamizajes realizados en el laboratorio de referencia que se efectúan al llegar muestras con síndromes febriles sin diagnóstico etiológico.

Asimismo las muestras existentes pueden provenir de casos con signos y síntomas compatibles con las definiciones de caso, siendo estos últimos los menos frecuentes.

Es importante mencionar que la distribución temporal de los casos que se tiene en registro, está también influenciada por los factores que determinan el flujo de muestras para procesamiento diagnóstico.

Por todo esto la distribución geográfica, etárea y la estacionalidad precisan de un análisis con muestras significativas. Así al observar los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Salud es importante tomar en cuenta si alguna de las regiones realizó estudios relacionados a esta enfermedad o si se presentaron brotes.

### **Reservorio**

Los reservorios de las leptospirosis son una serie de animales salvajes y domésticos. La serovariedad de la leptospira infectante varía de acuerdo con el animal afectado. En las ratas el serotipo característico es el icterohemorrhagiae, en los cerdos el pomona, en el ganado bovino hardjo, en los perros canícola y en los mapaches autumnalis.

Sin embargo los serotipos no son necesariamente específicos de la especie animal y pueden aparecer diferentes serotipos en los animales. Por ejemplo en un estudio en Tingo María, Liceras <sup>54</sup> encontró vacunos con el serovar predominante shermani y pomona, cerdos con Bratislava y VTM-65 además de perros con shermani y canícola. Esto se repite en los diferentes estudios que se encuentran, por lo que es importante no solo el reservorio sino las características del medio ambiente.

Otros reservorios han sido incriminados como portadores: venados, ciervos, ardillas, zorros, mapaches, marsupiales y leones de mar. Inclusive fueron encontrados anticuerpos en crotálicos. Las variedades que infectan a los reptiles y anfibios (ranas) al parecer no infectan al ser humano.

En los reservorios la infección suele ser oligo o asintomática pero mantienen leptospirosis por largo tiempo y en algunas especies por toda la vida.

En el país se tiene datos desde 1966 hasta 1988.<sup>55</sup> Liceras muestra que en ese período la seroprevalencia encontrada en la selva peruana entre los perros (35%) vacunos (32%) porcinos (37%) y equinos (89%) es superior a las encontradas en la costa y sierra del país. Estos estudios merecen ser realizados en la actualidad estableciendo muestras significativas y metodología adecuada para poder establecer la seroprevalencia real de la leptospirosis en los reservorios de nuestras diferentes regiones.

Christian Tuemmers, Carlos Lüders, en su estudio realizado en el 2013, reporta la prevalencia de leptospirosis en perros vagos en la ciudad de Temuco representado por 21,3%.<sup>118</sup>

Los roedores son unos de los animales más importantes en la transmisión de la leptospirosis sobre todo la relacionada a las formas ictericas y de mayor cuidado en el humano. La mayoría de ellos vive en ambientes silvestres en equilibrio con la naturaleza pero al producirse alteraciones de la misma como en el Fenómeno de El Niño, la redistribución del curso de las aguas por la lluvia excesiva llevó a la destrucción de sus madrigueras, acercándolos hacia el abrigo que la vivienda humana puede ofrecerles.

Asimismo la conservación de la cosecha dentro del domicilio permite que ellos incrementen el contacto con el humano aumentando las posibilidades de transmitir la infección. La abundancia de lluvias produjo aumento de cosechas en el año posterior a las inundaciones, por lo que los roedores también aumentaron sus poblaciones peligrosamente.

Algunas especies que son llamadas roedores comensales o sinantrópicos se adaptan mejor a las condiciones ambientales creadas por el hombre (*Rattus* y *mus*). De esta manera *Rattus norvegicus* (rata de desagües), *Rattus rattus* (rata del tejado) y *mus musculus* (ratón doméstico) deben ser reconocidos por sus características morfológicas y características de su comportamiento entendiendo las áreas donde buscan abrigo, la forma de su dinámica poblacional, cuáles son sus predadores naturales así como sus habilidades y comportamiento habitual.<sup>56,57,58.</sup>

### **c. Factores de riesgo**

El contacto directo entre roedores y carnívoros con la fuente de alimento peridomiciliar para roedores salvajes, es uno de los principales factores de riesgo debido a que expone al humano

La leptospirosis se asocia a diferentes ocupaciones por lo que en algunos casos es una enfermedad de tipo ocupacional. Como por ejemplo en agricultores principalmente de arrozales y cañaverales, cortadores de caña de azúcar, limpiadores de desagües, criadores de ganado, arroceros, militares, mineros, veterinarios, etc.

Los datos de estudios de factores de riesgo para la leptospirosis en el Perú no están publicados que a propósito es necesario documentar nuestra realidad.

En el área urbana hay grupos poblacionales más expuestos y son aquellos que viven en áreas sujetas a inundaciones o sin saneamiento adecuado y que puedan estar en contacto con orina del roedor.

En nuestro país no hay gran número de casos por que la demanda es pasiva y solo se tienen datos de los casos que son diagnosticados por laboratorio y muchas veces el diagnóstico clínico fue presuntivo de otras enfermedades.

Las aglomeraciones de animales también pueden considerarse factores de riesgo para la ocurrencia de leptospirosis, así como las inundaciones y las copiosas lluvias principalmente de la selva tropical.

### **d. Transmisión**

Existen dos mecanismos:

**Directo:** a través del contacto con la orina y tejidos de animales infectados, generalmente origina casos aislados.

**Indirecto:** por el contacto con fuentes de agua, suelo o alimentos contaminados con leptospira, generalmente ocasiona brotes epidémicos.

En las áreas urbana y rural, los grupos poblacionales más expuestos son aquellos que trabajan o viven en condiciones precarias de vivienda, sin saneamiento básico o en

contacto con fuentes de agua o suelos contaminados con orina de roedores infectados o de otros animales domésticos y silvestres. Es rara la transmisión de persona a persona.

### **Período de incubación**

El período de incubación es de 7 a 14 días en promedio, pudiendo oscilar de 2 a 20 días.

### **Período de transmisibilidad**

Las Leptospiras en humanos se eliminan por la orina (leptospiruria) generalmente a partir de la 2da a la 5ta semana de la enfermedad. En los animales reservorios y hospederos accidentales pueden eliminarse a través de la orina durante meses o años.

### **Susceptibilidad y resistencia**

Todas las personas son susceptibles independientemente del sexo y edad. La inmunidad a una serovariedad específica aparece después de la infección, no confiriéndole protección permanente.

## **PATOGENIA**

El periodo de incubación es de 7 a 26 días, con un promedio de 12 días. El microorganismo penetra a través de la piel reblandecida por el agua (por exposición prolongada), por excoriaciones o por mucosas, sobre todo la ocular o nasal, y alcanza rápidamente el torrente sanguíneo, diseminándose a todos los órganos, incluyendo líquido cefalorraquídeo (LCR) y humor acuoso; su movimiento en tirabuzón y la producción de hialuronidasa, pueden explicar la penetración a estos sitios<sup>59,60</sup>.

Parece ser que existe tropismo por algunos órganos como el hígado, riñones, corazón y músculo esquelético. La patogenicidad de este microorganismo estaría ligada a su presencia física en las lesiones.

No se aisló ninguna toxina que explique las alteraciones que caracterizan la enfermedad. En la primera semana, la Leptospira se puede encontrar en sangre y LCR, sin ocasionar síntomas neurológicos. Los órganos más frecuentemente afectados incluyen al hígado, riñón, cerebro y músculos. Dentro de las complicaciones está la disfunción hepática que se manifiesta por la disminución de la excreción de la bilirrubina como alteración más frecuente, disminución de los niveles de albúmina sérica, incremento de los niveles de

inmunoglobulinas y disminución en la producción de los factores dependientes de la vitamina K <sup>61,62,63</sup>.

El efecto directo de la *Leptospira* sobre el tejido renal puede causar insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda, hipoxia o depósito de complejos antígeno-anticuerpo-complemento en los glomérulos.

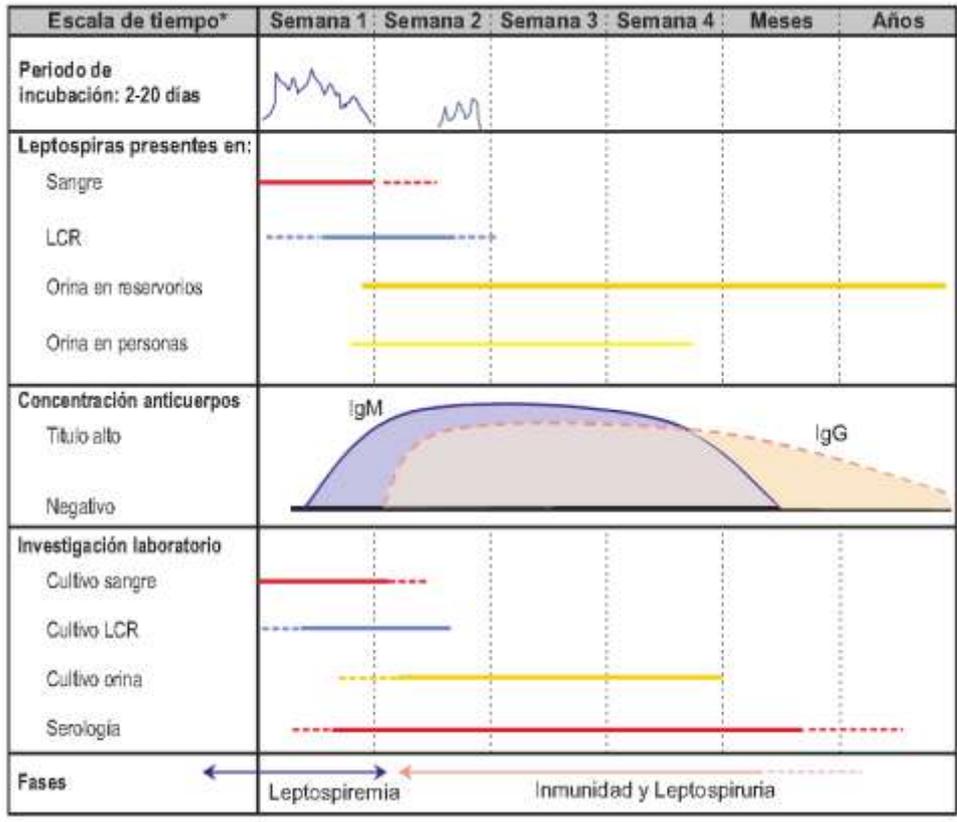
La diátesis hemorrágica no es por disminución de protrombina o trombocitopenia, pues se evidencia una vasculitis severa y daño endotelial. Esta afección vascular, se debe a vasculitis grave con daño endotelial, produciendo lesión en los capilares. En los músculos, las alteraciones varían desde inclusiones vacuolares en las miofibrillas e infiltrado discreto de polimorfonucleares en el tejido muscular, acompañado de elevación importante de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK).

Después de la primera semana, aparecen los anticuerpos en sangre y coinciden con el desarrollo de meningitis, no encontrándose *Leptospira* en el LCR, lo cual sugiere daño inmunológico. La *Leptospira* puede persistir por semanas en el humor acuoso y ocasionalmente causa uveítis crónica o recurrente. Los elevados niveles de factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) encontrados en pacientes con leptospirosis mortal, contrasta con el buen pronóstico de los niveles normales de esta citoquina, sugiriendo el papel del FNT $\alpha$  en el pronóstico de la enfermedad <sup>64</sup>.

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

La expresión clínica de la infección por *Leptospira* varía ampliamente en el ser humano, con oscilaciones que van desde procesos totalmente asintomáticos, que son los más frecuentes, pasando por las formas de evolución generalmente benignas, hasta el desarrollo de cuadros graves ictero-hemorrágicos con colapso vascular y serio compromiso de funcionamiento hepático-renal, que puede ser de evolución fatal (enfermedad de Weil).

De las formas clínicas sintomáticas de la enfermedad, el 80-90% evoluciona en una forma anictérica benigna y 10-20% como leptospirosis grave con ictericia e insuficiencia renal (figura 3) <sup>65,66,67</sup>



**a. Leptosirosis asintomática**

La existencia de formas subclínicas se hace evidente cuando se realizan encuestas seroepidemiológicas, donde el 16-40% de personas expuestas a la fuente de infección presentan títulos serológicos de anticuerpos específicos detectables; sin embargo, no recuerdan haber tenido manifestaciones clínicas sugestivas de la enfermedad <sup>68,69</sup>

**b. Leptosirosis sintomática**

La leptosirosis es típicamente una enfermedad bifásica, presentándose una fase inicial o de leptospiremia con una duración de cuatro a siete días, caracterizada por la presencia de las Leptospira en sangre y una segunda fase inmune o leptospiruria con una duración de 8 a 30 días donde se puede detectar anticuerpos específicos en circulación. Ambas fases son comunes a las dos formas clínicas de presentación: anictérica e icterica.

**Leptosirosis anictérica.** Comienza de forma abrupta, con cefalea intensa y persistente, mialgias en la región lumbar y gemelar, inyección conjuntival, escalofríos y dolor abdominal que puede llegar a confundirse con abdomen agudo quirúrgico. Se presentan nauseas, vómitos y un acentuado malestar general con postración. La fiebre es

de carácter remitente alcanzando 40 °C o más. Con cierta frecuencia se observa un exantema macular de pocas horas de duración, en el tronco. Se puede presentar confusión mental, tos, dolor torácico o hemoptisis y exantema petequiral en el paladar. La evolución de estos casos es usualmente satisfactoria en un periodo de cuatro a diez días.

Son muy pocos los pacientes que pasan a la segunda fase (fase inmune), donde sólo hay fiebre ligera, la cefalea es intensa, señal de meningitis sin signos neurológicos, y con dolor retro-ocular. Hay mialgias acentuadas en los músculos de las pantorrillas, en los paravertebrales y el cuello, por lo cual existe la posibilidad de confusión con una meningitis viral. Raramente se desarrollan signos neurológicos focales o de encefalitis. A partir de la segunda semana puede desarrollarse uveítis en uno o ambos ojos, que puede seguir un curso crónico o recurrente. Se han descrito compromisos pulmonares graves como hemoptisis franca, hipoxemia e insuficiencia respiratoria aguda.

**Leptospirosis icterica** (Síndrome de Weil). Es la forma más grave de la enfermedad, se caracteriza por las alteraciones de la función hepática y renal, desarrollo de hemorragias, colapso vascular, alteraciones graves de la conciencia y una mortalidad aproximadamente de 5 - 40%.

El inicio de la enfermedad es similar a la forma anictérica, pero al cabo de tres a seis días de evolución, los síntomas alcanzan su máxima intensidad. La ictericia es una manifestación constante y está asociada con daño hepatocelular, con predominancia de la bilirrubina directa.

Con la instalación de la insuficiencia renal, puede desarrollarse delirio y convulsiones, junto con la aparición de manifestaciones hemorrágicas diversas y acentuación de la ictericia. Puede aparecer esplenomegalia acompañada de una hepatomegalia dolorosa. Algunos de los pacientes pueden desarrollar frotos pericárdicos sin evidencia de derrames, y en los casos graves, puede desarrollarse insuficiencia cardiaca congestiva y shock cardiogénico.

En los niños, se han descrito manifestaciones no encontradas usualmente en los adultos tales como colecistitis acalculosa, pancreatitis<sup>70</sup>, dolor abdominal, hipertensión arterial,

exantema maculopapular con descamación periférica asociada a gangrena y paro respiratorio.

Las manifestaciones radiológicas pulmonares consisten en exudados alveolares en ambos campos pulmonares<sup>71</sup>. Son comunes las alteraciones electrocardiográficas bajo la forma de bloqueos A-V primer grado, así como cambios sugestivos de pericarditis. En algunos pacientes es posible detectar anomalías electrocardiográficas tales como aleteo auricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular y extrasístoles.

## **EXAMENES AUXILIARES**

### **a. Pruebas Generales de Laboratorio**

Debido a que las manifestaciones clínicas de la leptospirosis varían en tipo y gravedad tanto en los hombres como en animales, es difícil su diagnóstico clínico, haciéndose necesaria la confirmación de los casos mediante pruebas de laboratorio; existen pruebas que sin ser específicas para la enfermedad pueden orientar al clínico hacia el diagnóstico de leptospirosis.

Es frecuente hallar la velocidad de sedimentación globular elevada, leucocitosis o en rango normal (a diferencia del dengue en que tienden a la leucopenia), una elevación ligera en transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina en ausencia de ictericia (fase anictérica).

En el análisis de la orina puede encontrarse una proteinuria, piuria y hematuria. Las proteínas del LCR pueden ser normales o ligeramente elevadas, y la glucosa del LCR es generalmente normal. El examen inicial del LCR puede revelar el predominio de polimorfos o de linfocitos que es seguido por preponderancia de los linfocitos.

En la leptospirosis grave, hay leucocitosis periférica con desviación a la izquierda, puede presentarse cuadros con trombocitopenia marcada; la función renal se deteriora evidenciando niveles elevados de creatinina en plasma.

En la leptospirosis ictericia hay un incremento marcado de bilirrubina total y directa, transaminasas y fosfatasa alcalina, además de un incremento de la creatinfosfoquinasa y la amilasa sérica.<sup>72</sup>

La clínica con los hallazgos de laboratorio mencionados pueden sugerir un caso probable de leptospirosis pero no es específico, por lo que es necesario la confirmación del caso por pruebas microbiológicas, serológicas o moleculares específicas.

### **b. Demostración Microscópica**

La *Leptospira* se puede observar en muestras clínicas como sangre, orina, LCR y fluidos dializados, en microscopía de campo oscuro e inmunofluorescencia directa; pero su sensibilidad es muy baja, debido a que sólo se la puede detectar cuando la concentración de leptospirosis está entre 100-200/mL

La microscopía en muestras de sangre es válida sólo en los primeros días (fase leptospirémica), además se agrega la dificultad para la confusión con fibras o proteínas que puede mostrar movimiento browniano. Se ha desarrollado otros métodos para mejorar las pruebas microscópicas como la inmunoperoxidasa, que se ha aplicado en muestras de agua suelo, sangre y orina. Una variedad de pruebas histopatológicas se han aplicado para la detección de *Leptospira* en tejidos, destacando la coloración con plata, la coloración de Warthin-Starry y los métodos inmunohistoquímicos<sup>73</sup>

### **c. Cultivo**

La prueba de diagnóstico definitiva es la demostración de *Leptospira* en diferentes muestras clínicas por cultivo, pero lamentablemente es poco sensible y tardía. La *Leptospira* se pueden aislar de sangre en los primeros 7 a 10 días de enfermedad, para ello se debe agregar dos gotas de sangre en 10 mL de medio semisólido que contiene 5-fluorouracil.<sup>74</sup>

Otras muestras de las cuales se puede aislar, son el LCR durante los primeros diez días de enfermedad y de la orina a partir de la segunda a cuarta semana de enfermedad. La supervivencia de la *Leptospira* en la orina humana es limitada, por tanto esta se debe procesar inmediatamente<sup>75</sup>

Cuando no se cuenta inmediatamente con los medios de cultivo, las muestras de sangre deben tomarse con tubos que contengan oxalato, heparina o EDTA; no se debe usar citrato de sodio como anticoagulante ya que esta tiene propiedades inhibitorias.

Todos los cultivos deben ser incubados entre 28 y 30 °C y por varias semanas puesto que esta bacteria crece lentamente y los cultivos se pueden reportar como negativos

solamente después de un mínimo de diez semanas o a veces después de tres meses de observación.

### **Identificación de Leptospiras**

La *Leptospira* aislada es identificada por métodos serológicos o por técnicas moleculares. Tradicionalmente se usó la absorción cruzada, posteriormente se usó anticuerpos monoclonales<sup>76</sup>, lo que ha permitido identificar mediante la prueba de aglutinación microscópica rápidamente los aislamientos; en la actualidad los métodos moleculares son los más usados<sup>77,78</sup>

### **Detección de Antígeno**

Se han desarrollado muchos métodos para detectar el antígeno en muestras clínicas y cuya especificidad es mayor que la microscopía en campo oscuro. El radioinmunoensayo (RIA) puede detectar 10<sup>4</sup> a 10<sup>5</sup> leptospiras/mL y un método de ELISA 10<sup>5</sup> leptospiras/mL. En la actualidad se están usando otros métodos como la quimioluminiscencia en sangre y orina<sup>70</sup>. Recientemente se ha desarrollado métodos para la captura de antígeno con partículas inmunomagnéticas que son más sensibles que las anteriores.<sup>80</sup>

### **Serología**

La serología aplicada en casos de leptospirosis nos da aproximación para el diagnóstico; por mucho tiempo se ha usado la prueba de aglutinación microscópica (MAT) la cual tiene alta sensibilidad y especificidad y es la prueba estándar de referencia para el diagnóstico serológico de leptospirosis.

El MAT tiene ciertas dificultades, por ello se han trabajado pruebas género-específicas que tienen la ventaja de proporcionar resultados rápidos y de no requerir el cultivo o MAT, destacándose las que detectan el IgM

Los anticuerpos IgM contra *Leptospira* llegan a ser perceptibles durante la primera semana de enfermedad. La mayoría de los análisis usan antígenos crudos de la célula entera, pero en la actualidad se han desarrollado antígenos recombinantes de la lipoproteína de la superficie de la célula. Varios métodos están comercialmente disponibles; la principal ventaja de tales análisis es que llegan a ser a menudo positivos antes del MAT.

## **Otras pruebas serológicas**

Debido a la complejidad del MAT, se han desarrollado diversas pruebas para detectar anticuerpos contra *Leptospira* en una infección aguda. La fijación de complemento (CF) fue usada extensamente. Posteriormente, se ha desarrollado la hemoaglutinación indirecta, la aglutinación en lámina, la inmunofluorescencia, la contraelectroforesis y la aglutinación microcápsula; todos estos métodos han tenido sus dificultades ya sea por su baja sensibilidad y especificidad además que muchos no eran reproducibles o requerían de reactivos y equipamiento muy sofisticado.

Todas estas pruebas han sido sustituidas generalmente por el método de ELISA, que detecta los anticuerpos IgM durante la primera semana de la enfermedad, permitiendo que el diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno.

La detección de IgM en suero por ELISA, es más sensible que el MAT cuando la primera muestra se toma en la fase aguda de la enfermedad. Los anticuerpos IgM han sido detectados por ELISA en LCR en 15% de pacientes con meningitis sin una etiología probada.

También las IgM se han detectado en la saliva. En el ámbito comercial se ha producido un dot-ELISA IgM, que ha demostrado ser tan sensible como un ELISA convencional, además de haber sido usado para detectar también IgA e IgG. Otros sistemas de detección de anticuerpos es mediante el dipstick IgM, que se ha evaluado extensamente en varias poblaciones. Los sistemas de ELISA también se han aplicado al diagnóstico de leptospirosis en animales con un eficiente resultado. En el Perú se desarrolló también un sistema de ELISA IgM con un pool de varios serovares patogénicos, lo cual ha permitido determinar que es más sensible que el MAT y algunos ELISA comerciales.

## **Métodos moleculares**

Son métodos que puede sustituir el cultivo para la demostración directa de *Leptospira* en muestras humanas o de animales. Los primeros estudios en biología molecular realizados para detectar ADN fueron el dot blotting e hibridación in situ<sup>105</sup>. Posteriormente se desarrollaron sondas específicas para detectar algunos serovares como el serovar hardjobovis<sup>86</sup> y estas fueron aplicadas para la detección de *Leptospira* en muestras de orina de vacunos. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas

marcadas con fósforo 32 bordeaba la detección en más de 100 leptospiras<sup>106</sup>, pero comparándolo con el PCR su sensibilidad era mucho más baja.

Cuando el PCR se introdujo para el diagnóstico de patógenos, se comenzaron a desarrollar varios primer para amplificar el ADN de la *Leptospira*, los primeros fueron dirigidos a genes específicos, pero con más frecuencia al 16S o 23S rRNA cuyos genes son más conservados en general en todas las bacterias<sup>107</sup> a elementos repetitivos, mientras que otros se han construido a partir de bibliotecas genómicas.

Sin embargo, pocos han demostrado su utilidad para amplificar el ADN de *Leptospira* en humanos<sup>109</sup> o en animales a partir de muestras clínicas; de éstos, sólo dos métodos han sido evaluados con la parte clínica y de laboratorio. Se demostró que usando ambos pares de primers, el PCR era más sensible que el cultivo.

Uno de los primeras más usados fue el descrito por Merien que amplifica el fragmento 331-bp del gene de los rrs (rRNA 16S) de *Leptospira* patógena y no patógena, mientras que las primers G1 y G2 descritas por Gravekamp et al. amplifican serovares patógenos excepto *Leptospira kirschneri*<sup>91</sup>. A pesar de estas limitantes, han sido usados extensamente en estudios clínicos. Estos ha sido aplicados a ADN obtenido a partir de muestras de suero, de orina, de humor acuoso, de LCR y tejidos obtenidos después de la autopsia.

Una limitación del diagnóstico por PCR de la leptospirosis es la incapacidad de la mayoría de los análisis de PCR para identificar el serovar. Esto no es significativo para el tratamiento de paciente, pero tiene un gran valor en la epidemiología y la salud pública.

Entre las estrategias para superar estos obstáculos se ha incluido a la digestión con enzimas de restricción de los amplificados por PCR, el secuenciamiento directo de amplificados y el análisis de la conformación de una sola cadena (SSCP). Para diferenciar entre genomoespecies después del PCR se usa geles de polyacrylamide, seguido de la tinción con plata; otros trabajos se dirigieron hacia los amplificados del PCR no purificado, desnaturalizándolos para distinguir serovares patógenos y no patógenos<sup>110</sup>.

En la actualidad, se ha descrito un PCR cuantitativo en tiempo real, con alta sensibilidad, que permite detectar a la *Leptospira* distinguiendo entre especies patógenas

y no patógenas en muestras clínicas y ambientales, permitiendo un diagnóstico rápido, que puede servir incluso cuando el paciente ya ha comenzado su tratamiento antibiótico<sup>111</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Esta debe realizarse de acuerdo con la presentación clínica de la enfermedad. En las formas anictéricas el diagnóstico diferencial debe establecerse con enfermedades febriles tales como: influenza, dengue, hepatitis virales, neumonía, meningitis virales, mononucleosis, Brucelosis, borreliosis, toxoplasmosis. En la forma ictérica (síndrome de Weil), el diagnóstico diferencial debe hacerse con: hepatitis virales, dengue hemorrágico, malaria, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, rickettsiosis, fiebre hemorrágica venezolana e infecciones debidas a hantavirus, pielonefritis e intoxicaciones.

## TRATAMIENTO

El tratamiento se basa principalmente en la terapia de soporte, corrección del desequilibrio electrolítico y ácido básico. La antibioticotapia se debe iniciar lo más temprano posible para evitar las lesiones en los tejidos.

Persona	Antibiótico	Dosis
<b>Leptospirosis leve</b>		
Adultos	Doxiciclina	100 mg c/12 horas (V O) x 7 días o
	Amoxicilina	500 mg c/8 horas (V O) x 7 días o
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 horas (V O) x 7 días o
	Eritromicina	500 mg c/6 horas (V O) x 7 días.
Niños	Amoxicilina	30-50 mg/kg/día dividido en 3 dosis por 7 días o
	Eritromicina	25-50 mg/kg/día dividido en 4 dosis por 7 días
Gestantes	Amoxicilina	500 mg/ c/8 h (V O) por 7 días o
	Eritromicina	500 mg c/6h (V O) por 7 días
<b>Leptospirosis moderada a grave</b>		
Adultos	Bencilpenicilina G sódica	6-12'000,000 UI/día EV dividido en 6 dosis de 7 a 10 días o
	Ampicilina	0,5 – 1 g c/6 horas EV por 7 a 10 días o
	Ceftriaxona	1 a 2 g c/12 horas EV por 7- 10 días o
	Ciprofloxacina	200 mg c/12 horas EV de 7 a 10 días
Niños	Bencilpenicilina G sódica	100,000 a 200,000 UI/Kg x día /EV en fracción de 4 a 6 dosis de 7 a 10 días o
	Ampicilina	50 mg x kg x día EV dividido en cuatro dosis de 7 a 10 días o
	Ceftriaxona	50 a 100 mg/kg x día EV dividido en dos dosis c/12 horas de 7 a 10 días
Adultos	Bencilpenicilina G sódica	6-12'000,000 UI/día EV dividido en 6 dosis de 7 a 10 días o
	Ampicilina	0,5 – 1 g c/6 horas EV por 7 a 10 días o
	Ceftriaxona	1 a 2 g c/12 horas EV por 7- 10 días o

El manejo y el tratamiento de leptospirosis de moderado a grave deben ser en forma hospitalaria.

Todo paciente con diagnóstico presuntivo de leptospirosis debe ser hospitalizado si es que se presenta los siguientes signos de alarma:

- Fiebre elevada que no cede a antipiréticos (39 °C).
- Vómitos persistentes.
- Dolor abdominal intenso que puede llegar al abdomen agudo.
- Ictericia.
- Manifestaciones hemorrágicas (gingivorragia, hemoptisis, melena, petequias generalizadas).
- Dificultad respiratoria.
- Trastornos hemodinámicos (shock).
- Oliguria.
- Signos meníngeos.

Para grupos de personas que ingresen a zonas endémicas en forma temporal (personal militar, practicantes de deportes de aventura, brigadistas y otros) se recomienda aplicar, en adultos, doxiciclina 200 mg VO una vez por semana o amoxicilina 500 mg VO una vez por semana; en niños amoxicilina 250 mg VO una vez por semana. El tratamiento quimioproláctico está recomendado mientras dure la estadía.

Las medidas terapéuticas de soporte constituyen aspectos importantes y deben ser iniciadas rápidamente, evitando complicaciones como principalmente las renales. La hidratación, de preferencia endovenosa, es la terapia más importante en las formas graves de la enfermedad, ya que los pacientes presentan deshidratación debido a la fiebre, vómitos, diarrea, anorexia y lesiones vasculares.

En casos graves con oliguria, se debe tener cuidado con la reposición hídrica excesiva, que puede empeorar la insuficiencia respiratoria, pudiendo llegar hasta insuficiencia cardíaca. Si a pesar de las medidas adoptadas, no mejora la insuficiencia renal se debe indicar precozmente la diálisis peritoneal o derivación a un establecimiento de salud que cuente con unidad de cuidados intensivos (UCI).

## LESIONES DE ORGANOS EN LEPTOSPIROSIS

La lesión histopatológica básica en la leptospirosis es una vasculitis con compromiso multisistémico, donde el riñón y el hígado son los órganos que sufren con más frecuencia. En los casos severos (síndrome de Weil) se encuentra hemorragia generalizada que compromete principalmente músculos esqueléticos, riñón, glándulas suprarrenales, pulmones, piel, tubo digestivo y bazo. Entre los factores que explican la tendencia hemorrágica están la misma vasculitis, la trombocitopenia y la hipotrombinemia.

A continuación se describirán las principales lesiones de los órganos más afectados:

- **Hígado.-** Se debe sobre todo a una disfunción hepatocelular usualmente sin necrosis o con ataque estructural leve. Los cambios microscópicos no son diagnósticos y se correlacionan poco con el grado de compromiso funcional. Estos cambios incluyen: edema de hepatocitos, disrupción de cordones hepáticos, agrandamiento de las células de Kupffer y estasis biliar canalicular, lo que explica en buena parte la ictericia en algunos pacientes. Las espiroquetas se pueden encontrar en el hígado en 25% a 30% de los casos (Acosta et al., 1994).
- **Riñón.-** La falla renal es principalmente consecuencia de lesiones tubulares. Este daño parece ser originado en isquemia renal por hipovolemia e hipotensión por pérdida del volumen intravascular, debido al compromiso endotelial o por algún efecto tóxico directo de la leptospira. La leptospira se visualiza con frecuencia en el lumen de los túbulos. En los casos graves hay edema intersticial e infiltrado celular de linfocitos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas. Las lesiones glomerulares son raras o consisten en hiperplasia mesangial que se asocia con complejos inmunes circulantes y depósitos de componentes del complemento en el glomérulo (Acosta et al., 1994).
- **Músculo.-** Los músculos voluntarios, en especial los de los miembros inferiores, presentan lesiones características que consisten en necrosis de fibras, vacuolización, hialinización e infiltrado inflamatorio.
- **Meninges.-** La infección por leptospira se ha culpado en la etiología de la meningitis aséptica. También se han encontrado relación con casos de paraplejía, mielitis y parálisis facial (Bal, 2005). Durante los primeros días se puede encontrar

la leptospira en el LCR, pero los signos meníngeos están ausentes, y se presentan en la segunda fase de la enfermedad cuando se han producido anticuerpos, lo que significa irritación meníngea inmunológica. El LCR muestra una pleocitosis moderada de 50-200 células/ml y con rareza cifras más altas. Al principio puede haber predominio de segmentados.

## VI. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

**Sumana y col** (2014)<sup>81</sup>, en la ciudad de Mysore – India, llevaron a cabo y publicaron un estudio de título “Seroprevalence of Dengue and Leptospira co-infection in Mysore, Karnataka: A study in children at a tertiary care hospital. International”, de tipo transversal retrospectivo desde mayo 2013 a abril de 2014. Este estudio fue llevado a cabo en pacientes del grupo de edad de 3-17 años, que buscaban atención médica bajo la sospecha de dengue y leptospirosis. Ellos presentaron una muestra de 83 casos seleccionados, de los cuales 36 (43,3%) fueron positivos para ambos anticuerpos contra dengue y *Leptospira*. Hubo 28 hombres y 8 mujeres. La mayor proporción de los sujetos eran estudiantes 75% (27/36) y la mayoría de ellos tenían animales domésticos como vacas, búfalos y los perros en sus casas, 83,3% (30/36). Los padres de la mayoría de los sujetos tenían un fundo agrícola. De acuerdo con la presencia de signos y síntomas, la fiebre fue el síntoma que más se registró con 100% (36/36), seguido por cefalea en el 77,7% (28/36) de casos vómitos en el 47,2% (17/36), hepatomegalia en el 38,8 % (14/36), dolor abdominal en el 27,7% (10/36) de casos, mialgia en el 19,4% (7/36) y esplenomegalia en el 16,6% (6/36) de casos. Los resultados de laboratorio que encontraron fueron: trombocitopenia 86,1% (31/36), elevación de las transaminasas 77,7% (28/36), leucocitosis 55,5% (20/36), fosfatasa alcalinas elevadas 36,1% (13/36), la bilirrubina sérica elevada 22,2% (8/36), creatinina sérica elevada 13,8% (5/36), disminución de la concentración de hemoglobina de 13,8% (5/36) y la disminución de PCV 11,1% (4/36). El análisis de orina presenta un rasgo característico de albuminuria en 19,4% (7/36) de los sujetos de estudio.

**Ramírez LR y col**, (2014)<sup>82</sup> en México publicaron un estudio “Identificación de Dengue virus y *Leptospiras* Spp. patógenas en Niños de Oaxaca, México” en pacientes ≤15 años. Estudio transversal, en donde 143 sueros de pacientes sospechosos de infección por Dengue virus (evolución 0-5 días) durante octubre 2012 - marzo 2014 de las regiones Istmo, Tuxtepec y Costa de Oaxaca. Estos investigadores detectaron 30 positivos para Ag NS1 de Dengue, Se identificaron 7 infecciones secundarias en etapa aguda por Denguevirus (Positivos a anticuerpos IgG anti-Dengue por ELISA de captura). Se encontró *Leptospira* spp. en 12 muestras, además de 2 coinfecciones con (DEN-1) en 2 hermanas residentes de Unión Hidalgo. Demostraron entonces la circulación (y co-circulación) de dengue virus y *Leptospiras* spp. patógenas.

**Kumar A y col. (2012)**<sup>83</sup> en India publicaron su estudio retrospectivo titulado “Evidencia serológica de coinfección de leptospirosis y dengue en una región endémica en el sur de la India”, donde revisaron los registros médicos en un hospital de tercer nivel de atención, en el estado indio meridional de Kerala, de aquellos pacientes con informes de enfermedad febril aguda con evidencia serológica de leptospirosis, dengue y coinfección, desde enero 2007 a diciembre 2008, utilizando un formulario de extracción estandarizado. Dichos investigadores encontraron que la frecuencia de leptospirosis fue de 15,8% (287/1814), mientras que la de dengue fue de 14,8% (239/1610) y coinfección dengue-leptospirosis se observó en 1,3% (17/1309). Sólo el 35% de los pacientes hospitalizados con coinfección tenían leucocitosis. Se observó alta mortalidad de 29,6% (05/17) en los casos coinfectados. La mortalidad en la leptospirosis fue del 14,6% y en el dengue 3,7%. Entre los cinco pacientes que murieron debido a la coinfección, los títulos de IgM para el 80% (04/05) fueron mayores para leptospira en comparación con el dengue, mientras que entre los 12 sobrevivientes IgM títulos de dengue para todos ellos eran más altos en comparación con leptospira. Concluyeron entonces que en los trópicos, la leptospirosis y el dengue pueden coexistir y que una mayor conciencia de la coinfección, y una mejorada capacidad para diagnosticar de manera temprana la enfermedad, ayudará a guiar los antibióticos de uso apropiados y medidas de apoyo para reducir la mortalidad.

**Sharma, et al. (2012)**<sup>84</sup> publicaron su estudio de título “Coinfection of leptospirosis and dengue fever at a tertiary care center in South India”, de tipo retrospectivo, en donde se incluyeron todas las muestras de casos pacientes clínicamente sospechosos de leptospirosis y el dengue al departamento de Microbiología para la detección de inmunoglobulina M (IgM) en un período de 3 años (2010-2012). En este estudio 21,41% de los casos correspondieron a leptospirosis, 11,2% dengue, y el 3,6% de los casos fueron coinfección. Durante el período de estudio, un total de 3.871 muestras se ensayaron para anticuerpos antileptospira, donde la prevalencia de leptospirosis iba desde un mínimo de 19,53% a un máximo de 40,09%. Durante el mismo período, un total de 2.659 muestras se ensayaron para determinar anticuerpos contra dengue, donde la prevalencia del dengue varió en 17,63-10,97%. Este estudio ha indicado que hubo un marcado aumento en la incidencia de casos de leptospirosis, es decir, desde 19,53 hasta 40,09%. Del mismo modo, se produjo un incremento de 5.62 a 10.97% en la incidencia

de casos de dengue en el año 2011 y 2012. En este estudio de 1734 muestras, en 63 (3,6%) casos, la evidencia serológica de la coinfección con anticuerpos IgM contra la leptospirosis y dengue estaban presentes, 57,14 hombres, 42,85% a mujeres. El pico de incidencia de coinfección leptospirosis y dengue se produjo durante la temporada enero-marzo. Además, durante los 3 años de este estudio, se detectaron casos de dengue en todo el año, lo que indica la transmisión constante del virus mostrando estacional variación. En este estudio encontraron una tasa de mortalidad de 12,69%. La tasa de mortalidad por leptospirosis y dengue fue de 1,91% y 0,425%, respectivamente. En este estudio, se encontró que la función hepatorenal alterada es muy común tanto en el dengue y la leptospirosis. Además de ello, trombocitopenia que es el sello de la infección por dengue también reportado en 47,61% de los casos de leptospirosis. Estos datos apoyan que, a menudo presentaciones clínicas a menudo se superponen y representan un reto clínico para llegar a un diagnóstico definitivo. El presente estudio pone de relieve la posibilidad de coinfección por leptospirosis y dengue.

**Meguins LC, et al.**<sup>85</sup> (2010) presentaron un estudio de casos titulado “Coinfección por leptospirosis y dengue en un paciente de la Amazonía brasileña”, presentando un hombre de 41 años de edad, previamente saludable, residente en una región habitada por roedores e insectos, fue internado con cinco días de fiebre alta (41°C), dolor abdominal, náusea, vómito no explosivo y no bilioso, escalofríos, artralgia, mialgia intensa especialmente en las extremidades inferiores y anorexia. No había ningún signo de sangrado. No presentaba antecedentes. Al examen físico, estaba febril, deshidratado y presentaba erupciones cutáneas eritematosas por todo el cuerpo. El hígado era palpable 3 cm. debajo del borde costal derecho y el bazo era palpable 1,5 cm. debajo del borde costal izquierdo. El análisis de laboratorio reveló que los electrolitos séricos y las funciones renales estaban normales. Exámenes de sangre de rutina señalaron la presencia de 13.400 leucocitos/mm y 119.000 plaquetas/mm. Las pruebas hepáticas mostraron 531 U/L de fosfatasa alcalina (normal 30-250), GGT 221 U/L (normal 15-90), AST 1432 U/L y ALT 521 U/L. El electrocardiograma y la radiografía de tórax estaban dentro de la normalidad. El paciente fue tratado sintomáticamente. Se realizaron otros exámenes para descubrir la etiología específica de la enfermedad. Un frotis de sangre periférica y una prueba de Widal arrojaron resultado negativo para malaria y para fiebre tifoidea, respectivamente. Pruebas serológicas para las hepatitis A, B y C y para HIV dieron resultados negativos. Los análisis de seroaglutinación y ELISA-IgM

para *Leptospira* dieron positivos. La prueba ELISA para detección de anticuerpos IgM (MAC-ELISA) también fue positiva y confirmó la infección aguda por el virus dengue tipo 1. El paciente fue mantenido en observación médica y su cuadro clínico presentó mejoría. Recibió alta 21 días después de su internación, cuando ya estaba asintomático.

**Christian Tuemmers, Carlos Lüders.** En su estudio “Prevalencia de leptospirosis en perros vagos capturados en la ciudad de Temuco”, obtuvo una prevalencia de leptospirosis en perros vagos de tendientes a comprender mejor la epidemiología de la ciudad de Temuco fue 21,3%. La mayoría de los casos enfermedad y poder establecer medidas de prevención positivos se concentran en perros de 5 a 8 años de edad y control que eviten el riesgo de exposición del hombre e independiente del sexo.

## VII. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ASPECTO (tipo de característica)	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	CATEGORIZACION	ESCALA DE MEDICION	PREGUNTA	FUENTE DE RECOLECCION / TÉCNICA DE RECOLECCION
<b>Edad</b>	Independiente / Cuantitativa continua /	Característica epidemiológica	Tiempo transcurrido, desde el nacimiento de una persona hasta el momento actual, expresado generalmente en años cumplidos.	Será definido por lo descrito en la historia clínica del paciente en estudio. Medido en años.	Según datos recopilados	<b>De Razón</b>	<b>Edad: .....años</b>	Historia clínica / Observación directa.
<b>Sexo</b>	Independiente / Cualitativa dicotómica nominal /	Característica epidemiológica	Clasificación en hombre o mujer del ser humano basadas características anatómicas o cromosómicas	Sera definido por el investigador según lo descrito en la historia clínica del paciente en estudio., clasificándolo en masculino y femenino.	- Masculino - Femenino	<b>Nominal</b>	<b>Sexo:</b> - Masculino <input type="radio"/> - Femenino <input type="radio"/>	Historia clínica / Observación directa
<b>Estado civil</b>	Independiente / Cualitativa politómica nominal /	Característica epidemiológica	Expresión jurídico-política de la comunidad humana constituida para cumplir fines transcendentales dentro de la comunidad.	Sera definido por el estado jurídico político del paciente descrito en la historia clínica del mismo, clasificada como: soltero, conviviente, casado, divorciado, viudo.	- Soltero - Conviviente - Casado - Divorciado - Viudo	<b>Nominal</b>	<b>Estado Civil:</b> 1. Soltero ( ) 2. Conviviente ( ) 3. Casado ( ) 4. Divorciado ( ) 5. Viudo ( )	Historia clínica / Observación directa

<b>Grado de instrucción</b>	Independiente / Cualitativa politómica ordinal	Característica epidemiológica	Nivel educacional o de conocimientos de una persona recibido por parte de un centro educativo del estado o particular.	Se definirá por el grado de instrucción descrito en la historia clínica del paciente, clasificado en: analfabeto, primaria, secundaria, técnica y superior.	- Analfabeto - Primaria - Secundaria - Técnica - Superior	<b>Ordinal</b>	<b>Grado de instrucción:</b> 1. Analfabeto ( ) 2. Primaria ( ) 3. Secundaria ( ) 4. Técnica ( ) 5. Superior ( )	Historia clínica / Observación directa
<b>Zona de Procedencia</b>	Independiente / Cualitativa politómica nominal	Característica epidemiológica	Lugar de residencia o permanencia de una persona.	Sera definido como el tipo de zona de donde proviene el paciente registrado en la historia clínica durante el tiempo el estudio. <b>Urbano:</b> cuando procede de zonas dentro de los límites de la ciudad, y que cuenta con servicios de saneamiento básico. <b>Urbano-marginal:</b> Cuando procede de zonas cercanas a los límites de la ciudad como pueblos jóvenes o A.A.H.H. y que cuenta sólo con algunos servicios de saneamiento básico. <b>Rural.</b> Cuando procede de zonas alejadas de los límites de la ciudad y que no cuentan con servicios de saneamiento básico.	- Urbano - Urbano-marginal - Rural	<b>Nominal</b>	<b>Zona de Procedencia:</b> 1. Urbano ( ) 2. Urbano-marginal ( ) 3. Rural ( )	Historia clínica / Observación directa
<b>Distrito de procedencia</b>	Independiente / Cualitativa politómica nominal	Característica epidemiológica	Distrito donde se encuentra la residencia, hogar o lugar que permanece una persona.	Se definirá de acuerdo al distrito de residencia actual descrito en la historia clínica del paciente.	- Iquitos - San Juan - Punchana - Belén - Otros distritos	<b>Nominal</b>	<b>Distrito de procedencia:</b> 1. Iquitos ( ) 2. San Juan ( ) 3. Punchana ( ) 4. Belén ( ) 5. Otros distritos ( )	Historia clínica / Observación directa

<b>Síntomas al ingreso</b>	Independiente / Cualitativa / politémica nominal	Característica clínica	Manifestaciones subjetivas de una enfermedad, o de cambio en la enfermedad, según percepción del paciente, al momento de ingresar a un nosocomio.	Será definido por la(s) manifestación(es) descritas en la historia clínica del paciente en estudio durante su ingreso al hospital sea consultorio o emergencia.	Según síntomas encontrados en los registros	<b>Nominal</b>	<b>Síntomas al ingreso:</b> .....	Historia clínica / Observación directa
<b>Presión arterial sistólica</b>	Dependiente / Cualitativa dicotómica	Característica clínica	Es aquella presión arterial medida durante el período de contracción ventricular (sístole). En su determinación con el tensiómetro, normalmente es la más alta de las dos medidas.	Será definido por la medición descrita en la historia clínica del paciente incluido en el estudio.	En Hipertensión: $PA \geq 140 \text{ mmHg}$ Hipotensión: $PA \leq 80 \text{ mmHg}$	<b>Nominal</b>	<b>Presión Arterial Sistólica (PAS):</b> .....	Historia clínica / Observación directa
<b>Presión arterial diastólica</b>	Independiente / Cualitativa dicotómica	Característica clínica	Nivel mínimo de presión arterial medida entre dos contracciones cardíacas. Puede variar según edad, sexo, peso corporal, estado emocional y otros factores.	Será definido por la medición descrita en la historia clínica del paciente incluido en el estudio.	En Hipertensión: $PA \geq 140 \text{ mmHg}$ Hipotensión: $PA \leq 80 \text{ mmHg}$	<b>Nominal</b>	<b>Presión Arterial Diastólica (PAD):</b> .....	Historia clínica / Observación directa
<b>Frecuencia cardiaca</b>	Independiente / Cualitativa	Característica clínica	Número de ciclos cardíacos (sístole y diástole) que ocurren en un minuto y que representa contracciones del corazón por unidad de tiempo.	Será definido por el número de frecuencias cardíacas registrado en la historia clínica del paciente incluido en el estudio, medido en latidos por minuto.	En latidos / minuto	<b>Nominal</b>	<b>Frecuencia cardiaca:</b> .....	Historia clínica / Observación directa
<b>Talla</b>	Independiente / Cuantitativa continua	Característica clínica	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza. La unidad de medida está en metros o centímetros	Será definido por la talla medida y descrita en la historia del paciente incluido en el estudio, medido en metros.	En metros	<b>De Razón</b>	<b>Talla del paciente:</b> .....	Historia clínica / Observación directa

<b>Peso</b>	Independiente / Cuantitativa continua /	Característica clínica	Resultado de la acción o fuerza de la gravedad sobre una determinada masa corporal. Habitualmente expresada en kilogramos o libras, puesto que se trata de una masa.	Sera definido por el peso registrado en la historia clínica del paciente incluido en el estudio, medido en kilogramos.	En kilogramos	<b>De Razón</b>	<b>Peso:</b> .....	Historia clínica / Observación directa
<b>Índice de masa de corporal</b>	Dependiente / Cualitativa ordinal	Característica clínica	Es un índice o indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el estado nutricional en los adultos en la práctica clínica. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m <sup>2</sup> ). Es válido para un adulto hombre o mujer (18 a 65 años).	Sera definido por el cálculo realizado por el investigador tras obtener el peso y la talla del paciente incluido en el estudio.	En <18,5 Delgadez 18.5 - <25 Normal 25 – 30 Sobrepeso >30 Obesidad	Ordinal	<b>Índice de Masa Corporal (IMC):</b> .....	Historia clínica / Observación directa
<b>Hematocrito</b>	Independiente / Cualitativa	Característica de laboratorio	Representa la proporción de glóbulos rojos frente a la fracción plasmática en la sangre. El valor normal en promedio de un varón adulto es del 47% y del 42% en la mujer.	Sera definido por el hematocrito registrado en la historia clínica del paciente incluido en el estudio, medido en porcentaje..	En % Valor normal: <36% Valor anormal: >51%	<b>Nominal</b>	<b>Hematocrito:</b> .....	Historia clínica / Observación directa
<b>Leucocitos</b>	Independiente / Cualitativa nominal dicotómica	Característica de laboratorio	Valor o cantidad de glóbulos blancos de la sangre que se encargan de efectuar la respuesta inmunitaria, actuando en la defensa del organismo en contra de antígenos y sustancias extrañas.	Sera definido por el valor de los leucocitos registrado en la historia clínica del paciente incluido en el estudio, medido en cantidad por mm3.	En cantidad /mm3 Leucopenia:<4000 Leucocitosis: >10000	<b>Nominal</b>	<b>Leucocitos:</b> .....	Historia clínica / Observación directa

<b>Plaquetas</b>	Independiente / Cualitativa a nominal	Característica de laboratorio	Tipo de célula sanguínea en los vertebrados importante durante la coagulación de la sangre. Tiene forma irregular, carecen de núcleo. Se hallan en el flujo sanguíneo y son claves en el desarrollo de los coágulos que contribuyen a detener una hemorragia. Cada plaqueta interviene en el proceso conocido como hemostasia, que hace que la sangre no salga de los vasos que permiten su circulación.	Sera definido por el valor de las plaquetas registrada en la historia clínica del paciente incluido en el estudio, medido en cantidad por mm3.	En cantidad /mm3 Trombocopenia: <150000mm3 Trombocitosis: >450000mm3	<b>Nominal</b>	<b>Leucocitos:</b> .....	Historia clínica / Observación directa
<b>Transaminase mia</b>	Independiente / Cualitativa	Característica de laboratorio	Nivel en sangre de enzima que cataliza la transferencia de grupos amino de aminoácidos a cetoácidos. Su mayor concentración se produce en el hígado y, por tanto, sus niveles aumentados en el plasma reflejan el grado de destrucción de las células hepáticas. Hay dos tipos principales: GOT, o glutámico- oxalacética, y GPT, o glutámico-pirúvica.	Sera definido por el valor de las transaminasas registrada en la historia clínica del paciente incluido en el estudio, medido en UI por ml.	En UI/l Valor normal: TGO: 5-15U/L TGP: 5-15U/L	<b>Nominal</b>	<b>Transaminasas sericas:</b> TGO:..... TGP: .....	Historia clínica / Observación directa
<b>Urea sérica</b>	Independiente / Cualitativa	Característica de laboratorio	Compuesto que se forma a partir del amoniaco, a nivel hepático. Es el principal catabolito del metabolismo de las proteínas.	Sera definido por el valor de la urea sérica registrada en la historia clínica del paciente incluido en el estudio, medido en mg por dl.	En mg /dl Valor normal: 15-45	<b>Nominal</b>	<b>Urea sérica:</b> .....	Historia clínica / Observación directa

<p><b>Creatinina sérica</b></p>	<p>Independiente / Cualitativa</p>	<p>Característica de laboratorio</p>	<p>Producto final del metabolismo de la creatina, resultante del catabolismo muscular. Se encuentra en los músculos y en la sangre y se elimina por la orina. Se elimina casi en su totalidad por el riñón y no sufre reabsorción tubular, por lo que, a diferencia de la urea, las concentraciones plasmáticas de creatinina guardan una estrecha relación con el volumen de filtrado glomerular.</p>	<p>Sera definido por el valor de la creatinina sérica registrada en la historia clínica del paciente incluido en el estudio, medido en mg por dl.</p>	<p>En mg /dl Valor normal: Mujeres: 0.5 – 1.2 Varones: 0.5 – 1.3</p>	<p><b>Nominal</b></p>	<p><b>Creatinina sérica:</b> .....</p>	<p>Historia clínica / Observación directa</p>
<p><b>Bilirrubina plasmática</b></p>	<p>Independiente / Cualitativa</p>	<p>Característica de laboratorio</p>	<p>Compuesto tetrapirrólico derivado fundamentalmente del catabolismo del heme de la hemoglobina y de las enzimas hemínicas. En condiciones normales la mayor parte de la bilirrubina se produce por destrucción de eritrocitos viejos en las células del sistema mononuclear fagocítico en el bazo. y la transportan al hígado.</p>	<p>Sera definido por el valor de la bilirrubina sérica registrada en la historia clínica del paciente incluido en el estudio, medido en mg por dl.</p>	<p>En mg /dl Valor normal: BT: 0.4 – 1.0 BD: 0.3 – 0.8 BI: 0.1 – 0.4</p>	<p><b>Nominal</b></p>	<p><b>Bilirrubina sérica:</b> .....</p>	<p>Historia clínica / Observación directa</p>

## **CAPÍTULO III**

## VIII. METODOLOGÍA

### TIPO DE ESTUDIO

El presente proyecto de estudio es de tipo descriptivo y transversal.

**Descriptivo.** Porque describió la distribución según características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” en el año 2014.

**Transversal.** Porque evaluó las variables independientes y la variable dependiente en un solo momento o período de tiempo en que ocurrió el estudio.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño utilizado en el estudio fue observacional o no experimental y retrospectivo.

**Observacional.** Porque no se controló la asignación del paciente a un determinado tratamiento o intervención, pues el estudio se efectuó de acuerdo a la práctica clínica habitual, siendo por lo tanto el investigador un observador de lo que ocurrió.

**Retrospectivo.** Porque la variable dependiente no fue estudiada antes de su presentación en los pacientes, sino que los datos de la muestra fueron recolectados de las historias clínicas de pacientes hospitalizados en los servicios del Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” en el año 2014.

### POBLACIÓN Y MUESTRA

#### Población y Muestra

La población estuvo constituida por los pacientes con confirmación de Dengue y Leptospirosis atendidos en Hospital Iquitos desde enero a diciembre en el año 2014.

La muestra estuvo constituida por todos los pacientes con coinfección de Dengue y Leptospirosis confirmados serológicamente y hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” desde enero a diciembre en el año 2014.

### **Tamaño y Selección de la Muestra:**

En el presente estudio no se utilizó selección de muestra ni muestreo probabilístico, pues se tomó en cuenta a todos los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis (coinfección) hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” desde enero a diciembre en el año 2014 que cumplieran los criterios de inclusión.

### **CRITERIO DE INCLUSIÓN**

Para los fines del estudio se consideró como criterios de inclusión:

- Pacientes con Síndrome Febril hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” durante el año 2014.
- ELISA IgM antileptospira y NS1
- Historia clínica completa.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con Síndrome Febril hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” durante el año 2014, con diagnóstico aislado de Dengue o Leptospirosis o aquellos con otros diagnósticos diferentes a Dengue y Leptospirosis
- Historia clínica incompleta

### **PROCEDIMIENTO, FUENTE, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

#### **PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se gestionó el permiso de la Dirección del Hospital Iquitos “Cesar Garayar García”, y de las jefaturas de los servicios respectivos donde fueron hospitalizados los pacientes, donde se dio a conocer el propósito de la investigación y la responsable de la misma.

Se revisó y recolectó información de las historias clínicas seleccionadas, así como de las oficinas de estadística y epidemiología respectivas de pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

## **FUENTES DE DATOS**

Los datos fueron recolectados de las historias clínicas y base de datos de la oficina de Epidemiología, de aquellos pacientes seleccionadas por la investigadora cumpliendo los criterios de inclusión establecidos, que acudieron, fueron atendidos, y hospitalizados en los diferentes servicios del Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2014.

## **TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Toda la información fue captada en una ficha de recolección de datos diseñada para tal efecto, que fueron llenadas por la investigadora y los recolectadores captados y capacitados para este fin. Dicha ficha se elaboró para la presente investigación adecuada de estudios previos y revisada por los asesores del estudio y expertos en el tema, con el fin de obtener información de las historias clínicas.

## **PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS HUMANOS**

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación con el fin de mantener la confidencialidad y evitar la intencionalidad de sesgo, la responsable de la investigación fue la única autorizada a tener conocimiento del paciente. Los datos fueron tomados de forma anónima (solo por número de historia clínica) para la protección de los paciente y su intimidad. Además por ser un estudio observacional y retrospectivo no se atentó contra los derechos humanos de los pacientes.

## **IX. ANALISIS E INTERPRETACION DE DATOS**

El procesamiento de datos se realizó en computador de procesador Core I3 con 4GB de memoria RAM y sistema operativo Windows 8 Professional. La información obtenida fue vaciada en un paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 22 para Windows. En dicho programa se realizó el análisis descriptivo (tablas de frecuencias en valores absolutos y relativos y gráficos). No se utilizó ninguna prueba estadística pues no es objetivo del estudio establecer relaciones o asociaciones entre variables.

## **CAPÍTULO IV**

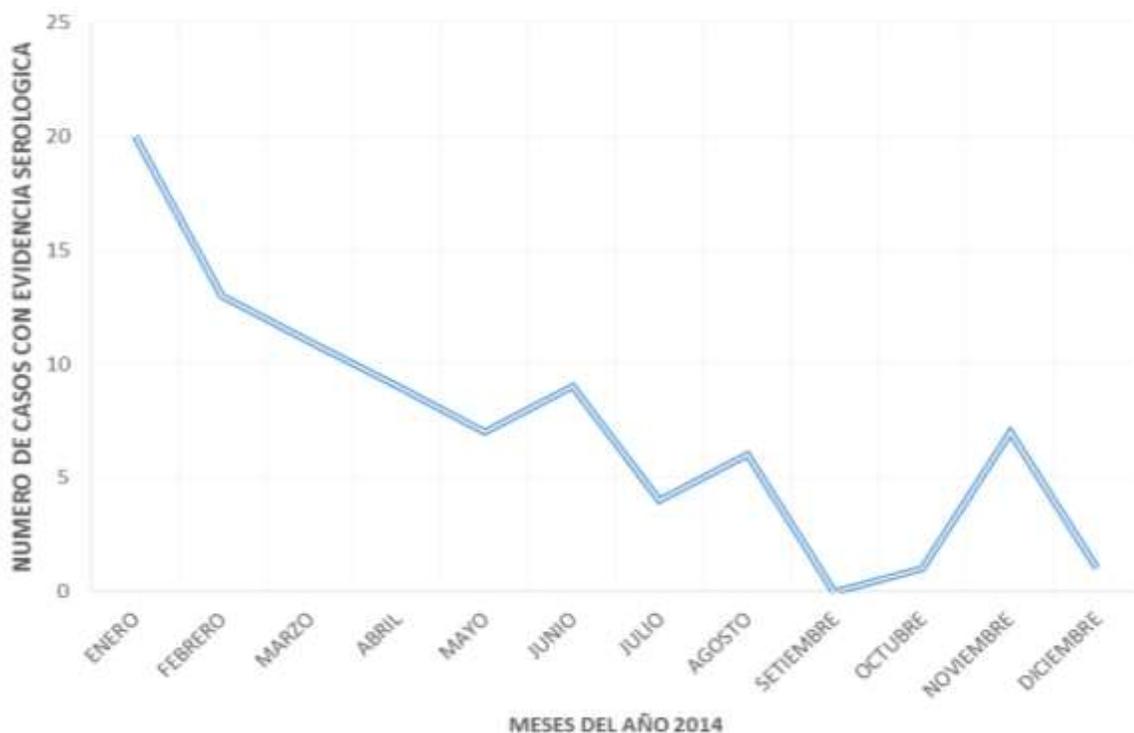
## X. RESULTADOS

El presente estudio encontró que durante el año 2014 ingresaron al Hospital Iquitos “César Garayar García” 1216 pacientes con diagnóstico de síndrome febril, de los cuales 88 (7,2%) tuvieron serología positiva para Dengue y Leptospirosis. A continuación se describen sus características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales.

A continuación se describe el número de casos de acuerdo al mes de presentación:

### GRAFICO N° 1

**Número de casos de pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis según meses del año 2014 - Hospital Iquitos “César Garayar García” - 2014.**



*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

El mayor número de casos de coinfección de Dengue y Leptospirosis se presentaron en los primeros meses del año, coincidiendo con la época de mayor pluviosidad en la selva del Perú.

## CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS

TABLA N° 01

### Características epidemiológicas en pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis - 2014.

Características Epidemiológicas				Características Epidemiológicas			
		n= 88	%			n= 88	%
<b>Edad</b>	0 – 4 años	0	0,0	<b>Distrito</b>	San Juan	31	35,2
	5 – 9 años	19	21,6		Belén	27	30,7
	10 – 14 años	16	18,2		Iquitos	23	26,1
	15 – 19 años	11	12,5		Punchana	3	3,4
	20 - 24 años	7	8,0		Otros	4	4,5
	25 – 29 años	4	4,5		<b>Zona de residencia</b>	Urbano	51
	30 – 34 años	2	2,3	Urbano-Marginal		33	37,5
	35 – 39 años	3	3,4	Rural		4	4,5
	40 – 44 años	2	2,3	<b>Sexo</b>	Femenino	52	59,1
	45 – 49 años	1	1,1		Masculino	36	40,9
	50 – 54 años	7	8,0	<b>Ocupación</b>	Estudiante	52	59,1
	60 años a más	16	18,2		Ama de Casa	19	21,6
	<i>Promedio + DE: 22,83 + 16,69 años Mínimo: 5 años -</i>				Independiente	14	15,9
<i>Máximo: 78 años</i>			Profesional		1	1,1	
			Otros		2	2,3	
<b>Estado Civil</b>	Soltero	63	71,6	<b>Residencia Inundable</b>	Si	18	20,5
	Conviviente	19	21,6		No	70	79,5
	Casado	5	5,7				
	Divorciado	0	0,0				
	Viudo	1	1,1				
<b>Grado de Instrucción</b>	Analfabeto	2	2,3				
	Primaria	34	38,6				
	Secundaria	38	43,2				
	Técnico	3	3,4				
	Superior	11	12,5				

Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

El promedio de edad en pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 fue de 22,83 años (DE:  $\pm$  16,697), con un mínimo de edad de 5 años y un máximo de 78 años. Los grupos etáreos

presentaron las siguientes frecuencias: los grupos de 0 – 4 años con 0% (0), de 5 – 9 años con 21,6% (19), de 10 – 14 años con 18,2% (16), de 15 – 19 años con 12,5% (11), de 20 – 24 años 8,0% (7), de 25 – 29 años 4,5% (4), de 30 – 34 años 2,3% (2), de 35 – 39 años 3,4% (3), de 40 – 44 años 2,3% (2), de 45 – 49 años 1,1% (1), de 50 – 54 años 8,0% (7) y de 60 años a más 18,2% (16).

El 59,1% (52) de los pacientes fueron de sexo femenino y el 40,9% (36) fueron del sexo masculino.

En cuanto al estado civil, el 71,6% (63) fueron de estado civil soltero, el 21,6% (19) representaron a los convivientes, el 5,7% (5) son casados, siendo en menor proporción los viudos y no habiendo casos de divorciados.

El 43,2% (38) de los pacientes en estudio tuvieron grado de instrucción secundaria, el 38,6% (34) presentó grado de primaria, el 12,5% (11) tuvo el grado superior, el 3,4% (3) presentó el grado de técnico y solo el 2,3% (2) fue analfabeto.

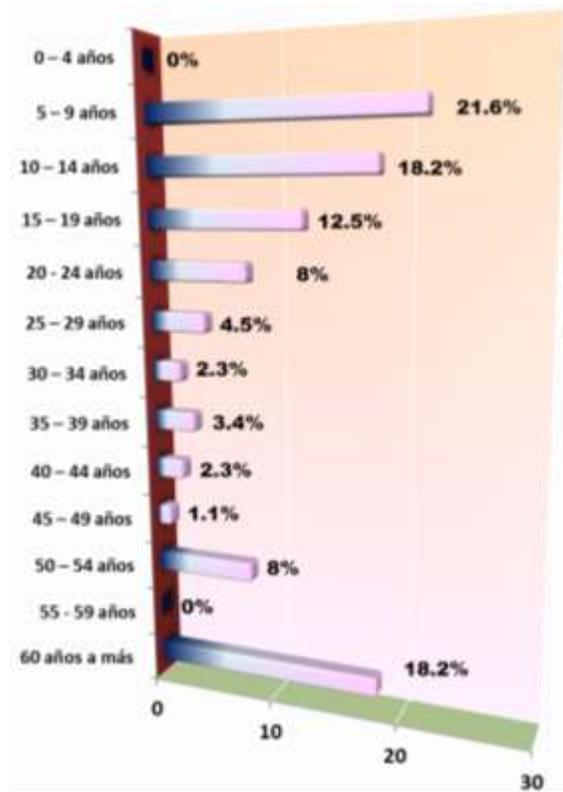
El 59,1% (52) de los pacientes eran estudiantes, el 21,6% (19) eran amas de casa, el 15,9% (14) eran independientes, el 1,1% (1) eran profesionales y el 2,3% (2) tenían otras ocupaciones.

El 35,2% (31) de los pacientes provenían del distrito de San Juan, el 30,7% (27) fue de Belén, el 26,1% (23) del distrito de Iquitos, el 3,4% (3) fueron de Punchana y el 2,3% (2) eran de otros distritos.

El 58,0% (51) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis fueron de zona urbana, el 37,5% (33) fueron de zona urbano-marginal y el 4,5% (4) fueron de zona rural. El 79,5% (70) de los pacientes no procedía de zona inundable y el 20,5% (18) si venían de zona inundable.

### GRAFICO N° 02

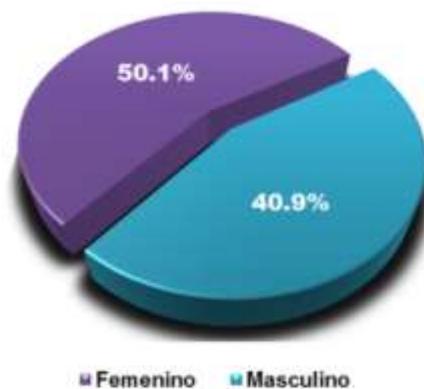
Grupo etáreo en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.



Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

### GRAFICO N° 03

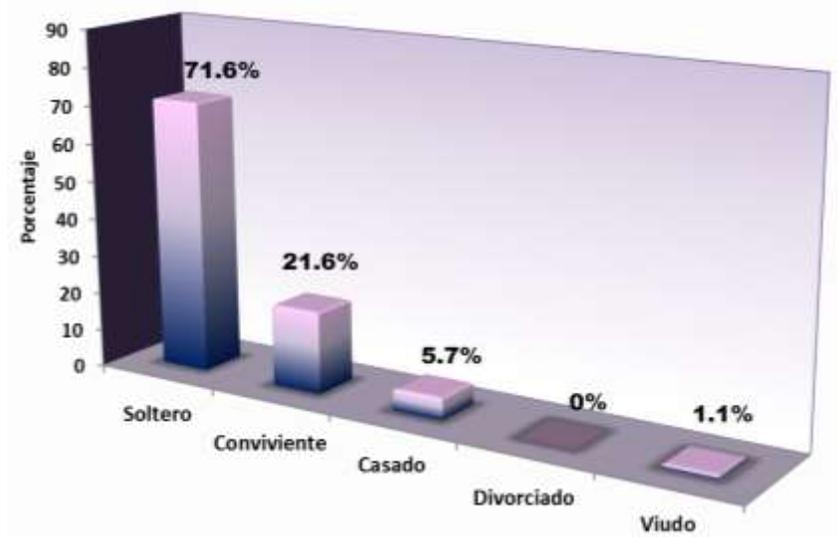
Sexo en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.



Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

### GRAFICO N° 04

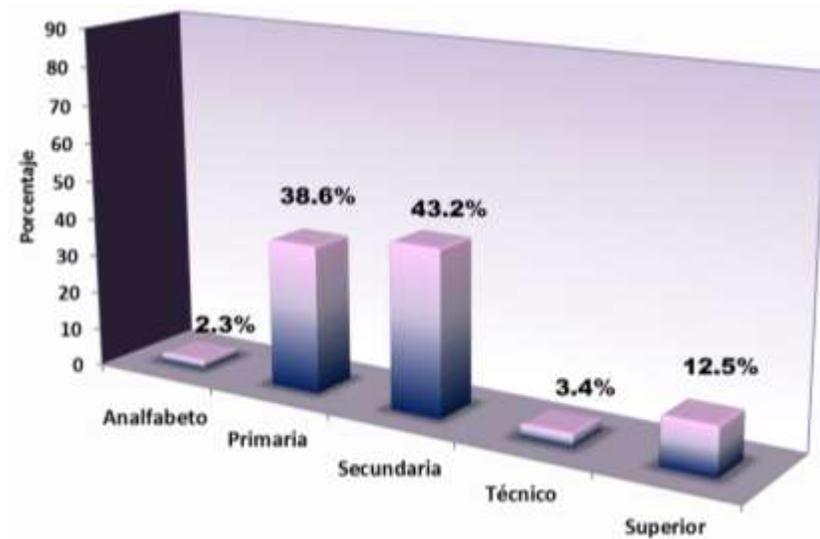
Estado civil en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.



Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

### GRAFICO N° 05

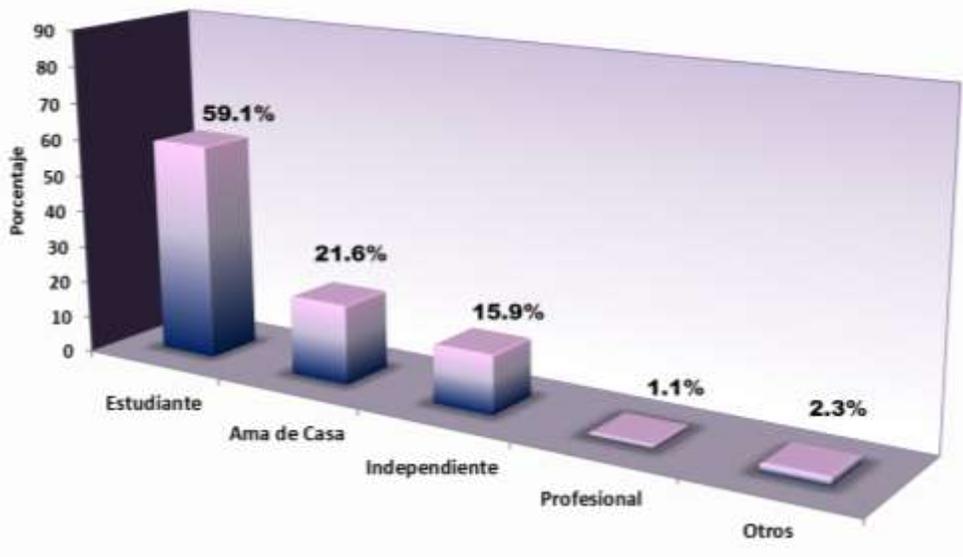
Grado de instrucción en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.



Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

### GRAFICO N° 06

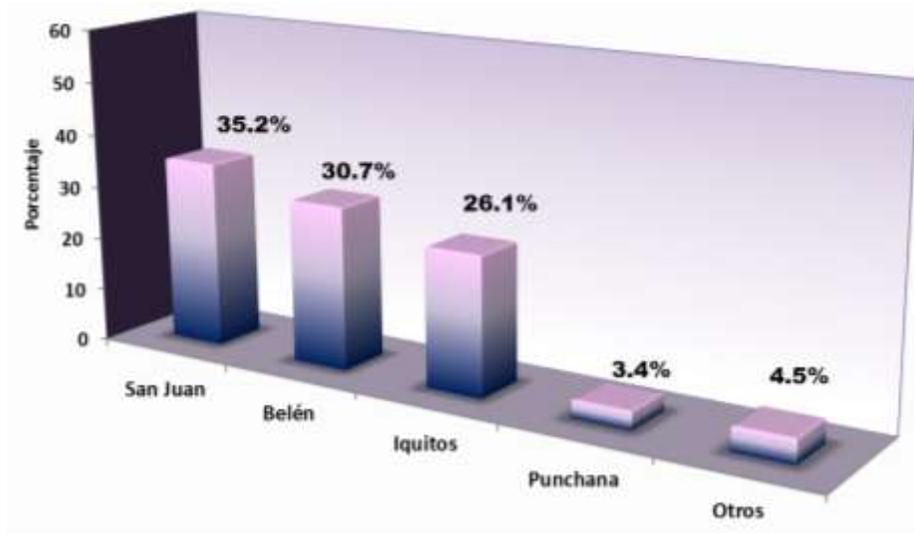
Ocupación en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.



Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

### GRAFICO N° 07

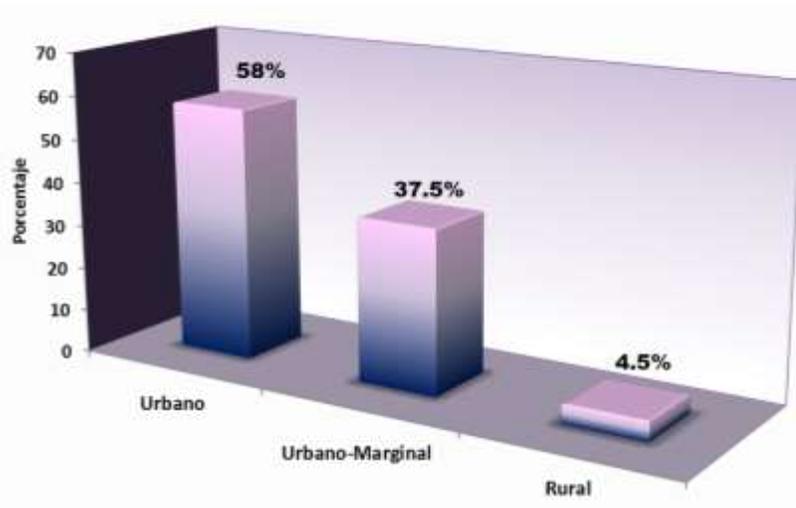
Distrito de procedencia en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.



Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

### GRAFICO N° 08

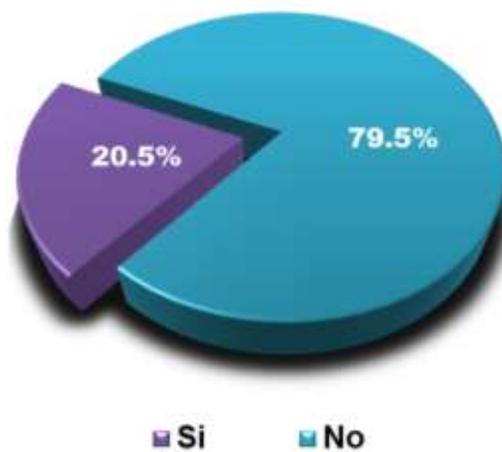
Zona de procedencia en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.



Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

### GRAFICO N° 09

Residencia inundable en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.



Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

**TABLA N° 02****Crianza de animales domésticos y contacto con animales en pacientes con serología de dengue y leptospirosis - 2014.**

<b>Crianza de animales domésticos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>No</b>	<b>30</b>	<b>34,1</b>
<b>Si</b>	<b>58</b>	<b>65,9</b>
Perro	49	55,7
Ave de Corral	31	35,2
Gato	28	31,8
Porcino	10	11,4
Otros	1	1,1
<b>Contacto con animales</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>No</b>	<b>2</b>	<b>2,3</b>
<b>Si</b>	<b>86</b>	<b>97,7</b>
Ratas	64	72,7
Perros	58	65,9
Ratones	31	35,2
Porcinos	10	11,4
Vacunos	3	3,4

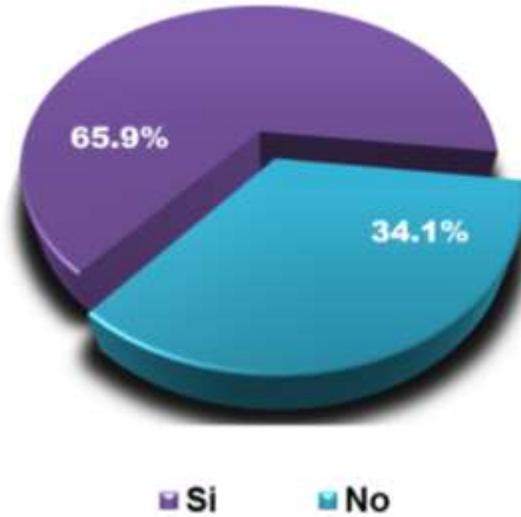
**Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos**

El 65,9% (58) de los pacientes en estudio criaban animales domésticos y el 34,1% (30) no lo hacía. El 55,7% (49) de los pacientes criaban perros, el 35,2% (31) aves de corral, el 31,8% (28) gatos, el 11,4% (10) porcinos, solo el 1,1% (1) otros animales.

El 96,6% (85) de los pacientes del estudio tuvieron contacto con animales y el 3,4% (3) no tuvieron contacto alguno. El 72,7% (64) tuvieron contacto con ratas, el 65,9% (58) con perros, el 35,2% (31) fue con ratones, el 11,4% (10) con porcinos, el 3,4% (3) con vacunos, el 2,3% (2) tuvieron contactos con zarigüeyas.

### GRAFICO N° 10

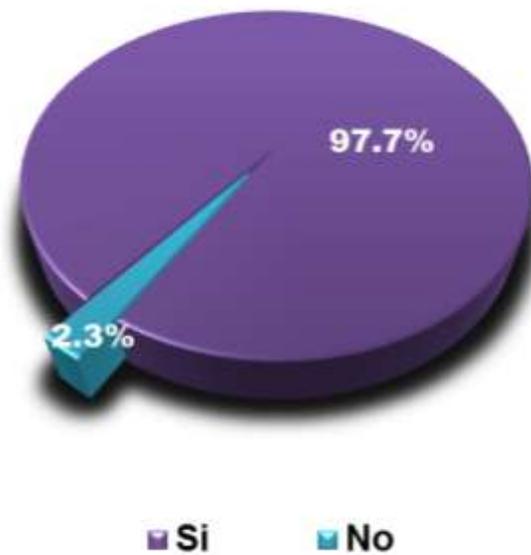
**Crianza de animales domésticos en pacientes con serología de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.**



*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

### GRAFICO N° 11

**Contacto con animales en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.**



*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

## CARACTERISTICAS CLINICAS

### SÍNTOMAS DE INGRESO

TABLA N° 03

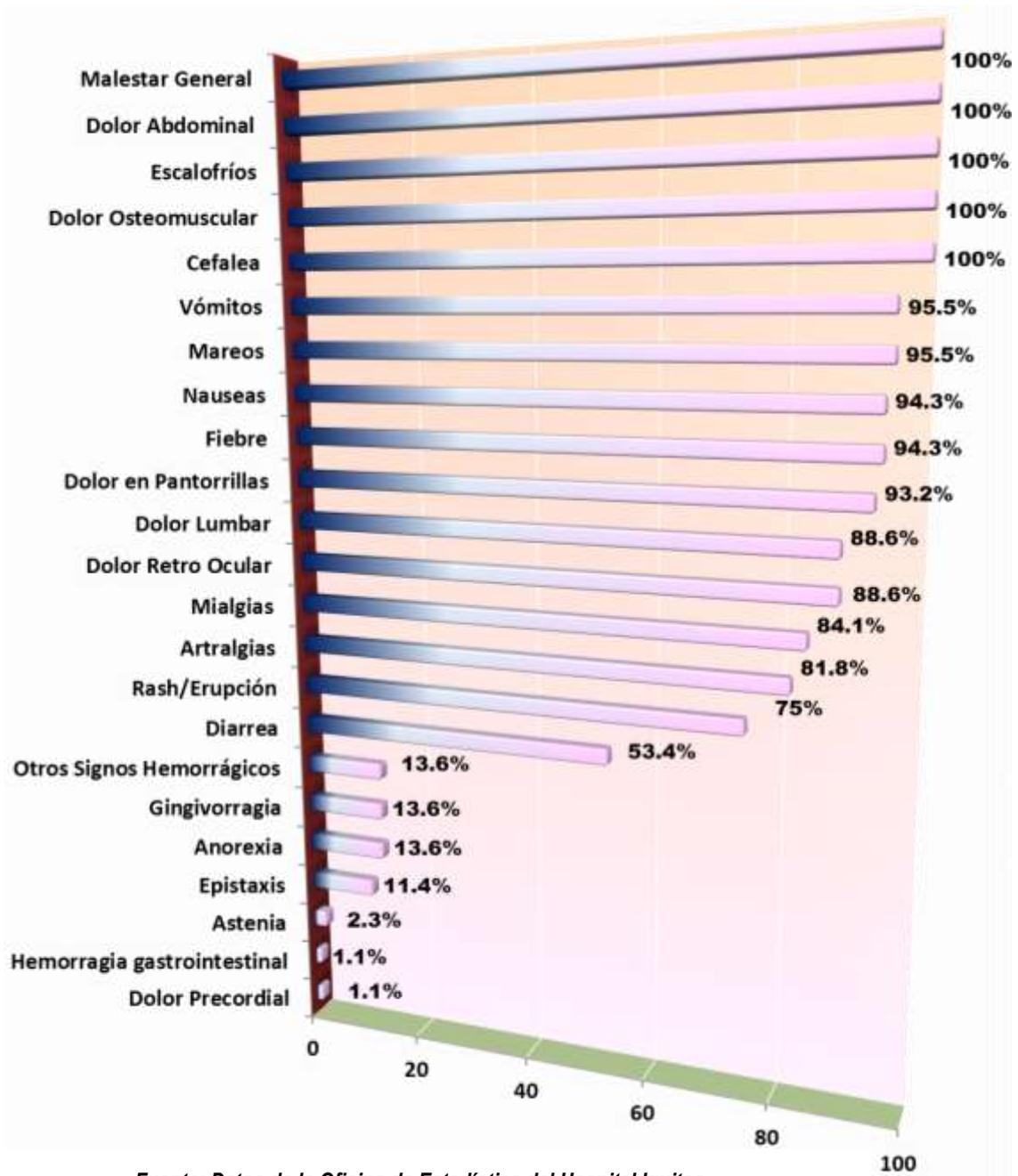
Síntomas de ingreso en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.

Síntomas de ingreso	n	%
Cefalea	88	100,0
Dolor Osteomuscular	88	100,0
Escalofríos	88	100,0
Dolor Abdominal	88	100,0
Malestar General	88	100,0
Mareos	84	95,5
Vómitos	84	95,5
Fiebre	83	94,3
Nauseas	83	94,3
Dolor en Pantorrillas	82	93,2
Dolor Retro Ocular	78	88,6
Dolor Lumbar	78	88,6
Mialgias	74	84,1
Artralgias	72	81,8
Rash/Erupción	66	75,0
Diarrea	47	53,4
Tos	14	15,9
Anorexia	12	13,6
Gingivorragia	12	13,6
Otros Signos Hemorrágicos	12	13,6
Epistaxis	10	11,4
Astenia	2	2,3
Dolor Precordial	1	1,1
Hemorragia gastrointestinal	1	1,1
Hepatomegalia	0	0,0

*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

## GRAFICO N° 12

Síntomas de ingreso en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos en el año 2014.



Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos

El 100,0% (88) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 presentaron al ingreso cefalea, malestar general, escalofríos, dolor osteomuscular y dolor abdominal, el 95,5% (84) tuvieron mareos, compartiendo misma proporción con los vómitos, el 94,3% (83) tuvo fiebre y con la misma proporción las náuseas; el 93,2% (82) tuvieron dolor en pantorrillas, el 88,6% (78) presentaron dolor retro ocular así con la misma proporción el dolor lumbar. El 84,1% (74) tuvieron mialgias, el 81,8% (72) artralgias, el 75,0% (66) presentaron rash / erupción, el 53,4% (47) tuvo diarrea, el 15,9% (14) tos, el 13,6 % (12) Anorexia, el 13,6% (12) Gingivorragia, el 13,6% (12) otros signos hemorrágicos, el 11,4% (10) epistaxis, el 2,3% (2) Astenia, el 1,1% (1) dolor precordial, el 1,1% (1) hemorragia gastrointestinal, y ningún caso con (0.0%) hepatomegalia.

## **PRESION ARTERIAL**

**TABLA N° 04**

**Presión arterial en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos en el año 2014.**

<b>Presión Arterial Sistólica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Baja	9	10,2
Normal	79	89,8
Alta	0	0,0
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>
<b>Presión Arterial Diastólica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Baja	57	64,8
Normal	29	33,0
Alta	2	2,3
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

Con respecto a la presión arterial sistólica en los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014, el 10,2% (9) fue Hipotensión, el 89,8 (79) fue normal y ninguno hipertensión

La presión arterial diastólica de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 fue baja en 64,8% (57), normal en el 33,0% (29) y alta en el 2,3% (2).

## **FRECUENCIA CARDIACA**

**TABLA N° 05**

**Frecuencia cardiaca en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.**

<b>Frecuencia Cardiaca</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Bradicardia (< 60 lpm)	1	1,1
Normal (60 – 100 lpm)	87	98,9
Taquicardia (> 100 lpm)	0	0,0
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

Dentro de la distribución de la variable se encontró que el 98,9% (87) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 tenían frecuencia cardiaca dentro de rangos normales (de 60 a 100 lpm), el 1,1% (1) presentó bradicardia y ningún paciente presentó taquicardia.

## INDICE DE MASA CORPORAL

Según el índice de masa corporal se encontró que el 44,3% (39) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis del Hospital Iquitos se encontraban con IMC normal, el 34,2% (30) presentó un IMC bajo, el 17,0% (15) presentó sobrepeso y el 4,5% (4) obesidad.

**TABLA N° 06**

### **Índice de masa corporal en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.**

Índice de Masa Corporal	n	%
Bajo (< 20)	30	34,2
Normal (20 – 25)	39	44,3
Sobrepeso (26 – 30)	15	17,0
Obesidad (> 30)	4	4,5
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

## FORMA DE INICIO. CURSO Y TIEMPO DE ENFERMEDAD

El 100,0% (88) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 presentó una forma de inicio de la enfermedad insidiosa, teniendo la misma proporción el curso de la enfermedad progresiva.

La media del tiempo de enfermedad de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Apoyo Iquitos del año 2014 fue de 4,93 días (DE: + 1,413), siendo la mínima de 2 días y la máxima de 8 días.

Dentro de la distribución de la variable se encontró que el 67,0% (59) de los pacientes tuvieron 4 a 6 días de enfermedad, el 18,2% (16) tuvieron mayor de 6 días de enfermedad y el 14,8% (13) tuvieron de 1 a 3 días de enfermedad.

**TABLA N° 07**

**Forma de inicio, curso y tiempo de enfermedad en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.**

Forma de Inicio	n	%
Insidioso	88	100
Curso de Enfermedad	n	%
Progresivo	88	100,0
Tiempo de Enfermedad	n	%
1 – 3 días	13	14,8
4 – 6 días	59	67,0
> 6 días	16	18,2
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>
<i>Media + DE: 4,93 + 1,413; Min: 2 - Max: 8</i>		

*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

## TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN

**TABLA N° 08**

**Tiempo de hospitalización en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.**

Tiempo de hospitalización	n	%
1 – 3 días	39	44,3
4 – 6 días	44	50,0
> 6 días	5	5,7
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>
<i>Media ± DE: 3,76 ± 1,612; Min: 1 - Max: 10</i>		

*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

El promedio de tiempo de hospitalización de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos fue de 3,76 días (1,612), siendo el mínimo de 1 día y el máximo de 10 días.

Dentro de la distribución de la variable se encontró que el 50,0% (44) de los pacientes tuvieron de 4 a 6 días de hospitalización, el 44,3% (39) estuvieron de 1 a 3 días de hospitalización y el 5,7% (5) tenían mayor de 6 días de hospitalización.

## TIPO DE ALTA

En el 100,0% (88) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Apoyo Iquitos del año 2014 no se produjeron fallecimientos, todos los casos salieron vivos al salir de alta..

**TABLA N° 09**

**Tipo de alta en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis - Hospital Iquitos - 2014.**

Tipo de Alta	n	%
Vivos	88	100,0
Fallecidos	0	0,0
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

## TRATAMIENTO RECIBIDO

El 100,0% (88) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 recibió como tratamiento hidratación, la misma proporción presentó el tratamiento con antipirético, antibiótico, el 8,0% (7) tuvieron otro tratamiento. Entre los antibióticos utilizados se encontró Ceftriaxona (60.2%), Penicilina G sódica (30.7%) y ampicilina (9.1%)

**TABLA N° 10**

**Tratamiento recibido en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis -  
Hospital Iquitos - 2014.**

Tratamiento Recibido	n	%
Hidratación	88	100,0
Antipiréticos	88	100,0
Antibióticos	88	100,0
Ceftriaxona	53	60,2
Penicilina G sódica	27	30,7
Ampicilina	8	9,1
Otros	7	8,0
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

### **CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO**

Dentro de la distribución de la variable hematocrito se encontró que el 87,5% (77) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 presentaron hematocrito dentro de rangos normales, mientras que el 8% (7) presentó hemoconcentración y el 4,5% (4) presentó hemodilución.

Con respecto a la distribución de la variable leucocitos en sangre se encontró el 62,5% (55) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” arrojó valores dentro de rangos normales, que el 34,1% (30) presentó leucopenia y solo el 3,4% (3) hizo leucocitosis.

Dentro de la distribución de la variable plaquetas se encontró que el 96,6% (85) de los pacientes presentó trombocitopenia, siendo solo el 3,4% (3) de los casos quienes se presentaron con plaquetas dentro de rangos normales. No se presentó ningún caso de trombocitosis.

**TABLA N° 11**

**Características laboratoriales en pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis - 2014.**

Características Laboratoriales		n= 88	%
<b>Hematocrito</b>	Hemodilución (< 30 %)	4	4,5
	Normal (31 – 45 %)	77	87,5
	Hemoconcentración (> 45 %)	7	8,0
<b>Leucocitos</b>	Leucopenia (< 4000 /mm <sup>3</sup> )	30	34,1
	Normal (4000 – 10000 /mm <sup>3</sup> )	55	62,5
	Leucocitosis (> 10000 /mm <sup>3</sup> )	3	3,4
<b>Plaquetas</b>	Trombocitopenia (< 150 000)	85	96,6
	Normal (150 000 – 450 000 / mm <sup>3</sup> )	3	3,4
	Trombocitosis (> 450 000 /mm <sup>3</sup> )	0	0,0
<b>Creatinina sérica</b>	Disminuido (< 0,5 mg/dl)	1	1,1
	Normal (0,5 – 1,3 mg/dl)	84	95,5
	Aumentado (> 1,3 mg/dl)	3	3,4
<b>Urea sérica</b>	Disminuido (< 15 mg/dl)	5	5,7
	Normal (15 – 45 mg/dl)	82	93,2
	Aumentado (> 45 mg/dl)	1	1,1
<b>TGO</b>	Normales (10 – 40 U/ml)	77	87,5
	Alterados (> 40 U/ml)	11	12,5
<b>TGP</b>	Normales (10 – 30 U/ml)	29	33,0
	Alterados (> 30 U/ml)	59	67,0
<b>Bilirrubina Total</b>	Normal (0,4 – 1,0 mg/dl)	87	98,9
	Alterado (> 1 mg/dl)	1	1,1
<b>Bilirrubina Directa</b>	Normal (0,3 – 0,8 mg/dl)	85	96,6
	Alterado (< 0,30 mg/dl)	3	3,4
<b>Bilirrubina Indirecta</b>	Normal (0,3 – 0,8 mg/dl)	87	98,9
	Alterado (> 0,4 mg/dl)	1	1,1

*Fuente: Datos de la Oficina de Estadística del Hospital Iquitos*

Con respecto a los valores de TGO se encontró que el 87,5% (77) de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis del Hospital Iquitos presentaron valores normales, y que solo el 12,5% (11) los presentó alterados. Mientras que en los valores de TGP se encontró que el 67,0% (59) de los pacientes en estudio los presentó alterados, y solo el 33,0% (29) tuvo valores dentro de rangos normales.

Al evaluar la creatinina sérica de los pacientes en estudio se encontró que el 95,5% (84) tuvo valores dentro de rangos normales, mientras que el 3,4% (3) tuvo valores aumentados y el 1,1% (1) tuvo valores disminuidos.

Con respecto al valor de urea sérica en los pacientes del estudio, se encontró que el 93,2% (82) tuvo valores dentro de rangos normales, mientras el 5,7% (5) tuvo valores disminuidos y solo 1 caso (1,1%) de valor alterado aumentado.

De los pacientes en estudio se presentaron valores normales de bilirrubina sérica total en el 98,8% (88) de los casos, encontrando solo al 1,1% (1) con valores alterados.

La bilirrubina directa en estos pacientes fue de valores dentro de rangos normales en el mayor porcentaje de casos, siendo solo 3,4% (3) de valores alterados.

La bilirrubina indirecta fue un parámetro encontrado sin alteraciones en el 98,9%, y solo 1 (1,1%) caso con valores alterados.

## **EXAMENES DE CONFIRMACION REALIZADO**

En el 100,0% (88) de los pacientes del estudio se evidenció Leptospirosis con los exámenes de aislamiento bacteriano, PCR, prueba de microaglutinación, en a 1ra muestra y en el Elisa IgM. Asimismo en el 100,0% (88) de los casos se evidenció Dengue con los exámenes de inhibición de hemaglutinación así como en neutralización, al 97,7% (86) se le practico Elisa IgM, al 8% (7) RT-PCR, al 6,8% (6) el antígeno NS1, al 4,5% (4) el antígeno NS2. A ninguno de los casos se les practico en Elisa IgG ni aislamiento viral.

**TABLA N° 12**

**Exámenes de confirmación realizado en pacientes con evidencia serológica de dengue y leptospirosis en el Hospital Iquitos - 2014.**

<b>Leptospira</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Aislamiento Bacteriano	88	100,0
PCR	88	100,0
Prueba de Microaglutinación	88	100,0
Elisa IgM	88	100,0
<b>Dengue</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Inh. Hemaglutinación	88	100,0
Neutralización	88	100,0
Elisa IgM	86	97,7
RT – PCR	7	8,0
Antígeno NS1	6	6,8
Antígeno NS2	4	4,5
Elisa IgG	0	0,0
Aislamiento Viral	0	0,0
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

*Fuente: Datos del Departamento de Estadística del Hospital Iquitos*

## **XI. DISCUSIONES**

Leptospirosis y dengue son dos de los principales problemas de salud pública asociados a altas tasas de mortalidad. La coinfección aguda por leptospirosis y dengue es extremadamente rara. Ya resulta común en la Amazonía peruana esta coinfección en pacientes oriundos de esta zona por lo que conocer el comportamiento clínico epidemiológico y laboratoriales de estas enfermedades resulta necesario a fin de que se puedan tomar medidas sanitarias estratégicas para mejorar su control.

Con respecto a la edad la prevalencia promedio de 22.83 años y el grupo etáreo más frecuente el de 5 a 9 años con 21,6% señala la hegemonía en una población bastante joven, que podría implicar la predominancia de un grupo de mayor riesgo por ser la que se encuentra dedicada a diversas actividades de tipo recreativas con mayor exposición a la picadura del mosquito transmisor del dengue y a las actividades que implican la conservación de la poca higiene en la ingestión de los alimentos. Existen actualmente pocos estudios publicados acerca de la mayor frecuencia por grupos etáreos de la coinfección de leptospirosis – dengue.

En cuanto al sexo hay una mayoría del sexo femenino con respecto al masculino. A diferencia del estudio de SUMANA y col (2014), quien encuentra positividad en 28 hombres y 8 mujeres con serología positiva para ambas enfermedades. Los hábitos domiciliarios del agente vector del dengue hacen que la población de mayor riesgo sea la que se encuentra expuesta en los hogares y en nuestra sociedad las mujeres son las que con mayor frecuencia se encuentran en los hogares dedicándose a labores domésticas permaneciendo mayor parte del tiempo en el hogar que el sexo masculino, esta situación sumada al bajo nivel de instrucción la pone en mayor riesgo en aspectos para la higiene personal, de utensilios y el cuidado con animales domésticos.

Con respecto al estado civil casi las  $\frac{3}{4}$  partes son solteros, lo que concuerda con la prevalencia en jóvenes. Se asume que al ser una población de diversas actividades de tipo recreativa y además económicamente activa, el hecho de exponerse a diferentes ambientes en busca de empleo o recreo los expone a un mayor riesgo de contraer ambas enfermedades.

Con respecto al grado de instrucción poco menos de la mitad de los pacientes tienen educación secundaria lo que concuerda con la prevalencia en grupos etarios jóvenes, grupos que probablemente presente mayores factores de riesgo como juegos en aguas contaminadas, contacto frecuentes con animales de reservorio, etc. Asimismo el tener educación superior no necesariamente representa ser un factor protector, situación que se tendría que demostrar en estudios analíticos posteriores. Por el contrario se asume que ambas enfermedades no distinguen nivel de educación sino más bien las otras variables antes mencionadas.

Respecto al tipo de ocupación más de la mitad de ellos refirieron ser estudiantes y un significativo 20% señaló ser ama de casa. Esto se corresponde por ser una población mayoritariamente joven y que pertenece a la PEA. Podría inferirse que los que tienen menor nivel educativo son los que tendrían una mayor probabilidad de enfermarse con respecto a los que tienen educación superior, pero esta afirmación necesitaría ser confirmada en estudios posteriores.

Respecto a la procedencia de los casos encontramos que hay una cierta hegemonía entre los distritos de San Juan, Belén e Iquitos muy probablemente porque el Hospital se encuentra equidistante a cada uno de los distritos mencionados, sin embargo llama la atención el distrito de San Juan por tener entre sus características mayores necesidades en cuanto a saneamiento ambiental y viviendas menos seguras por ser precarias y de material rústico. Por otro lado existen asentamientos humanos y pueblos jóvenes que se asientan mayormente en las zonas periféricas de la ciudad ocupando parte del lecho del río cuando el río está bajo, pero que durante el invierno o temporada de creciente dichas aguas con altos niveles de contaminación ingresan a los hogares de las personas convirtiéndolas en alto riesgo de contraer enfermedades prevalentes como la leptospirosis. Cabe recalcar que a consecuencia de la reciente obra del alcantarillado general de la ciudad de Iquitos se observa una mayor cantidad de zonas y calles inundadas por rebosamiento de las aguas servidas como efecto de las lluvias torrenciales que periódicamente caen en la ciudad de Iquitos. Estos resultados son similares a lo publicado por el MINSA en el año 2013 que refiere que en la provincia de Maynas, los distritos que registraron la mayor incidencia acumulada (IA) x 100 000 habitantes con leptospirosis fueron Belén (514,6), Punchana (280,3), San Juan Bautista (197,6) e Iquitos (131,7). Asimismo estos resultados se relaciona a lo publicado por DIGESA quienes registran en el 2014 mayores índices aédicos en Belén y San Juan.

Con respecto a la zona de procedencia resulta importante diferenciar las mismas ya que la ciudad de Iquitos se encuentra estratificada en 34 zonas para el mapeo de los casos de dengue en función de los índices aédicos. Así una zona que presente índices aédicos elevados será la que reporta una mayor cantidad de febriles y por ende mayor enfermedad. Más de la mitad de los casos proceden de la zona urbana lo que señala el hábito meramente urbano de los agentes vectores del dengue que aunado al problema de saneamiento que tiene la ciudad en el casquete urbano profundizan aún más el problema. La predominancia de casos en la zona urbana está relacionado con los vectores del dengue quienes en sus etapas inmaduras se encuentran en hábitats cubiertos de agua principalmente artificiales estrechamente asociados con viviendas humanas y, a menudo, bajo techo; además del hecho de que la mayoría de las hembras de *Aedes aegypti* pasan su período de vida en las casas o alrededor de ellas donde emergen como adultos.

Con respecto a la procedencia de una zona inundable, un no significativo 20.5% confirma que la existencia de ambas entidades no solo se relaciona con las inundaciones sino probablemente con las abundantes lluvias que favorecen el requerimiento vital del agua para que el vector cumpla con su ciclo de vida, al mismo tiempo resalta para los casos de leptospirosis la función de las zonas no inundables de constituir también un factor de riesgo mientras se crean las condiciones de vida apropiadas para la proliferación bacteriana especialmente aquellas zonas de poco acceso a los servicios de recojo de basura, inservibles, etc. Atendiendo a estas observaciones, los casos de coinfección dengue – leptospirosis en las localidades inundables fue menor a la esperada, lo que hace suponer efectos positivos de las intervenciones para prevenir la enfermedad, que es necesario seguir reforzando en zonas cercanas a ríos, asimismo esto podría significar que son las personas y no los mosquitos, en el caso del dengue, trasladan rápidamente el virus dentro de las comunidades y entre ellas.

Con respecto a la crianza de animales domésticos también existe un muy significativo 65.9% en los pacientes que presentaron ambas enfermedades lo que evidencia que la crianza de animales domésticos constituye un riesgo para contraer la leptospirosis y el dengue. Poco más de la mitad criaron perros y estos fueron los que más se aproximaron al riesgo.

Con respecto al contacto con animales, un muy significativo 96.6% si lo presentaron lo que evidencia la relación directamente proporcional a los diagnósticos presentados. Sin embargo de todos ellos otro significativo 72.7% tuvieron contacto con roedores intradomiciliarios muy por encima de los que tuvieron contacto con perros por lo que se infiere la importancia que representa este roedor dentro de la casa en la génesis del ciclo vital de la leptospirosis. Esto demuestra que existe una alta prevalencia de leptospirosis en la población con o sin síntomas aparentes que los predispone a tener otra patología como es el dengue. Carreño encontró que los perros callejeros representaron el 47.14%, y los perros con propietario 22.9% respectivamente con leptospirosis. Tuemmers observó un 21,3% de prevalencia de leptospirosis en perros callejeros. Los perros, tienen gran relevancia en el ciclo de la enfermedad, siendo la calle el factor de riesgo más importantes para estos, sumando a esto la presencia de roedores como reservorio del patógeno, lo cual puede explicar la alta prevalencia de leptospirosis obtenida en este estudio.

Todos los casos del presente estudio presentaron cefalea, dolor osteomuscular, escalofríos, dolor abdominal y malestar general, siendo un menor porcentaje otros síntomas. En cambio Sumana y col. le reportaron Fiebre (100%), cefalea (77,7%) vómitos (47,2%), hepatomegalia (38.8 %), dolor abdominal (27,7%), mialgia (19,4%), y esplenomegalia (16,6%).

La coinfección por dengue y leptospirosis es de particular importancia porque al presentar características clínicas semejantes, implican un problema para el médico al momento de establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento apropiado. Además ninguno de estos síntomas es propia de una determinada infección, siendo variable el hallazgo de síntomas en ambas enfermedades individuales.

El hecho de que ningún caso de fallecimiento, probablemente resalta el eficiente manejo de los casos con ambos diagnósticos, asociado probablemente a la buena respuesta inmunológica de estos pacientes durante el evento infeccioso evitando así las posibles complicaciones. Este

resultado es diferente a los publicado por Sharma, et al. en la India quien encontró una tasa de mortalidad del 12.16% en casos de coinfección dengue y leptospirosis.

Con respecto a los valores de laboratorio se encontró casos de hemodilución (4,5%), hemoconcentración (8%), leucopenia (34,1%), leucocitosis (3,4%), trombocitopenia (96,6%), TGO alterado (12,5%), TGP alterado (67,0%), creatinina sérica de valores aumentados (3,4%), creatinina sérica de valores disminuidos (1,1%), urea sérica de valores disminuidos (5,7%), urea sérica de valor alterado aumentado (1,1%), bilirrubina sérica total alterada (1,1%), bilirrubina directa alterada (3,4%) y bilirrubina indirecta alterada (1,1%). Comparando resultados encontramos que Sumana y col mostraron leucocitosis en el 55,5%, Meguins et al encontraron leucocitosis en el 66%; Céspedes también reporta leucocitosis en el 76%.

Aun no se conoce el mecanismo de respuesta inmunológica sobre estos agentes en los pacientes con coinfección dengue - leptospirosis, que permitan suponer si aparecerá leucocitosis o leucopenia. Baijayantimala en su estudio encontró 8 casos con trombocitopenia ( $< 100\,000/\text{mm}^3$ ), Sumana y col reportaron que 86,1% presentaron trombocitopenia. Es conocido que la trombocitopenia es la consecuencia que puede producir ambas enfermedades de manera individual, pues aún no se conoce si ambas ejercen un efecto sumatorio sobre la disminución de las plaquetas. Sumana y col, encontró elevación de las transaminasas en un 77,7% y una bilirrubina sérica elevada 22,2%, Meguins et al. obtuvo TGP de 221 U/L y TGO de 1432 U/L. Es sabido ya, que en la patogenia de la leptospirosis está la afección vascular provocando vasculitis que le permitiría su ingreso a muchos órganos como el hepático provocando una respuesta incluso colestásica que se ve reflejado en los resultados de transaminasas y bilirrubina. Sumana y col reporta creatinina sérica elevada en el 13,8%.de los casos, la afección renal de la infección leptospirósica se ve reflejada en los pocos caos de creatinina sérica alterada en los pacientes del presente estudio.

En los pacientes del presente estudio se evidenció Leptospirosis a través de aislamiento bacteriano, PCR, prueba de microaglutinación y Elisa IgM, asimismo en la mayor parte de casos se evidenció Dengue a través de inhibición de hemaglutinación, neutralización y Elisa IgM, Los resultados de IgM (+) encontrados en los estudios de Baijayantimala fue de 0,9%, Sharma, et al. (2012) 3,6% casos, Sumana y col (2014) es 43,3%. Sánchez, en su estudio encuentra que la prueba de MAT fue positiva en un 26,7%;

En este estudio de conto con resultados positivos de MAT probablemente por haber obtenido resultados positivos de IgM para la coinfección dengue y leptospirosis, ya que nuestro laboratorio carece de esta prueba, y son realizadas por el INS, NANRU, motivo por el que seguimos, en el avance de identificar al agente etiológico y en qué fase de enfermedad se encuentran los pacientes para un tratamiento adecuado y oportuno.

## XII. CONCLUSIONES

- Los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 tuvieron una edad promedio de 22,8 años, con un mínimo de edad de 5 años y un máximo de 78 años, siendo el grupo etáreo más afectado el de 5 a 9 años con 21,6%. EL sexo más afectados es el femenino (59,1%), solteros (71,6%), con grado de instrucción primaria (38,6%) y secundaria (43,2%), estudiantes (59,1%), procedentes del distrito de San Juan (35,2%) y Belén (30,7%), los de zonas urbanas (58%), de zonas no inundables (79,5%), y aquellos que criaban perros (55,7%), aves de corral (35,2%), con ratas (72,7%) y perros (65,9%),
- Los principales síntomas presentes en el 100% de los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 fueron cefalea, dolor osteomuscular, escalofríos, dolor abdominal y malestar general. En estos pacientes se presentaron casos de bradicardia (1,1%), presión sistólica baja (10,2%) IMC bajo (34,2%), sobrepeso (17%), obesidad (4,5%). Se encontró el 100% tanto para el inicio insidioso y curso progresivo, asimismo el tiempo de enfermedad promedio fue 4,9 días y el tiempo de hospitalización de 3,7 días, Todos los casos recibieron como medida terapéutica hidratación, antipiréticos y antibióticos, siendo el más utilizado Ceftriaxona (60.2%), no registrándose casos de pacientes fallecidos.
- En los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 se encontró casos de hemodilución (4,5%), hemoconcentración (8%), leucopenia (34,1%), leucocitosis (3,4%), trombocitopenia (96,6%), TGO alterado (12,5%), TGP alterado (67,0%), creatinina sérica de valores aumentados (3,4%), creatinina sérica de valores disminuidos (1,1%), urea sérica de valores disminuidos (5,7%), urea sérica de valor alterado aumentado (1,1%), bilirrubina sérica total alterada (1,1%), bilirrubina directa alterada (3,4%) y bilirrubina indirecta alterada (1,1%).
- En los pacientes con evidencia serológica de Dengue y Leptospirosis hospitalizados en el Hospital Iquitos “Cesar Garayar García” del año 2014 se evidenció Leptospirosis a través de aislamiento bacteriano, PCR, prueba de microaglutinación y Elisa IgM, asimismo en la mayor parte de casos se evidenció Dengue a través de inhibición de hemaglutinación, neutralización y Elisa IgM,

### **XIII. RECOMENDACIONES**

- Informar a la población juvenil de zonas urbanas y urbano-marginales sobre el riesgo de nadar en riachuelos, pozas, charcos y otros lugares donde se almacena agua y donde los animales acostumbran estar, ya que éstos pueden estar contaminados con su orina, evitando la inmersión en aguas estancadas potencialmente contaminadas, y procurar que los niños no jueguen en charcos o barro, así como promover el uso de calzados sobre tierra húmeda y al atravesar aguas estancadas.
- Fortalecer las capacitaciones en aquellos con nivel de instrucción baja (primaria y secundaria) destacando la importancia de la leptospirosis y el dengue como enfermedad, sus mecanismos de transmisión, los factores de riesgo, la eliminación de reservorios, vectores y portadores, así como las medidas de prevención indispensables para evitar su propagación.
- Fomentar la protección de los animales domésticos (perros) y de interés económico (cerdos, ganados, y equinos) mediante la inmunización sobre todo en zonas endémicas y/o inundables.
- Limitar la convivencia estrecha con los animales domésticos y de interés económico, encaminados a reducir la probabilidad de contraer la leptospirosis.
- Fortalecer y apoyar las actividades de educación para la salud y participación social con énfasis en higiene personal, cuidado y manejo de los desechos de los animales domésticos y de interés económico.
- Fortalecer la promoción del lavado de manos de todos los miembros de la familia, antes de comer y después del contacto con los animales, sus productos, subproductos o desechos.
- Fomentar la trascendencia de limpiar, desinfectar y aislar con cercas, los lugares destinados u orientados para la crianza del ganado y otros animales.

- Clínica: Por lo tanto, sería importante el desarrollo de estrategias integrales de vigilancia epidemiológica, prevención y control de estas enfermedades que se basen en la participación conjunta del personal de salud, autoridades y la comunidad.

## **CAPÍTULO V**

#### XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Díaz MM, Lovett MA, et al .** Leptospirosis: Una enfermedad zoonótica de importancia mundial. *Lancet Infect Dis* 2006; 3: 757-71.
2. **Organización Mundial de la Salud.** Leptospirosis humana: Guía para el diagnóstico, la vigilancia y el control. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006.
3. **Vargas E.** Situación de la leptospirosis en el Perú, años 2013-2014 (a la SE 19). *Bol Epidemiol (Lima)*. 2014; 23 (19): 382 - 385.
4. **Organización Mundial de la Salud.** Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. OMS/OPS 2009. p. 3-6
5. **Vasilakis N.** The daemon in the forest-emergence of a new dengue serotype in South East Asia [Internet]. En: 3rd International Conference on Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever 2013. 21-23 October 2013, Bangkok, Thailand [citado el 1 de febrero de 2014]. Disponible en [http://www.dengue2013bangkok.com/uploads/file/Scientific%20Program%20-17%20October%202013%20\(Final-2\).pdf](http://www.dengue2013bangkok.com/uploads/file/Scientific%20Program%20-17%20October%202013%20(Final-2).pdf)
6. **Ramirez, V; Bedoya, J; Calvache, CE; Rodriguez, AJ.** Vigilancia epidemiológica, biología molecular y dengue 5. *Rev.perú. med.exp.salud publica* [online]. 2014, vol.31, n.2, pp. 394-395. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342014000200035&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000200035&lng=es&nrm=iso). ISSN 1726-4634.
7. **Guzmán J.** Situación Epidemiológica del dengue en el Perú. Año 2014 (a la SE 19). *Bol Epidemiol (Lima)*. 2014; 23 (19): 378 - 382.
8. **Levett PN, Branch SL, Edwards CN.** Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:112- 4.
9. **Kaur H, John M.** Mixed infection due to leptospira and dengue. *Indian J Gastroenterology* 2002;21:206.
10. **Behera B, Chaudhry R, Pandey A, Gupta E, Broor S, Aggarwal P, et al.** Co- infections due to Leptospira, dengue and hepatitis E: A diagnostic challenge. *J Infect Dev Ctries* 2009;4:48- 50.
11. **Sumana M.N, Linda Rose J, Tabasum Begum.** Seroprevalence Of Dengue And Leptospira Co-Infection In Mysore, Karnataka:A Study In Children At A Tertiary Care

- Hospital. *International Journal Of Inventions In Pharmaceutical Sciences*.  
*Int.J.Inv.Pharm.Sci.*,2(3)2014;774-778
12. **Musso D, La Scola B.** Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013 Aug;46(4):245-52. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.001.
  13. **Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N.** The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis*. 2008 Jul;(12):351-7.
  14. **Guerra MA.** Leptospirosis: public health perspectives. *Biologicals*. 2013 Sep;41(5):295-7. doi: 10.1016/j.biologicals.2013.06.010.
  15. **Costa F, Martinez-Silveira MS, Hagan JE, Hartskeerl RA, Dos Reis MG, Ko AI.** Surveillance for leptospirosis in the Americas, 1996-2005: a review of data from ministries of health. *Rev Panam Salud Publica*. 2012 Sep;32(3):169-77.
  16. **Abela-Ridder B, Sikkema R, Hartskeerl RA.** Estimating the burden of human leptospirosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Nov; 36 Suppl 1:S5-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.012.
  17. **Picardeau M.** Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect*. 2013 Jan;43(1):1-9. doi: 10.1016/j.medmal.2012.11.005.
  18. **Lacerda HG, Monteiro GR, Oliveira CC, Suassuna FB, Queiroz JW, Barbosa JD, et al.** Leptospirosis in a subsistence farming community in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Dec;102(12):1233-8. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.05.010.
  19. **Victoriano AF, Smythe LD, Gloriani- Barzaga N, Cavinta LL, Kasai T, Limpakarnjanarat K, et al.** Leptospirosis in the Asia Pacific region. *BMC Infect Dis*. 2009 Sep 4;9:147. doi: 10.1186/1471-2334-9-147.
  20. **Kawaguchi L, Sengkeopraseuth, B, Tsuyuoka, R, Koizumi N, Akashi H, Vongphrachanh P, et al.** Seroprevalence of leptospirosis and risk factor analysis in flood-prone rural areas in Lao PDR. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Jun;78(6):957-61.
  21. **Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA.** Emergence, control and reemerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Apr;17(4):494- 501. doi: 10.1111/j.1469- 0691.2011.03474.x.

22. **Ganoza CA, Matthias MA, Saito M, Cespedes M, Gotuzzo E, Vinetz JM.** Asymptomatic renal colonization of humans in the peruvian Amazon by *Leptospira*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Feb 23;4 (2):e612. doi: 10.1371/journal.pntd.0000612.
23. **Libraty DH, Myint KS, Murray CK, Gibbons RV, Mammen MP, Endy TP, et al.** A comparative study of leptospirosis and Dengue in thai children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007 Dec 26;1(3):e111.
24. **Ashford DA, Kaiser RM, Spiegel RA, Perkins BA, Weyant RS, Bragg SL, et al.** Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2000 Nov -Dec;63(5-6):249-54.
25. IDEM 17
26. **Silva HR, Tavares-Neto J, Bina JC, Meyer R.** Leptospirose-infección e forma subclínica em crianças de Salvador, Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Mar-Apr;36(2):227-33.
27. IDEM 5, 6
28. **Budihal SV, Perwez K.** Leptospirosis diagnosis: competency of various laboratory tests. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jan;8(1):199-202. doi: 10.7860/JCDR/2014/6593.3950.
29. **Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MM, et al.** Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*. 2003 Dec;3(12):757-71.
30. **TDR/WHO.** Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Third edición. Geneva: WHO; 2009. p. 1-146.
31. **Rigau J G, Laufer MK.** Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992-1996: Diagnosis and clinical alarm signals. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:1241-6.
32. **Martínez E.** Dengue hemorrágico en el niño: estudio clínico-patológico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1984. p. 1-146.
33. **Martínez E.** Dengue. Rio de Janeiro: Editorial Fiocruz; 2005. p. 1-342.
34. **Setiawan Nw, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN.** Dengue hemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol*.1998; 28:1-4.
35. **Méndez A, González G.** Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006; 26:61-70.

36. **Premaratna R, Bailey MS, Ratnasena BGN, De Silva HJ.** Dengue fever mimicking acute appendicitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007; 101:683-5.
37. **Binh PT, Natheus S, Huong VTQ, Deparis X, Merechal V.** Early clinical and biological features of severe clinical manifestations of dengue in Vietnamese adults. *J Clin Virol.* 2009;45:276-80.
38. **Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Pravaraean Y** Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2009;40:47-53.
39. **Instituto 38. Oficina General de Epidemiología Nacional de Salud.** Leptospirosis. Módulos Técnicos. Serie Documentos Monográficos N°2. Lima 2000. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RMR, Gicovate Neto C, Bastos DA, Siqueira EWS, Souto Filho JID, Cezário TA, Soares CE, Carneiro R. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. *Braz J Infect Dis.* 2004;8: 156-63.
40. **Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, et al.** Heart and skeletal muscle are target of dengue virus infection. *Pediatr Infect Dis.* 2010;29:23842.
41. **Kularatne SA, Pathirage MN, Gunasena S.** A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:1053-4.
42. **Domingues RB, Kuster Gw, Onuki-Castro FL, Souza VA, LeviJE, Pannuti CS.** Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. *J Neurol Sci.* 2008;267:36-40.
43. **Acha, P.; Szyfres, B.** Leptospirosis. IN *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales.* Organización Panamericana de la Salud. Segunda Edición pp. 112-120. 1986
44. **Jawetz, E; Melnick, J.; Adelneg, E.** Espiroquetas y otros microorganismos espirilares In *Manual de Microbiología Médica* Novena Edición 244-251, 1983
45. **Correa, M.; Veronesi, R; De Brito, T. y cols** Leptospirosis IN *Veronessi Doen Vas infecciosas y parasitarias.* Editora Guanabara Séptima edición 1987 pp 573-592
46. **Goldstein SF, Charon NW.** Motility of the spirochete *Leptospira*. *Cell Motil Cytoskelet* 1988;9:101-10.

47. **Levett PN. Leptospira.** In: **Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH,** et al. Editors. Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2007:963-70.
48. **Fundação Nacional da Saúde.** Manual de Leptospirose Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) Centro de Coordenação de Zoonoses e animais peçonhentos. Brasília 1997
49. **Correa, M.; Veronesi, R; De Brito, T. y cols** Leptospiroses IN Veronessi DoenVas infecciosas y parasitárias. Editora Guanabara Sétima edición 1987 pp 573-592
50. **Bulach DM, Kalambaheti T, de La Peña-Moctezuma A, et al.** Lipopolysaccharide biosynthesis in *Leptospira*. J Mol Microbiol Biotechnol 2000;2:375-80.
51. **Yasuda PH, Steigerwalt AG, Sulzer KR, et al.** Deoxyribonucleic acid relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with proposals for seven new *Leptospira* species. Int J Syst Bacteriol 1987;37:407-15.
52. **Brenner DJ, Kaufmann AF, Sulzer KR, et al.** Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira*.
53. **Liceras de Hidalgo J, Hidalgo R.** [Leptospirosis in cattle and slaughtermen of Tumbes, Peru]. Bol Oficina Sanit Panam. 1970; 68(4):297-306.
54. **Céspedes M, Fernández R, Rimarachin R, Taipe H, Cenepo J, Mori y Gonzales M, et al.** Leptospirosis: una enfermedad zoonótica hiperendémica en la provincia de Coronel Portillo. Ucayali, Perú. Rev Peru med exp salud pública. 2004; 21(2):62-70.
55. **Pachas P, Cjuno R, Portugal M, Taboada B, Felices V, Laguna Torres A.** Seroprevalencia de leptospirosis en humanos y reservorios en la localidad de Koribeni, La Convención, Cusco. Revista Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. 2001;1(2):87-91.
56. **Liceras, J. Hidalgo, R.; Flores, M.** Leptospirosis en Tingo María, departamento de Huánuco, Perú. I Estudio en el hombre y animales domésticos. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 90 (5), 430-440, 1981.
57. **Liceras, J.Valdivia, S. Higuchi, E.** Leptospirosis en el Perú. Zoonosis Bacterianas. Anales del Seminario Nacional de Zoonosis y Enfermedades de Transmisión Alimentaria. Ministerio de Salud/OPS/CONCYTEC Lima pp 7-19. 1989.

58. **Fundação Nacional da Saúde. Manual de Leptospirose Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) Centro de Coordenação de Zoonoses e animais peçonhentos. Brasília 1997.**
59. Ministerio de Salud. Manual de Peste Programa Nacional de Zoonosis. Perú 1995
60. **Acha, P.; Szyfres, B.** Leptospirosis. IN Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. Organización Panamericana de la Salud. Segunda Edición pp. 112-120. 1986.
61. **Lee SH, Kim KA, Park YG, Seong IW, Kim MJ, Lee YJ.** Identification and partial characterization of a novel hemolysin from *Leptospira interrogans* serovar lai. *Gene* 2000; 254(1-2): 19-28.
62. **Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P.** *Leptospira* and leptospirosis. 2nd ed. Melbourne, Australia: Medisci; 1999.
63. **Ren SX, Fu G, Jiang XG, Zeng R, Miao YG, Xu H, et al.** Unique physiological and pathogenic features of *Leptospira interrogans* revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 2003; 422(6934): 888-93.
64. IDEM 59
65. IDEM 5
66. IDEM 7
67. IDEM 17
68. IDEM 59
69. IDEM 7
70. IDEM 56
71. IDEM 2
72. IDEM 43
73. **Lux R, Moter A, Shi W.** Chemotaxis in pathogenic spirochetes direct movement toward targeting tissues. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2000; 2(4): 355-64.
74. IDEM 58
75. IDEM 61
76. **Ramírez-Palacios LR; Urbietta-Méndez E; Vásquez-Gómez E; Miguel-López G; Ortega-Domínguez J; Velasco-Aquino V; Arellanes-Velasco M; Landeta-Velazquez S; Ruiz-Jiménez R.** Identificación de Dengue virus y *Leptospiras* Spp. patógenas en

Niños de Oaxaca, México. Laboratorio de Virología y Biología Molecular. Laboratorio Estatal de Salud Pública de Oaxaca. Oaxaca, México. 8th Cuban Congress on Microbiology and Parasitology, 5th National Congress on Tropical Medicine and 5th International Symposium on HIV/aids infection in Cuba.

77. **Kumar A, Balachandran V, Dominic A, Dinesh KR, Karim S, Rao G.** Serological evidence of leptospirosis and dengue coinfection in an endemic region in South India. *Ann Trop Med Salud Pública* 2012; 5: 286-90
78. **Sharma KK, Latha PM, Kalawat U.** Coinfection of leptospirosis and dengue fever at a tertiary care center in South India. *Scho Res J* 2012;2:12-6.
79. **Meguins LC; Onofre de Medeiro HJ.** Coinfecção por leptospirose e dengue em um paciente da Amazônia brasileira. *Rev Pan-Amaz Saude* 2010; 1(4):97-99.
80. **IDEM 68**
81. **IDEM 62**
82. **IDEM 63**
83. **IDEM 64**
84. **IDEM 65**
85. **IDEM 66**
86. **Christian Tuemmers, Carlos Lüders.** “Prevalencia de leptospirosis en perros vagos capturados en la ciudad de Temuco, 201”1. *Rev. chil. infectol.* vol.30 no.3 Santiago jun. 2013

## XV. ANEXO

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

*CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS EN PACIENTES CON EVIDENCIA  
SEROLÓGICA DE DENGUE Y LEPTOSPIROSIS HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL APOYO  
IQUITOS EL AÑO 2014*

1. **Código:** ..... Otros  Especificar: .....
2. **Historia clínica:** .....
3. **Edad (en años):** .....
4. **Sexo:** Masculino  Femenino
5. **Estado civil:**  
Soltero(a)  Conviviente(a)   
Casado(a)  Divorciado(a)   
Viudo(a)
6. **Grado de instrucción:**  
Analfabeto(a)  Primaria   
Secundaria  Técnica   
Superior
7. **Ocupación: (especificar):**  
.....  
.....
8. **Distrito de Procedencia:**  
Iquitos  San Juan   
Punchana  Belén   
Otros distritos   
Especificar: .....
9. **Zona de procedencia:**  
Urbano   
Urbano-marginal   
Rural
10. **Residencia en zona inundable:**  
Si  No   
Especificar Lugar: .....
11. **Crianza de animales domésticos**  
Si  No   
Especificar: .....
12. **Contacto con animales** (en las 3-4 semanas antes de enfermar):  
Porcinos  Vacunos  Perros   
Ratas   
Ratones  Zarigüeyas   
Caballos  Ovejas  Ninguno
13. **Síntomas al ingreso:**  
Fiebre  Cefalea  Dolor retroocular   
Malestar general  Anorexia   
Astenia   
Mareos  Escalofríos  Dolor lumbar   
Dolor osteomuscular   
Dolor pantorrillas  Dolor precordial   
Mialgias  Artralgias  Rash/erupción   
Nauseas-vómitos  Diarrea   
Dolor abdominal   
Estreñimiento  Petequias  Epistaxis   
Gingivorragia  Hematuria  Oliguria   
Anuria   
Hemorragia gastrointestinal   
Otros signos hemorrágicos   
Hepatomegalia  Adenopatias   
Shock   
Tos  Disnea   
Otros síntomas respiratorios   
Otros síntomas   
Especificar: .....
- Asintomático
14. **Presión arterial sistólica:** .....(mmHg)
15. **Presión arterial diastólica:** .....(mmHg)
16. **Pulso arterial:** .....(puls/min)
17. **Frecuencia Cardíaca:** .....(lat/min)
18. **Talla del paciente:** .....(en cm)
19. **Peso:** .....(en Kg)

20. Índice de masa de corporal:  
 .....(kg/m<sup>2</sup>)

21. Tiempo de enfermedad:  
 .....

22. Forma de inicio:  
 .....

23. Curso de enfermedad:  
 .....

24. Tiempo de hospitalización:  
 .....

25. Tipo de alta:  
 Vivo  Fallecido

26. Tratamiento recibido:  
 - Hidratación IV: Si  No   
 - Antipiréticos: Si  No   
 - Antibióticos: Si  No   
 - Otros tratamientos:  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

Resultado:.....  
 .....  
 .....  
 - Elisa IgM: Si  No   
 - Otras pruebas:  
 .....  
 .....

35. Pruebas de confirmación realizada (dengue):  
 - RT – PCR: Si  No   
 - Antígeno NS1: Si  No   
 - Inhib. Hemaglutinación (IH) Si  No   
 - Neutralización (NT) Si  No   
 - Elisa IgM: Si  No   
 - Seroconversion de IgG Si  No   
 - Aislamiento viral Si  No

27. Hematocrito al ingreso:..... %

28. Leucocitos:.....

29. Plaquetas:.....

30. Transaminasas:.....  
 TGO: ..... UI/l TGP: ..... UI/l

31. Urea sérica:..... g/l

32. Creatinina sérica:..... mg/l

33. Bilirrubina sérica:  
 Bilirrubina total:.....  
 Bilirrubina directa:..... g/ml  
 Bilirrubina indirecta:..... g/ml

34. Pruebas de confirmación realizada (leptospirosis):  
 - Aislamiento bacteriano: Si  No   
 - PCR: Si  No   
 - Prueba de Microaglutinación - MAT:  
 Si  No   
 1 muestra  2 muestras  3 muestras