

NEUMONIA AGUDA DE LA COMUNIDAD Y HEMORRAGIA PULMONAR POR LEPTOSPIROSIS EN EL AREA METROPOLITANA BUENOS AIRES

ALFREDO SEIJO¹, YAMILA ROMER¹, JORGE SAN JUAN¹, RAUL PRIETO¹, MABEL NOGUERAS¹, LAUTARO DE VEDIA¹, LUIS FONT NINE², SERGIO GIAMPERETTI¹

¹Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, ²Hospital Sirio Libanés, Buenos Aires

Resumen El objetivo del trabajo es comunicar los hallazgos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico de la neumonía y hemorragia pulmonar por leptospirosis, en el período enero 2007 a octubre 2009. Un 64% (20/31) de pacientes con diagnóstico de leptospirosis tuvieron neumonía. Quince de ellos (75%) presentaron neumonía grave, de los cuales siete (35%) desarrollaron hemorragia pulmonar. En diez enfermos (32%) el motivo de consulta e inicio del cuadro clínico fue una gastroenteritis secretoria con fiebre y dolor abdominal. La ictericia sólo se manifestó en once pacientes (35%). La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue útil para el diagnóstico en muestra obtenida *post mortem*. De un hemocultivo se aisló una cepa clasificada dentro del serogrupo *canicola*. Se clasificaron las neumonías en tres tipos: neumonías de curso no grave con escasa repercusión general; neumonías graves asociadas a formas clínicas sistémicas con ictericia, insuficiencia renal, trombocitopenia y hemorragia pulmonar; también de curso grave, no asociada a ictericia, insuficiencia renal o trombocitopenia grave. El tratamiento antibiótico iniciado en los primeros días de enfermedad (promedio 3.2 días) no tuvo influencia en la evolución de las neumonías graves. Se plantea además considerar tres formas clínicas de leptospirosis: anictérica, ictericia (con sus variantes evolutivas) y hemorragia pulmonar.

Palabras clave: leptospirosis, neumonía, hemorragia pulmonar

Abstract *Community acquired pneumonia and pulmonary hemorrhage in leptospirosis in the Buenos Aires metropolitan area.* The aim of this paper is to report the epidemiological, clinical and diagnosis findings of pneumonia and pulmonary hemorrhage observed in patients with leptospirosis in the period January 2007 to October 2009. A 64% (20/31) of patients diagnosed with leptospirosis presented pneumonia. Fifteen of them (75%) had severe pneumonia, of which seven (35%) were pulmonary hemorrhage. In ten patients (32%) reason for consultation and clinical early stage was a secretory gastroenteritis with fever and abdominal pain. Jaundice was only expressed in eleven patients (35%). The technique of chain reaction (PCR) was useful for diagnosis in samples obtained *post mortem*. A strain classified in serogroup *canicola* was isolated from blood culture. Pneumonia was classified into three types: non-severe pneumonia course with little overall impact; severe pneumonia associated with systemic clinical forms with jaundice, renal failure, thrombocytopenia, and pulmonary hemorrhage, and of serious course, not associated with jaundice, kidney failure or thrombocytopenia. Antibiotic treatment started in the early stages of disease (average 3.2 days) had no influence on the development of severe pneumonia. It is suggested to consider three clinical forms of leptospirosis: anicteric, icteric (with its evolutionary variants) and pulmonary hemorrhage.

Key words: leptospirosis, pneumonia, pulmonary hemorrhage

La neumonía es una presentación frecuente de la leptospirosis, observada entre el 20 y el 70% de los pacientes¹⁻⁵. La forma clínica que ha sido reconocida con mayor frecuencia en las últimas décadas es la hemorragia pulmonar, importante causa de letalidad⁶⁻¹⁰ observada también en la Argentina^{11,12}. En este sentido, se observa un desplazamiento del clásico síndrome de Weil¹³⁻¹⁵, en el cual la insuficiencia renal es la causa de muerte más importante. En la hemorragia pulmonar la

muerte sobreviene luego de una rápida progresión a la insuficiencia respiratoria y *shock* por hemorragia masiva. Esta evolución impide el diagnóstico etiológico, debido a que el paciente puede fallecer en la etapa preserológica, a esto se suma la dificultad de realizar hemocultivos en medios adecuados, cuyos resultados, en general tardíos, no se ajustan a las necesidades asistenciales.

En la Argentina, en el período comprendido entre enero 2007 y octubre 2009, la mayor incidencia de casos correspondió al primer semestre de 2007, relacionado con la abundancia de lluvias e inundaciones que afectaron tres provincias de la región central¹⁶: Santa Fe (539 casos), Entre Ríos (95 casos) y Buenos Aires (61 casos). En esta última la mayoría de los casos estuvieron ubicados en el

Conurbano Bonaerense, 50% en las Zonas Sanitarias IV y VI que comprenden los partidos del norte y oeste del conurbano. Para el mismo período, la ciudad de Buenos Aires notificó 11 casos, cifra superior al promedio de los últimos años¹⁷.

Materiales y métodos

Esta serie corresponde a casos de leptospirosis cuyo diagnóstico fue realizado en el Servicio de Zoonosis del Hospital F. J. Muñiz. Se consideró caso confirmado aquel que presentaba seroconversión utilizando la técnica de microaglutinación (MAT) con 10 serovariedades: *ballum*, *canicola*, *grippityphosa*, *hardjo*, *hebdomadis*, *icterohaemorrhagiae*, *pomona*, *pyrogenes*, *tarassovi*, *wolffi*, o la identificación de leptospirosis por cultivo de materiales clínicos en medio semisólido *Tween 80* – albúmina bovina (EMJH) o por técnica de PCR. El MAT se realizó según los estándares habituales¹⁸. Las leptospirosis aisladas a partir de los materiales clínicos fueron inoculadas en hámbsters de 21 días de vida para demostrar su virulencia. Para la técnica de PCR se utilizaron *primers* designados para amplificar un fragmento de 285 pares de bases del gen ARNr 16S^{19, 20}.

Para la categorización de gravedad de la neumonía se consideraron los parámetros clínicos, radiológicos y gasométricos de acuerdo a recomendaciones nacionales²¹ y de otras sociedades científicas²². Los criterios para considerar hemorragia pulmonar (hemorragia alveolar) se basaron en los hallazgos endoscópicos.

Resultados

Los datos epidemiológicos se observan en la Tabla 1. Dos matrimonios, uno residente en la ciudad de Buenos Aires y otro en la provincia de Buenos Aires, desarrollaron un cuadro grave de leptospirosis, en ambos casos la enfermedad fue simultánea en la pareja. El primero correspondió a una zona de muy buena urbanización y de buen nivel socioeconómico (Villa Urquiza). La anamnesis reveló la introducción accidental en el domicilio de roedores del género *Rattus sp.* No se encontraron otras posibles vías de infección. El otro matrimonio vivía en una zona de bajos recursos económicos y mala urbanización del partido de La Matanza. Ambos hombres fallecieron. En dos meses, marzo y abril de 2007, se produjeron 17 casos, que representó el 55% de todo el período. La relación entre la aparición temporal de casos y las precipitaciones pluviales se observan en la Fig. 1.

La sintomatología de la fase prodrómica se observa en la Tabla 2, discriminando las formas neumónicas de las no neumónicas. Diez (32%) tuvieron una gastroenteritis secretoria de 2 a 4 días de evolución, con varias deposiciones diarias, abundantes y líquidas, asociada en tres a intenso dolor abdominal, 8/10 progresaron a formas graves, de los cuales siete tuvieron neumonía. No fue referida sintomatología de vía aérea superior, pero 8/31 pacientes presentaron tos seca desde el inicio de la sintomatología. La duración promedio de la fase prodrómica fue de 3.6

TABLA 1.— Hallazgos epidemiológicos en 31 casos de leptospirosis ocurridos en el Área Metropolitana Buenos Aires (2007-2009)

	n (%)
Sexo masculino	25 (81)
Edad	31±15.9 (8 a 76)
Lugar de adquisición	
Conurbano bonaerense	22 (71)
Ciudad de Buenos Aires	9 (29)
Fuente de infección	
Inundaciones	17 (55)
Ocupacional	6 (19)
Contacto con roedores	5 (16)
Actividades recreativas	3 (10)

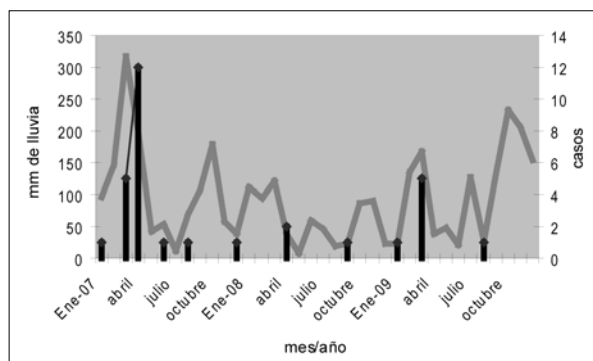


Fig. 1.— Lluvias caídas en el Área Metropolitana Buenos Aires entre enero 2007 y diciembre 2009 (trazado gris), y casos de leptospirosis (los datos pluviométricos fueron cedidos por el Servicio Meteorológico Nacional, Fuerza

TABLA 2.— Sintomatología de la fase prodrómica de leptospirosis sin afección respiratoria (11 enfermos) y con neumonía (20 enfermos)

Sintomatología	Leptospirosis sin neumonía (11)	Leptospirosis con neumonía (20)
Fiebre	11/11	20/20
Mialgias	11/11	20/20
Cefalea	11/11	20/20
Diarrea	3/11	7/20
Tos seca	0/11	8/20
Vómitos	4/11	4/20
Dolor abdominal	3/11	4/20
Fotofobia	7/11	0/20
Hiperemia conjuntival	5/11	0/20
Hemoptisis	0/11	2/20
Epistaxis	1/11	0/20

días (rango 1 a 6 días). La menor duración correspondió a una hemorragia pulmonar.

La neumonía fue la causa de internación más frecuente (Tabla 3). Los infiltrados observados en las radiografías de

TABLA 3.— Hallazgos clínicos en 31 casos de leptospirosis en fase de estado.

	n	(%)
Neumonía	20	(64)
Ictericia	11	(35)
Insuficiencia renal	8	(26)
Meningitis	7	(22)
Manifestaciones hemorrágicas:		
Hemoptisis	12	(39)
Espujo hemoptoico	3	(10)
Hematemesis	1	(3)



Fig. 2.— Radiografía de tórax que muestra infiltrados basales bilaterales con afectación alveolar en una neumonía grave por leptospirosis.



Fig. 3.— Radiografía de una hemorragia pulmonar por leptospirosis con afectación alveolar bilateral, interpretada inicialmente como tuberculosis "miliar".

tórax fueron bilaterales, por afectación alveolar (Fig. 2). Se observaron dos tipos de distribución, una predominante en bases pulmonares (Fig. 2), y la otra con infiltrados distribuidos en forma más homogénea (Fig. 3). Esta

distribución se observó en los enfermos con hemorragia pulmonar. Cuatro pacientes con leptospirosis considerada no grave presentaron infiltrados alveolares menos extendidos y de rápida resolución (4 días), en oposición a los anteriores que persistieron entre 8 a 10 días. La progresión clínica se caracterizó por tos seca, disnea y taquipnea. La taquipnea fue observada en la admisión de todos los enfermos que desarrollaron neumonía grave. Las neumonías se clasificaron en tres tipos evolutivos (Tabla 4), según los hallazgos clínicos y endoscópicos. En la Tabla 5 se observan las asociaciones entre las formas graves de neumonía (con y sin hemorragia pulmonar) y cuatro situaciones clínicas habituales de la leptospirosis: ictericia, insuficiencia renal, trombopenia y hemoptisis. Once enfermos presentaron ictericia. En 8/11 la ictericia se asoció a neumonía, todas de carácter grave. Los datos bioquímicos se detallan en la Tabla 6. No se observó ictericia en la neumonía no grave ni en la hemorragia pulmonar. Fue referida hemoptisis por doce enfermos (39%), de los cuales siete progresaron a hemorragia pulmonar, dos desarrollaron una neumonía grave con ictericia e insuficiencia renal, uno una neumonía de carácter leve y dos una meningitis sin infiltrados radiológicos pulmonares. En 3/5 neumonías no graves fue referido espujo hemoptoico. Todas las formas neumónicas graves tuvieron criterios clínicos para clasificarlas como síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), pero si se considera el cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción de aire inspirado: pO_2/FIO_2 (PAFI), 6/15 correspondieron a injuria pulmonar.

El recuento de blancos, comparando las leptospirosis con y sin neumonía fue de $11400/ml \pm 2905$ (5600-17800) vs 13344 ± 5697 (5300-20900). Las diferencias entre el recuento de leucocitos y el tipo de neumonía se observan en la Tabla 6. En todos los casos de leptospirosis la leucocitosis se debió a un aumento de los neutrófilos, cuyo promedio fue de 85% (rango 79 a 92%), sin diferencias entre las formas clínicas. La trombocitopenia fue observada en 9/20 enfermos con datos disponibles, de los cuales 8 fueron neumonías graves y uno correspondió a una leptospirosis grave no neumónica. Las leptospirosis que cursaron sin neumonía tuvieron un recuento de plaquetas promedio de $275\ 714/ml \pm 180\ 240$ (57 000-509 000) y

TABLA 4.— Clasificación de 20 casos de neumonía por leptospirosis según hallazgos clínicos, endoscópicos y evolución.

	n
Neumonías no graves	5/20
Neumonías graves (sin hemorragia pulmonar)	8/20
Hemorragia pulmonar	7/20

TABLA 5.– Hallazgos clínicos diferenciales entre neumonía grave (8 casos) y hemorragia pulmonar (7 casos) por leptospirosis

	n
Ictericia y neumonía grave	8/8
Ictericia y hemorragia pulmonar	0/7
IRA(*) y neumonía grave	5/8
IRA y hemorragia pulmonar	0/7
Hemoptisis y neumonía grave	2/8
Hemoptisis y hemorragia pulmonar	7/7
Trombopenia y neumonía grave	8/8
Trombopenia y hemorragia pulmonar	0/7

*IRA: insuficiencia renal aguda

las formas neumónicas un promedio de $252\ 357 \pm 68\ 500$ (20 000-481 000). El hematocrito fue bajo en todas las formas de leptospirosis, promedio $32\% \pm 3.3$ (30-40%), no observándose diferencias entre las distintas modalidades clínicas. Los casos con hemorragia pulmonar tuvieron un hematocrito promedio de 37%. La velocidad de sedimentación globular fue elevada en todas las formas clínicas: promedio $74\ \text{mm}/1^{\text{a}}\ \text{hora} \pm 15$ (48-100). La hemorragia pulmonar tuvo un promedio de $82\ \text{mm}/1^{\text{a}}\ \text{hora}$. La insuficiencia renal se asoció con las neumonías graves pero no con la hemorragia pulmonar. Los valores extremos de uremia y creatininemia (Tabla 6) correspondieron a las formas neumónicas graves.

Recibieron tratamiento antibiótico 19/20 enfermos. Las neumonías graves y la hemorragia pulmonar fueron tratadas en forma empírica con: ampicilina – sulbactam

(1.5 g c/8 h) o ceftriaxona (1g c/12 h) asociados a claritromicina (500 mg c/12 h) o ciprofloxacina (400 mg c/12 h) por vía parenteral, entre los 2 y 7 días de inicio de la enfermedad (promedio 4.4 días). Los enfermos que requirieron asistencia respiratoria mecánica comenzaron en promedio 3.2 días de iniciado los síntomas. Tanto la neumonía grave como la hemorragia pulmonar fueron procesos graves, que requirieron asistencia respiratoria, ya sea ventilación no invasiva con presión positiva (CPAP) o ventilación mecánica.

Fallecieron dos enfermos, uno por *shock* hipovolémico debido a hemoptisis masiva sucedida minutos previos al ingreso hospitalario, y el otro por falla multiorgánica: insuficiencia renal (no dializado), neumonía grave (no hemorragia pulmonar) con asistencia respiratoria mecánica e ictericia. De los dos pacientes fallecidos, uno no recibió tratamiento, pero el otro lo comenzó al tercer día del inicio. La letalidad fue del 6.4%.

El diagnóstico se confirmó por seroconversión en 18/20 pacientes. Los serovares más reactivos fueron *canicola* y *ballum*. Se aislaron dos cepas: una de un hemocultivo obtenido en el día 4 de enfermedad (previo al inicio del tratamiento antibiótico) proveniente de una enferma con neumonía grave que cursaba un embarazo de ocho meses y otra de un urocultivo tomado en el día 7, con tratamiento, de un enfermo que presentó una neumonía no grave con meningitis. La inoculación de ambas cepas a hámsteres, reprodujo entre el quinto y séptimo día una enfermedad icterohemorrágica con recuperación de leptospirosis de riñón, hígado y pulmón. La cepa obtenida del hemocultivo fue identificada a nivel de serogrupo

TABLA 6.– Hallazgos de laboratorio en 20 neumonías por leptospirosis

	Promedio	Desvío estándar	Rango
Recuento de leucocitos (por ml):			
Neumonía no grave	8 600	1 979	7 200 - 10 000
Neumonía grave	11 220	3 023	5 600 - 14 400
Hemorragia pulmonar	14 400	4 800	11 000 - 17 800
Recuento de plaquetas (por ml):			
Neumonía no grave	329 500	200 111	188 000 - 964 710
Neumonía grave	198 571	201 409	20 000 - 481 000
Hemorragia pulmonar	229 000	100 400	158 300 - 300 000
Hepatograma (neumonía grave):			
Bilirrubina total (g/l)	4.5	5.1	0.9 - 15
Bilirrubina conjugada (g/l)	2.8	3.2	0.4 - 5.3
TGO (UI/l)	63.3	44	17 - 128
TGP (UI/l)	47.5	23	19 - 96
Función renal (neumonía grave):			
Urea (mg%)	71	68.6	25 - 100

como *canicola*. El hemocultivo positivo coincidió al mismo tiempo con MAT positivo. El aislamiento del urocultivo no pudo ser clasificado. En sangre cadavérica se confirmó uno de los casos por PCR y en otro paciente el diagnóstico se realizó por nexo epidemiológico, ya que falleció antes del ingreso hospitalario (relacionado con la paciente del hemocultivo positivo).

Discusión

La notificación de casos de leptospirosis en 2007 fue la mayor en los últimos 20 años en la Argentina, exceptuando el año 2003, donde en la provincia de Santa Fe ocurrieron 1800 casos durante la inundación más importante registrada hasta la fecha²³. El índice epidémico en 2007 fue de 3.50¹⁶, uno de los más altos debido a enfermedades transmisibles. La influencia de las lluvias e inundaciones en la ocurrencia de la enfermedad es un factor que ha sido señalado ampliamente^{13, 14, 24, 25}. Además del pico de incidencia del año 2007 (Fig. 1), a fines del 2009 se observa otro incremento en las precipitaciones, que tuvieron su correlato en un nuevo brote a principios de 2010, cuyo análisis aún no ha concluido, pero que probablemente haya sido causa de varias muertes²⁶. La transmisión de dos casos sucedidos en la Ciudad de Buenos Aires, relacionados por matrimonio, no pudo explicarse por los factores habitualmente involucrados de urbanización, actividades recreativas o laborales. La invasión accidental del domicilio por roedores es consecuente con la tendencia señalada al aumento de mordeduras en zonas residenciales²⁷.

La gastroenteritis observada en los pródromos no es citada en otras series^{28, 29} o lo ha sido en forma esporádica^{30, 31} y en nuestros pacientes motivó un error en el diagnóstico diferencial. Hasta la aparición de estos casos, la enfermedad era confundida con influenza o enfermedades similares. No hemos encontrado una explicación razonable respecto de la frecuencia e intensidad de este tipo de manifestación, y de la patogenia responsable de la gastroenteritis secretoria. La colonización de la mucosa intestinal como puerta de entrada es improbable debido a la barrera ácida gástrica. Por otra parte, algunos de los enfermos con gastroenteritis disponían de agua potable, no se relacionaron con inundaciones ni estaban sometidos a tratamientos que pudieran alterar el pH gástrico. La diarrea fue más frecuente en las formas neumónicas, pero junto al dolor abdominal estuvieron presentes en las formas graves no neumónicas. El dolor abdominal intenso y persistente podría estar asociado a formas evolutivas más graves, como se observa en otras enfermedades como el dengue.

La hiperemia conjuntival tuvo una frecuencia baja, si bien es considerada muy típica en los enfermos con leptospirosis. Un 26% de los pacientes presentaron tos

seca como manifestación temprana de la enfermedad, que no es usual de observar^{28, 29} pero que ha sido informada^{11, 31}. En esta serie de enfermos estuvo relacionada con la progresión a neumonía.

A diferencia de observaciones anteriores en Argentina^{32, 33} donde la incidencia de la neumonía en leptospirosis no superaba el 22%, en esta serie las formas respiratorias predominaron sobre el clásico síndrome de Weil o leptospirosis icterica (64% vs. 35%), característica observada también en otras regiones^{8, 9, 14, 15, 28, 34-36}. Sin embargo, en algunos países donde la leptospirosis es un problema importante de salud pública las complicaciones pulmonares pueden ser menos frecuentes³⁷.

Observamos 6/8 neumonías de curso grave (no hemorragia pulmonar) que no presentaron hemoptisis. Siendo que la leptospirosis es una enfermedad no supurativa, la presencia de infiltrados pulmonares en ausencia de sangrado (incluyendo la observación por endoscopia) podría indicar que algunos casos desarrollaron edema intersticio-alveolar por extravasación plasmática, similar a los hallazgos del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH), lo cual complicaría el diagnóstico clínico inicial entre ambas enfermedades. Sin embargo, no hemos observado hematocritos elevados (Tabla 6) que apoyen la presencia de extravasación plasmática. Este dato sería de utilidad para el diagnóstico diferencial con el SPH, diagnóstico que habitualmente se plantea. Por otra parte, la extravasación no puede excluirse sólo por los niveles del hematocrito, en la medida que dependen de la magnitud de la misma, como se ha visto en el SPH³⁸.

Por las características clínicas y radiológicas, las neumonías corresponderían a las denominadas neumonías atípicas, observándose un patrón radiológico mixto con signos de ocupación alveolar e intersticial (Fig. 1), y escasos signos semiológicos en el examen respiratorio (disociación clínico radiológica). En los veinte enfermos con neumonía fueron escasas las manifestaciones respiratorias, sólo 8/20 presentaron tos y ninguno tos productiva, lo cual puede demorar el diagnóstico. La presencia de disnea y, más aún, taquipnea, en un enfermo con pródromos previos (Tabla 2) y epidemiología sugestiva (Tabla 1), debe plantear el diagnóstico de leptospirosis y eventualmente de SPH, entre otras causas, y podría servir como pauta de alarma para decidir la internación (u observación por guardia) de aquellos pacientes en que los hallazgos clínicos o radiológicos no fueran consistentes en el momento de la consulta. La progresión a las formas graves puede ser rápida (72 horas) como surge de la duración de los pródromos. En esta serie de enfermos se han observado tres tipos clínicos de neumonía por leptospirosis (Tabla 4), lo cual coincide con observaciones anteriores¹¹: 1) neumonía no grave, con escasa sintomatología respiratoria, sin hemoptisis franca pero en algunos enfermos con esputo hemoptoico. La disnea fue inconstante y de grado 1, sin taquipnea.

No se asoció a ictericia, pero en un estudio previo³¹, se habían observado neumonías leves y autolimitadas que presentaron ictericia, 2) neumonías graves, que requirieron algún tipo de asistencia respiratoria, asociadas a ictericia, insuficiencia renal y trombopenia, pero no necesariamente a hemoptisis (Tabla 5). Es probable que en las consideraciones fisiopatológicas de esta forma clínica la extravasación plasmática tenga algún rol, como ya se ha comentado. Esta neumonía correspondería a un cuadro de leptospirosis icterica (enfermedad de Weil) de carácter grave. El compromiso respiratorio había sido reconocido a principios del siglo XX, si bien no como manifestación habitual y es probable que Landouzy en el siglo XIX reconociera casos de leptospirosis con afección pulmonar¹³, 3) hemorragia pulmonar (alveolar) de carácter grave, en la que a diferencia de la forma clínica anterior, la asociación con ictericia, trombopenia, insuficiencia renal grave o manifestaciones de sangrados en otros órganos es infrecuente (Tabla 5). En estos casos, la progresión y sintomatología clínica es muy similar a la observada en el SPH. Estudios hemodinámicos realizados en otra serie de enfermos asistidos en la región, mostraron que la hemorragia pulmonar por leptospirosis cursó con función miocárdica normal³⁹, diferencia con los casos fatales de SPH^{40, 41}. La extravasación de líquido plasmático en pulmón con aumento del hematocrito, una VSG normal y linfomonocitos activados son característicos del SPH, y útiles para el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades.

Los mayores recuentos de leucocitos se asociaron a la hemorragia pulmonar (Tabla 6), en cambio la trombopenia se asoció a la neumonía grave con ictericia, pero no a la hemorragia pulmonar. Este dato clínico podría estar indicando que vasculitis y trombocitopenia no estarían involucrados en la patogenia de la hemorragia pulmonar, como sucede en las otras formas clínicas^{42, 43}. En un trabajo anterior¹¹ informamos que en la histología de una biopsia pulmonar, la hemorragia alveolar no se acompañaba de sangrado en los bronquiolos. Se han propuesto otros mecanismos de daño como citotoxicidad mediada por glicoproteínas y autoinmunidad^{43, 44}. La trombocitopenia ha sido considerada un marcador predictivo de gravedad en leptospirosis^{45, 46}, pero consideramos que no puede ser aplicado a esta forma clínica. La insuficiencia renal aguda no se asoció a hemorragia pulmonar pero sí a neumonía grave (Tabla 5).

Dentro de los diagnósticos diferenciales realizados en esta serie de enfermos, dos pacientes con manifestaciones hemorrágicas pulmonares, precedidos por 4 días con pródromos caracterizados por hipertermia, mialgias, importante astenia y rápida progresión a la insuficiencia respiratoria y falla multiorgánica, tuvieron diagnóstico de neumonía necrotizante por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, adquirido en la comunidad⁴⁷. Presentaron

un cuadro clínico similar a una leptospirosis grave, pero la imagen endoscópica difiere de la hemorragia pulmonar, donde sólo se observa afectado el alvéolo sin signos de necrosis. Otro diagnóstico diferencial se plantea con la tuberculosis hematogena, cuando la hemorragia pulmonar por leptospirosis adquiere un patrón miliar en la radiografía de tórax (Figura 3).

Consideramos, de acuerdo al análisis de estos datos, que en un paciente con síntomas prodrómicos, que desarrolla una neumonía bilateral grave con hemoptisis y no se comprueban otras manifestaciones hemorrágicas, tanto mucosas (epistaxis o gingivorragia), como cutáneas, puede sospecharse el diagnóstico clínico de hemorragia pulmonar. Esto puede ser de utilidad para iniciar tratamiento empírico, si bien la evidencia disponible de tratamientos efectivos (no antibióticoterapia), es por el momento experimental^{48, 49}. En nuestro estudio, es llamativo que las formas graves que requirieron asistencia respiratoria hayan iniciado tratamiento antibiótico precoz, en promedio 3.2 días de iniciados los síntomas, contra 4.4 días del total de las neumonías. Si bien se acepta que el tratamiento realizado precozmente, en la fase bacteriémica (pródromos) es efectivo^{50, 51} no hay consenso en la elección del antibiótico y el beneficio esperado en las formas graves⁵². Los estudios para evaluar el tratamiento antibiótico están referidos a las formas clásicas, como la enfermedad de Weil, pero no existen estudios controlados en la hemorragia pulmonar.

El diagnóstico por PCR es muy valioso en aquellos enfermos que por la rápida progresión clínica fallecen en la etapa pre-serológica. En nuestro caso utilizamos coágulo de sangre extraída *post mortem*, pero este procedimiento también se ha realizado en otros materiales clínicos⁵³. *Canicola* fue la serovariedad más reactiva por MAT, coincidente con la tendencia habitual en la región (la otra es *icterohaemorrhagiae*), y fue aislada del hemocultivo, pero se observó *ballum* con títulos superiores a 1:800 que no era un hallazgo previo habitual.

La coexistencia de hemocultivo positivo junto con anticuerpos circulantes hallados en un paciente, resulta difícil de explicar de acuerdo con los conocimientos clásicos acerca de las relaciones antígeno anticuerpo. 1) si se tratara de un exceso de inóculo bacteriano, es esperable que los anticuerpos se encontraran formando complejos inmunes y no hubieran sido detectados por MAT; 2) un exceso de anticuerpos no permitiría el aislamiento bacteriológico exceptuando que los anticuerpos aglutinantes observados con MAT no necesariamente actúen en el control de la infección, por lo menos en una etapa primaria; 3) también podría especularse que en esta etapa, algún factor *in vivo* relacionado con la respuesta inflamatoria impida la unión anticuerpo - bacteria.

Como ha sido comentado, la hemorragia pulmonar es un problema de salud pública en aumento en varias

regiones del mundo. A la clasificación clásica de la leptospirosis en no icterica e icterica^{13, 28, 54} debería agregarse, de acuerdo a las consideraciones clínicas y fisiopatológicas realizadas, otra forma clínica particular como es la hemorragia pulmonar.

Agradecimientos: al Servicio Meteorológico Nacional (Fuerza Aérea Argentina), por la información referida a las precipitaciones pluviales registradas en el AMBA en el período estudiado. Al Sr. José Colque por su colaboración en las tareas de bioterio.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Marotto PC, Nascimento CM, Eluf-Neto J, et al. Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1561-3.
- Martínez García MA, de Diego Damiá A, Menéndez Villanueva R, López Hontagas JL. Pulmonary involvement in Leptospirosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 471-4.
- Segura ER, Ganoza CA, Campos K, et al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 343-51.
- Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CR. Leptospiral pneumonias. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 230-5.
- Papa A, Theohaidou D, Antoniadis A. Pulmonary involvement and leptospirosis Greece. *Emerg Infect Dis* 2009; 5: 834-5.
- Trejejo RT, Rigau-Pérez JG, Ashford DA, et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. *J Infect Dis* 1998; 178: 1457-63.
- Yersin C, Bovet P, Merien F, et al. Pulmonary haemorrhagic as a predominant cause of death in leptospirosis in Seychelles. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 71-6.
- Pereira da Silva JJ, Dalston MO, Manhaes de Carvalho JE, Setúbal S, Chiarino de Oliveira JM, Pereira MM. Clinicopathological and immunohistochemical features of the severe pulmonary form of leptospirosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35: 395-9.
- Gouveia EL, Metcalfe J, Carvalho ALF de, et al. Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 505-8.
- Scharfetter A, Mühlhans M, Payer S, Wenisch C. Three cases of leptospirosis requiring intensive care. *J Infect Dis* 2008; 56: 197-203.
- Seijo A, Coto H, San Juan J, et al. Distrés respiratorio debido a hemorragia pulmonar por leptospirosis. Una modalidad clínica no habitual en Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 135-40.
- Seijo A, Coto H, San Juan J, et al. Lethal leptospiral pulmonary hemorrhage. *Emerg Infect Dis* 2002; 9: 1004-5.
- Alston JM, Broon JC. Leptospirosis in man and animals. Edinburgh and London: E & S Livingstone, 1958, p 101-20.
- Costa E, Aragao Costa Y, Lopes AA, Sacramento E, Bina JC. Formas graves de leptospirose: aspectos clínicos, demográficos e ambientais. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34: 261-7.
- Gonçalves AJR, Carbalho JEM de, Silva JBG, Rosenbaum R, Vieira ARM. Hemoptise e síndrome de angustia respiratória do adulto como causas de morte na leptospirose: mudanças de padrões clínicos e anatomopatológicos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992; 25: 261-70.
- Ministerio de Salud de la Nación, Boletín Epidemiológico Periódico N° 41, edición especial 2007, p 18.
- Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Periódico. En: http://www.msal.gov.ar/hm/Site/sala_situacion/boletines.asp; consultado 05/04/10.
- Comisión Científica sobre Leptospirosis de la República Argentina (CCLA). Manual de Leptospirosis. Buenos Aires: CCLA 1994, p 3-32.
- De Abreu Fonseca C, Teixeira de Freitas VL, Romero EC, et al. Polymerase chain reaction in comparison with serological tests for early diagnosis of human leptospirosis. *Trop Med and Intern Health* 2006; 2: 1699-707.
- Parma A, Seijo A, Lucchesi P, Deodato B, Sanz M. Differentiation of pathogenic and non-pathogenic leptospires by means of the polymerase chain reaction. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1997; 39: 203-7.
- Luna CM, Calmaggi A, Caberloto O, et al. Neumonía adquirida en la comunidad: guía práctica elaborada por un comité intersociedades. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 319-43.
- Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 27-72.
- Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación: Manejo de Desastres por Inundaciones. Inundación en la provincia de Santa Fe, Argentina, Abril-Junio 2003.
- Pellizer P, Todescato A, Benedetti P, Colussi P, Conz P, Cinco M. Leptospirosis following a flood in the Veneto area, North-east Italy. *Ann Ig* 2005; 18: 453-6.
- Sarkar U, Nascimento SF, Barbosa R, et al. Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. *Ann J Trop Med Hyg* 2002; 66: 605-10.
- Fundación Mundo Sano, Fundación PROSIA, Instituto de Investigaciones Epidemiológicas de la Academia Nacional de Medicina. Taller: Una mirada integral a la problemática de la Leptospirosis. Buenos Aires, 15 de Julio 2010. En: www.mundosano.org/contenidos-principales/eventos-mundo-sano/tall; consultado sept 2010.
- Seijo A, Monroig J, Romer Y, Coto H. Análisis clínico y epidemiológico de lesiones por mordedura de rata en Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 69: 259-64.
- Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology and pathogenesis of *Leptospira spp* in humans. *Microbes and Infection* 2000; 2: 1265-76.
- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 296-326.
- Moran O, Queyrel V. Leptospirosis in Espiritu Santo, Vanuatu, 8 case reports. *Med Trop (Mars)* 2003; 63: 611-3.
- Zaltzman M, Kallenbach JM, Goss GD, Lewis M, Zwi S, Guear JHS. Adult respiratory distress syndrome in *Leptospira canicola* infection. *Br Med J* 1981; 283: 519-20.
- Seijo A, Fainboim H, Diaz Lestrem M. La agresión hepática en la leptospirosis. *Hepatología* 1991; 1: 21-30.
- Seijo A, Cernigoi B. Neumonía por leptospirosis. *La Prensa Médica Argentina* 1994; 81: 834-39.
- Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, et al. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect* 2008; 57: 171-8.
- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 757-71.

36. Tattevin P, Leveiller G, Flicoreaus R, et al. Respiratory manifestations of leptospirosis: a retrospective study. *Lung* 2005; 183: 283-9
37. Thammakumpee K, Silpapojakul K, Borrirak B. Leptospirosis and its pulmonary complications. *Respirology* 2005; 10: 656-9.
38. Mertz JG, Hjelle B, Crowley M, Iwamoto G, Tomacic V, Vial P. Diagnosis and treatment of new world hantaviruses infections. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 437-42.
39. Seijo A, Adala R, San Juan J, Deodato B. Actualización sobre los casos de hemorragia pulmonar por leptospirosis observados en la Ciudad de Bs As y la Provincia de Bs As. Libro de resúmenes, IV Congreso de Zoonosis (Asociación Argentina de Zoonosis), Buenos Aires, Argentina, Abril 2004, p 21.
40. Adala R, Galeano F, Corsiglia L. Characterization of HPS patients in a critical care unit. Abstract book, VII International Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses. Buenos Aires, Argentina, June 2007, p 42.
41. Lázaro ME, Resa AJ, Barclay C, y col. Síndrome pulmonar por hantavirus en el sur andino argentino. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 3: 289-301.
42. Vinh T, Adler B, Faine S. Glycolipoprotein cytotoxin from *Leptospira interrogans* serovar *copenhageni*. *J Gen Microbiol* 1986; 132: 111-23.
43. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CR. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in Leptospirosis. *Braz J Infect Dis* 2007; 1: 142-8
44. Nally JE, Chantranuwat C, Wu X, et al. Alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in a Guinea Pig model of severe pulmonary leptospirosis. *Am J Pathol* 2004; 4: 1115-27.
45. Raoult D, Jeandel P, Mailloux M, Rougier I. Thrombocytopenia and renal failure in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 1464.
46. De Francesco Daher E, Oliveira Neto FH, Ramírez SM. Evaluation of hemostasis disorders and anticardiolipin antibody in patients with severe leptospirosis. *Rev Inst Med Trop San Paulo* 2002; 44: 85-90.
47. Kanafani ZA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infection: New challenges from an old pathogen. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2006; 24: 182-93.
48. Pea L, Roda L, Boussaud V, LonJon B. Desmopressin therapy for massive hemoptysis associated with severe leptospirosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 726-8.
49. Trivedi SV, Vasava AH, Patel TC, Bhatia C. Cyclophosphamide in pulmonary alveolar hemorrhage due to leptospirosis. *Indian J Crit Care Med* 2009; 13: 79-84.
50. WHO. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. Malta 2003.
51. Griffith ME, Hospenthal DR, Murria CK. Antimicrobial therapy of leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 533-7.
52. Pappas G, Cascio A. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 491-6.
53. Luchini D, Meacci F, Oggioni MR, et al. Molecular detection of *Leptospira interrogans* in human tissues and environmental samples in a lethal case of leptospirosis. *Int J Legal Med* 2008; 122: 229-33.
54. Farr WR. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1-8.

[...]

*Dormir en paz,
dame Dios mío
sueño natural
que el de botica me sabe mal*

María Elena Walsh (1930-2011)

Plegaria desvelada. De puño y letra. Buenos Aires:
Sony music Day 1 Entertainment - La Nación, 2010, p 14