

INTRODUCCIÓN

La leptospirosis en nuestro país se va consolidando como una zoonosis y problema de salud pública debido a los daños que ella causa por su incidencia y letalidad además de los daños a la pecuaria nacional, ocurriendo de forma aislada o en brotes epidémicos estacionales.

Desde la ocurrencia de los primeros casos sospechosos en humanos en nuestro país en 1995, esta Secretaría ha demostrado su interés por desarrollar la capacidad nacional para poder identificar tempranamente y diagnosticar con pruebas de laboratorio a cualquier sospechoso de padecer esta enfermedad zoonótica. Por eso se viene tratando de estimular, capacitar y agilizar la vigilancia epidemiológica y el control de esta enfermedad a nivel nacional, a través de la implantación de medidas adaptables a la realidad nacional.

Este control debe basarse en acciones continuas y de carácter permanente y no apenas mediante la ocurrencia de inundaciones o situaciones emergenciales para que se logren resultados satisfactorios.

Es así que la Secretaría de Salud de Honduras y la OPS, han logrado la revisión, producción y publicación de este manual, producto del esfuerzo de muchas agencias, gobiernos y profesionales nacionales y extranjeros que unidos por la meta de convertir a Honduras en una nación capacitada para el manejo adecuado de esta enfermedad, trabajaron comprometidamente durante meses hasta lograr su objetivo.

Este manual está dirigido principalmente a todos los trabajadores de la salud que de una forma u otra tienen la posibilidad de encontrarse ante la presencia de un posible caso o brote de leptospirosis. El manual no pretende ser un libro de consulta, pero sí una guía rápida para la toma de decisiones oportunas, en la compleja tarea de controlar la leptospirosis en Honduras.

I.-ANTECEDENTES

La Leptospirosis en humanos se conoce desde 1886, año en que Adolf Weil describe un síndrome ictero- hemorrágico acompañado de insuficiencia renal.

En Honduras, el primer reporte de esta enfermedad en animales, se remonta al año 1964 en un lote de cerdos importados de Estados Unidos.

En 1975, el Dr. Luis A Espinoza realizó un estudio de Leptospirosis en bovinos, en el valle de Comayagua, encontrando una prevalencia de 38%, siendo los serogrupos más frecuentes: *L. bataviae*, *L.pyrogenes*, *L.carocola*, *L.pomona*, *L.grippotyphosa*, *L.sejroe*, y *L.autumnalis*.

A partir de 1985 el Instituto Hondureño de Investigaciones Médico Veterinaria (I.H.I.M.V), inicio la vigilancia de laboratorio en forma sistemática a través de la microaglutinación. Los datos hasta 2001 30.517 muestras en porcinos y de 62,140 en bovinos, con una distribución de más de 16 serovares en todo el país. Conociéndose para el año 2000 una prevalencia de 9.9% de 4,595 muestras procesadas en bovinos, y el año 2001 una prevalencia del 3.2% de 7,596 muestras procesadas.

En humanos, los primeros casos sospechosos por clínica y epidemiología se presentaron en octubre de 1995 en la comunidad de Albarrada, El Corpus, Departamento de Choluteca, localidad fronteriza con Nicaragua, país que presentó un brote en esa misma época. De los cinco casos sospechosos cuatro fallecieron y solamente en uno se comprobó su diagnostico por laboratorio (CDC de Atlanta, EE.UU.), todos los casos se presentaron con cuadro hemorrágico pulmonar.

A finales de 1996, se presentaron cuatro fallecidos procedentes de los municipios de Marcovia, El Corpus y Nacaóme, con cuadro clínico epidemiológico compatible con Leptospirosis; sin embargo, por la falta de experiencia en el país, no se tomaron muestras para comprobación de laboratorio.

En el año de 1998, y con el propósito de conocer la seroprevalencia de Leptospirosis en el país, se realizó un estudio en el Municipio de Marcovia, por sus antecedentes de riesgo; de las 647 muestras tomadas, resultaron reactivas 190 (29% de seroprevalencia en población mayor de 5

años), sin diferencia importante por sexo y mostrando reactividad a los siguientes serogrupos: *L. australis*, *L. autumnalis*, *L. ballum*, *L. bataviantienen*, *L. canicola*, *L. gryppotiphosa*, *L. sejroe*, *L. icterohaemorrhagiae*, *L. pomona*, *L. pyrogenes*, *L. tarassovi* *L. wolffi*.

En el mes de noviembre del mismo año y a consecuencia del huracán Mitch se presentó un brote en todo el país; identificándose 172 casos de Leptospirosis: 48 de ellos con diagnóstico por laboratorio (28%) y el resto por confirmación clínico epidemiológica. Los municipios más afectados fueron: en la región norte, San Pedro Sula, La Lima y en la región central Tegucigalpa, siendo el grupo de edad más frecuente el de 15 a 49 años. Las serovariedades identificadas fueron *L. icterohemorrhagiae*, *L. hardjo* y *L. canicola*. En éste brote fallecieron 7 pacientes lo que significa una tasa de letalidad de 4.06%.

En Septiembre del 2000 se realizó la primera detección por P.C.R. y campo oscuro en riñón de ratas.

En el año 2001 se realizó el primer aislamiento de *L. Interrogans* en agua potable y de riego procedente del municipio de Catacamas.

1. PROPÓSITO

Evitar la ocurrencia de casos y defunciones de leptospirosis a través de su adecuada prevención, diagnóstico y tratamiento.

2. OBJETIVOS

1. Proporcionar al personal de salud los conocimientos básicos sobre factores de riesgo y epidemiología de la leptospirosis.
2. Estandarizar el manejo de los pacientes con diagnóstico clínico de leptospirosis.
3. Brindar una guía sobre el manejo adecuado de las muestras para el diagnóstico de laboratorio de la leptospirosis.

II.- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

1. CONSIDERACIONES GENERALES.

La leptospirosis es una enfermedad bacteriana zoonótica, de amplia distribución geográfica que afecta animales domésticos, silvestres y accidentalmente al hombre.

Se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde formas leves a severas. Si no se diagnostica y trata a tiempo, esta enfermedad puede ser letal.

El cuadro severo incluye: fiebre de comienzo brusco, cefalea, mialgia intensa principalmente en las pantorrillas, pudiendo acompañarse de ictericia, inyección conjuntival y de otras manifestaciones que indican complicaciones como insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hemorragia pulmonar, trastornos cerebrales y cardíacos.

La tasa de letalidad aumenta conforme avanza la edad, en los pacientes con ictericia, y/o lesión renal. La muerte se debe principalmente a insuficiencia hepática y renal, al síndrome de distres respiratorio agudo o arritmias cardíacas por afección al miocardio.

2. AGENTE INFECCIOSO.

El agente infeccioso es una bacteria tipo espiroqueta del Género *Leptospira*; existen especies patógenas y no patógenas; en el grupo patógeno se incluye *L. interrogans* con más de 202 serovariantes agrupadas en 25 serogrupos, los más frecuentes son; *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. pomona*, *L. gryppotiphosa*, *L. hardjo*, *L. pyrogenes*, *L. ballum*, *L. tarassovi*, *L. australis*, *L. autumnalis* y *L. bataviae*.

3. RESERVORIO

Los reservorios son: animales salvajes y domésticos, pudiendo encontrarse predilección de algunos serovares por ciertos animales por ejemplo: ratas (*L. icterhemorrhagiae*), cerdos (*L. pomona*), ganado bovino (*L. hardjo*), perros (*L. canicola*) etc.

4. MODO DE TRANSMISIÓN:

1. **Forma indirecta:** Es la más frecuente y ocurre por contacto de las mucosas y/o piel con lesiones (que pueden ser muy pequeñas) con agua, lodo o terreno contaminado con orina de animales infectados.
2. **Forma directa:** por contacto con sangre, tejidos, órganos y orina de animales infectados y en raras ocasiones por ingesta de agua o alimentos contaminados.

5. PERIODO DE INCUBACIÓN:

El período de incubación es de 4 a 20 días, con un promedio de 10 días.

6. TRANSMISIBILIDAD:

La leptospira aparece en orina, generalmente entre la segunda y quinta semana de la enfermedad. Los humanos eliminan leptospiras durante un periodo aproximado de 30 días, mientras que los animales eliminan el agente durante meses. Es rara la transmisión directa de una persona a otra.

7. FACTORES DE RIESGO

La Leptospirosis es una enfermedad ocupacional, considerándose con mayor riesgo las siguientes ocupaciones: veterinarios, agricultores, técnicos agropecuarios, cortadores de caña, trabajadores de arrozales, alcantarillados, minería, destazadores, barrenderas, también se han reportado casos asociados a actividades recreativas como ser natación, pesca, etc.

Tanto en el área urbana como rural los grupos poblacionales más expuestos son aquellos que trabajan o viven en áreas sujetas a condiciones precarias de vivienda, sin saneamiento, en contacto con aguas residuales (lodo) o tierra contaminada con orina de roedores u otros animales infectados. Los brotes suelen asociarse a la ocurrencia de inundaciones.

III. ASPECTOS CLÍNICOS

1. CUADRO CLÍNICO

La infección humana puede presentar manifestaciones muy variables, desde cuadros subclínicos hasta cuadros severos que pueden ser letales.

FORMAS CLÍNICAS

A.- ANICTERICA

1). **-LEVE:** generalmente de inicio súbito y de corta duración. Presentando fiebre, cefalea, dolores musculares, náuseas y vómitos que pueden simular cualquier virosis.

2). **-SEVERA:** casi siempre ocurre como una enfermedad febril bifásica:

a). **-PRIMERA FASE** (septicémica): de inicio brusco, que dura de 3 a 7 días, con fiebre elevada remitente, cefalea intensa, postración, mialgias (principalmente en pantorrillas y región paravertebral), dolor abdominal, náuseas, vómitos, fotofobia, e inyección conjuntival. Se pueden presentar cualquiera de los siguientes hallazgos: linfadenopatía, hepatomegalia y rara vez esplenomegalia, sangrado digestivo, epistaxis, hemoptisis, lesiones cutáneas exantemáticas y petequias. En esta fase se puede aislar leptospiras en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo. El paciente puede curar o evolucionar a la segunda fase.

b). **-SEGUNDA FASE** (inmune): Aparece generalmente en la segunda semana, está precedida de un corto período asintomático (de 1 a 3 días); puede durar de 4 a 30 días, la fiebre está ausente o es leve; además de los síntomas de la primera fase, hay intensificación de la cefalea, vómitos, rigidez de nuca y puede haber manifestaciones respiratorias (incluyendo hemoptisis y distres respiratorio agudo), cardíacas y oculares (uveítis). La leptospira se puede aislar en orina principalmente entre la 2^{da} y 3^{era} semana.

B.-ICTERICA (Síndrome de Weil):

Es la forma más severa de la enfermedad. Aparece ictericia, (que no se asocia a daño hepatocelular), insuficiencia renal, fenómenos hemorrágicos, alteraciones hemodinámicas,

colapso cardiovascular, además de alteraciones de la conciencia. Cuando aparece la forma icterica generalmente no se distingue el curso bifásico de la enfermedad.

MANIFESTACIONES DE SEVERIDAD:

- Edema Agudo Pulmonar
- Insuficiencia renal aguda
- Sangrado del tubo digestivo
- Miocarditis sin trastornos pulmonares
- Trastornos de coagulación
- Ictericia

2. HALLAZGOS DE LABORATORIO:

Alteraciones hematológicas;

- Leucocitosis, neutrofilia con predominio de formas inmaduras.
- Anemia hipocrómica a partir de la segunda semana
- Aumento de la velocidad de eritrosedimentación
- Plaquetopenia (menor de 150,000/mm³)

Alteraciones en orina

- Baja densidad urinaria, proteinuria, hematuria microscópica y leucocituria son hallazgos frecuentes en el examen de sedimento de orina.

Alteraciones bioquímicas

- Elevación de las bilirrubinas, principalmente de la fracción directa que puede pasar los 20mg/dl
- Transaminasas normales o con aumento que generalmente no pasa de 500 U/dl, estando la T.G.O. usualmente mas elevada que T.G.P.
- Fosfatasa Alcalina elevada
- Tiempo de Protrombina aumentado (no debe ser mayor de 2 segundos)
- Potasio sérico normal o disminuido, a no ser que se evidencie la insuficiencia renal aguda.
- Urea y creatinina elevadas en sangre(creatinina mas de 1.2 mg en hombres y de 1 mg en mujeres y la urea mas de 40 mg).

- Líquido Ceforraquídeo xantocrómico (en los casos ictericos) con pleocitosis linfomonocitaria son comunes en la segunda semana de la enfermedad al igual que en ausencia clínica de compromiso meníngeo.
- CPK y fracción MM generalmente con elevación notable hasta de 4-5 veces

NOTA: La asociación de hiperbilirrubinemia directa con transaminasas levemente elevadas y CPK muy elevadas deben hacernos sospechar de leptospirosis.

3. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Síntomas y signos	Leptospirosis	Dengue	Malaria	Hepatitis viral
Fiebre	Aparición brusca, elevada y remitente	Fiebre alta de inicio agudo, continua, que puede ser bifásica	Alternante, precedida de escalofrío	Precede a la ictericia, es de baja intensidad.
Cefalea	Intensa, continua, pulsátil con dolor retroocular en 50% de casos	Continuo, con dolor retroocular que se agrava con el movimiento	Ligera	No frecuente
Mialgia	Sobretudo en pantorrillas, región lumbar y muslos	Generalizada con mayor intensidad en la zona lumbar	En fosas lumbares durante el acceso febril	No frecuente
Inyección conjuntival	En 85% de pacientes y en casos graves	Ocasionalmente	No	No
Ictericia	En el cuadro clínico icterico	No	En casos graves	Frecuente en adulto y en niños mayores de 5 años
Esplenomegalia	Raro	Raro	Sí	No
Afectación renal	Sí, en cuadro renal	Solo en caso de Choque	Sí, en casos de <i>P. falciparum</i>	No
Hemorragia pulmonar	Sí, en cuadro pulmonar	No	No	No
Hematócrito	No útil	Aumentado	Disminuido	No útil
Plaquetas	Disminuídas en casos graves	Disminuidas en Dengue Hemorrágico	Raramente disminuídas	Normal
CPK	Aumento en 4-	Normal	Normal	Normal

Las patologías anteriores son los diagnósticos diferenciales más frecuentes, sin embargo, se puede pensar en otros de acuerdo a la fase: en la séptica (anictérica) son diagnósticos diferenciales la Influenza, Hanta Virus, Fiebre Tifoidea, Rickettsiosis, Meningitis; Y en la inmune (ictérica): Colangitis, Fiebre Amarilla, Esteatosis Aguda del Embarazo, Septicemia.

**RESUMEN DE ASPECTOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO MÁS IMPORTANTES
EN EL
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE LEPTOSPIROSIS, DENGUE Y MALARIA**

- El comienzo absolutamente brusco de la fiebre es una de las características de la leptospirosis
- La presencia de ictericia inclina al diagnóstico de leptospirosis.
- La esplenomegalia es característica de la malaria
- La inyección conjuntival es más común en la leptospirosis y el dolor retroorbitario en el dengue.
- La postración inmediata es más frecuente en la leptospirosis.
- El compromiso renal es más común en la leptospirosis.
- Mialgias generalizadas se observan más frecuentemente en el dengue. En la leptospirosis se localizan por lo general en muslos y pantorrillas, dolor en ambas fosas lumbares es común antes del acceso febril de la malaria.
- La hemorragia pulmonar masiva es más característica de la leptospirosis.
- El curso clínico bifásico es frecuente en la leptospirosis y en el dengue. La evolución siguiendo accesos febriles caracteriza a la malaria.
- El hematocrito elevado y las plaquetas disminuidas son características del dengue hemorrágico e indispensable para ser catalogado como tal.
- La elevación notable de la Fosfoquinasa de la Creatinina (CPK) es un hallazgo típico en la Leptospirosis.
- En el caso de diagnóstico diferencial con Hepatitis, la fiebre puede observarse en la fase anictérica (Prodrómica) de la Hepatitis Viral y tiende a desaparecer o minimizarse cuando aparece la ictericia, en cambio en la leptospirosis la fiebre continúa e incluso puede elevarse en presencia de ictericia.

4. DEFINICIÓN DE CASO

Persona de cualquier edad con fiebre de inicio brusco, cefalea, mialgia (principalmente en masas musculares como la pantorrilla y región lumbar), mas alguno de los siguientes signos o síntomas:

- Postración / malestar general
- Irritación conjuntival
 - Signos y síntomas de irritación meníngea (rigidez de nuca)
 - Manifestaciones de insuficiencia renal (anuria, oliguria y/o proteinuria, vómitos)
 - Ictericia
 - Manifestaciones hemorrágicas (incluyendo hemorragias intestinales y pulmonares)
 - Arritmias o insuficiencia cardíaca
 - Diseña
 - Nauseas
 - Vómitos
 - Dolor abdominal
 - Diarreas
 - Artralgias

Mas la presencia de un factor de riesgo de exposición en el último mes a un ambiente contaminado

con orina de animales, como pueden ser:

- Aguas estancadas / inundaciones
- Terrenos lodosos
- Alcantarillas / letrinas /desagües
- Población de ratas (en la vivienda y alrededores)
- Cultivo de caña / arroz
- Industrias cárnicas(Veterinarios, destazadores, etc.)
- Balnearios no controlados
- Contactos con perros, vacas, cerdos, etc.

CLASIFICACIÓN DE CASOS

SOSPECHOSO: Todo caso compatible con la definición clínica descrita en el párrafo anterior y/o paciente febril con factores de riesgo de exposición a leptospira.

CONFIRMADO:

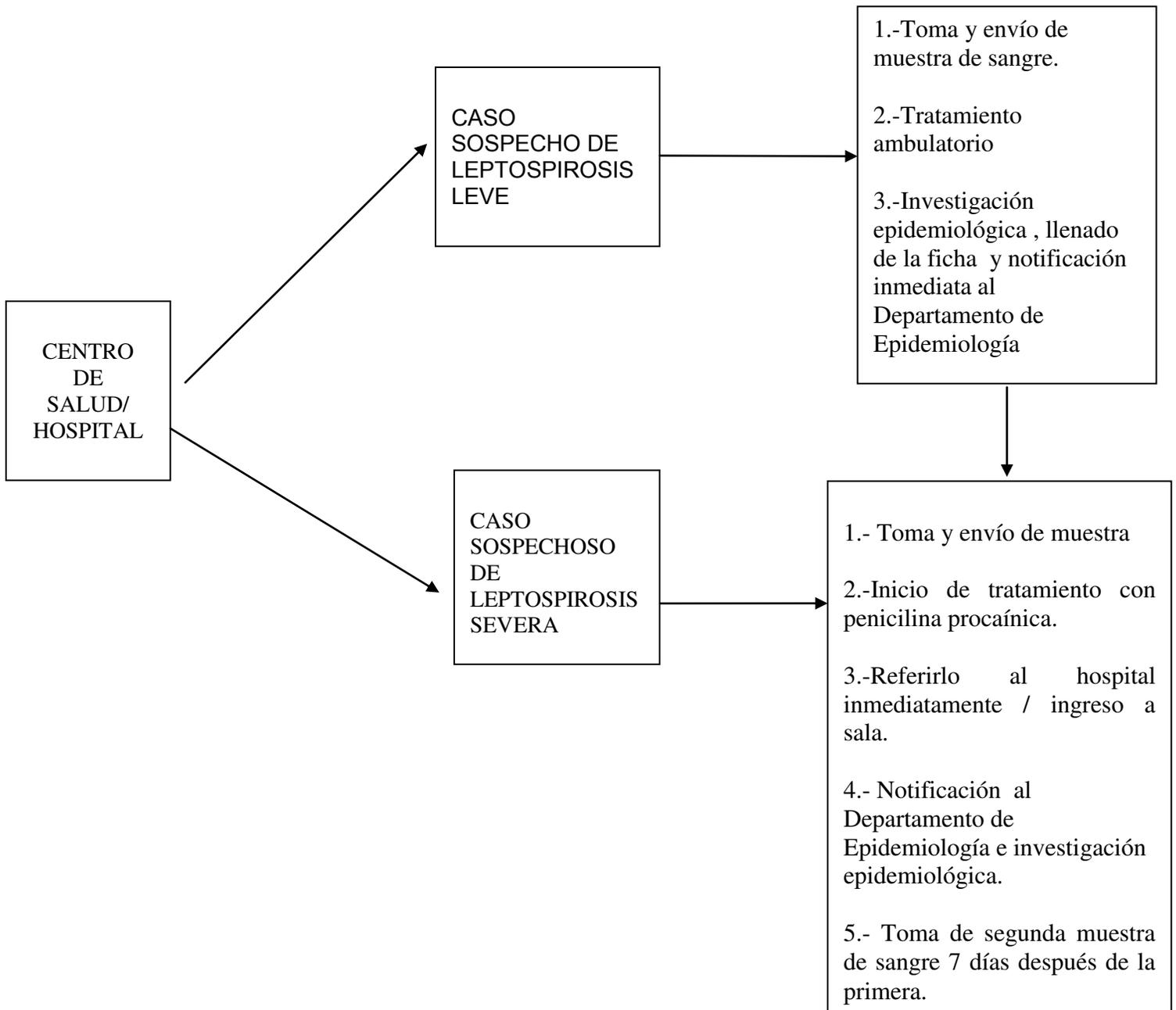
A.- POR LABORATORIO: Todo caso sospechoso con resultado positivo en cualquiera de las pruebas específicas para el diagnóstico de Leptospirosis.

B.- CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO: Todo caso sospechoso que además de las manifestaciones clínicas tenga factores de riesgo estrictamente documentados y que este relacionado (comparta factores de riesgo) con un caso confirmado por laboratorio.

CRITERIOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO:

- Aislamiento de *Leptospira* patógena obtenida por cultivo de sangre u otro material clínico.
- Serología positiva usando una serie de cepas de *Leptospira* para antígenos que idealmente, sean representativas de las cepas existentes en el país.

5. FLUGRAMA DE REFERENCIA DE CASOS



IV.-MEDIDAS TERAPEUTICAS Y PROFILAXIS:

En todo paciente sospechoso de leptospirosis debe tomarse primero muestra de sangre e iniciarse inmediatamente después el tratamiento.

1- TRATAMIENTO EN CASO LEVE (ANICTERICA LEVE):

EL TRATAMIENTO DEBE DE DURAR 7 DIAS, EN ESTE CASO EL TRATAMIENTO PUEDE SER AMBULATORIO.

TIPO DE PACIENTE	TRATAMIENTO DE ELECCION	MEDICAMENTOS A SELECCIONAR EN CASO DE ALERGIA A LA PENICILINA
ADULTOS O NIÑOS CON PESO MAYOR DE 35 kg	<ul style="list-style-type: none"> ◆ PENICILINA CRISTALINA 2.4 A 3.6 MILLONES DE U.I I.V. CADA 24 HRS. EN DOSIS DIVIDEAS CADA 4 A 6 HRS. POR 7 DIAS, O CEFTRIAXONA 1 gr I.M. CADA 12 HRS. POR 7 DIAS. O AMOXICILINA 500 mg V.O. CADA 8 HORAS POR 7 DIAS. 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ ERITROMICINA 500 mg VIA ORAL CADA 6 HORAS POR 7 DIAS. ◆ DOXICICLINA 100 mg VIA ORAL CADA 12 HORAS POR 7 DIAS (MAYORES DE 9 AÑOS) ◆ TETRACICLINA 500 mg VIA ORAL CADA 6 HORAS POR 7 DIAS (MAYORES DE 9 AÑOS)
NIÑOS MENORES DE 9 AÑOS O PACIENTES CON PESO MENOR O IGUAL A 35 kg	<ul style="list-style-type: none"> ◆ AMOXICILINA 500 mg POR KILO POR DÍA, DISTRIBUIDO EN 3 DOSIS. DURANTE 4 DIAS. 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ ERITROMICINA DE 20 A 40 mg.POR KILO POR DÍA, VIA ORAL DISTRIBUIDO EN 3 DOSIS. , DURANTE 7 DIAS.
EMBARAZADAS	<ul style="list-style-type: none"> ◆ AMOXICILINA 500 Mg VIA ORAL CADA 8 HORAS DURANTE 7 DIAS. 	ESTEARATO DE ERITROMICINA 500 mg VIA ORAL CADA 8 HORAS POR 7 DIAS

2.- TRATAMIENTO EN CASO SEVERO (ANICTERICA SEVERA O ICTERICA):

ESTOS PACIENTES DEBEN SER DE MANEJO INTRAHOSPITALARIO

TIPO DE PACIENTE	TRATAMIENTO DE ELECCION	MEDICAMENTOS A SELECCIONAR EN CASO DE ALERGIA A LA PENICILINA
ADULTO O NIÑO CON PESO MAYOR DE 35 kg	◆ PENICILINA CRISTALINA 2.4 A 3.6 MILLONES DE U.I. I.V. CADA 24 HRS. EN DOSIS DIVIDIDAS CADA 4 A 6 HRS. POR 7 DIAS, O CEFTRIAXONA 1 gr I.V. CADA 12 HRS. POR 7 DIAS	◆ EN SOSPECHA DE DAÑO RENAL USAR CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN (con precaución). ◆ CLINDAMICINA
NIÑOS MENORES DE 7 AÑOS O PESO MENOR O IGUAL A 35 kg	◆ PENICILINA CRISTALINA 100.000 A 200.000 UI POR KILO Y POR DIA I.V CADA 6 HORAS; DURANTE LAS PRIMERAS 72 HORAS Y DE ACUERDO A LA EVOLUCION PASAR A AMOXACILINA 50 mg/kg/día DIVIDIDO CADA 8 HORAS DURANTE 7 DIAS.	◆ EN CASO DE SOSPECHA DE DAÑO RENAL UTILIZAR CEFTRIAXONA (con precaución) O CLINDAMICINA

3. PROFILAXIS:

Doxiciclina 200mg vía oral (en mayores de 9 años) una vez a la semana durante los períodos de exposición elevada y se aplicará sólo a convivientes o personas que compartieron los mismos factores de riesgo.

OBSERVACIONES:

- El 10% de pacientes que presentan shock anafiláctico a las penicilinas pueden presentarlo con la administración de cefalosporinas.
- El tratamiento debe iniciarse preferiblemente antes del 5to. día de inicio de la enfermedad.

4. LEPTOSPIROSIS EN EL EMBARAZO

La Leptospirosis que afecta a la madre puede afectar al feto por medio de dos mecanismos:

1. Efecto directo de los cambios fisiopatológicos en la madre: hipotensión, deshidratación, hipoxia, etc. Produciéndose retardo del crecimiento de la placenta y del producto, así como isquemia fetal o muerte.
2. Invasión de Espiroquetas vía placenta, produciéndose vasculitis generalizada con afectación multiorgánica.

EVOLUCIÓN

1. Recuperación del feto y de la madre, si se diagnostica y trata adecuadamente.
2. Aborto y/o Óbito fetal.
3. Leptospirosis congénita

CONDUCTA

1. Clasificar a la madre como caso leve o severo y tratar según las normas.
2. Brindar atención prenatal específica valorando el desarrollo del producto: buscar datos de aborto u óbito fetal. Tratar estos en forma convencional (Valorar y tratar trastornos de coagulación).
3. Investigar Leptospirosis en el neonato y proporcionar penicilina intravenosa si es necesario 50,000 U.I. por kg. por día cada 8 horas.

V. LINEAMINETOS PARA EL DIAGNOSTICO BACTERIOLÓGICO DE LA LEPTOSPIROSIS

1. ORGANIZACIÓN DE LA RED DE LABORATORIOS

La red Nacional de Laboratorios para el diagnóstico de la Leptospirosis está organizada de la siguiente manera:

Laboratorio de Referencia Nacional (LRN): El Laboratorio Central de Microbiología es el laboratorio de Referencia Nacional y está ubicado en el 3^{er} piso del Centro de Salud Dr. Alonzo Suazo en el Barrio Morazán de Tegucigalpa.

El Laboratorio Central realizará las pruebas confirmatorias de diagnóstico, control de calidad a los laboratorios de la red, supervisará las actividades de los laboratorios de la red, dará educación continua y actualizará la metodología recomendada para el diagnóstico laboratorial.

Laboratorio de Referencia Regional (LRR): En cada región sanitaria existirá un laboratorio de referencia regional y a él se remitirán las muestras de casos sospechosos de la enfermedad para su diagnóstico.

Estos laboratorios estarán en capacidad de realizar las siguientes pruebas diagnósticas: Lepto Dri Dot y Hemaglutinación. Informarán sus resultados por un solo método que será el disponible según el momento y existencia de reactivos. El 100% de las muestras positivas y el 10% de las muestras negativas analizadas se remitirán al LRN (Laboratorio Central de Microbiología) para control de calidad y confirmación, mediante otros procedimientos no disponibles a nivel regional.

Otros Laboratorios: El resto de laboratorios de la red estarán en capacidad de recolectar muestras que remitirán al LRR o LRN.

La red de laboratorios estará conformada de la siguiente manera:

1. **Laboratorio de Referencia Nacional (LRN):** Laboratorio Central de Microbiología ubicado en la ciudad de Tegucigalpa, 3^{er}. Piso Centro de Salud Dr. Alonzo Suazo, Tel. 232-5840, Fax 239-7580.

2. Laboratorio de Referencia Regional (LRR):

- Laboratorio Hospital Escuela, Tegucigalpa, Región Metropolitana
- Laboratorio Hospital Gabriela Alvarado, Danlí, Región 7
- Laboratorio Región Sanitaria Fco Morazán, Tegucigalpa, Región 8
- Laboratorio Hospital Santa Teresa, Comayagua, Región # 3
- Laboratorio Regional Cortes, San Pedro Sula
- Laboratorio Hospital del Sur, Choluteca, Región # 6
- Laboratorio Hospital de Occidente, Santa Rosa de Copán, Región # 4
- Laboratorio Región Sanitaria # 1, La Ceiba
- Laboratorio Región Sanitaria # 7, Juticalpa

2. METODOS DE LABORATORIO Y SU INTERPRETACIÓN

El diagnóstico de laboratorio de la leptospirosis se hará mediante el empleo de los siguientes métodos:

2.1 CULTIVO

Este procedimiento es confirmatorio 100% se demuestra la presencia de leptospiras cultivando las muestras de sangre, orina, LCR, órganos y tejidos los que se remitirán al laboratorio siguiendo las siguientes normas:

- **ORINA: (en la segunda semana de la enfermedad)** Se recolectará 10 ml de la primera micción del día, igual procedimiento para el urocultivo, con la diferencia que el día anterior al examen, el paciente antes de acostarse deberá tomarse dos cucharadas de bicarbonato disueltas en un vaso con agua y de esta manera alcalinizar la orina.
Una vez recolectada la muestra deberá llevarse lo mas pronto posible al laboratorio, en el término de una hora, no se debe refrigerar ni mantenerse a temperaturas superiores a 30 °C.
- **LCR: (se tomará después de la primera semana de la enfermedad)** Se enviará al laboratorio 2 a 3 ml de LCR en condiciones estériles en tubos bien rotulados.

- **SANGRE: (se tomará en la primera semana y antes del tratamiento)** En condiciones estériles se extraen 2 a 3 ml de sangre venosa y se sembrará de inmediato en el medio de cultivo EMJH con 5 fluoracilo, que el laboratorio proporcionará en cantidades de 2 o 3 frascos de hemocultivo por cada muestra a cultivarse. Se inoculará 1 gota de sangre total en el primer frasco, 2 gotas en el segundo y 3 gotas al frasco restante. El resto de la sangre servirá para obtener suero que servirá para las pruebas serológicas. (este medio de cultivo es mas bien de cultivo).
- **ORGANOS Y TEJIDOS:** Se usa material de biopsia de casos clínicos o necropsia. Estérilmente se colocan los órganos, y en una caja de petri se fraccionan en pequeñas piezas que se utilizan para cultivo o para observación en campo oscuro. No usar formalina para enviar este material.

2.2 SEROLOGIA.

Las pruebas de diagnóstico serológico a emplearse en los diferentes niveles de atención de la Secretaria de Salud, serán establecidos por el Laboratorio Central LC siendo las principales:

- **MICROAGLUTINACION (MAT):** Esta es la prueba de referencia para el diagnóstico de leptospirosis. Es económica, relativamente rápida y de alta especificidad. Detecta tanto IgM como IgG, utilizando antígenos vivos y requiere el uso de microscopio de campo oscuro. Son indispensables dos muestras de suero recolectados con 7 a 10 días de intervalo entre ambas muestras.

Interpretación: La seroconversión de no reactivo a reactivo o aumento de títulos de 2 o mas diluciones es indicativo de leptospirosis. Cuando el suero reacciona con diferentes serovares se asume que la infección es causada por el serovar que da el título mas alta. La presencia de anticuerpos aglutinantes es evidencia de infección presente o pasada. Si el título se eleva en el segundo suero el diagnóstico es de infección aguda. Si el título permanece igual se trata probablemente de una infección pasada.

- **LEPTO DRI DOT:** Consiste en partículas de látex coloreadas y activadas para una amplia reactividad a los antígenos de leptospiras que son secadas en una

tarjeta de aglutinación. La prueba se basa en el hallazgo de anticuerpos específicos de *Leptospira* presentes en el suero del paciente que al reaccionar con el antígeno causan una aglutinación granular. El ensayo no requiere de equipos especiales y los resultados se obtienen en 30 segundos. Los ingredientes son altamente estables y pueden ser almacenados a temperatura ambiente. La sensibilidad de la prueba es alta (90%) y su especificidad de 92%.

Interpretación: El resultado es positivo cuando existe aglutinación y es negativo cuando la suspensión permanece homogénea. Los sueros recolectados en etapas muy tempranas de la enfermedad son negativos, es necesario tomar una segunda muestra siete días después de la primera.

Ventajas: Fácil y rápida de hacer, bien estandarizada, alta estabilidad de los reactivos, no necesita refrigeración, no requiere de equipo especial y es muy fácil de leer.

- **DISTICK.** Detecta anticuerpos específicos para *Leptospira* tipo IgM. La prueba es rápida y no requiere equipo especial. La sensibilidad y especificidad es similar a la ELISA para detección de IgM. Usualmente los anticuerpos se detectan a los 7-10 días del apareamiento de la enfermedad.
- **HEMAGLUTINACION (HA):** Detecta anticuerpos específicos para leptospirosis tipo IgM a los 7 – 10 días de la enfermedad. Su especificidad y sensibilidad es alta.

Interpretación: Un título mayor o igual a 1:80 de un solo suero tomado de un caso sospechoso diagnosticará la enfermedad. Títulos menores de 1:80 o negativos pero con sospecha permanente de leptospirosis deberá tomarse una segunda muestra para demostrar aumento en títulos de 2 o mas diluciones.

- **ELISA:** Es un método alternativo a la microaglutinación (MAT) y tiene la ventaja sobre esta por su mayor estabilidad de las preparaciones antigénicas. Solamente está disponible en el Laboratorio Central hasta obtener la sostenibilidad de la prueba en otros laboratorios.

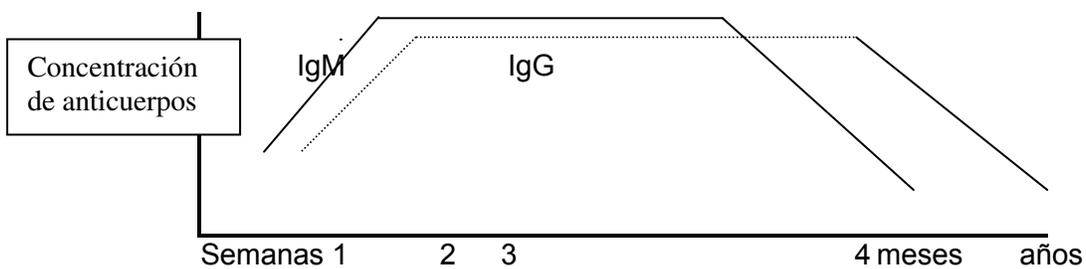
2.3 MUESTRAS CLINICAS PARA BÚSQUEDA Y AISLAMIENTO DE LEPTOSPIRA

1. **SUERO:** La muestra de suero se usa para la investigación de leptospirosis mediante los métodos serológicos descritos arriba.
Extraer en condiciones estériles 5 cc de sangre venosa y se deposita en un tubo sin anticoagulante, se tapa con tapón de hule y se deja en reposo a temperatura ambiente hasta la formación de coagulo, rotularlo debidamente y enviar al laboratorio en termo refrigerado acompañado de las fichas epidemiológicas respectivas.
2. **LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR):** Recolectar de 2 a 3 ml de LCR y enviar al laboratorio en tubos de 13 x 100 mm estériles con tapón de hule, rotularlo debidamente y enviarlo con la ficha respectiva.
3. **ORINA:** Recolectar en forma estéril, aproximadamente 10 ml siguiendo el mismo procedimiento usado para el urocultivo con la variante que el paciente deberá tomarse el día anterior por la noche antes de acostarse dos cucharadas de bicarbonato disueltas en una vaso con agua con el propósito de alcalinizar la orina puesto que el pH ácido de la orina mata las leptospiras y no podrán cultivarse. *La orina debe enviarse al laboratorio en el transcurso de una hora, sin refrigeración y no deberá permanecer a temperaturas superiores de los 30 °C; deberá cultivarse inmediatamente realizando diluciones.*
4. **SANGRE TOTAL:** Esta muestra se usará especialmente para cultivo. Se extraen en condiciones estériles 5 cc de sangre venosa, se siembran en el frasco de hemocultivo especial con medio EMJH 1 a 2 gotas de la sangre en frascos por duplicado y se enviarán al laboratorio central lo mas pronto posible; mientras deberán permanecer en incubación a 30 °C.
5. **ORGANOS Y TEJIDOS:** Se usa material de biopsia estéril, se colocan los órganos en una caja de petri, se fraccionan en pequeñas piezas que se utilizaran para el cultivo. No usar formalina para enviar el material al laboratorio.

3. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LA LEPTOSPIROSIS EN FUNCION DE TIEMPO DE INICIO DE LA ENFERMEDAD.

METODO	TOMA DE MUESTRAS	TIPO DE MUESTRA				
		Suero	Sangre	LCR	Orina	Biopsia
Cultivo	Primeros 8 días	-	+++	++	+	+
H.A.	Primeros 8 días	+	-	+	-	-
Dri Dot MAT	De 8 días en adelante	+++	-	+	-	-

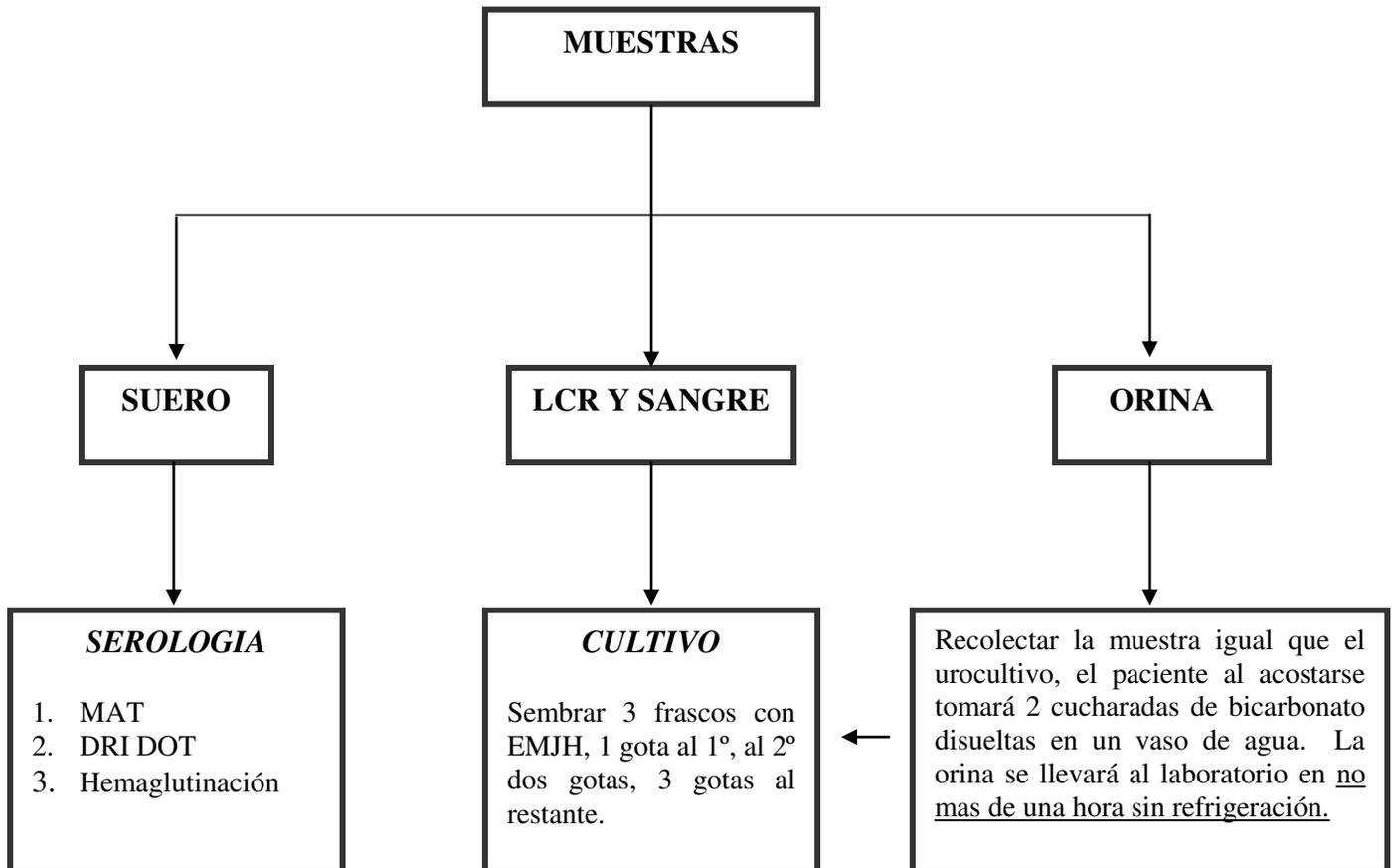
4. RESPUESTA INMUNE DE LA LEPTOSPIROSIS



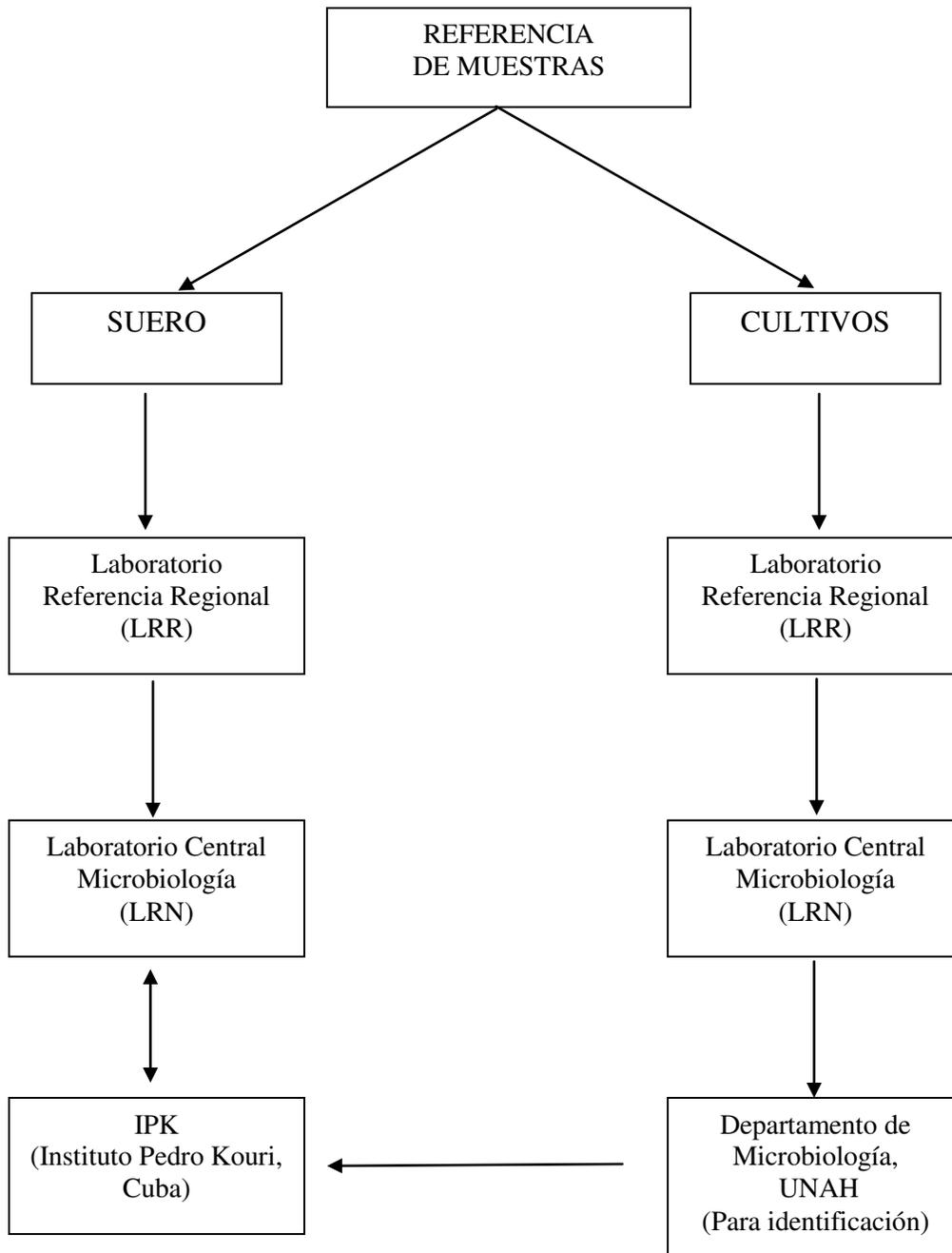
Toda muestra para Leptospirosis debe acompañarse de la ficha epidemiológica correctamente llenada, de lo contrario no se procesará la muestra.

Para el Control de Calidad se enviará al Laboratorio Central el 100% de los sueros reactivos y 10% de los negativos, utilizando la boleta correspondiente que se incluye en los anexos.

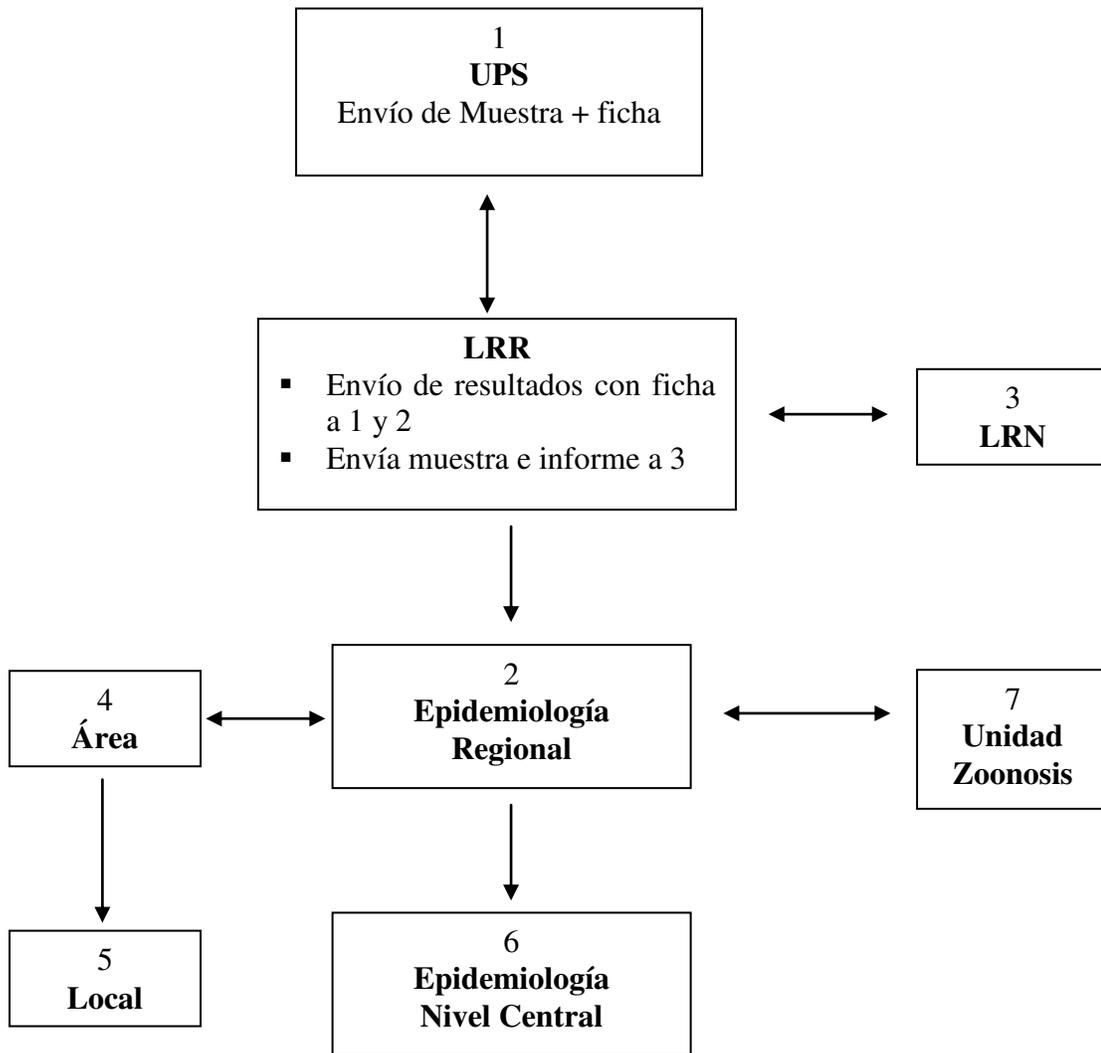
5. FLUJOGRAMA DE TIPOS DE MUESTRAS



6. FLUJOGRAMA DE REFERENCIA DE MUESTRAS



7. FLUJOGRAMA DE RESULTADOS DE LABORATORIO



8. TERMINOS Y DEFINICIONES

Casos positivos por Lepto DRI-DOT: El resultado es positivo por DRI-DOT cuando existe aglutinación.

Casos positivos por Hemaglutinación: Los sueros que cumplan con cualquiera de los criterios siguientes:

- a. Monosueros con títulos mayor o igual a 1:80
- b. Sueros pareados con seroconversión o aumento de título en dos o mas diluciones.

Casos positivos por MAT: Solo sueros pareados

- a. Cuando muestran seroconversiones o
- b. Aumento de título en dos o mas diluciones

Casos positivos por observación directa: Cuando se observa el microorganismo por campo oscuro en muestra clínica.

Casos positivos por cultivos: Al obtener crecimiento del microorganismo.

Suero reactivo: Aquel en que se manifiesta un efecto serológico.

Título: Es la dilución en donde se observa el efecto serológico.

Serología positiva: Aquella en que se manifiesta una elevación del título en cuatro diluciones en un segundo suero de un par con respecto al primero.

Dilución de trabajo: Es la optima dilución en que se emplea un producto biológico para obtener el máximo efecto serológico.

Sueros reactivos por Hemaglutinación: Todo suero que muestra título mayor o igual a 1:10

Sueros reactivos por microaglutinación MAT: Todo suero que muestra título mayor o igual 1:20

Seroconversión: Sueros pareados donde el primero no es reactivo y el segundo si es reactivo.

Aumento de título: Cuando el segundo suero aumenta en mas de dos títulos respecto al primero.

VI.- VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

A fin de lograr una eficiente vigilancia de la leptospirosis es de vital importancia la integración de los diferentes niveles de salud, instituciones gubernamentales y no gubernamentales y profesionales involucrados en el problema y en la captación de casos.

La oportuna notificación de los casos y un adecuado flujo de la información junto con la investigación de todos los casos son requeridos para el funcionamiento del sistema de vigilancia.

Notificación y Flujo de Datos:

El nivel local, formado básicamente por las unidades de salud (hospitales, consultorios médico, laboratorios), recibe la notificación de los casos ocurridos en el área de influencia, procede al diagnóstico y tratamiento, le llena la ficha epidemiológica (ver modelo anexo) y la envía junto con la muestra al laboratorio correspondiente, el cual lo canalizará inmediatamente a epidemiología regional. Esta ficha será completada y enviada en el menor tiempo posible a nivel central, que establece constante intercambio de información con sectores específicos como la Secretaría de Agricultura y Ganadería, buscando establecer un sistema información de las zoonosis.

El nivel local promueve la investigación epidemiológica de los casos notificados con el apoyo de los niveles de área, región y central. El responsable en cada UPS de la notificación a través del telegrama epidemiológico, registrará los casos sospechosos o confirmados de leptospirosis por semana epidemiológica.

La responsabilidad por la investigación de los focos de leptospirosis será del personal de Salud Ambiental, epidemiología de área, regional y local, realizando la debida coordinación con otras instituciones, considerando el rol de los equipos de investigación de brotes en la caracterización del problema en base a los factores de riesgo: distribución geográfica, ocupación agrícola o ganadera , arrocera, cañera u otro tipo de cultivos, zonas inundables, etc., por lo que se deberán elaborar mapas de riesgo y daño en salas de situación en las áreas y regiones .

VII.- MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

La prevención de la Leptospirosis en la población se realiza mediante actividades de promoción de la salud, saneamiento básico, protección de grupos de riesgo y de animales domésticos

1. PROMOCION DE LA SALUD

La promoción de la salud se llevara a cabo mediante actividades de educación para la salud, participación social y comunicación educativa.

▪ Educación para la Salud

En materia de educación para la salud el personal de las diferentes unidades de salud debe informar, capacitar y orientar a la población sobre:

-Los diferentes procesos que modifiquen el comportamiento el comportamiento de las personas para mejorar su salud, la de su familia y de la comunidad en que vive.

-La importancia de la leptospirosis como enfermedad, sus formas de transmisión, factores de riesgo, la eliminación de reservorios y portadores, así como las medidas de prevención necesarias para evitar su propagación.

-El lavado de manos antes de comer y después del contacto con animales, sus productos, subproductos o desechos.

-Limitar la convivencia estrecha con los animales domésticos y de interés económico, encaminados a reducir la probabilidad de contraer la leptospirosis.

-La importancia de limpiar, desinfectar y aislar con cercas, los lugares destinados para la crianza del ganado.

-La necesidad de utilizar ropa y equipo de protección específica, principalmente las personas que están en contacto con los animales, los que trabajan en servicio de alcantarillado o drenaje y recomendar se sometan periódicamente a exámenes médicos y estudios de laboratorio.

▪ Participación Social

En lo referente a participación social el personal de las diferentes unidades de salud deben:

-Lograr que las personas, ganaderos, asociaciones ganaderas, y otros grupos de servicios se organicen para mejorar en el ámbito familiar y colectivo las condiciones sanitarias del ganado, el medio ambiente, el agua, servicios de drenaje y alcantarillado.

-Promover la participación intersectorial para ampliar la cobertura de las actividades de saneamiento básico y de sanidad animal.

-Invitar a los gobiernos locales, instituciones, organizaciones no gubernamentales etc para que colaboren en actividades de promoción de la salud.

▪ **Comunicación Educativa**

En lo referente a comunicación educativa el personal de las unidades de salud deben elaborar y difundir mensajes para:

-Informar a la población sobre los aspectos mas importantes del problema que representa la leptospirosis, su prevención y control.

-Informar a la población sobre el riesgo de nadar en pozas, charcos y otros lugares donde se almacena agua y los animales acostumbran abrevar, ya que estos pueden estar contaminados con su orina.

-Apoyar las actividades de educación para la salud y participaron social con énfasis en higiene personal, cuidado y manejo de los desechos de los animales domésticos y de interés económico.

-Sensibilizar a la población para que colabore en el desarrollo de las actividades de prevención y control establecidas.

-Fomentar la concertación de los servicios de salud con los medios masivos de comunicación, para hacerlos participes, de la responsabilidad de informar a la población a través de la difusión de mensajes para el cuidado de la salud, la prevención y el control de la leptospirosis humana.

-Promover la concertación de agrupaciones de profesionales de la salud y de la comunicación para que se vinculen y participen proporcionando información veraz, confiable y oportuna a la población en general de forma continua, considerando los lineamientos del presente manual.

2. SANEAMIENTO BASICO

En materia de saneamiento básico, el personal de las unidades de salud debe promover actividades orientadas a:

-Limitar la presencia de fauna nociva, mediante la protección de los alimentos y la eliminación correcta de desperdicios, evitando la acumulación de basuras.

-Cloración de estanques, pozos y conexiones de agua para consumo, así como hervir el agua para consumo.

-Construcción de desagües que permitan drenar charcos y acùmulos de agua cercanos a la vivienda o centros de trabajo.

-Acciones permanentes de control de roedores en las viviendas, mercados y áreas de almacenamiento de alimentos.

3. PROTECCIÓN DE GRUPOS DE RIESGO

La prevención de la leptospirosis en grupos de población en riesgo se lleva a cabo mediante actividades de educación para la salud y capacitación específica.

El personal de las diferentes unidades de salud debe establecer coordinación con grupos que se dedican a la crianza de ganado tanto porcino, bovino, ovino y caprino, así como aquellos que trabajan o están en contacto con animales silvestres.

Es imperativo la contribución multisectorial, en particular de los Gobiernos Municipales, para lograr la participación de la comunidad en el ordenamiento del medio ambiente evitando la contaminación con un saneamiento sistemático.

Las medidas de prevención y control más útiles son:

- Desarrollo de Programas locales sobre educación sanitaria y promoción de salud, en los cuales se informe y eduque a la población respecto al modo de transmisión y prevención de la Leptospirosis, con el propósito de lograr la participación activa de la comunidad en el abordaje de esta problemática.
- Brindar educación sanitaria a los grupos de riesgo y al personal expuesto sobre las medidas generales y específicas que se deben cumplir para la prevención de esta enfermedad.
- Promover en la población, en especial las dedicadas a los cultivos agrícolas, labores de limpieza en alcantarillas, destazadores etc. que utilicen los medios de protección (botas, guantes) disponibles durante las labores que realicen.
- Control de roedores:
 - promover en la población la importancia de la higiene domiciliar y comunitaria para evitar la proliferación de roedores.
 - Garantizar el saneamiento básico del medio para cualquier acción de control.
 - Desratización con medios químicos y biológicos.
- Coordinar con la Secretaría de Agricultura y Ganadería y Gobiernos Municipales, las acciones de abordajes de los animales potencialmente transmisores particularmente los domésticos.

ANEXOS

SECRETARIA DE SALUD

BOLETA DE REMISION DE MUESTRAS PARA EL DIAGNOSTICO DE
LEPTOSPIROSIS POR MICROAGLUTINACION

NOMBRE DEL PACIENTE _____ EDAD _____

SEXO _____ UPS _____ SALA _____ H.C. _____

DIRECCION _____

LOCALIDAD _____

MUNICIPIO _____ DEPARTAMENTO _____

FECHA DE INICIO DE SINTOMAS _____

1* MUESTRA _____ FECHA DE TOMA _____ TÉCNICA _____

2* MUESTRA _____ FECHA DE TOMA _____ TÉCNICA _____

RESULTADO: POSITIVO _____ NEGATIVO _____

FECHA DE PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA: _____

SEROVAR	TITULO

MICROBIOLOGO RESPONSABLE

INSTITUCIÓN

FICHA DE INVESTIGACIÓN DE CASO SOSPECHOSO DE LEPTOSPIROSIS

Región _____ Área No. _____ US _____ Sala _____
 Nombre del Paciente: _____ Historioa Clínica No. _____
 Edad: _____ Sexo: _____ Dirección _____
 Localidad _____ Municipio: _____ Depto: _____ Teléf. _____
 Ocupación: _____ Lugar de Trabajo: _____
 Fecha de inicio de síntomas: _____ Fecha de consulta: _____ fecha de Hospitalización: _____

Signos y Síntomas	SI	NO	Signos y Síntomas	SI	NO
Fiebre de Inicio Brusco			Manifestaciones Insuficiencia Renal (anuria, oliguria, proteinuria)		
Dolor de cabeza (cefalea)			Ictericia		
Malestar general/ postración			Manif. Hemorragias (incluyendo intestinales y pulmonares)		
Mialgias			Arritmia/insuficiencia cardíaca		
Dolor en pantorrillas			Erupción cutánea (rash)		
Irritación conjuntival			Náuseas, Vómitos		
Irritación meníngea			Dolor abdominal		
Diarrea			Artralgias		
Disnea			Escalofríos		
Incremento de la CPK					

ANTECEDENTES:

A.- Exposición o contacto ocurrido entre 4 y 20 días antes de iniciar los síntomas

Exposición a:	SI	NO	Antecedentes de:	SI	NO
Aguas estancadas/ inundaciones			Contacto con perros		
Terreno lodoso			Contacto con cerdos		
Letrinas/Desagües /Alcantarillas			Contacto con bovinos		
Balnearios no controlados			Roedores en vivienda o cercanía		

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Fecha de toma de 1era Muestra: ____/____/____ Técnica Utilizada: _____
 Fecha del Resultado: ____/____/____ No Reactivo ____ Reactivo ____ Serotipo y Título _____
 Fecha de toma de Segunda Muestra sangre: ____/____/____ Técnica Utilizada: _____
 Fecha de Resultado Resultado: Positivo ____/____/____ No Reactivo ____ Reactivo ____ Serotipo y Título _____

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Dengue: No Concluyente _____ Negativo: _____ Positivo: _____ Serotipo: _____
 Hematozario: Negativo _____ Positivo _____
 Hepatitis A: Negativo _____ Positivo _____
 Virus Hanta: Negativo _____ Positivo _____

Condición Final del Paciente: Mejorado _____ Fallecido _____ Fecha: ____/____/____

Clasificación Final del Paciente: Confirmado Por: Laboratorio _____ Clínico Epidemiológico: _____
 Descartado _____

Nombre y Firma de la Persona Responsable del Llenado de la Ficha: _____

Original: Para la US

Copia: Epidemiología regional y Programa Zoonosis Nivel Central

INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DE LA FICHA DE INVESTIGACIÓN DE CASO SOSPECHOSO DE LEPTOSPIROSIS.

1) OBJETIVO

Registrar los datos que permitan el análisis posterior del manejo de estos pacientes y la clasificación final del caso

2) PROCEDIMIENTO OPERATIVO

- El medico o enfermera que atiende un paciente sospechosos por Leptospirosis deberá llenar la ficha epidemiológica y referir al paciente con la copia de la misma
- El laboratorio regresara la copia de la ficha a epidemiológica regional a fin de completar los datos y clasificar el caso
- Epidemiología Regional enviara copia a Epidemiología de Nivel Central

3) CONTENIDO DEL FORMULARIO

Datos Generales: Es importante hacer hincapié en el llenado correcto y completo de estos datos para su seguimiento posterior, haciendo énfasis en la **Ocupación de la persona:** “actividad que realiza habitualmente”.

Lugar de trabajo: sitio donde realiza sus actividades (arroceras, cañeras, fábricas etc.)

Fecha de inicio de los síntomas: Insistir en el día en que inició la fiebre.

Fecha de consulta: se registra el día en que asistió por primera vez a cualquier servicio de salud, debido al problema actual que se investiga.

Síntomas y Signos: Deberá marcarse con un "X" la presencia o ausencia de cada signo o síntoma, sin dejar en blanco ninguno de los espacios.

Diagnostico Laboratorial y Diferencial: Debe ser llenado en el laboratorio

Clasificación final del caso: Le corresponde a Epidemiologia conjuntamente con el comité Organizado para tal fin.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Benenson, Abram S. Manual para el control de las enfermedades transmisibles/Abram s. Benenson, ed. - 16 ed. - Washington, DC: OPS, 1997; pag 333-336
2. De Brito T, Magaldi C. Leptospirosis In Texto de Patología. Correa P. (ed.) 2a ed. México: Prensa Médica Mexicana; 1975, pp. 160-64.
3. Dooley JR, Ishak KG: Diseases caused by spirochetes: Leptospirosis. In Pathology of tropical and extraordinary diseases. Washington: AFIP; 1976, pp. 101-06.
4. Estudio de Leptospirosis en Honduras, nov-dic 1998. Secretaria de Salud Pública. Departamento de Epidemiología. Honduras
5. Farrar W.E Leptospira Species (Leptospirosis) en Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of infections diseases. Gerald L Mandell, John G Bennett, Ralph Dolen. 4th Ed, Chorchill Livingstore Inc 1995. Pag. 2137.
6. Feigin RD, Anderson DC. Human Leptospirosis. CRC Cnt Rev clin Lab Sci 1975; 5:413 – 467
7. Funarola Suñé. T; Leptospirosis, en Medicina Interna 14 ed., P. Farreras Valenti, C.Rozman, ed. Harcourt 2,000, p. 2673.
8. Jiménez R y Jirón N. Leptospirosis, Manual de Manejo Clínico. República de Nicaragua. Ministerio de Salud Publica. OPS. OMS.. Managua. 1998.
9. Kissane JM. Bacterial diseases, leptospirosis. In Anderson's Patology. 8[^] ed. St Louis: CV Mosby Co; 1985.pp.319.
10. Manual de vigilancia y control de leptospirosis. Ministerio de salud de Perú, Dirección General de Salud de las Personas. Programa Nacional de Control de Zoonosis. Oficina General de Epidemiología. Perú 1998

11. Mensa, J. Et al. Guía de Terapéutica Anti microbiana/Masón, ed. - 9 ed. - Barcelona . 1999; pag 189
12. McCíain JB, Ballou WR Harrison SM. Steinwey DL. Doxycicfine Terapy for Leptospirosis. Ann Int Medí 984; 100: 696-698
13. Mc Clain J. Bruce: Lepstospirosis, in Text Book of Medicine, 18 ed, WB Sanders Company, 1992, p. 1778.
14. Normas de vigilancia recomendadas por la OMS. 1998
15. Normas para la Prevención y control del Dengue. República de Honduras. Secretaria de Salud Pública. Dirección General de Salud. División de Enfermedades Transmisibles por Vectores. Tegucigalpa, M.D.C. 1993
16. Normas para la Prevención y Control de la Malaria República de Honduras. Secretaría de Salud Pública. Dirección General de Salud. División de Enfermedades Transmisibles por Vectores. Tegucigalpa, M.D.C. 1993.
17. Peters & Gilés. Tropical medicine & Parasitology/Wolfe Medical Publications Ltd, 3 ed - London, 1989; pag 522
18. Programa para la atención de casos con leptospirosis. Dr. Francisco Zamora Ubieta. 1998. El Salvador
19. Programa Nacional de Prevención y Control de Leptospirosis Humana. República de Cuba. Ministerio de Salud Publica. Dirección Nacional de Epidemiología. La Habana. 1997.
20. Restrepo I., Marcos: Leptospirosis, en Enfermedades Infeccionas, 5ta. Ed, Hernan Velez A. Ed. CIB 1996, pag: 226
21. Speelman, Peter: Leptospirosis, en Harrison´s Principles of Internal Medicine, 14 ed, Mc Graw Hill 1998, p. 1038

22. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *New Eng J Med* 1984; 310: 497 - 500
23. Watt G, Padre L, Tuazon ML, et al. Placebo - controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988; I: 433-435