



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Leptospirosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio

Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en Laboratorio Clínico

Autor:

Andy Junior Acan Charco
Cristian Andrés Ortiz Apaja

Tutor:

PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro

Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotros Cristian Andrés Ortiz Apaja, con cédula de ciudadanía 0604857920 y Andy Junior Acan Charco con cédula de ciudadanía 0604866483 autores del trabajo de investigación titulado: Leptospirosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 29 de enero de 2024.



Cristian Andrés Ortiz Apaja

C.I: 0604857920



Andy Junior Acan Charco

C.I: 0604866483

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Morella Lucia Guillén Ferraro catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Leptospirosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio, bajo la autoría de Cristian Andrés Ortiz Apaja; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 17 días del mes de enero de 2024



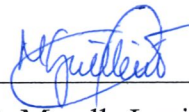
PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro

C.I: 1756877591

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Morella Lucia Guillén Ferraro catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Leptospirosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio, bajo la autoría de Andy Junior Acan Charco; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 17 días del mes de enero de 2024



PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro

C.I: 1756877591

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Leptospirosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio, presentado por Cristian Andrés Ortiz Apaja, con cédula de identidad número 0604857920 y Andy Junior Acan Charco con cédula de identidad 0604866483, bajo la tutoría de la PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro.; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 29 de enero de 2024.

Mercedes Balladares Saltos, Mgs.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Yisela Ramos Campi, MSc.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Félix Falconí Ontaneda MSc.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **Ortiz Apaja Cristian Andrés** con CC **0604857920**, estudiante de la Carrera **Laboratorio Clínico**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; han trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**Leptospirosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio**", cumple con el **1 %**, de acuerdo al reporte del sistema Antiplagio **Urkund**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 09 de enero de 2024

Ph.D. Morella Lucia Guillén Ferraro
TUTOR(A)



CERTIFICACIÓN

Que, **Acan Charco Andy Junior** con CC: **0604866483**, estudiante de la Carrera **Laboratorio Clínico**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado " **Leptospirosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio**", cumple con el 1 %, de acuerdo al reporte del sistema Antiplagio **Urkund**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 09 de enero de 2024

Ph.D. Morella Lucia Guillén Ferraro
TUTOR(A)

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis a Dios por ser pilar fundamental en mi vida, por hacerme la persona de bien que soy hoy en día. A mi madre María Apaja quien ha sido el motor que me impulsa a jamás rendirme, a ella que con su apoyo y dedicación hacia mi persona me demuestra lo importante que es luchar por aquello que se anhela. A mi padre Segundo Ortiz que me ha brindado su apoyo incondicional en el transcurso de este reto. A mi abuelo que me ha enseñado a nunca rendirme a pesar de todas las caídas que pueda tener en la vida. Finalmente, a mis hermanos Ángel Ortiz y Janire Ortiz por ser mi fuente de inspiración en cada momento.

Cristian Andrés Ortiz Apaja

El presente trabajo está dedicado primeramente a Dios, que bendice cada paso que doy siendo mi guía y fortaleza, gracias a su misericordia incondicional he logrado llegar muy alto, a mis padres, quienes me han sabido inculcar valores durante mi proceso de aprendizaje, permitiendo que me convierta en una persona responsable, gracias a su gran ejemplo y apoyo incondicional he logrado crecer como persona y estudiante. A mi tío Byron Charco por enseñarme el valor de la perseverancia, la disciplina y que nada en esta vida es imposible. Y por último y no menos importante a mi amada novia Dayana Lucio quien me apoyo constantemente en este arduo camino, dedico este trabajo con profundo agradecimiento por su inquebrantable motivación y amor.

Andy Junior Acan Charco

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a Dios por la salud que nos otorga cada día. A mis familiares y amigos que con su constante muestra inspiración y apoyo me enseñaron que el querer es poder. A la Universidad Nacional de Chimborazo por acogerme y permitirme cumplir con mi meta propuesta de ser un profesional de calidad del área de Laboratorio Clínico de mi querido y apreciado país. A la PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro, tutora de este proyecto de investigación, por su dedicación, esfuerzo y enseñanzas impartidas.

Cristian Andrés Ortiz Apaja

Expreso mi gratitud principalmente a Dios quien siempre ha tomado de mi mano para forjar mi camino en el aprendizaje, a toda mi familia por su apoyo sincero e incondicional.

Agradezco a la Universidad Nacional de Chimborazo, a la Facultad de Ciencias de la Salud, a la carrera de Laboratorio Clínico por abrirme las puertas de una gran formación académica y a mis maestros especialmente por compartir y brindarme sus sabios conocimientos día a día permitiéndome crecer como persona y como profesional. También agradezco sinceramente a la Phd. Morella Lucia Guillén Ferraro por colaborar en el proceso del desarrollo de este trabajo investigativo.

Andy Junior Acan Charco

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|----|
| CAPÍTULO I. INTRODUCCION..... | 14 |
| CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO..... | 18 |
| Definición de leptospirosis..... | 18 |
| Agente etiológico | 18 |
| Características microbiológicas y bioquímicas de <i>Leptospira spp.</i> | 19 |
| Características clínicas de la infección por <i>Leptospira spp.</i> | 19 |
| Métodos de diagnóstico..... | 20 |
| Toma de muestra | 21 |
| Métodos de diagnóstico directo | 22 |
| Métodos de diagnóstico indirectos | 23 |
| Epidemiología y factores de riesgo | 25 |
| CAPÍTULO III. METODOLOGIA..... | 27 |
| Enfoque de la investigación | 27 |
| Tipo de la investigación | 27 |
| Técnicas de recolección de datos | 28 |
| Población..... | 28 |
| Muestra..... | 29 |
| Criterios de inclusión y exclusión | 29 |
| Métodos de estudio | 30 |
| Proceso de recolección de información:..... | 30 |
| Proceso de registro | 31 |
| CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 33 |
| CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 49 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 51 |
| ANEXOS..... | 56 |

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1: Manifestaciones clínicas más frecuentes en la infección por *Leptospira* spp. 34

Tabla 2: Estudio de la epidemiología y evaluación de los factores de riesgo relacionados con la leptospirosis. 38

Tabla 3: Métodos de laboratorio más utilizados para el diagnóstico de leptospirosis. 43

RESUMEN

Leptospira spp. es un patógeno Gram negativo, aerobio obligado, que causa la leptospirosis; esta es una zoonosis que se transmite por contacto directo o indirecto con la orina de animales infectados. El objetivo de este trabajo es argumentar las manifestaciones clínicas y los métodos de diagnóstico de laboratorio para la identificación de leptospirosis. A través de revisiones bibliográficas se realizó la presente investigación, con el fin de recopilar información acerca de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de esta patología. Este estudio es del tipo descriptivo, documental de corte transversal retrospectivo. Se revisaron alrededor de 105 artículos científicos y seleccionados 50 de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos fueron recolectados por medio de la observación y aplicando una ficha de recopilación bibliográfica; los principales resultados en cuanto a los síntomas de leptospirosis fueron; cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias y astenia, esta patología posee una tasa de mortalidad del 5-10% anual, y los principales factores de riesgo se asocian a condiciones de salubridad, agricultores, ganaderos y desastres naturales como inundaciones. El diagnóstico en el laboratorio se realiza mediante pruebas rápidas, siendo las pruebas serológicas por inmunocromatografía las más utilizadas por ser económicas y eficaces. Las pruebas como la aglutinación microscópica (MAT), la inmunofluorescencia (IF-IgM) y técnicas moleculares como la PCR en tiempo real mejoran la confiabilidad del diagnóstico de esta patología.

Palabras claves: Leptospirosis, *L. interrogans*, manifestaciones clínicas, inmunocromatografía, MAT.

ABSTRACT

The main objective of this research study was to discuss the clinical manifestations and laboratory diagnostic methods for the identification of leptospirosis. *Leptospira spp.* is a Gram-negative, obligate aerobic pathogen that causes leptospirosis, a zoonosis transmitted by direct or indirect contact with the urine of infected animals. This research was carried out using literature reviews to gather information about the clinical manifestations and diagnosis of this pathology. This is a descriptive, retrospective, cross-sectional, documentary study. About 105 scientific articles were reviewed and 50 were selected according to the inclusion and exclusion criteria. Data were collected using observation and by applying a bibliographic compilation form; the main results regarding the symptoms of leptospirosis were: headache, fever, chills, myalgia, and asthenia. This pathology has an annual mortality rate of 5-10%, and the main risk factors are associated with health conditions, farmers, livestock farmers, and natural disasters such as floods. Laboratory diagnosis is carried out by rapid tests, with immunochromatographic serological tests being the most widely used because they are cost-effective and efficient. Tests such as microscopic agglutination (MAT), immunofluorescence (IF-IgM), and molecular techniques such as real-time PCR improve the diagnostic reliability of this pathology.

Keywords: *Leptospirosis*, *L. interrogans*, clinical manifestations, immunochromatography, TMA.



Reviewed by:
Mgs. Marco Antonio Aquino
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 175345613

CAPÍTULO I. INTRODUCCION

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica infecciosa que afecta a millones de personas en todo el mundo cada año. Esta infección es causada por una bacteria del género *Leptospira spp.* que se encuentra comúnmente en agua y suelos contaminados por orina de animales infectados. La enfermedad puede variar desde una infección leve similar a la gripe hasta una enfermedad grave que afecta los riñones, el hígado y otros órganos ^{1,2}.

La leptospirosis es especialmente común en regiones tropicales y subtropicales, donde la pobreza, la falta de acceso a agua potable y saneamiento básico, y la exposición a animales infectados aumentan el riesgo de infección¹.

A nivel mundial se presentan alrededor de 1.030.000 casos nuevos y 58.900 muertes a lo largo de un año². Actualmente se estima que en América existen 12,5 casos por cada 100.000 de habitantes; de acuerdo con varios estudios de poblaciones, cada año se presentan 350.000 nuevos casos de leptospirosis, sin embargo, a pesar de este número alarmante, únicamente se notifican menos de los que en realidad ocurren³.

El cambio climático ha tenido un impacto significativo en la aparición de brotes de leptospirosis, especialmente en América Central y del Sur, donde las inundaciones causadas por el fenómeno de El Niño han contribuido a su propagación. La región de las Américas tiene el mayor número de alertas de leptospirosis en el mundo. De las 568 alertas publicadas en la base de datos “Health Map” entre 2007 y 2011, más de la mitad correspondían al continente americano con Brasil, Nicaragua, República Dominicana y Honduras siendo los países más afectados¹.

En cuanto a los informes de América del Sur, se ha determinado que Guyana es el país con la mayor proporción de casos de leptospirosis, ya que en dos informes se identificaron proporciones del 37% y 60% respectivamente³.

En Colombia, la prevalencia de leptospirosis de su población total varía entre el 6% y el 35%, mientras que en Brasil se encontró una proporción del 8% de casos. Por otra parte, el Caribe y Jamaica tienen la mayor proporción de casos con un 31,9% seguido de estudios retrospectivos reportados en 2016, después de Jamaica, Cuba tiene la segunda mayor

proporción de casos de leptospirosis en el Caribe, con dos proporciones diferentes del 27,6% y el 6,9%, seguido por Trinidad y Tobago con un 8,2%³.

En Ecuador, la leptospirosis es una enfermedad endémica con transmisión establecida en las zonas tropicales, de acuerdo con el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, se muestra que para los años 2016-2017 se confirmaron 363 casos con un mayor predominio en las provincias de Manabí, Esmeraldas y los Ríos. Para el año 2019 se notificaron 137 casos y para 2020 se informó de 75 casos⁴.

Por otra parte, se analizaron los casos de leptospirosis en catorce provincias en el que se obtuvo un total de 59 casos de los cuales, 33 casos corresponden a personas entre 20-49 años, afectando principalmente a la población masculina. De esta manera se ha estimado que la leptospirosis en el Ecuador existe una media anual de 1 caso por cada 100.000 habitantes⁴.

De acuerdo con el Ministerio de Salud Pública del Ecuador se informó que hasta el 12 de marzo de 2023 se registraron un total de 54 casos, en donde se detalla que el mayor número de infecciones se dio en la provincia de Guayas, seguido de Manabí y Santo Domingo de los Tsáchilas, en donde se registró el fallecimiento de una persona. Con respecto al año 2022 se registra un patrón inusual en este año⁵.

La mayoría de las infecciones por leptospirosis son leves y se resuelven de manera espontánea, aunque la tasa de mortalidad en los casos notificados puede alcanzar el 10%. En áreas endémicas, hasta el 20-30% de los casos de fiebre aguda indiferenciada podrían deberse a la leptospirosis, y la seroprevalencia varía entre el 5% y el 15%^{1,2}.

La aparición de la leptospirosis está relacionada con actividades laborales, los militares, trabajadores de salubridad, cultivadores de arroz, veterinarios, cazadores y cuidadores de animales, entre otros, son los que tienen un mayor riesgo debido a su contacto cercano con aguas contaminadas y tejidos infectados¹. El riesgo ambiental también está presente en zonas de inundación y desastres debido al deterioro repentino de las condiciones sanitarias. En zonas no endémicas, los casos se presentan en personas que practican deportes de aventura en zonas silvestres³.

López et al. menciona que la leptospirosis es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Leptospira spp.* que puede afectar a humanos y animales en todo el mundo¹. Esta enfermedad puede ser grave y potencialmente mortal si no se diagnostica y trata adecuadamente. A pesar de ser una enfermedad común en muchas partes del mundo, la leptospirosis sigue siendo subdiagnosticada debido a la falta de especificidad de los síntomas clínicos y la complejidad de los métodos de diagnóstico de laboratorio³.

Es así como, en esta investigación, se abordará la leptospirosis en humanos, su epidemiología, manifestaciones clínicas y el diagnóstico de laboratorio, contrastando cada método de diagnóstico, y de esta manera identificar aquellos que sean más sensibles y específicos.

También se revisarán las últimas investigaciones y avances en la comprensión de la patogenia de la leptospirosis, además se analizarán los factores de riesgo para la leptospirosis en diferentes poblaciones y se identificarán las medidas de prevención más efectivas para cada una de ellas.

¿Cuál es el impacto de la variabilidad de las manifestaciones clínicas en el diagnóstico de laboratorio de leptospirosis?

El análisis temprano y preciso de la leptospirosis es fundamental para la prevención y el tratamiento efectivo de la enfermedad. Sin embargo, la falta de una prueba estandarizada y sensible hace que el diagnóstico de la leptospirosis sea un desafío para los clínicos y los laboratorios de todo el mundo. Además, la variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad dificulta la identificación temprana y precisa de la infección².

Así pues, es importante realizar una revisión bibliográfica sobre la leptospirosis debido a que esta enfermedad ha sido subestimada en muchas partes del mundo, lo que ha llevado a que no se realicen medidas preventivas y a que el diagnóstico sea tardío o incorrecto.

De igual modo, es esencial examinar la eficacia y precisión de las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la leptospirosis, incluidas las pruebas serológicas, el cultivo, y otras técnicas que permitan diagnosticar esta bacteria. Esto permitirá identificar las

limitaciones actuales en el diagnóstico y, a su vez, buscar alternativas más eficientes y precisas para la detección temprana de la enfermedad.

Los datos de esta investigación aportarán a determinar de forma eficiente las manifestaciones clínicas que produce leptospirosis, así como los métodos de diagnóstico efectivos, estos resultados se deberán poner en conocimiento a los profesionales de salud, lo que les permitirá realizar un diagnóstico más rápido y preciso proporcionando el tratamiento adecuado a los pacientes.

El principal objetivo de este trabajo es argumentar las manifestaciones clínicas y los métodos de diagnóstico de laboratorio para la identificación de leptospirosis, mediante una revisión bibliográfica describiéndose en tres acápite.

- ✓ Destacar las características clínicas de la leptospirosis, mediante la revisión de publicaciones científicas.
- ✓ Especificar la epidemiología y los factores de riesgo de la leptospirosis mediante el análisis de artículos científicos.
- ✓ Analizar los métodos de laboratorio más utilizados para el diagnóstico de leptospirosis a través de una revisión bibliográfica en bases de datos científicas.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

Definición de leptospirosis

La leptospirosis es una enfermedad ampliamente distribuida en todo el mundo, especialmente en áreas tropicales, subtropicales y en países en vías de desarrollo, se le considera como una zoonosis ya que, se transmite por contacto directo con la orina de animales infectados o con un ambiente contaminado por orina, esta es causada por una bacteria del género *Leptospira spp.*, además, se considera una enfermedad reemergente y ampliamente ignorada, debido a las condiciones de salubridad deficientes y el aumento de contacto con reservorios a causa del crecimiento de zonas de pobreza y la ocupación de áreas silvestres para la agricultura o la vivienda^{6,7}.

Agente etiológico

Las *Leptospira spp.* son una clase de bacterias en forma de espiroquetas que pertenecen al orden *Spirochaetales* y a la familia *Leptospiraceae*. Son microorganismos en forma de espiral, delgados y altamente móviles, con extremos en forma de gancho y dos flagelos periplasmáticos que les permiten penetrar en los tejidos².

Generalmente, el género *Leptospira spp.* se componía de dos especies: la *L. interrogans*, que es patógena, y la *L. biflexa*, que es de vida libre en el medio ambiente. Sin embargo, gracias al avance tecnológico se han identificado 16 especies genómicas de *Leptospira spp.* patógenas basadas en su similitud de ADN⁸.

Desde un punto de vista clínico y epidemiológico, resulta más práctico utilizar una clasificación basada en diferencias serológicas, la cual se divide en variedades serológicas, también conocidas como serovariedades, según su composición antigénica, existen más de 200 que se agrupan en 25 grupos serológicos distintos^{7,9}.

Características microbiológicas y bioquímicas de *Leptospira spp.*

Son microorganismos Gram negativos, aerobios obligados, los cuales, se desarrollan entre 28 y 30 °C en medios líquidos o semisólidos que se encuentren en un pH cercano a 7.2 y 7.4 y utilizan los ácidos grasos específicos como fuente de energía^{2,3}.

Posee forma helicoidal, es delgada y mide entre 6 y 20 µm de longitud con un diámetro de 0,15 a 0,3 µm. La bacteria es altamente móvil gracias a su endoflagelo¹⁰. Internamente se encuentran compuestos por un cilindro protoplasmático que envuelve un filamento axial, el cual contribuye a su motilidad. Su cubierta está compuesta por un mucopéptido antigénico y un polisacárido que estimula su adherencia de neutrófilos y agregación plaquetaria, por lo que, estas características contribuyen a las manifestaciones inflamatorias y de coagulación^{7,11}.

A diferencia de otras bacterias, el principal antígeno de *Leptospira spp.* es el lipopolisacárido (LPS) y se caracteriza por tener una menor actividad endotóxica en comparación con el LPS de *Escherichia coli*, lo que resulta en una toxicidad hasta 12 veces menor en ratones, esto se debe a las propiedades únicas del lípido A de *Leptospira spp.*, que incluye una unidad de disacárido de glucosamina modificada que ha sido fosforilada y metilada^{11,12}.

Por otra parte, poseen hemaglutininas y enzimas que se asocian a la movilidad por lo que le confiere de gran capacidad invasiva al microorganismo. Y en algunas cepas se ha aislado hemolisina que podría ser un factor de virulencia, puesto que estas bacterias utilizan el hierro como un factor de crecimiento específico^{3,7}.

Se clasifican dentro del orden *Spirochaetales*, junto a otras cuatro familias, *Cristispira*, *Treponema* y *Borrelia*. Su género fue oficialmente dividido en 1986, en dos especies, *Interrogans* (patógenas y/o de vida parasitaria) *Bliflexa* (saprofíticas, no patógenas).

Características clínicas de la infección por *Leptospira spp.*

La leptospirosis puede presentarse con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, desde una forma leve a una enfermedad grave y a veces fatal. Sus síntomas pueden parecerse

a varias enfermedades, como influenza, dengue y otras enfermedades hemorrágicas de origen viral¹².

Generalmente, la leptospirosis se presenta en cuatro categorías clínicas amplias: manifestaciones clínicas leves con síntomas de tipo gripal; el síndrome de Weil caracterizado por ictericia, falla renal, hemorragia y miocarditis con arritmias; la meningitis/meningoencefalitis y por último hemorragia pulmonar con falla respiratoria¹².

Las características clínicas más frecuentes incluyen fiebre, dolor de cabeza, mialgia (en particular en el músculo de la pantorrilla), infección conjuntival, ictericia y malestar general entre otros síntomas/signos. El período de incubación es de 5-14 días, con un rango de 2-30 días¹³.

El diagnóstico de la leptospirosis debe ser considerado en cualquier paciente que presente fiebre súbita, escalofríos, inyección conjuntival, dolor de cabeza, mialgia e ictericia. La historia de exposición ocupacional o recreacional a animales infectados o a un ambiente posiblemente contaminado con orina de animales también es importante para el diagnóstico¹³.

Métodos de diagnóstico

La leptospirosis debe ser diferenciada de otras enfermedades con manifestaciones clínicas similares como fiebre, dolor de cabeza y dolores musculares, incluyendo el paludismo, la hepatitis viral, el dengue, el hantavirus y las enfermedades causadas por *Rickettsia*¹⁴. Debido a la similitud en la presentación clínica y epidemiológica entre la leptospirosis y la hantavirus, y su posible aparición conjunta, se aconseja realizar pruebas serológicas para detectar el virus en áreas endémicas cuando se sospecha de leptospirosis¹⁵.

También es necesario diferenciar la leptospirosis de otras enfermedades que pueden tener síntomas similares, como fiebre amarilla, obstrucción del conducto biliar, anemia hemolítica, pielonefritis aguda, glomerulonefritis aguda, necrosis tubular aguda, meningoencefalitis, influenza, fiebre reumática, sarampión, fiebre tifoidea, tuberculosis, neumonía, toxoplasmosis, septicemia, brucelosis, mononucleosis infecciosa y fiebre hemorrágica epidémica¹⁴.

Aunque los exámenes de laboratorio no son específicos para la leptospirosis, son importantes para guiar al médico en su diagnóstico. En un análisis de sangre, a menudo se observa leucocitosis y neutrofilia, aunque en algunos casos el conteo de leucocitos puede ser normal o bajo¹⁵. La velocidad de sedimentación de los eritrocitos suele estar elevada y las pruebas de coagulación pueden ser normales, en ocasiones la actividad de la protrombina plasmática puede disminuir. Hasta el 50% de los pacientes pueden presentar una disminución leve en el número de plaquetas, lo que se relaciona con la insuficiencia renal^{14,15}.

En cuanto a los exámenes del perfil de química sanguínea, puede existir una elevación de las bilirrubinas (total, directa o indirecta) junto al aspartato aminotransferasa (TGO) y transaminasa Glutámico-Pirúvica (TGP) moderadamente elevados y la creatina fosfocinasa (CPK) elevada, de esta manera, estos exámenes son claves para la sospecha de leptospirosis, teniendo en cuenta que son parte de la investigación exploratoria para la identificación de esta enfermedad¹⁶.

Toma de muestra

Durante las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad, las muestras útiles para el diagnóstico son la sangre total y el líquido cefalorraquídeo (LCR) para realizar pruebas de diagnóstico directo. El suero se utiliza para comparar los resultados de los estudios serológicos realizados durante la fase inmune. Las muestras de sangre deben tomarse antes del tratamiento con antibióticos y no se utilizan medios de transporte, sino que se inoculan directamente en el medio de cultivo. El líquido de hemodiálisis también es una muestra útil durante esta fase clínica^{7,14}.

Durante la fase inmune de la enfermedad, las muestras útiles para el diagnóstico son la orina para realizar cultivos y el suero para detectar anticuerpos. Se utilizan sueros pareados, tomando una segunda muestra de 7 a 10 días después de la primera (tomada durante la fase séptica). Si es necesario, se puede estudiar una tercera muestra tomada una semana después de la última extracción¹⁵.

Métodos de diagnóstico directo

Examen microscópico

Los microorganismos del género *Leptospira spp.* poseen un escaso grosor y se encuentran en el límite de lo que se puede observar con un microscopio óptico. Por esta razón, se recomienda utilizar microscopía de campo oscuro, donde las espiroquetas se ven como hilos plateados sobre un fondo oscuro¹⁵.

La observación de muestras de sangre tomadas durante la fase de leptospiremia mediante microscopía de campo oscuro no es muy sensible, ya que las *Leptospira spp.* pueden confundirse con filamentos proteicos u otros artefactos. Este método es útil para aquellos con experiencia en la observación de estos microorganismos en cultivos, pero es común encontrar diagnósticos falsos positivos y negativo¹⁷.

Aislamiento y cultivo

El aislamiento del agente etiológico de la enfermedad es la prueba definitiva para el diagnóstico microbiológico¹⁷. Pérez et al. (2015) menciona que, este método ofrece un resultado retrospectivo y tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad baja del 45%. El género *Leptospira spp.* se puede cultivar en medios especiales que contienen suero de conejo, Tween-80, albúmina bovina y vitaminas del complejo B. Algunos de los medios más conocidos son Fletcher, Korthoff y Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris¹⁵.

Las bacterias del género *Leptospira spp.* crecen lentamente, con un tiempo de generación de entre 6 y 16 horas¹⁶. Requieren una incubación a una temperatura de 28 a 30 °C durante un período de hasta tres meses, aunque en la mayoría de los cultivos positivos se detecta crecimiento en dos semanas. Para sembrar los hemocultivos, se inoculan una o dos gotas de sangre por cada 5 mL de medio de cultivo. La orina también se siembra, diluyéndola desde 1:10 hasta 1:1000. El crecimiento *in vitro* se detecta mediante microscopía de campo oscuro^{15,17}.

Métodos moleculares

Se puede detectar de una forma rápida mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) con muestras biológicas del paciente (Anexo 1), este se puede encontrar en la etapa temprana o de recuperación de la infección, así pues, este método detecta el ADN de *Leptospira spp.* incluso cuando los niveles sean demasiados bajos ayudando a un diagnóstico temprano¹⁸.

Verma et al. (2020), en su estudio de avances recientes este microorganismo menciona que algunos estudios también confirman que la sensibilidad del diagnóstico aumenta cuando se realiza dos de los métodos de diagnóstico vía PCR y ELISA¹⁸.

Métodos de diagnóstico indirectos

Pruebas serológicas

La serología es, en la mayoría de las veces, el método de diagnóstico más apropiado. Además, en la práctica, los pacientes muy frecuentemente buscan la ayuda médica o son admitidos en los hospitales cuando ya han estado enfermos por un período de tiempo lo suficientemente largo para producir anticuerpos detectables¹⁵.

El cultivo de esta bacteria puede tardar semanas en dar resultados positivos, por lo que el diagnóstico serológico es de vital importancia en el caso de la leptospirosis. La inmunoglobulina M (IgM) contra *Leptospira spp.* se puede detectar en la sangre después del quinto o séptimo día del inicio de los síntomas. Las técnicas serológicas son más rápidas, sencillas y económicas que el cultivo y otras técnicas bacteriológicas y moleculares^{10,15}.

Inmunocromatografía

Tomando como ejemplo las pruebas rápidas en casete *Leptospira* IgG/IgM de la casa comercial BioTech es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral, en donde esta posee: 1) almohadilla de conjugado de color vino que contiene antígenos recombinantes de *L. interrogans*, la cual se encuentra conjugada con un coloide control y conjugados de IgG de conejo. 2) Una tira de nitrocelulosa con dos bandas de prueba (Banda G y M) y una banda de control (banda C). La banda M esta pre-recubierta con IgM humana monoclonal para la

detección de anti-L. interrogans IgG, y la banda C está pre-recubierta con anticuerpos de cabra anticonejo¹⁹. (Anexo 2)

Procedimiento de la prueba e interpretación. (Anexo 3)

Aglutinación microscópica (MAT)

La prueba de aglutinación microscópica (MAT) es la técnica de referencia para el diagnóstico serológico de la leptospirosis. Esta prueba implica mezclar el suero del paciente con cultivos de la bacteria y evaluar el grado de aglutinación²⁰.

Se utilizan cultivos de los serogrupos más prevalentes en el área geográfica como antígenos, que se mezclan con diluciones seriadas del suero del paciente y luego se examinan con un microscopio de campo oscuro^{15,17,21}. Esta prueba solo se realiza en laboratorios de referencia (Anexo 4). Los anticuerpos generalmente no alcanzan niveles detectables hasta la segunda semana de la enfermedad y su respuesta puede ser modificada por el tratamiento temprano.

La lectura de la determinación se realiza en relación con la aglutinación con el antígeno de control correspondiente. Si el suero da una aglutinación como mínimo del 50% de las leptospiras (que se comparan con el antígeno control) se considera como un resultado positivo²². (Anexo 5 y 6)

Hemoaglutinación Pasiva (HAT)

La técnica de aglutinación de hematíes (HAT) detecta anticuerpos de la clase IgM utilizando el antígeno polisacárido llamado Sustancia Sensibilizante de Eritrocitos (ESS), extraído de la especie *L. biflexa*. Se utilizan eritrocitos de carnero sensibilizados con el antígeno para formar un complejo que reconoce y marca los anticuerpos específicos presentes en el suero del paciente. La sensibilidad de la HAT es del 92% y su especificidad es del 95%. Esta técnica es rápida y fácil de realizar^{15,21}.

Estos diferentes tipos de diagnóstico de Leptospirosis son los que se utilizan generalmente en la gran parte de laboratorios (Anexo 7), pero gracias a los avances científicos otras pruebas han surgido como el ensayo de inmunofluorescencia (IFA), pruebas

inmunocromatográficas detectando los anticuerpos que se forman una vez adquirida la enfermedad¹⁸.

Por otra parte, el procedimiento a seguir en caso de sospecha de Leptospirosis se puede orientar con el diagrama (Anexo 8) para toma de decisiones.

Epidemiología y factores de riesgo

La leptospirosis es más común en países de clima tropical y subtropical, especialmente en América Latina y el sudeste asiático, donde las condiciones socioambientales son favorables para la supervivencia del patógeno. Aunque se relaciona con áreas rurales y trabajos que implican contacto con animales infectados, el empeoramiento de las condiciones sanitarias en áreas periurbanas ha contribuido a su propagación^{11,23}.

Dávila et al. (2022), en su estudio de prevalencia y factores de riesgo de leptospirosis en la industria porcícola, se menciona que, los humanos del sexo masculino en un rango de 20 y 50 años, representando al 83,80% de la masa trabajadora son más propensos a adquirir la enfermedad, debido a que el 8,71% resultó positivo a la seroprevalencia de anticuerpos IgM anti *Leptospira spp.*¹¹ (Anexo 9).

Por otra parte, Dávila et al. (2022), afirma que los factores de riesgo de infección por esta bacteria no dependen únicamente del lugar de trabajo, sino también de las condiciones y estilo de vida. De igual forma, el tiempo de antigüedad en el trabajo juega un factor importante en la infección dentro de la industria porcícola. Por último, Dávila et al. (2022) hace énfasis en que el cerdo es el principal reservorio de *Leptospira spp.*¹¹.

En Ecuador, de acuerdo con el Ministerio de Salud Pública informaron que hasta el 12 de marzo de 2023 se registraron 54 casos de leptospirosis. Por otra parte, Guayas es la provincia con mayor cantidad de casos, 31 personas contagiadas, seguido de Manabí con 9 y Santo Domingo de los Tsáchilas con 5 casos, de los cuales una persona falleció⁵.

A su vez se da a conocer que, el aumento de casos suele presentarse en la temporada invernal en lugares con poco saneamiento ambiental, con problemas de agua potable e inundaciones, recalcando que las infecciones zoonóticas van en aumento con respecto al 2022⁵.

Leptospira spp. afecta a más de 160 especies de animales salvajes y domésticos que constituyen el reservorio y fuente de infección a seres humanos. La transmisión de la leptospirosis humana es debida a la exposición directa o indirecta de las fuentes de infección primaria como animales infectados (orina o tejidos), y también por el contacto con alimentos o aguas contaminadas^{1,5}. La transmisión humano-humano por vía transplacentaria, relaciones sexuales o leche materna es poco frecuente.

Esta bacteria se mantiene en el medio ambiente a través de la infección renal crónica de animales portadores, como ratas, perros, ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos. Estos animales tienen la capacidad de eliminar esta bacteria en su orina durante períodos prolongados e incluso años^{11,23}.

Esta infección se considera como una enfermedad de riesgo ocupacional, generalmente para hombres y mujeres que mantienen un contacto directo con animales domésticos, salvajes y sus subproductos, a este grupo se suma aquellas personas que realizan actividades de limpieza, labores agrícolas o ganadería e individuos con un nivel económico y social bajo^{5,11}.

Las zonas tropicales y subtropicales presentan altos índices de precipitación por lo que favorece la supervivencia de la bacteria en el ambiente, además de una mayor probabilidad de exposición al microorganismo por las recurrentes inundaciones^{5,7}.

Una gran parte de los pacientes contraen la infección mientras viajan a países tropicales, especialmente durante actividades de aventura como canotaje, senderismo por la selva y exploración de cuevas²³. Se han reportado casos de transmisión en accidentes de laboratorio, aunque son poco frecuentes.

Factores relacionados con el paciente tales como la edad y múltiples problemas médicos subyacentes están frecuentemente asociados con una presentación clínica más severa y un incremento de la mortalidad. La dosis infectante también puede tener influencia en el curso de la leptospirosis⁵.

CAPÍTULO III. METODOLOGIA.

Enfoque de la investigación

Para llevar a cabo el desarrollo de esta investigación tuvo un enfoque cualitativo debido a que se fundamentó en la recopilación y análisis de artículos científicos, relacionados con el tema “Leptospirosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio”

Tipo de la investigación

Según el nivel

El estudio se enmarcó en una investigación de tipo descriptiva, cuyo objetivo principal es detallar las características y cualidades de los datos previamente sucedidos relacionados con las manifestaciones clínicas causadas por *Leptospira spp.* Además, se buscó explorar el correcto diagnóstico de dicha enfermedad, con el fin de apoyar a un diagnóstico eficaz.

Según el diseño

Se elaboro con un diseño de tipo documental y no experimental para abordar el tema de la leptospirosis, dado que este estudio se fundamentó en la revisión de artículos de revistas, sitios web de instituciones de salud, así como en libros y otros recursos, los datos recopilados fueron analizados sin requerir la manipulación de ninguna de sus variables.

Según la secuencia temporal

Transversal: La presente investigación tuvo una secuencia transversal que se caracteriza por llevarse a cabo en un período de tiempo determinado que corresponde abril - noviembre 2023, durante el cual se realizó el análisis y la recolección de datos necesarios para estructurar el trabajo.

Según la cronología de los hechos

Retrospectivo: Para el desarrollo del presente trabajo se tomó datos de diferentes archivos como artículos de revisión, estudios, revistas científicas, entre otros, los cuales presentaron investigaciones ya realizadas sobre el tema analizar.

Técnicas de recolección de datos

Técnicas

Observacional directa enfocados a observar estudios actualizados acerca de leptospirosis, otra técnica que se utilizó fue el análisis documental.

Instrumentos

El instrumento principal para la recolección de datos fue una ficha de recopilación bibliográfica; esta ficha se diseñó de manera estructurada, incluyendo campos específicos que permitan registrar información relevante de cada fuente bibliográfica. Los elementos para recopilar fueron características clínicas, factores de riesgo, epidemiología, métodos de diagnóstico, autor, año y muestra.

Procedimientos

Identificación de la base de datos:

Se consultaron las bases de datos: Scielo, Dialnet, Journal, Scopus, Pubmed, ELSEVIER, Medigraphic, Dialnet, Redalyc, Sciencedirect, Google Académico, Repositorios, ProQuest, Revista Médica Sinergia, Pub Med, donde se buscaron y recuperaron artículos científicos originales, de revisión y tesis.

Población

La población de estudio de esta investigación quedó conformada por 105 fuentes bibliográficas que abordaron las características, factores de riesgo, epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnósticos de la leptospirosis en los seres humanos. La selección de estos artículos se realizó con el objetivo de obtener una amplia y representativa muestra de la literatura científica existente sobre la enfermedad, a través de un proceso riguroso de búsqueda en bases de datos de alto impacto como Scielo, Dialnet, Journal, Scopus, Pubmed, ELSEVIER, Medigraphic, Dialnet, Redalyc, Sciencedirect, Google

Académico, Repositorios, ProQuest, Revista Médica Sinergia, Pub Med, también páginas web; NCBI, OPS, Manual MSD, ECIMED, CDC, HAL OPEN SCIENCE que proporcionaron información pertinente para el desarrollo de la presente tesis.

Muestra

Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, realizando un muestreo por conveniencia, de esta manera se seleccionaron 50 fuentes bibliográficas distribuidas de la siguiente manera: SciELO (6), Scopus (4), Pubmed (2), ELSEVIER (2), Medigraphic (5), Dialnet (5), Redalyc (5), Scimedirect (1), Google Académico (6), Repositorios (1), ProQuest (4), Revista Médica Sinergia (2), Pub Med (1), también páginas web; NCBI (1), OPS (1), Manual MSD (1), ECIMED (1), CDC (1), HAL OPEN SCIENCE (1).

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

Fuentes bibliográficas que aporten información relacionada con la leptospirosis y el diagnóstico de laboratorio.

Artículos publicados en los últimos 10 años

Estudios publicados en los idiomas inglés y español.

Exclusión

Artículos a los que no se pueda tener acceso al texto completo.

Artículos que carezcan de resumen.

Variables de estudio

Incluye la clínica y los factores de riesgo a padecer de leptospirosis, así como las pruebas de laboratorio aplicadas en el diagnóstico de la enfermedad: examen microscópico directo, aislamiento y cultivo, pruebas serológicas, microaglutinación con antígenos vivos, hemoaglutinación pasiva.

Métodos de estudio

- **Método teórico:** el trabajo investigativo se trata de un método teórico- bibliográfico debido a que la mayor parte de la investigación se basa en una recopilación de información a partir de la búsqueda y revisión bibliográfica de documentos como artículos científicos, revista, entre otras.

Proceso de recolección de información:

La presente investigación empezó con la búsqueda de información científica durante el periodo de tiempo comprendido desde abril 2023 hasta noviembre de 2023. Para ello se consultaron las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Scielo, Dialnet, Journal, Scopus, Pubmed, ELSEVIER, Medigraphic, Dialnet, Redalyc, Sciencedirect, Google Académico, ProQuest, Revista Médica Sinergia, Pub Med. Se seleccionaron los artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos 10 años todos relacionados con el tema de este estudio: leptospirosis, manifestaciones clínicas y diagnóstico de laboratorio.

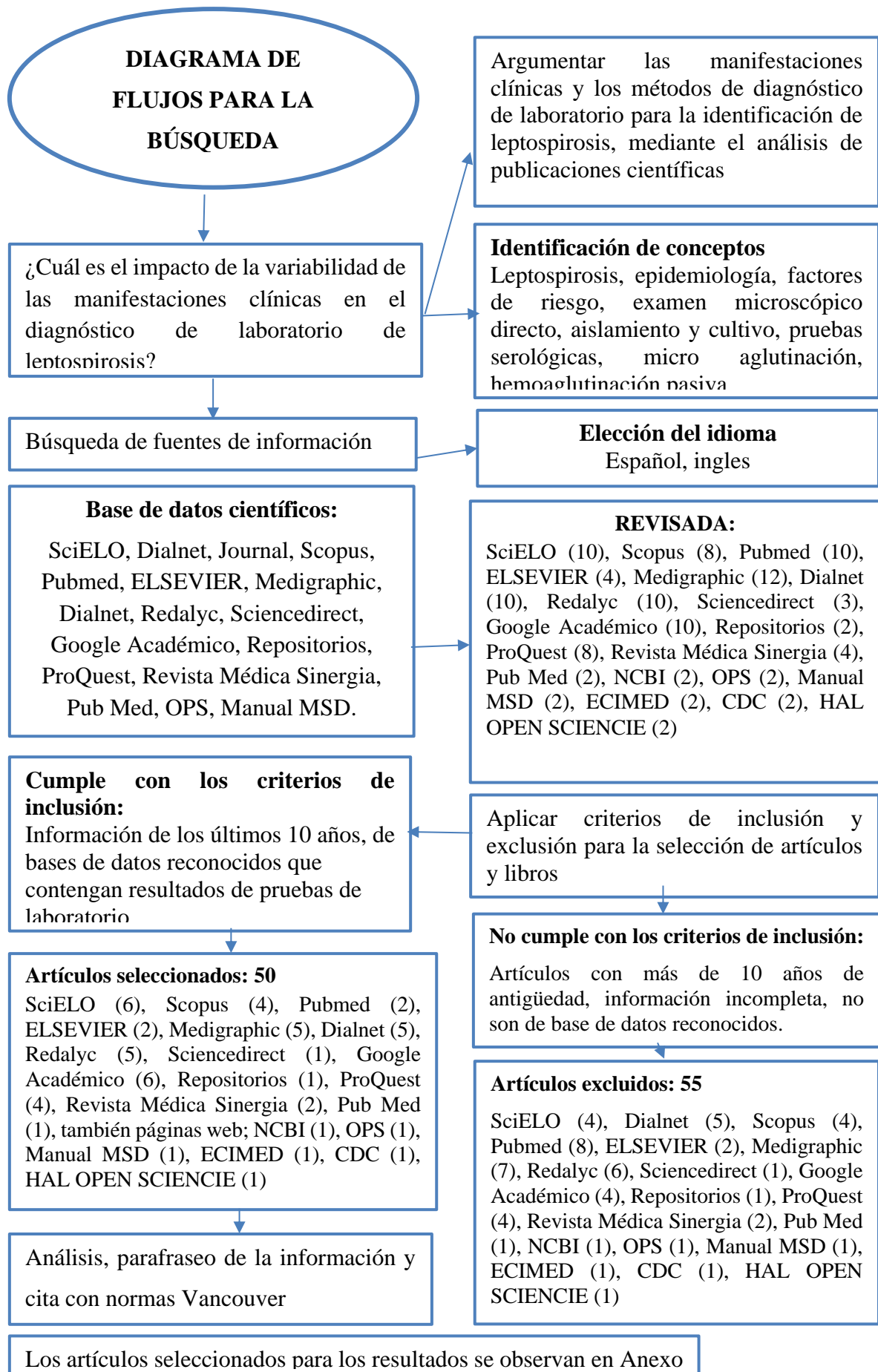
Los idiomas de búsqueda fueron en español e inglés. Las palabras clave que se utilizó en español son: leptospirosis, epidemiología, factores de riesgo, examen microscópico directo, aislamiento y cultivo, pruebas serológicas, microaglutinación con antígenos vivos, hemoaglutinación pasiva. En inglés fueron *leptospirosis, epidemiology, risks factors, direct microscopic examination, isolation and culture, serological tests, microagglutination with live antigens, passive hemagglutination.*

Los operadores booleanos utilizados son: “AND”, “OR”, “NOT” cuando la revisión se hizo en el idioma inglés. Cuando fue en español, se utilizó “Y”, “O” y “NO”. Se combino las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos científicos válidos para el objetivo de trabajo. Se activo el término de búsqueda médica “MeSH” (Medical Subject Headings), cuando apareció palabras clave que generaron confusión en el buscador.

Una vez obtenida la información, se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión explicados previamente.

Proceso de registro

Según los artículos científicos encontrados se fueron registrando el número de libros, artículos y guías en el documento.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se ha realizado el análisis de los resultados obtenidos de diferentes artículos científicos, los cuales han sido clasificados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, contándose con 30 investigaciones, que poseían información relevante teniendo en cuenta los objetivos planteados. Así pues, la selección de los artículos se tomó de diversas bases científicas con una vigencia máxima de hasta 10 años.

En relación con los objetivos planteados y en consideración de los resultados obtenidos en la revisión del tema se le dan respuesta al dividirlos en tres grupos dispuestos en tablas:

- Manifestaciones clínicas más frecuentes en la infección por *Leptospira spp.*
- Estudio de la epidemiología y evaluación de los factores de riesgo relacionados con la leptospirosis.
- Técnicas de laboratorio más empleados para la identificación de leptospirosis

Manifestaciones clínicas más frecuentes en la infección por *Leptospira spp*

Los resultados de las características clínicas de la leptospirosis se observan en la Tabla 1

Tabla 1: Manifestaciones clínicas más frecuentes en la infección por *Leptospira spp.*

| N° | Autor y año | Muestra | Paciente | | Manifestaciones Clínicas |
|----|---|---------------------------------|----------|----|--|
| | | | M | F | |
| 1 | Yendrys P, Ana O, Isabel C, Martha A. 2015. ¹⁵ | 39 artículos científicos | - | - | Fiebre, Cefalea, Escalofríos, Mialgias, Astenia, Trastornos digestivos, Disuria, Coluria, Insuficiencia hepatorenal, Hemorragia pulmonar |
| 2 | Cedano J, Rodríguez S, Kujundzic W, Arana J, Pacheco R, Rosso F. 2019 ²⁴ | 87 pacientes | 53 | 34 | Fiebre, Náuseas, Astenia, Mialgias, Artralgias, Dolor abdominal, Diarrea, Ictericia, Hepatomegalia, Esplenomegalia, Hemorragias |
| 3 | Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A, Schultz M. 2022 ²⁵ | 122 investigaciones científicas | - | - | Fiebre, Mialgias, Cefalea, Lesiones de órganos |
| 4 | Rajapakse S. 2022 ¹⁰ | 14 artículos científicos | - | - | Fiebre, Tos, Dificultad para respirar, Hemoptisis, Dolor pectoral, Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Diarrea, Dolor muscular, Cefalea, Trombocitopenia, Ictericia, Insuficiencia renal, Hemorragias, Meningismo |
| 5 | Aranzazu A, Apraez L, Ortiz D. 2020 ¹⁷ | 39 investigaciones científicas | - | - | Manifestaciones Clínicas inespecíficas, Fiebre, Cefalea, Dolor abdominal, Ictericia |
| 6 | Field J, Coria J, Débora D. 2021 ²⁶ | Paciente femenina de 13 años | - | 1 | Fiebre, Cefalea, Mialgias, Artralgias, Cuadro clínico similar al de una infección de vías urinarias |

| | | | | | |
|----|--|-----------------------------------|---|---|--|
| 7 | Chin VK, Lee TY, Lim WF, Wan YWY, Syafinaz AN, Zamberi, Maha A. 2018 ²⁷ | 105 estudios bibliográficos | - | - | Fiebre. Cefalea, Mialgias, Meningitis, Asfixia conjuntival, Erupción cutánea, Insuficiencia renal, Ictericia |
| 8 | Brito T, Concalves S, Estima P. 2018 ²⁸ | 50 investigaciones bibliográficas | - | - | Síndrome de Weil. Meningitis, Miocarditis |
| 9 | Campos N. 2014 ²⁹ | Paciente masculino de 33 años | 1 | - | Fiebre, Cefalea, Odinofagia, Neutrofilia, CPK elevado |
| 10 | Dora R, Chaparro H. 2014 ³⁰ | Paciente masculino de 22 años | 1 | - | Fiebre de 40 °C, Escalofríos, Diaforesis profusa, Cefalea, Mialgias, Artralgias, Dolor retro ocular, Epigastralgia, Pérdida del apetito, Astenia, Adinamia |
| 11 | Bhatt M, Rastogi N, Soneja M, Biswas A. 2018 ³¹ | Paciente masculino de 19 años | 1 | - | Fiebre de 39 °C, Escalofríos, Cefalea |

En la tabla 1 se presentó 10 artículos relacionados a las características clínicas que se presentan en la infección por leptospirosis, en donde se muestra que, con mayor frecuencia los síntomas no son específicos, por lo que, en la mayoría de los casos, se realiza un diagnóstico incorrecto, por ejemplo, fiebre amarilla, malaria o paludismo.

Las características clínicas de la leptospirosis pueden ser desde leves, como fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, astenia u otros, sin embargo, también pueden presentar síntomas más graves como, por ejemplo, disfunción de órganos, hemorragia pulmonar o coagulación intravascular diseminada¹⁵.

De esta manera Cedano et al.²⁴ y Chancharoenthana et al²⁵, concuerdan en que las manifestaciones clínicas de la leptospirosis son diversas, a su vez con el cuadro clínico leve, sin embargo, acotan que, se pueden presentar síntomas graves como lesiones en órganos en etapa terminal además de hepatomegalia y esplenomegalia.

En el caso de Rajapakse, hace énfasis en los aspectos clínicos neurológicos focales, así como el meningismo y la coagulación intravascular diseminada, debido a que, en la leptospirosis, existe una inflamación del sistema nervioso, por lo cual, el sistema inmune desarrolla una respuesta inmunitaria exagerada, en donde, el anticuerpo se une al antígeno de *Leptospira spp.* formando complejos inmunes, activando las células del sistema inmunológico lo que desencadena en un daño tisular en los tejidos nerviosos. Sin embargo, la comprensión exacta de los mecanismos neurológicos frente a la infección por *Leptospira spp.* no son exactos, por lo que se necesitan mayores investigaciones¹⁰.

Por otra parte, Aranzazu et al¹⁷., menciona que la leptospirosis infantil es mucho más severa que en los adultos, presentando tres fases: incubación, septicémico/inmune y de recuperación. Al igual que Rajapakse¹⁰ y Cedano et al.²⁴, se menciona que en la fase de incubación la bacteria se disemina por todo el cuerpo, y es en donde se presentan los síntomas leves, este periodo puede durar una semana.

La fase inmune aparece cuanto el sistema inmune se activa, y es donde se presentan reacciones febriles más altas, así como compromiso multiorgánico (riñones, hígado o meninges). En esta fase se presentan el cuadro clínico más grave.

De acuerdo con Field et al.²⁶, Chin et al.²⁷, y Brito et al.²⁸, la leptospirosis puede enmascararse con otras infecciones u enfermedades, por ejemplo, una infección de vías urinarias como lo menciona Field et al.²⁶, a su vez el cuadro clínico recurrente en los casos de leptospirosis se refiere a síntomas leves como se mencionó anteriormente, sin embargo, Chin et al.²⁷, acota que, en el cuadro clínico grave, se puede presentar asfixia conjuntival, erupción cutánea e insuficiencia renal.

Brito et al.²⁸, a su vez caracteriza al cuadro clínico grave de leptospirosis como enfermedad de Weil, en donde, por lo general se produce un daño hepático y renal grave, el cual, en la mayoría de los casos llega a ser mortal. Generalmente se asocia con ictericia, la cual es producida por la acumulación de leptospiras en los tejidos, lo cual conduce a un escape de Bilis hacia los vasos sanguíneos, provocando la acumulación de bilirrubina en la sangre.

Para finalizar, Campos N.²⁹ menciona que generalmente la leptospirosis se caracteriza por picos febriles de hasta 40 °C, además de una leucocitosis, acompañada con una neutrofilia y una CPK elevada. Dora I. & Chaparro H.³⁰ concuerdan con Campos N.²⁹ en cuanto a las reacciones febriles, además, aclaran que puede existir diaforesis profusa, dolor retroesternal y una intensificación de la respiración. Bratt et al.³¹, resalta que el retraso el diagnóstico de la Leptospirosis puede desencadenar en una mayor morbilidad y mortalidad.

Estudio de la epidemiología y evaluación de los factores de riesgo relacionados con la leptospirosis

Los resultados de la epidemiología y factores de riesgo de la leptospirosis se observan en la Tabla 2

Tabla 2: Estudio de la epidemiología y evaluación de los factores de riesgo relacionados con la leptospirosis.

| N° | AUTOR Y AÑO | MUESTRA | FACTORES DE RIESGO | EPIDEMIOLOGÍA | |
|----|---|--|---|-----------------------|--|
| | | | | PREVALENCIA | DESCRIPCIÓN |
| 1 | Chuva P, Castillo E, 2022 ³² | 13 publicaciones científicas | Convivencia con animales domésticos infectados como perros y gatos. | 58% | Casos positivos de leptospirosis con cualquier técnica de diagnóstico. <i>L. pomona</i> y <i>L. icterohaemorrhagiae</i> son las cepas más frecuentes. |
| 2 | Barbosa A, Patarakul K, Isaac L. 2023 ³³ | 5 artículos científicos relacionados a la epidemiología y características clínicas de la leptospirosis | Contacto con la orina de animales infectados, agua o suelos contaminados con la bacteria. | 5-10% | Casos que progresan hacia la muerte en todo el mundo. |
| 3 | Carrión K, Montes V, Bustillos R, Pineda J, Quizhpe C, Luna J. 2023 ³⁴ | 175 animales de forma proporcional al tamaño del predio y al sistema de crianza. | Contacto directo con cobayos infectados con <i>Leptospira spp.</i> | 6,86% | 12 de 175 cobayos dieron positivo para infección por <i>Leptospira spp.</i> Del total se identificaron 6 serovares distintos |
| 4 | Pesantez K. 2021 ³⁵ | 16 estudios científicos de Leptospirosis en caninos | Trabajos en zonas con suciedad urinaria o en condiciones de vivienda | No se ha identificado | 440 casos confirmados en el período de 2010 a 2021. |

| | | | | | |
|---|---|--|---|--|---|
| | | | insalubres con exposición a fuentes de agua residuales o roedores infectados. | evidencia de prevalencia | La ciudad con mayor número de incidencia es Guayaquil. |
| 5 | Costa F, Hgan J, Calcagno J, Kane M, Torgersen P, Martinez M, Stein C, Ridder A, Ko A. 2015 ³⁶ | 80 estudios de mediana y gran valor con relación a la epidemiología de Leptospirosis | Situación socioeconómica y de salud | No se ha identificado evidencia de prevalencia | Se estima que hay alrededor de 1.03 millones de casos de leptospirosis cada año, con una tasa de mortalidad del 5.72%. |
| 6 | Karpagam K, Ganesh B. 2020 ³⁷ | 113 revisiones bibliográficas relacionadas a la Leptospirosis | Inundaciones y huracanes después de las lluvias, en donde las leptospiras se lavan del suelo contaminado y se asientan en cuerpos de agua dulce | No se ha identificado evidencia de prevalencia | La tasa de letalidad de la leptospirosis es del 6% en todo el mundo por año. La bacteria que causa la mayoría de los casos de leptospirosis es <i>L. interrogans</i> |
| 7 | Keng S, Azlan M, Teong B, Jing M, Sleng C, Chung C, Jing J, AbuBakar S. 2022 ³⁸ | Muestras de sangre de 321 pacientes febriles para su análisis en el estudio. | No se ha identificado factores de riesgo | 18% 4,7% | Pacientes que tienen anticuerpos anti-Leptospira IgM. Pacientes con presencia de Leptospira DNA por PCR. |

| | | | | | |
|---|--|---|---|---------------------|---|
| | | | | | Se identificaron secuencias genómicas de <i>L. interrogans</i> en seis de las muestras positivas para PCR. |
| 8 | Selvarajah S, Ran S, Wyn N, Nair M. 2021 ³⁹ | 81 casos de mujeres que tuvieron abortos espontáneos entre febrero y junio de 2009 en Yucatán, México | Mujeres embarazadas o aquellas que han sufrido un aborto espontáneo | 8% y 42,6% 13,6% | Seroprevalencia de leptospirosis en mujeres embarazadas en diferentes países. Mujeres que tuvieron abortos espontáneos. |
| 9 | Moola S, Beri D, Salam A, Jagnoor J, Teja A, Bhaumik S. 2021 ⁴⁰ | 277 estudios de infecciones por <i>Leptospira spp.</i> en humanos y animales. | Ocupaciones de alto riesgo, como agricultores y mineros, y trabajar en suelos húmedos | Alta | Adultos con ocupaciones tales como agricultores y trabajadores de fábricas, y en niños y adolescentes. |

De acuerdo con Chuva et al.³², la región Costa presenta la mayoría de los casos de infección por *Leptospira spp.*, esto debido a que, el mayor número de investigaciones se han realizado en esta región. Así pues, se menciona que *L. Pomona* y *L. icterohaemorrhagiae* son las cepas con mayor presencia.

Barbosa et al.³³, explica que la leptospirosis es una infección de distribución mundial y que, en la mayoría de los casos la infección se da por una zoonosis de animales domésticos hacia los humanos. Además, nos da a conocer que se notifican alrededor de 1 millón de casos cada año de los cuales del 5-10% progresan hacia la muerte.

Por otra parte, Carrión et al.³⁴, nos muestra que existe una frecuencia de infección del 6,86% en los animales de granja, como son los cobayos o conocidos comúnmente como cuyes, lo que, indica un posible aumento de infecciones por leptospirosis en los seres humanos en la región interandina del sur del Ecuador. A su vez, Pesantez L.³⁵, menciona que en los últimos 10 años se han detectado 440 casos confirmados de leptospirosis canina en Guayaquil, lo que indica un aumento en la incidencia de la infección por zoonosis de leptospirosis en seres humanos. El alto porcentaje de caninos infectados se deben, en su mayoría, a la mala salubridad de las zonas más pobres de la ciudad, en donde los perros callejeros, conviven con ratas, las cuales aumentan el riesgo de infección³⁵.

Costa F. & colaboradores³⁶ afirman al igual que Barbosa et al.³³, que cada año se registran 1.03 millones de casos nuevos de leptospirosis, sin embargo, acotan, que la tasa de mortalidad es del 5.72%. Además, se indica que esta enfermedad es más común en zonas tropicales y zonas rurales. Hay que recalcar, que debido a la falta de pruebas de laboratorio completas no se puede realizar un diagnóstico exacto de esta enfermedad.

Karpagam & Ganesh.³⁷, mencionan que la leptospirosis se clasifica dentro de las enfermedades tropicales desatendidas por la OMS, además se informa que las regiones del sur de Asia son altamente endémicas de esta enfermedad. Concuerta con Chuva et al.³², en que la especie infectante de mayor frecuencia es *L. interrogans*, sin embargo, nos da a conocer otras cepas de interés clínico como; *L. kirschneri*, *L. borgpetersenii* y *L. santarosai*, por otra parte, la diversidad de serovares y especies de *Leptospira* contribuye a la complejidad de la epidemiología de esta enfermedad.

Keng et al.³⁸, afirma que la leptospirosis es prevalente entre los pacientes febriles de Malasia que dieron negativo a dengue, en donde de 321 pacientes el 4.7% fueron positivas para esta infección, además, el 18% fueron positivas para anticuerpos IgM contra *Leptospira spp.* A su vez, menciona que *L. interrogans* es la especie con mayor incidencia de infección. De esta manera, Keng et al.³⁸, sugiere que en pacientes febriles que den negativo para dengue, se deben realizar pruebas para descartar leptospirosis.

Por último, Selvarajah et al.³⁹, comenta que el 13.6% de las mujeres que han tenido un aborto espontáneo, tenían infección por esta bacteria, lo que sugiere que las embarazadas forman parte del grupo de riesgo para la leptospirosis. Moola et al.⁴⁰. indica que los hombres agricultores y trabajadores en fábricas al igual que niños y adolescentes, son más propensos a adquirir la infección. Las zonas húmedas proporcionan un factor de alto riesgo para adquirir la infección.

Métodos de laboratorio más utilizados para el diagnóstico de leptospirosis

Los resultados de los métodos de laboratorio más utilizados para el diagnóstico de leptospirosis se observan en la tabla 3:

Tabla 3: Métodos de laboratorio más utilizados para el diagnóstico de leptospirosis.

| N° | AUTOR Y AÑO | MUESTRA | MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO | SENSIBILIDAD Y ESPECIFICAD |
|----|--|---------------|--|--|
| 1 | Pérez E, Obregón A, Lemos G, Machado H, Rodríguez I; Rodríguez J. 2015 ⁴¹ | 215 pacientes | <p>Método de diagnóstico: El sistema inmunocromatográfico de flujo lateral.</p> <p>Los valores de predicción positiva y negativa se situaron en 94,74 % y 97,84 %.</p> | Sensibilidad 96%, Especificidad 97,1% |
| 2 | Ríos Dora, Chaparro H. 2014 ⁴² | Caso clínico | <p>Métodos de diagnóstico: Pruebas de laboratorio, prueba rápida de anticuerpos IgM.</p> <p>Los resultados del paciente fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recuento de glóbulos rojos elevado • TGP y TGO elevado • Bilirrubina indirecta y directa elevada • Deshidrogenasa láctica elevado • Proteína C reactiva elevado <p>Prueba rápida de anticuerpos IgM/ Leptospira positivo.</p> | |
| 3 | Meny P, Hernández E, Schelotto F, Varela G. | 161 pacientes | <p>Método de diagnóstico: Inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos tipo IgM y MAT.</p> | IF-IgM |

| | | | | |
|---|---|---------------|--|---|
| | 2014 ⁴³ | | MAT detectó a 97 sueros con una infección aguda, los 64 restantes fueron normales. | Sensibilidad de 79 % y especificidad de 100% MAT Sensibilidad de 80% |
| 4 | Pérez J, Agudelo P, Parra G, Ochoa J, Arboleda M. 2019 ⁴⁴ | 479 pacientes | Método de diagnóstico: Inmunofluorescencia indirecta, micro aglutinación y hemocultivo 278 (positivos) de 479 pacientes <ul style="list-style-type: none"> • Inmunofluorescencia detecto a 181 positivos • Micro aglutinación detecto a 157 positivos • Hemocultivo detecto a 31 positivos | |
| 5 | Baldómero S, Velasco O, Rivas B, Fernández M, Alvarado P, Márquez M. 2017 ⁴⁵ | 298 pacientes | Método de diagnóstico: Microscopía con videograbación en campo oscuro con alta resolución conocida como VECOVISIÓN En un 60.07% de los casos, se observó una reacción positiva en la prueba de VECOVISIÓN | |
| 6 | Jacob P, Schmeling M, Chiani Y, Landolt N, Scialfa E, Fusco S, Vanasco B 2015 ⁴⁶ | 441 pacientes | Método de diagnóstico: MAT Se observó un resultado idéntico tanto en el grupo de pruebas con un conjunto reducido de cepas como en el grupo con un conjunto más amplio. | Especificidad 96% |

| | | | | |
|----|--|-------------------|--|--|
| 7 | Muñoz A, Ramos J. 2022 ⁴⁷ | 14 artículos | Método de diagnóstico: Aglutinación microscópica (MAT) y PCR en tiempo real. El PCR tuvo un mínimo uso por la complejidad del mismo, por lo que, las pruebas serológicas son utilizadas con mayor frecuencia. | |
| 8 | Méndez G, Cervera C, López A, Escalante A, Dabarrón M, Leyva L 2020 ⁴⁸ | 1 caso clínico | Método de diagnóstico: MAT y PCR en tiempo real La técnica de microaglutinación (MAT) encontró <i>Leptospira</i> serovar Bratislava, por otra parte, se hace énfasis acerca de la eficacia de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). | |
| 9 | Sandoval E, Acosta M, Montesinos R, Montalvo M, Tejeda A. 2018 ⁴⁹ | 34 pacientes | Método de diagnóstico: Prueba MAT y PCR en tiempo real <ul style="list-style-type: none"> • MAT detecto a 3 pacientes positivos de 34 • PCR detecto 10 pacientes de 34 | PCR Sensibilidad del 95% |
| 10 | Cabezas H, Fernández Y, Cabezas L. 2017 ⁵⁰ | 430 pacientes | Método de diagnóstico: Micro y Macro aglutinación (MAT) No se observó una diferencia significativa entre ambos métodos. | Macroaglutinación Sensibilidad 97,95% Especificidad 99,7% |

Al analizar 10 artículos acerca de las técnicas que se utilizan frecuentemente para diagnosticar leptospirosis se obtuvieron resultados que se detallan en la tabla 3, esta recopilación de datos revela que se han desarrollado diversas técnicas para la detección de la enfermedad, entre las cuales se incluyen métodos inmuno-enzimáticos, técnicas de aglutinación macroscópica y pruebas inmunocromatográficas.

En un estudio realizado por Pérez E et al⁴¹, se destaca el sistema inmunocromatográfico de flujo lateral el cual presenta una sensibilidad del 96% y una especificidad del 97.1%, lo que lo convierte en una técnica de diagnóstico altamente efectiva y de rápida aplicación para detectar la presencia de leptospirosis.

Un ejemplo de este enfoque se encuentra en el estudio de Ríos et al.⁴², quienes abordaron un caso clínico en el que se emplearon un conjunto de métodos diagnósticos complementarios. Este conjunto incluyó la exploración física exhaustiva del paciente, la realización de diversas pruebas sanguíneas, técnicas serológicas, cultivos de sangre y análisis moleculares. La combinación de estos enfoques permitió alcanzar un diagnóstico definitivo de la presencia de *Leptospira* en el paciente.

En su investigación, Meny P et al.⁴³ señalan que la técnica de inmunofluorescencia para la detección de IgM (IF-IgM) presenta una sensibilidad del 79% y una especificidad del 100%. Estos resultados indican que IF-IgM es un recurso valioso para lograr un diagnóstico temprano, ya que, de un conjunto de 51 sueros con infección aguda evaluados mediante la prueba MAT, el 62.7% arrojó resultados positivos cuando se utilizó IF-IgM, lo que subraya su utilidad como herramienta de diagnóstico.

Asimismo, la técnica MAT, cuando se combina con otras pruebas complementarias, se revela como una herramienta eficaz para detectar la leptospirosis. En su estudio, se identificaron 97 casos positivos de leptospirosis entre un total de 161 pacientes examinados. Sin embargo, es importante destacar que estas pruebas no permiten identificar los serovares específicos involucrados. Por lo tanto, para descartar la infección de manera definitiva, se recomienda realizar un segundo análisis de laboratorio entre 10 y 20 días después de la primera evaluación⁴³.

De acuerdo con las observaciones realizadas por Pérez J et al.⁴⁴ es importante reconocer que el diagnóstico de la leptospirosis presenta un grado de complejidad. En consecuencia, la obtención de resultados positivos no puede depender únicamente de una única prueba serológica. Se hace hincapié en la necesidad de emplear al menos dos pruebas serológicas en conjunto con un enfoque molecular para aumentar la confiabilidad del diagnóstico.

En cuanto a la prueba MAT, se debe tener en cuenta que su sensibilidad se ve limitada por la exclusión de algunos serovares de las cepas nativas presentes en el área endémica, por lo que Baldomero S. et al.⁴⁵ menciona la posibilidad del uso de la prueba microscopia en sangre con videograbación en campo oscuro con monitor de alta resolución (VECOVISIÓN) como una prueba estándar confirmatoria después de tener sospecha de la enfermedad ya que de 298 trabajadores identifico al 60.07 % positivos.

Por otro lado, Jacob P et al.⁴⁶ llevaron a cabo un análisis utilizando un panel reducido de 12 cepas de *Leptospira spp.* a través de la técnica MAT (Microaglutinación). Los resultados obtenidos en este panel reducido fueron idénticos a los obtenidos en el panel más amplio de 19 cepas. Este hallazgo lleva nos revela que la utilización del panel reducido representa la opción preferible, ya que produce resultados comparables y evita gastos innecesarios. Es importante tener en cuenta que, además, existen técnicas moleculares disponibles para la identificación específica del organismo infeccioso, lo que ofrece una alternativa eficiente y precisa.

Es importante destacar la investigación de Muñoz A et al.⁴⁷ en la que menciona que las pruebas serológicas en el diagnóstico de la leptospirosis. Estas pruebas incluyen la técnica de aglutinación microscópica (MAT), la hemaglutinación indirecta y el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), y son utilizadas con frecuencia con este propósito.

Es relevante señalar que la técnica de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR en tiempo real) presenta un impacto especialmente positivo en la realización de diagnósticos rápidos y tempranos de la enfermedad.

En el contexto de este estudio, se pone un énfasis particular en las observaciones realizadas por Rodríguez-Vidigal FF, que resaltan la presencia de anomalías analíticas en pacientes con

leptospirosis. Estas anomalías incluyen una elevación significativa de las enzimas transaminasas en el 50% de los casos y un aumento en los niveles de creatinina en el 26.3% de los pacientes. No obstante, es importante tener en cuenta que estas alteraciones no son indicativas por sí solas y deben considerarse en conjunto con otros factores clínicos del paciente para una evaluación precisa⁴⁷.

De igual forma Méndez G. et al.⁴⁸ comparte la eficacia de la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) con Sandoval E et al.⁴⁹ el cual menciona en su estudio comparativo del diagnóstico de leptospirosis mediante PCR y MAT concluyendo que la técnica de PCR cuenta con una sensibilidad del 100% comparado con MAT para un diagnóstico temprano de *Leptospira*, incluso logra identificar el tipo de serovares más frecuente.

Por otra parte, Muñoz A, a pesar de su capacidad para proporcionar un diagnóstico temprano, la técnica de PCR se utiliza en menor medida en la práctica clínica. Esto podría deberse, posiblemente, a la complejidad de la técnica en sí misma, ya que las técnicas serológicas convencionales son más comunes en la rutina diagnóstica⁴⁷.

Concluyendo Cabezas H et al.⁵⁰ detalla que la comparación entre ambos métodos de macroaglutinación y microaglutinación revela que ambos poseen niveles de sensibilidad y especificidad similares, incluyendo a la macro aglutinación a niveles de atención primaria de salud ya que este orienta al médico que, al combinar con las manifestaciones clínicas, resultados del laboratorio permite la toma de decisiones de manera expedita.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

En relación con los objetivos planteados de la investigación y a los artículos revisados se infiere lo siguiente:

- En relación con los artículos investigados, el 91% del total concuerdan que, las manifestaciones clínicas en la leptospirosis no son específicas, generalmente se presentan síntomas similares a los de una gripe o a infecciones tropicales tales como fiebre amarilla, malaria, paludismo, entre otras. Se presentan características clínicas como cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias y astenia. Por otra parte, el 9% del total de artículos manifiestan que se presentan síntomas más graves, incluyendo picos febriles más elevados, inflamación del sistema nervioso y un compromiso multiorgánico. Esta etapa se ha llegado a denominar el síndrome de Weill. En cuanto a los exámenes de laboratorio, se observará una leucocitosis acompañada de neutrofilia, además de un aumento en los niveles de CPK. En algunos casos, el recuento de plaquetas puede estar reducido.
- En la actualidad la leptospirosis es considerada como una enfermedad tropical desatendida por la OMS. Esta infección es de distribución mundial, generalmente una zoonosis de animales domésticos hacia los humanos por la especie *L. interrogans*. En cuanto a la mortalidad de la leptospirosis, se notifican alrededor de 1 millón de casos anuales, teniendo una tasa de mortalidad del 5-10 %. Así pues, las regiones de Asia han sido consideradas altamente endémicas de dicha patología con una seroprevalencia del 18 % en países como Malasia. Por otra parte, la agricultura, ganadería, trabajos en fábricas y embarazo han sido catalogados como factores de riesgo para contraer esta infección. Por último, en Ecuador, la región Costa presenta el mayor índice de infección en donde los serovares *L. Pomona* y *L. icterohaemorrhagiae* son los más frecuentes.
- En base a los resultados de los diferentes estudios sobre el diagnóstico de leptospirosis se puede concluir que la detección de esta enfermedad presenta un desafío diagnóstico debido a su complejidad, requiere un enfoque multidisciplinario

el cual debe estar compuesto por los antecedentes del paciente, manifestaciones clínicas, pruebas sanguíneas y una prueba inmunocromatográfica de flujo lateral, puesto que esta prueba presenta una sensibilidad de 96% y especificidad de 97.1%, para una detección preliminar de leptospirosis, las técnicas confirmatorias son las serológicas como la aglutinación microscópica (MAT), inmunofluorescencia (IF-IgM), siendo ampliamente utilizados para mejorar la confiabilidad del diagnóstico de leptospirosis, pero su sensibilidad y especificidad pueden variar, haciendo hincapié en el uso combinado de pruebas serológicas y técnicas moleculares como el PCR en tiempo real que cuenta con una sensibilidad del 100%, garantizando una mejora en las estrategias de un diagnóstico preciso.

RECOMENDACIONES

- Es necesario realizar una correlación entre las manifestaciones clínicas y los resultados del laboratorio para proveer un diagnóstico correcto de la leptospirosis y no confundir dicha patología con otras infecciones similares como la fiebre amarilla, la malaria o el paludismo.
- Actualmente la leptospirosis no recibe la importancia necesaria por parte de organizaciones como la OMS, por lo que, se recomienda ampliar el ámbito de investigación de esta patología con el fin de crear conciencia en las entidades de salud y la población general.
- En áreas hospitalarias donde no se disponga de técnicas moleculares, se enfatiza el uso de pruebas serológicas como la prueba de aglutinación microscópica (MAT), considerando su elevada especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de la leptospirosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. López , Córdova , Edgar , Maricela. Leptospirosis en la interfaz humano-animal-ambiente en América Latina: determinantes, medidas de prevención y control. *Biotecnia*. 2021; 23(03).
2. Ramírez , Agudelo , Acevedo. Inmunología de la leptospirosis. *CES Med*. 2019; 33(3).
3. Bautista B, Bulla D, López H, Díaz A, Pulido. Leptospirosis: enfermedad de importancia en salud pública. *Revista Colombiana de Ciencia Animal RECIA*. 2019; 11(02).
4. Ministerio de Salud Pública. Gaceta Epidemiológica de Enfermedades Zoonóticas: Leptospirosis SE 1 a 38 Ecuador 2021. [Online]; 2021. Acceso 12 de Agosto de 2023. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/10/Leptospira-SE-38.pdf>.
5. Ministerio de Salud Pública. Sistema de vigilancia epidemiológica en Ecuador informó sobre brote de leptospirosis en Durán. [Online]; 2023. Acceso 13 de Agosto de 2023. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/sistema-de-vigilancia-epidemiologica-en-ecuador-informo-sobre-brote-de-leptospirosis-en-duran/>.
6. S. Philip. Leptospirosis. [Online].; 2021. Acceso 22 de Agosto de 2023. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookId=3002§ionId=257475764>.
7. Saldaña J, Escobar D, Pinillos O, Hernández. Leptospirosis. Una Revisión de la Literatura. *Rev. Navar. Medica*. 2019; 4(2)(22-34).
8. M. Bush L, Vazquez M. Leptospirosis. [Online]; 2022. Acceso 20 de Agosto de 2023. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/espiroquetas/leptospirosis>.
9. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. *Leptospira interrogans*. [Online].; 2021. Acceso 22 de Agosto de 2023. Disponible en: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/bacterias/leptospira-interrogans>.
- 10 Rajapakse S. Leptospirosis: aspectos clínicos. *Clinical Medicine*. 2022; 22(1).
- 11 Dávila R, Agüero , Zuta , Castro , Cajas Tomasa , Tinoco. Prevalencia y factores de riesgo de leptospirosis en la industria porcícola. *Boletín de Microbiología y Salud Ambiental*. 2022; 62(2).

- 12 Carranza , Chang , Gutierrez. Leptospirosis y enfermedad de Weil. Rev. Médica . Sinergia. 2020; 5(3).
- 13 Organización Panamericana de Salud. Leptospirosis Humana: Guía para el Diagnóstico, . Vigilancia y Control. [Online].; 2008. Acceso 21 de Agosto de 2023. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51096/01016970N12_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- 14 Natalia C. Reporte de un Caso Leptospirosis. Med. Leg. de Costa Rica. 2014; 31(2).
- 15 Pérez , Obregón , Rodríguez I, Alfonso. Actualización en el diagnóstico de la . leptospirosis humana. Rev Cub Med Mil. 2015; 44(4).
- 16 Laplume H, Sardi F, Samartino L, Vanasco B, Cudós C. Enfermedades infecciosas| . leptospirosis. Ministerio de la Salud Presidencia de la Nación. 2014; 9.
- 17 Aranzazu , Apraez , Ortiz. Leptospirosis en pediatría, un diagnóstico a tener en cuenta. . Revista chilena de infectología. 2020; 37(6).
- 18 Verma V, Mehendi G, Deepak K, Shagun G, Dinesh K, Ankur K. Avances recientes en . el diagnóstico de la leptospirosis. PubMed. 2020; 1.
- 19 BioTech. Prueba Rápida en Casete OnSite Leptospira IgG/IgM Combo (Suero / Plasma . / Sangre Total) P. [Online].; 2013. Acceso 14 de Octubre de 2023. Disponible en: <http://biolore.com.co/wp-content/uploads/2019/08/Inserto-R0101-Leptospira.pdf>.
- 20 Organización Panamericana de Salud. Leptospirosis. [Online]; 2022. Acceso 22 de . Agosto de 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/leptospirosis>.
- 21 Ospina , Hernández. Utilidad de las herramientas moleculares para la identificación de . Leptospira spp. en muestras humanas, animales y ambientales. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2015; 67(3).
- 22 Asociación Argentina de Microbiología. Manual de Microbiología Clínica de la . Asociación Argentina de Microbiología: Leptospira. Manual. Buenos Aires .
- 23 May Z, Ahmed S, Siddiqui R. Leptospirosis: importancia creciente en los países en . desarrollo. Acta Trópica. 2020; 201.
- 24 Cedano J, Rodriguez S, Kujundzic W, Arana , Pacheco R , Rosso F. Caracterización . clínica de la leptospirosis grave en un hospital de alta complejidad de Cali, Colombia, 2010-2016. Biomédica. 2018; 39(108).

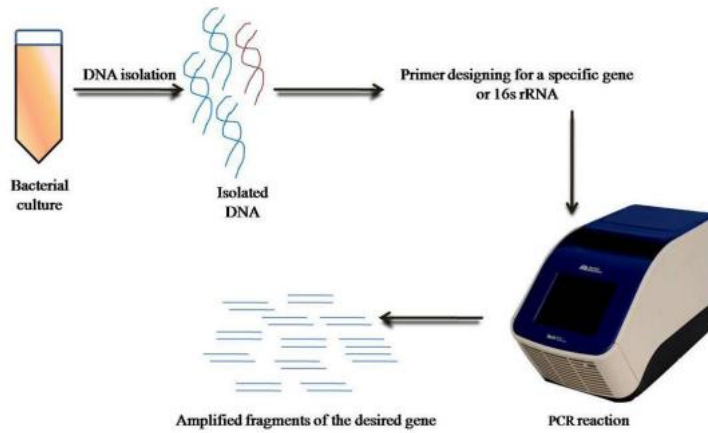
- 25 Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A, Schultz M, Dondorp A. Going Micro in . Leptospirosis Kidney Disease. *Cells*. 2022; 11(698).
- 26 Field J, Coria J, Domingo D. Leptospirosis en un adolescente de 13 años de edad: informe . de caso. *Enferm Infecc Pediatr*. 2021; 33(136).
- 27 Chin V, Lee T, Wan S, Syafinaz A, Zamberi S, Maha A. Leptospirosis in human: . Biomarkers in host immune responses. *Science Direct*. 2017; 207(108-115).
- 28 Brito T, Gonçalves A, Estima P. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a . commented review. *Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2018; 60(23).
- 29 Campos N. Reporte de un caso Leptospirosis. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2014; . 31(2).
- 30 Dora R, Chaparro H. Reto clínico en el diagnóstico y tratamiento de leptospirosis. . *Revista Ciencias de la Salud*. 2015; 13(1).
- 31 Bratt M, Rastogi N, Soneja M, Biswas A. Uncommon manifestation of leptospirosis: a. . *BMJ Case Rep*. 2018.
- 32 Chuva P, Castillo E. Leptospirosis una enfermedad zoonótica, breve revisión de la . situación en el Ecuador. *Anatomía Digital*. 2022; 5(3).
- 33 Barbosa A, Patarakul K, Isaac L. Editorial: Leptospirosis: pathogenesis, clinical and . epidemiological aspects. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2023; 13.
- 34 Carrión K, Montes V, Bustillos R, Pineda J, Quizhpe C, Luna J. Estudio epidemiológico . de leptospirosis en cobayos en la región interandina del sur del Ecuador. *CEDAMAZ*. 2023; 13(1).
- 35 Pesantes K. Estudio retrospectivo de la leptospirosis canina entre el periodo 2010 - 2021 . y su situación epidemiológica actual en el ecuador. Informe de Examen Complexivo. Machala: UTMACH, FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS.ISSN.
- 36 Costa F, Hagan J, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez M, et al. Global Morbidity . and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(9).
- 37 Karpagam K, Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public . health importance an updated review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020; 1(1).

- 38 Keng S, Azlan M, Teong B, Jing M, Sieng C, Chung C, et al. Leptospirosis among . Dengue-Negative Febrile Patients in Selangor, Malaysia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2022; 102(2).
- 39 Selvarajah I S, Ran S, Wyn N, Nair M. Leptospirosis in pregnancy: A systematic review. . *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(9).
- 40 Moola S, Beri D, Salam A, Jagnoor J, Teja A, Bhaumik S. Leptospirosis prevalence and . risk factors in India Evidence gap maps. *Tropical Doctor.* 2021; 1(1).
- 41 Elías P, Obregón A, Pérez G, Machado H, Rodríguez I, Rodríguez J. Evaluación de un . sistema inmunocromatográfico de flujo lateral para la pesquisa de la leptospirosis humana. *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 2015; 67(2).
- 42 Ríos D, Chaparro H. Reto Clínico en el diagnóstico y tratamiento de leptospirosis. *Cienc . Salud.* 2015; 13(1).
- 43 Paulina M, Hernández , Schelotto F, Varela G. Valoración de un procedimiento de . inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos tipo IgM (IF-IgM) utilizado en el diagnóstico temprano de leptospirosis. *Revista Médica Uruguay.* 2014; 30(2).
- 44 Janeth P, Agudelo P, Parra G, Ochoa J, Arboleda M. Incidencia y subregistro de casos . de leptospirosis diagnosticados con tres métodos diferentes en Urabá, Colombia. *Biomédica.* 2019; 39(1).
- 45 Baldómero S, Velasco O, Sánchez B, Ríos M, Alvarado P, Márquez M. Leptospirosis . en trabajadores de campos petroleros de Tabasco Salud en Tabasco. *SALUD EN TABASCO.* 2017; 23(1 y 2).
- 46 Paulina J, Schmeling , Chiani Y, Landolt N, Scialfa E, Fusco S, et al. Evaluación de un . panel reducido de cepas de leptospiras para el diagnóstico en humanos por microaglutinación (MAT). *Salud Pública de México.* 2015; 57(5).
- 47 Ana M, Ramos J. REVISIÓN DE LA LITERATURA DE LEPTOSPIROSIS EN . ESPAÑA. *UNIVERSITAS Miguel Hernández.* 2022; 1.
- 48 Méndez G, Cervera C, López A, Escalante A, Dabarrón M, Leyva L, et al. Leptospirosis . in an asplenic patient -case. *BMC Infectious Diseases.* 2020; 20(1).
- 49 Edgar S, Avilés M, Montesinos R, Montalvo M, Tejeda A. Estudio comparativo del . diagnóstico de leptospirosis mediante PCR y MAT en el noroeste de México. *ActaUniversitaria Multidisciplinaty Scientific Journal.* 2018; 50(1).

50 Hildefonso C, Fernández Y, Cabezas L. Ensayo comparativo entre Ag inactivado . macroaglutinante y Ags vivos microaglutinantes en el diagnóstico de leptospirosis. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2017; 21(1).

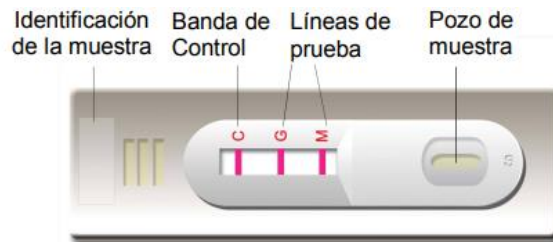
ANEXOS

Anexo 1. Representación esquemática de PCR.



Fuente: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114449/>

Anexo 2: Prueba Rápida en Casete OnSite Leptospira IgG/IgM Combo (Suero / Plasma / Sangre Total)

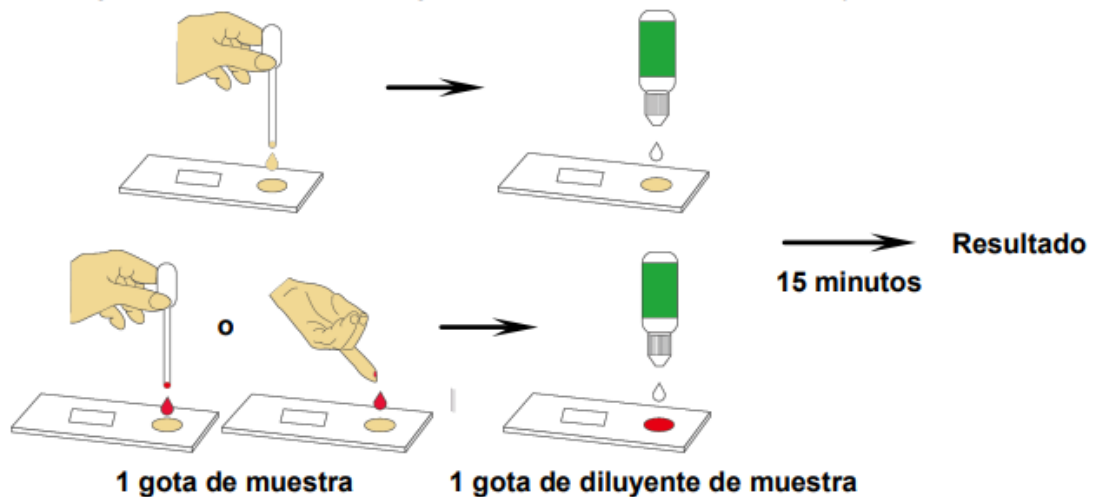


Fuente: BioTech. Prueba Rápida en Casete OnSite Leptospira IgG/IgM Combo (Suero / Plasma / Sangre Total) P. [Online].; 2013. Acceso 14 de octubre de 2023. Disponible en: <http://biolore.com.co/wp-content/uploads/2019/08/Inserto-R0101-Leptospira.pdf>.

Anexo 3: Procedimiento y resultados de Prueba Rápida en Casete OnSite Leptospira IgG/IgM Combo (Suero / Plasma / Sangre Total)

PROCEDIMIENTO

- Paso 1: Lleve los componentes de muestras y ensayos a temperatura ambiente en caso de estar refrigerados o congelados. Una vez descongelada, mezcle bien la muestra antes de realizar el ensayo.
- Paso 2: Una vez se esté listo para llevar a cabo el ensayo, abra la bolsa por la muesca y retire el dispositivo. Coloque el dispositivo de prueba en una superficie limpia y plana.
- Paso 3: Asegúrese de etiquetar el dispositivo con el número de identificación de la muestra.
- Paso 4: Llene el gotero plástico con la muestra. Sosteniéndolo verticalmente, vierta 1 gota (aproximadamente 30-45 μ l) de suero o plasma u 1 gota de sangre (aproximadamente 40-50 μ L) en la cavidad para muestras asegurándose de que no se generen burbujas de aire. Luego adicione inmediatamente 1 gota (aproximadamente 35-50 μ l) de Diluyente de muestra.



- Paso 5: Contabilice el tiempo.
- Paso 6: Los resultados pueden ser leídos antes de 15 minutos. Los resultados positivos pueden ser visibles después de 1 minuto.

No realice la lectura del resultado después de 15 minutos. Para evitar confusiones, deseche el dispositivo de prueba después de interpretar su resultado.

RESULTADO POSITIVO:

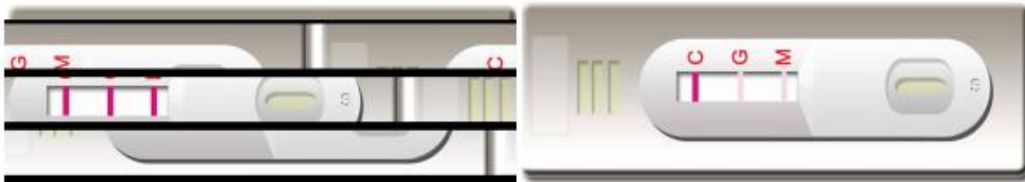
- 2.1 Si además de presentarse una línea en la banda C, solo se genera la banda M, la prueba indica la presencia de anticuerpos anti-*L. interrogans* IgM. En este caso el resultado es positivo.



- 2.2 Si además de presentarse una línea en la banda C, solo se genera la banda G, la prueba indica la presencia de anticuerpos anti-*L. interrogans* IgG. En este caso el resultado es positivo.

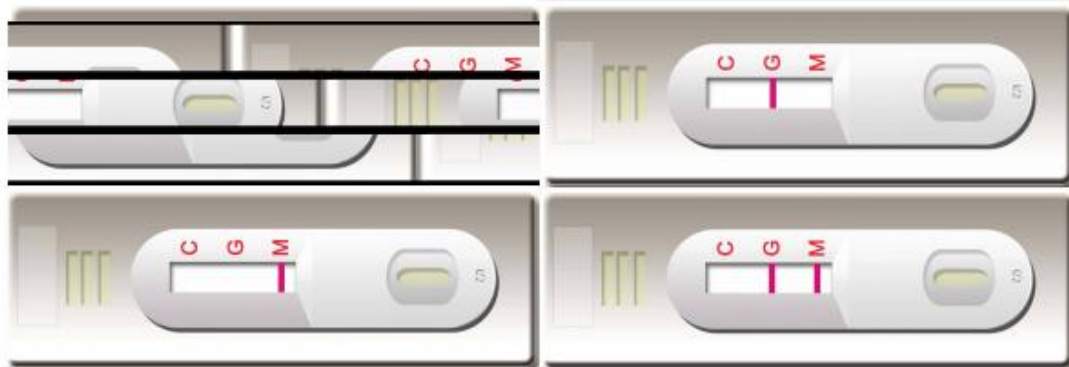


- 2.3 Adicional a presentarse una línea en la banda C, se generan tanto la banda M como la banda G, la prueba indica la presencia de ambos anticuerpos anti-*L. interrogans* IgG e IgM. En este caso el resultado es positivo.



Las muestras con resultados positivos deben ser confirmadas con métodos de análisis alternativos y hallazgos clínicos antes de tomar una determinación en el diagnóstico.

RESULTADO INVALIDADO: Si no se genera una banda C, el ensayo no es válido sin importar que se haya creado una línea de color en cualquiera de las bandas como se muestra a continuación. La prueba se debe repetir con un nuevo dispositivo.



Fuente: BioTech. Prueba Rápida en Casete OnSite Leptospira IgG/IgM Combo (Suero / Plasma / Sangre Total) P. [Online].; 2013. Acceso 14 de octubre de 2023. Disponible en: <http://biolore.com.co/wp-content/uploads/2019/08/Inserto-R0101-Leptospira.pdf>.

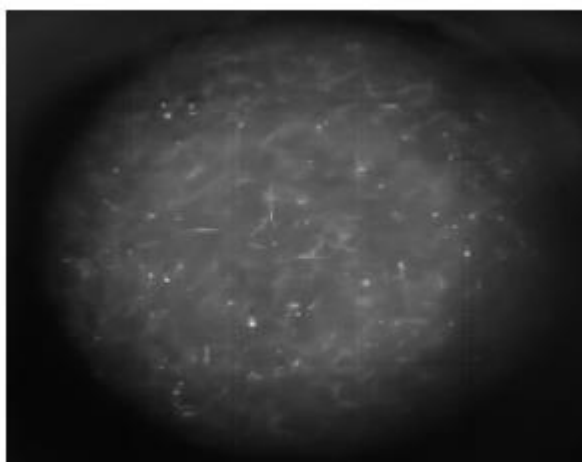
Anexo 4: Lista de los serovares recomendados para ser incluidos en la batería de antígenos de referencia, usados para identificar una infección por un serovar desconocido por medio de la MAT.

| Serogrupos | Serovares | Cepa |
|---------------------|---------------------|--------------------|
| Australis | australis | Ballico |
| Autumnalis | autumnalis | Akiyami A |
| Ballum | castellonis | Castellón 3 |
| Bataviae | bataviae | Swart |
| Canicola | canicola | Hond Utrecht IV |
| Cynopteri | cynopteri | 3522 C |
| Grippotyphosa | grippotyphosa | Moskva V |
| Hebdomadis | hebdomadis | Hebdomadis |
| Icterohaemorrhagiae | icterohaemorrhagiae | RGA |
| | copenhageni | M20 |
| Javanica | javanica | Veldrat batavia 46 |
| Panama | panama | CZ 214 |
| Pomona | pomona | Pomona |
| Pyrogenes | ppyrogenes | Salinem |
| Sejroe | hardjo | Hardjoprajitno |
| | sejroe | M 84 |
| | wolffi | 3705 |
| Tarassovi | tarassovi | Perepeletsin |
| Semarang | patoc | Patoc 1 |

Fuente: Organización Panamericana de Salud. Leptospirosis Humana: Guía para el Diagnóstico, Vigilancia y Control. [Online].; 2008. Acceso 21 de agosto de 2023. Disponible en:

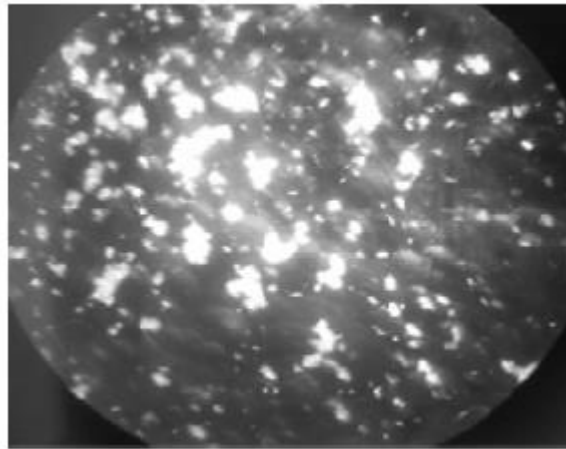
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51096/01016970N12_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Anexo 5: MAT no reactiva: Se observa la ausencia de *clumps* de aglutinación y mas de 50% de Leptospiras libres



Fuente: Asociación Argentina de Microbiología. Manual de Microbiología Clínica de la Asociación Argentina de Microbiología: Leptospira. Manual. Buenos Aires. 2021; 51

Anexo 6: MAT reactiva: Se observa la presencia de *clumps* de aglutinación y menos del 50% de Leptospiras libres



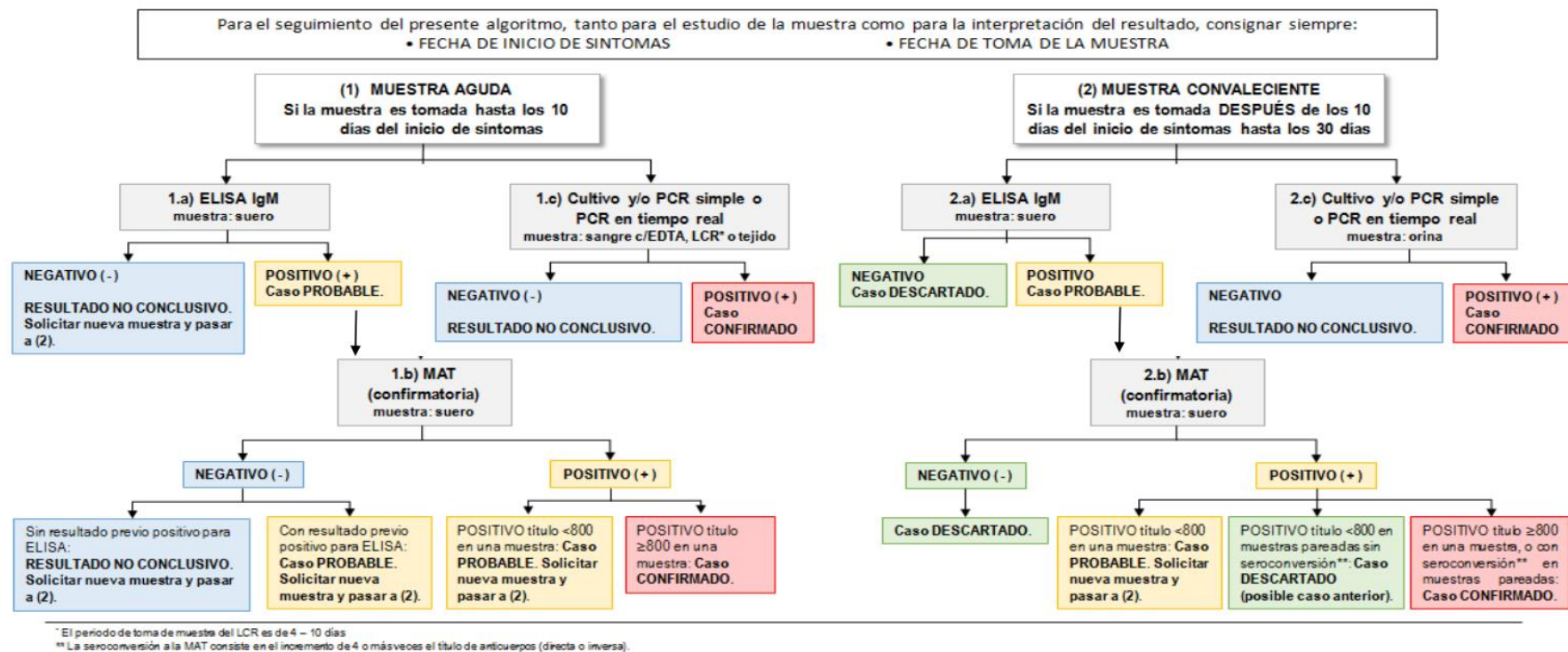
Fuente: Asociación Argentina de Microbiología. Manual de Microbiología Clínica de la Asociación Argentina de Microbiología: Leptospira. Manual. Buenos Aires. 2021; 51

Anexo 7: Tabla de los principales métodos diagnóstico de las leptospirosis

| TABLA 1. Principales métodos diagnósticos de la leptospirosis | | | |
|--|----------------------------------|--|--|
| Método | Propósito | Ventajas | Desventajas |
| | Identificación del agente | | |
| Aislamiento identificación | +++ | Capacidad de visualización de leptospiras en sangre y orina y rara vez en LCR | Carencia de sensibilidad y especificidad |
| PCR | ++ | Permite detectar ADN de leptospira en orina durante las primeras semanas de infección y en tejidos post mortem | Incapacidad de detectar el serovar infectante. |
| | Detección de la respuesta inmune | | |
| MAT | ++ | Es "gold standard" tiene alta sensibilidad y detecta todo el grupo de anticuerpos posibles | Es complejo y requiere del mantenimiento de las cepas para la preparación de antígenos vivos |
| ELISA | +++ | Detecta antígenos muy rápido, variando de 30 segundos a 4 horas | Al ser tan específico se limita a un solo serotipo |

Fuente: Ramsés Alfaro Mora. Leptospirosis en Costa Rica. Técnicas diagnósticas y su tratamiento. Rev Enf Emerg 2017; 16 (1) 23-29

Anexo 8: Algoritmo de diagnóstico por laboratorio



Fuente: Ever Francisco Córdova Díaz. Laboratorio de Referencia Nacional de Zoonosis Bacterianas: <https://www.dge.gov.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE022021/04.pdf>

Anexo 9: Prevalencia de anticuerpos IgM Anti *Leptospira*.

| Unidad de producción | Localización | Nº | Anticuerpos IgM Anti <i>Leptospira</i> | | |
|---------------------------------|------------------------------|------------|--|-----------------|---------------------|
| | | | Positivo (nº) | Prevalencia (%) | IC 95% |
| Explotación Extensiva Traspatio | El Carmen Surquillo | 47 | 9 | 19,15 | 6,836-31,462 |
| Explotación Semi intensiva | Pocollay. Tacna | 167 | 13 | 7,78 | 3,421-12,147 |
| Explotación Intensiva | Huertos de villa. Chorrillos | 124 | 15 | 12,10 | 5,954-18,240 |
| Faenadora Tipo 1 | San Jerónimo | 68 | 11 | 16,18 | 6,689-25,664 |
| Faenadora Tipo 2 | Lima Callao | 161 | 9 | 5,59 | 1,731-9,449 |
| Faenadora Tipo 3 | Lima Callao | 248 | 14 | 5,65 | 2,571-8,719 |
| | General | 815 | 71 | 8,71 | 6,714-10,709 |

Fuente: Dávila R, Agüero, Zuta, Castro, Cajas Tomasa, Tinoco. Prevalencia y factores de riesgo de leptospirosis en la industria porcícola. Boletín de Mariología y Salud Ambiental. 2022; 62(2).

Anexo 10: Artículos seleccionados según el algoritmo

| N° | Año | Base de datos | Autor | Título en inglés | Título en español |
|-----------|------------|----------------------|--|---|---|
| 1 | 2015 | SciELO | Yendrys P, Ana O, Isabel C, Martha A | Update on the diagnosis of human leptospirosis | Actualización en el diagnóstico de la leptospirosis humana |
| 2 | 2019 | Dialnet | Cedano J, Rodríguez S, Kujundzic W, Arana J, Pacheco R, Rosso F. | Clinical characterization of severe leptospirosis in a high complexity hospital in Cali, Colombia, 2010-2016. | Caracterización clínica de la leptospirosis grave en un hospital de alta complejidad de Cali, Colombia, 2010-2016 |
| 3 | 2022 | SciELO | Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A, Schultz M. | Going Micro in Leptospirosis Kidney Disease | Microenfermedad renal por leptospirosis |
| 4 | 2022 | Pubmed | Rajapakse S. | Leptospirosis: clinical aspects | Leptospirosis: Aspectos Clínicos |
| 5 | 2020 | Pubmed | Aranzazu A, Apraez L, Ortiz D. | Leptospirosis in pediatrics, a diagnosis to be taken into account | Leptospirosis en pediatría, un diagnóstico a tener en cuenta |
| 6 | 2021 | SciELO | Field J, Coria J, Débora D | Leptospirosis in a 13-year-old girl case report | Leptospirosis en una adolescente de 13 años informe de caso |
| 7 | 2018 | SciELO | Chin VK, Lee TY, Lim WF, Wan YWY, Syafinaz AN, Zamberi, Maha A. | Leptospirosis in human: Biomarkers in host immune responses | Leptospirosis en humanos: biomarcadores en las respuestas inmunitarias del huésped |

| | | | | | |
|-----------|------|----------|--|---|--|
| 8 | 2018 | SciELO | Brito T, Concalves S, Estima P. | Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review | Patología y patogénesis de la leptospirosis humana: revisión comentada |
| 9 | 2014 | Scopus | Campos N. | Report of a case of Leptospirosis | Reporte de un caso Leptospirosis |
| 10 | 2014 | Scopus | Dora I, Chaparro H. | Clinical challenge in the diagnosis and treatment of leptospirosis | Reto clínico en el diagnóstico y tratamiento de leptospirosis |
| 11 | 2018 | ELSEVIER | Bhatt M, Rastogi N, Soneja M, Biswas A. | Uncommon manifestation of leptospirosis: a diagnostic challenge | Manifestación infrecuente de leptospirosis: un reto diagnóstico |
| 12 | 2022 | ELSEVIER | Chuva P, Castillo E. | Leptospirosis a zoonotic disease, a brief review of the situation in Ecuador | Leptospirosis una enfermedad zoonótica, breve revisión de la situación en el Ecuador |
| 13 | 2023 | Scopus | Barbosa A, Patarakul K, Isaac L. | Editorial Leptospirosis pathogenesis clinical and epidemiological aspects Angela Barbosa | Editorial Leptospirosis patogénesis aspectos clínicos y epidemiológicos Angela Barbosa |
| 14 | 2023 | Scopus | Carrión K, Montes V, Bustillos R, Pineda J, Quizhpe C, Luna J. | Epidemiological study of leptospirosis in guinea pigs in the inter-Andean region of southern Ecuador. | Estudio epidemiológico de leptospirosis en cobayos en la región interandina del sur del Ecuador |
| 15 | 2021 | Dialnet | Pesantez L. | Retrospective study of canine leptospirosis between 2010-2021 and its current epidemiological situation in Ecuador. | Estudio retrospectivo de la leptospirosis canina entre el periodo 2010-2021 y su situación epidemiológica actual en el Ecuador |

| | | | | | |
|-----------|------|---------------|--|--|--|
| 16 | 2015 | Dialnet | Costa F, Hgan J, Calcagno J, Kane M, Torgersen P, Martinez M, Stein C, Ridder A, Ko A. | Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review | Morbilidad y mortalidad mundiales de la leptospirosis: Una revisión sistemática |
| 17 | 2020 | Redalyc | Karpagam K, Ganesh B | Leptospirosis a neglected tropical zoonotic infection of public health importance an updated review importance | Leptospirosis una infección zoonótica tropical desatendida de importancia para la salud pública una revisión actualizada importancia |
| 18 | 2022 | Redalyc | Keng S, Azlan M, Teong B, Jing M, Sleng C, Chung C, Jing J, AbuBakar S. | Leptospirosis among Dengue-Negative Febrile Patients in Selangor | Leptospirosis en pacientes febriles con dengue negativo en Selangor |
| 19 | 2021 | Dialnet | Selvarajah S, Ran S, Wyn N, Nair M. | Leptospirosis in pregnancy A systematic review | Leptospirosis en el embarazo. Una revisión sistemática |
| 20 | 2021 | Dialnet | Moola S, Beri D, Salam A, Jagnoor J, Teja A, Bhaumik S. | Leptospirosis prevalence and risk factors in India: Evidence gap maps | Prevalencia y factores de riesgo de la leptospirosis en la India: Mapas de lagunas de evidencia |
| 21 | 2014 | Sciencedirect | Meny P, Hernández E, Schelotto F, Varela G. | Evaluation of an indirect immunofluorescence procedure for the detection of IgM antibodies (IF-IgM) | Valoración de un procedimiento de inmunofluorescencia indirecta para la detección |

| | | | | | |
|-----------|------|------------------|---|--|--|
| | | | | used in the early diagnosis of leptospirosis. | de anticuerpos tipo IgM (IF-IgM) utilizado en el diagnóstico temprano de leptospirosis |
| 22 | 2022 | Redalyc | Muñoz A, Ramos J. | Review of the literature on leptospirosis in Spain | Revisión de la literatura de leptospirosis en España |
| 23 | 2018 | Google Académico | Sandoval E, Acosta M, Montesinos R, Montalvo M, Tejeda A. | Comparative study of leptospirosis diagnosis by PCR and TMA in northwestern Mexico. | Estudio comparativo del diagnóstico de leptospirosis mediante PCR y MAT en el noroeste de México |
| 24 | 2019 | Google Académico | Pérez J, Agudelo P, Parra G, Ochoa J, Arboleda M. | Incidence and underreporting of leptospirosis cases diagnosed with three different methods in Urabá, Colombia. | Incidencia y subregistro de casos de leptospirosis diagnosticados con tres métodos diferentes en Urabá, Colombia |
| 25 | 2020 | Redalyc | García J, Cervera E, Atilano D, Arrollo S, Moncada D, Leyva M, Hernández R, Carrillo E. | Leptospirosis in an asplenic patient - case report | Leptospirosis en un paciente asplénico -caso informe |
| 26 | 2015 | Redalyc | Jacob P, Schmeling M, Chiani Y, Landolt N, Scialfa E, Fusco S, Vanasco B | Evaluation of a reduced panel of leptospira strains for diagnosis in humans by microagglutination (MAT). | Evaluación de un panel reducido de cepas de leptospiras para el diagnóstico en humanos por microaglutinación (MAT) |

| | | | | | |
|-----------|------|------------------|--|--|--|
| | | | | | |
| 27 | 2015 | Google Académico | Pérez E, Obregón A, Lemos G, Machado H, Rodríguez I; Rodríguez J. | Evaluation of a lateral flow immunochromatographic system for the detection of human leptospirosis. | Evaluación de un sistema inmunocromatográfico de flujo lateral para la pesquisa de la leptospirosis humana |
| 28 | 2017 | ProQuest | Baldómero S, Velasco O, Rivas B, Fernández M, Alvarado P, Márquez M. | Leptospirosis in Tabasco oil field workers | Leptospirosis en trabajadores de campos petroleros de Tabasco |
| 29 | 2014 | Google Académico | Ríos, Dora I, Chaparro H. | Clinical challenge in the diagnosis and treatment of leptospirosis | Reto clínico en el diagnóstico y tratamiento de leptospirosis |
| 30 | 2017 | ProQuest | Cabezas H, Fernández Y, Cabezas L. | Comparative assay between macroagglutinating inactivated Ag and microagglutinating live Ags in the diagnosis of leptospirosis. | Ensayo comparativo entre Ag inactivado macroaglutinante y Ags vivos microaglutinantes en el diagnóstico de leptospirosis |