

NORMA TÉCNICA PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LA LEPTOSPIROSIS HUMANA

I. INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es una zoonosis de amplia distribución geográfica que afecta a animales domésticos, silvestres y accidentalmente al hombre, es causada por una bacteria espiroqueta del género *Leptospira*. La enfermedad fue descrita por primera vez en 1880 en El Cairo por Larrey. En 1886, Weil la describió minuciosamente, observando cuatro casos clínicos en seres humanos. Posteriormente fue designada por Goldschmidt, como “Enfermedad de Weil”. Es en 1914 que los japoneses Inada e Ido encuentran una espiroqueta en el hígado de cobayos infectados con sangre de mineros febriles; en el cobayo aparecieron fenómenos hemorrágicos y es por esta razón que llamaron al agente encontrado como ***Spirochaeta icterohaemorrhagiae***.

En el Perú, el primer caso fue diagnosticado por Arce y Ribeyro en 1917, en el mismo año durante un brote de fiebre amarilla en Piura, Noguchi y Kliger aislaron varias cepas de leptospiras, diferentes a la entonces considerada como especie ***Leptospira icterohaemorrhagiae***, por lo que fueron denominadas ***L. icteroides***., en los años siguientes se diagnosticaron más casos humanos y se observaron o aislaron leptospiras mencionadas como ***Leptospira icterohaemorrhagiae***, posteriormente se hicieron estudios serológicos y se observaron o aislaron leptospiras de cerdos, vacunos y perros, reportándose como los serovares Pomona, Icterohaemorrhagiae y Canícola respectivamente. En 1955, el Instituto Nacional de Salud inicia estudios epidemiológicos en Lima y Callao, en cerdos sacrificados en el Frigorífico Nacional del Callao, en ratas de desagüe, perros y gatos, lográndose aislar leptospiras de cinco serogrupos: Bataviae, Tarassovi, Canícola, Pomona e Icterohaemorrhagiae, identificándose los serovares Paidjan, Tarassovi y Copenhageni.

Liceras J. entre 1960-1982 realizó estudios de diferentes departamentos del Perú en personas enfermas, animales domésticos y silvestres para aislar leptospiras, logró aislar 136 cepas que se agruparon en 16 serogrupos y son los siguientes: Icterohaemorrhagiae, Tarassovi, Bataviae, Autumnales, Cynoteri, Pomona, Ballum, Canícola, Javanica, Grippotyphosa, Hebdomadis, Pyrógenes, Australis, Shermani, Panama y Perú, el cual es un nuevo serogrupo. Se identificaron 35 serovares, de los cuales 15 se aislaron también en otros países (Canícola, Monymusk, Copenhageni, Bataviae, Kobe, Pomona, Panama, Grippotyphosa, Hardjo, Ricardi, Kremastos, Georgia, Jules, Goiano y Gorgas) y 20 son serovares nuevos (Machiguenga, Rioja, Sanmartín, Luis, Huallaga, Aguaruna, Cenepa, Nolte, Yampits, Wawain, Bua, Jonson, Peruviana, Varganicus, Rupa-rupa, Cheni, Napuruca, Babudien, Tingomaría y Perú). La mayor cantidad de serovares nuevos pertenecen al serogrupo Hebdomadis. Los aislamientos se efectuaron en 16 de los 24 departamentos del Perú.

En 1998 fueron identificados anticuerpos contra leptospira a partir de intervenciones de personal del MINSA, el Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de EUA (NAMRID), ante la notificación de pacientes con fiebre, malestar general, en comunidades de Loreto, Piura, Cusco.

Desde 1994 hasta el 2004 el Instituto Nacional de Salud ha confirmado 1085 casos de leptospirosis humana mediante pruebas serológicas y aislamientos. Los Departamentos que reportaron mas casos confirmados fueron: Loreto, Madre de Dios, Lima, Cusco, Cajamarca, Ucayali, Piura, Lambayeque, Huanuco, Junín, Ayacucho, Amazonas, San Martín, Huancavelica, Pasco, Tumbes y La Libertad.

Los últimos estudios en poblaciones asintomáticas han encontrado prevalencias de 25 a 36% ^{5,6} para anticuerpos de Leptospiras. Asimismo se han reportado brotes de leptospirosis en menores de edad, militares, mineros, población general de los Departamentos de Junín, Lima, Ucayali, Madre de Dios, Piura, Cajamarca, Loreto, estos brotes han estado asociados a fuentes de agua contaminada con orina de perros y roedores ^{7,21}

En el 2003, dentro del estudio de vigilancia de febriles, el NAMRID, mediante ELISA Ig M, detectó casos de leptospirosis en poblaciones febriles de militares y escolares en los departamentos de Lima, Junín, Piura y Loreto.

En el 2004, en un estudio de Tesis realizado en personas que laboran en el camal de Punchana, Iquitos-Loreto, se reportó una prevalencia del 91% en una población de 79 trabajadores asintomáticos ³

Existe una relación epidemiológica importante entre la frecuencia y la ocupación de la población humana, siendo los más afectados los agricultores, albañiles y militares; en la población animal, la leptospirosis ocasiona graves pérdidas económicas principalmente en bovinos y porcinos como consecuencia de abortos y neonatos muertos, produciendo por lo general infección subclínica y asintomática, fácilmente confundible con otras patologías. La leptospirosis en perros es de importancia en salud pública por su estrecha relación con el hombre constituyendo un riesgo potencial en la transmisión por ser portador asintomático.

Los factores climáticos como: Lluvias, temperatura, vientos y la humedad, influyen de manera decisiva sobre la ocurrencia de la enfermedad. Ecológicamente la dispersión de leptospiras está más favorecida en las regiones tropicales y sub-tropicales.

Las inundaciones observadas después de lluvias copiosas, son particularmente propicias para la diseminación y persistencia de leptospiras en el ambiente.

Siendo la leptospirosis una zoonosis cuya ocurrencia depende primordialmente de los huéspedes animales y de los factores ambientales, el consenso es que las medidas preventivas deben dirigirse a esos niveles.

La presente norma técnica tiene por finalidad orientar en todos los establecimientos de salud una atención integral a la persona afectada, la familia y la comunidad en riesgo de contraer leptospirosis.

II. OBJETIVO

Establecer los criterios técnicos para la atención integral de Leptospirosis humana en el Perú.

III. BASE LEGAL

- ◆ Ley N° 26842, Ley General de Salud
- Ley No. 27657 Ley del Ministerio de Salud
- Ley de Bases de la Descentralización N° 27783
- Ley Orgánica de Municipalidades N° 27972
- Decreto Supremo No. 013-2002-SA - Reglamento de la Ley del Ministerio de Salud
- Decreto Supremo No. 014-2002-SA - Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud.
- RM 729 – 2003 SA/DM “La Salud Integral: Compromiso de Todos – El Modelo de Atención Integral de Salud”
- RM No. 1069 – 2004/MIN “Servicios Incluidos en la Provisión Básica de Salud”

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Todas las instituciones del sector salud: públicas, privadas y en todos los niveles, se sujetarán a la presente norma, coordinando sus acciones con la autoridad sanitaria regional y nacional.

V. DEFINICIONES GENERALES

5.1. AGENTE ETIOLÓGICO

El agente etiológico es la *Leptospira*, microorganismo helicoidal, aeróbico obligatorio, que presenta una o ambas extremidades en forma de gancho, dotado de gran motilidad conferida por un axóstilo. Por medio de pruebas serológicas fueron determinadas más de 240 serovariedades. En el Perú se han identificado más de 60 serovariedades.

La unidad taxonómica básica es el serovar, representado por una cepa de referencia. El agrupamiento de los serovares es realizado siguiendo sus principales afinidades antigénicas, reveladas en las pruebas de aglutinación cruzada. El término serogrupo es adoptado para agrupar aquellos serovares que son homólogos antigénicamente.

El Género *Leptospira* se clasifica en dos especies: La especie patógena *L. interrogans* y la no patógena *L. biflexa*, basándose en su comportamiento bioquímico, capacidad de infectar animales, resistencia a la acción de los iones de cobre bivalentes, características biológicas y exigencias de cultivo. Recientemente las leptospirosis se han dividido en varias especies en base a la homología de su DNA ¹⁰

El período de sobrevivencia de las leptospiras patógenas en el agua y en el suelo, varía según la temperatura, pH, salinidad o el grado de contaminación. Su multiplicación es óptima en un pH comprendido entre 7.2 a 7.4; experimentalmente se ha constatado la persistencia de leptospiras viables en agua hasta 180 días ¹⁶

El serovar *Icterohaemorrhagiae* experimentalmente muere en 10 minutos a temperatura de 56° C y en 10 segundos a 100° C. y sobrevive en medios fríos o congelados (100 días a -20° C); siendo muy sensible a los ácidos y perdiendo su motilidad en 15 minutos en soluciones de HCL a 1:2000.

5.2 RESERVORIOS

Los reservorios domésticos más importantes son los bovinos, porcinos, equinos, caninos, ovinos y caprinos, así como un amplio rango de mamíferos silvestres y roedores sinantrópicos (ratas y ratones); siendo los roedores y marsupiales los principales reservorios de la enfermedad, los cuales albergan la leptospira en los riñones y la eliminan al medio ambiente, contaminando de esta manera el agua, suelo y alimentos.

La fuente de infección de las leptospiras son los reservorios.

Los reservorios mamíferos domésticos pueden manifestar la enfermedad (abortos, ictericia, hemoglobinuria y otros) desconociéndose el comportamiento en los reservorios silvestres.

5.3 TRANSMISIÓN

Existen dos mecanismos: **directo**, a través del contacto con la orina y tejidos de animales infectados, generalmente origina casos aislados; **indirecto**, por el contacto con fuentes de agua, suelo o alimentos contaminados con leptospira, generalmente ocasiona brotes epidémicos. Se considera una enfermedad ocupacional en aquellos grupos expuestos como: agricultores principalmente de arrozales y cañaverales; trabajadores de: alcantarillados, camales; criadores de ganado, médicos veterinarios, etc.

En las áreas urbana y rural, los grupos poblacionales más expuestos son aquellos que trabajan o viven en condiciones precarias de vivienda, sin saneamiento básico o en contacto con fuentes de agua o suelos contaminados con orina de roedores infectados o de otros animales domésticos y silvestres. Es rara la transmisión de persona a persona.

5.4 VIAS DE INGRESO Y ELIMINACIÓN DEL AGENTE

Los microorganismos penetran a través de la piel lesionada o mucosas de la orofaringe, nasal, ocular y genital; también puede penetrar por la piel íntegra que está inmersa en agua por largo tiempo. Es eliminado al medio ambiente a través de la orina de animales infectados.

5.5 PERÍODO DE INCUBACIÓN

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

5.6 PERÍODO DE TRANSMISIBILIDAD

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

5.7 SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA:

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

5.8 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD POR SU INTENSIDAD

LEVE: Síndrome febril agudo inespecífico, sin alteraciones hemodinámicas franca

MODERADA: Síndrome febril agudo inespecífico con alteración hemodinámica con o sin ictericia

SEVERA: Síndrome febril agudo con falla orgánica con o sin ictericia

5.9 MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA LEPTOSPIROSIS

5.9.1 Descripción de la enfermedad

Enfermedad infecciosa de cuadro polimórfico. Los síntomas más comunes son fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea, conjuntivitis y síntomas respiratorios. Ocasionalmente, cursa con erupción cutánea, meningitis y uveítis. Puede presentarse ictericia, insuficiencia hepática y renal, anemia hemolítica y hemorragia en piel y mucosa. En el 90% de los casos la enfermedad es sistémica y autolimitada, en el 10% restante la enfermedad es potencialmente fatal con falla renal, hepática y/o neumonitis.

Son reconocidas dos formas clínicas: La anictérica y la ictérica.

a. Forma anictérica:

La enfermedad puede ser discreta, con fiebre, cefalea, dolores musculares, anorexia, náuseas y vómitos, de inicio generalmente súbito. Es la más frecuente de 85 a 90%, erróneamente se le diagnostica como influenza, dengue y arbovirosis. Con duración de uno o varios días, siendo frecuentemente catalogada como “síndrome febril”, “virosis”, “síndrome meníngeo”.

Una infección más grave puede ocurrir, presentándose clásicamente como una enfermedad febril bifásica.

a.1 Primera fase septicémica o leptospirémica:

Se inicia abruptamente con fiebre elevada, escalofríos, cefalea intensa, postración, mialgias que involucra principalmente las pantorrillas, caderas, regiones paravertebrales y abdomen, evidenciándose dolor a la palpación, pudiendo simular un abdomen agudo quirúrgico. Anorexia, náuseas, vómitos, constipación o diarrea, artralgias, hiperemia o hemorragia conjuntival, fotofobia y dolor ocular pueden ocurrir. Puede haber hepatomegalia leve, raramente hemorragia digestiva y esplenomegalia. La gravedad de las manifestaciones gastrointestinales puede exteriorizar la presencia de melena o enterorragia o también pancreatitis.

La epistaxis, dolor torácico, tos seca o con expectoración hemoptóica (hemorragia intraalveolar) pueden ser observadas, la hemoptisis franca es rara. Recientemente en el País han sido descritos casos anictéricos que evolucionan con importante sintomatología respiratoria llegando inclusive a un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda y muerte²²

Disturbios mentales como confusión, delirio, alucinaciones y signos de irritación meníngea pueden estar presentes.

Las lesiones cutáneas pueden ser variadas: Exantemas maculares, máculo-papulares, eritematosos, urticariformes, petequias o hemorrágicos. Generalmente ocurre hiperemia de mucosas.

Esta fase dura de 4 a 7 días, habiendo una mejora acentuada de los síntomas a su término.

a.2 Segunda fase o Fase inmune:

El paciente puede curar o evolucionar con recrudecimiento de la fiebre, síntomas generales y con la instalación de un cuadro de meningitis, caracterizado por cefalea intensa, vómitos y signos de irritación meníngea, semejando clínicamente y por examen de líquido cefalorraquídeo (L.C.R) a una meningitis viral. Hay manifestaciones respiratorias, cardíacas y oculares (uveitis).

Las manifestaciones clínicas se inician generalmente en la 2da semana de la enfermedad y desaparecen de una a tres semanas.

Muy pocos pacientes pueden presentar insuficiencia renal aguda en la leptospirosis anictérica. Presentando alteraciones del sedimento urinario a partir de la primera semana y del volumen urinario a partir de la segunda semana de la enfermedad.

b. Forma ictérica o hepatonefrítica (Síndrome de Weil) o grave

En algunos pacientes la fase septicémica evoluciona a una enfermedad ictérica grave, con disfunción renal, fenómenos hemorrágicos, alteraciones hemodinámicas cardíacas, pulmonares y del estado de conciencia, asociados a tasas de letalidad que varían de 5 a 20% de acuerdo a diversos estudios.

En esta forma de la enfermedad, el curso bifásico es raro. Los síntomas y signos que preceden a la ictericia son más intensos y de mayor duración que la forma anictérica.

Destaca la presencia de mialgias, sobretodo en las pantorrillas, durante las dos semanas iniciales. La ictericia tiene su inicio entre el tercer y sétimo día de la enfermedad y presenta característicamente una tonalidad anaranjada (ictericia rubínica) bastante intensa. En la mayoría de los casos la palidez es enmascarada por la ictericia.

Al examen de abdomen con frecuencia hay dolor a la palpación y hepatomegalia en aproximadamente 70% de los casos. La esplenomegalia es rara. La insuficiencia renal aguda y la deshidratación ocurren en la mayoría de los pacientes. La forma oligúrica es menos frecuente que la poliúrica, pero está asociado a un mal pronóstico. Una característica importante de la insuficiencia renal relacionada con la leptospirosis es su asociación con alteraciones hemodinámicas, generalmente deshidratación intensa e hipotensión que pueden agravar el cuadro y llevar a necrosis tubular aguda.

El choque circulatorio y la insuficiencia cardíaca pueden ser encontrados, siendo menos frecuentes que las alteraciones electrocardiográficas como son las alteraciones del ritmo y despolarización ventricular con bloqueos diversos. Esas alteraciones pueden ser agravadas por los disturbios metabólicos, en especial por la hiperpotasemia y uremia.

Los fenómenos hemorrágicos son frecuentes y pueden traducirse por petequias, equimosis y sangrado en los lugares de venopunción o hemorragia gastrointestinal exteriorizada por hematemesis, melena o enterorragia.

El compromiso pulmonar en la leptospirosis ictérica es frecuente, manifestándose clínicamente por tos, disnea, esputo hemoptoico y hemoptisis, asociados a alteraciones radiológicas diversas, que varían desde infiltrado intersticial focal hasta intersticial alveolar difuso. Recientemente han sido observados en nuestro medio, cuadros respiratorios mas graves evolucionando para insuficiencia respiratoria aguda, con hemorragia pulmonar masiva y Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto, pudiendo alcanzar hasta un 60% de letalidad ²²

5.9.2 Patogenia

La infección humana determina manifestaciones muy variables, desde un cuadro subclínico o enfermedad febril, anictérica, autolimitada diagnosticada como “síndrome febril”, hasta cuadros clínicos graves con alto potencial de letalidad. Son reconocidas dos formas clínicas la anictérica y la ictérica

El microorganismo penetra a través de la piel reblandecida por el agua y por excoiaciones o mucosas y alcanza rápidamente el torrente sanguíneo, diseminándose a todos los órganos del cuerpo, incluyendo LCR y humor acuoso; su movimiento en tirabuzón y producción de hialuronidasa, pueden explicar la penetración a estos sitios. La presencia de esta hialuronidasa se ha descrito en algunas serovariedades como Pomona e Icterohaemorrhagiae ^{4,11}

Cualquier serovar puede determinar las diversas formas de presentación clínica, observándose que algunos están más comúnmente relacionados a casos mas graves, como el serovar Icterohaemorrhagiae.

Las manifestaciones clínicas se deben a una agresión vascular generalizada, con compromiso del endotelio de los pequeños vasos, extravasación de sangre, migración de leptospiras por los tejidos y relativa anoxia local que lleva a daño secundario para órganos como riñones, hígado, pulmones, corazón y músculos.

Últimamente se ha evidenciado el compromiso inmunológico de la leptospirosis, como la reducción discreta de C3 y C4, depósito de Ig G, Ig M y Beta 1C, en el músculo de la pantorrilla, con presencia de autoanticuerpos contra el músculo esquelético y corazón, depósitos en los riñones de Ig G, Ig M y Beta 1C y con menor intensidad de Ig A y fibrina.

5.10 DEFINICIONES OPERATIVAS

5.10.1 Vigilancia sindrómica

Debido al amplio espectro clínico de la leptospirosis, que va desde la infección subclínica hasta las formas severas de falla multiorgánica con alta letalidad¹² es difícil establecer una definición de caso por lo que se realiza su vigilancia bajo la estrategia de “vigilancia sindrómica” (RM N° 581-2005/MINSA) donde puede ser captada como:

1. Síndrome Febril:

Todo paciente con inicio brusco de fiebre y menos de 7 días de evolución, que tenga entre 5 y 65 años de edad.

- Se considerará de notificación inmediata obligatoria a los conglomerados de febriles sin foco infeccioso evidente (paciente febril en el cual no se ha identificado signos o síntomas relacionados a un foco infeccioso).

2. Síndrome febril icterico agudo:

Todo paciente con presentación brusca de fiebre, ictericia y ausencia de factores predisponentes conocidos en el paciente (ejemplo: hepatopatía crónica, hepatopatía inducida por fármacos y autoinmunes).

- Todos los casos deben ser notificados de inmediato, ya sea que ocurran en forma aislada o en conglomerados.

3. Síndrome febril con manifestaciones hemorrágicas:

Todo paciente con inicio brusco de fiebre cuya duración es menor de tres semanas y dos de los siguientes signos:

- Erupción cutánea hemorrágica o purpúrica.
- Epistaxis.
- Hemoptisis.
- Sangre en las heces.
- Otras manifestaciones hemorrágicas.

Y ausencia de factores predisponentes para hemorragia conocidos en el paciente.

Se considerará factor predisponente para hemorragia a lo siguiente (criterios de exclusión):

- Hepatopatía crónica.
- Síndrome hemorragíparo de etiología no infecciosa como: intoxicaciones agudas, neoplasias, efectos adversos a medicamentos, enfermedades hematológicas o autoinmunes y accidentes por animales ponzoñosos.

Todos los casos deben ser notificados de inmediato, ya sea que ocurran en forma aislada o en conglomerados.

5.10.2 Diagnóstico Presuntivo

Paciente con cuadro febril agudo (menor o igual a 7 días) caracterizado por cefalea, mialgias, especialmente en pantorrillas y región lumbar y/o artralgias, que puede o no estar acompañada de inyección conjuntival y en algunos casos con ictericia o evidencia de sangrado o anuria/oliguria y/o proteinuria con antecedentes de:

- Exposición a fuentes de agua, aniegos u otras colecciones hídricas potencialmente contaminadas, como canales de regadío (acequias), pozas, charcos, lagos, ríos.
- Exposición a desagües, letrinas o manejo de aguas residuales contaminadas con orina de roedores y otros animales.
- Actividades con riesgo ocupacional, como agricultores, ganaderos, recolectores de basura, limpiadores de acequias, trabajadores de agua y desagüe, gasfiteros, médicos veterinarios, técnicos agropecuarios que administran tratamiento a los animales, entre otros.
- Actividades recreativas y deportes de aventura que tienen relación con fuentes de agua potencialmente contaminadas (ríos, cochas, acequias, lagunas y otros)

5.10.3 Diagnóstico definitivo

Diagnóstico presuntivo confirmado con laboratorio.

Criterios de confirmación de laboratorio

En orden de prioridad:

- Aislamiento de la bacteria a partir de sangre, orina, L.C.R. o tejidos.
- Detección de ADN *Leptospira* por la Reacción de Cadena de la Polimerasa (PCR) a partir de sangre, orina, L.C.R. o tejidos.
- Seroconversión en dos muestras pareadas de suero de 4 ó mas veces de título de anticuerpos por la prueba de Microaglutinación (MAT), siendo necesario 2 a 3 muestras, con intervalos de 15 días. Sin embargo cuando no sea disponible más de una muestra, un título igual o superior a 1:800 en la Región de la Selva del Perú, podría estar confirmando el diagnóstico. Títulos menores (1:100 a 1:400) confirma el diagnóstico en zonas costeras y en la sierra del Perú. Si el paciente tiene menos de 7 días de enfermedad y presenta títulos bajos necesariamente se deberá tomar una segunda muestra.
- Aumento significativo de 50% de la titulación de anticuerpos en dos muestras pareadas por la prueba de ELISA IgM.

- La confirmación serológica está dada por la prueba de Microaglutinación (MAT). Cualquier resultado positivo mediante otra técnica diagnóstica serológica (ELISA, DIPSTICK, IFI, HA) debe ser confirmada por esta prueba.

VI. DISPOSICIONES ESPECIFICAS

6.1 DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

6.1.1 CONSIDERACIONES GENERALES

A todo paciente con diagnóstico presuntivo como apoyo complementario al diagnóstico diferencial y evolución, realizar hemograma, recuento de plaquetas, hematocrito, sedimento urinario que incluya proteínas en orina.

6.1.2 DIAGNOSTICO ESPECIFICO

6.1.2.1 Toma y remisión de muestra:

De sangre: Para cultivo y serología:

- a) Rotular el tubo al vacío con el nombre completo o código del paciente de quien se obtendrá la muestra de sangre.
- b) Para cultivo: tomar 3 ml. de sangre, usando un tubo al vacío con anticoagulante (EDTA, heparina u oxalato de sodio, evitar el uso de citrato porque mata la bacteria), mantener a temperatura ambiente, máximo por 7 días, en el caso de no poder enviarse inmediatamente al laboratorio.
- c) Para exámenes serológicos: Tomar 5 ml. de sangre usando un tubo al vacío sin anticoagulantes, extraer el suero y transportar en cadena de frío.

De líquido cefalorraquídeo (LCR):

- a) De acuerdo a procedimientos establecidos, obtener 2 ml de líquido cefalorraquídeo en forma aséptica.
- b) Con un mechero Bunsen flamear la tapa del frasco o tubo y luego trasvase el líquido cefalorraquídeo de la jeringa.
- c) Rotular y transportar la muestra inmediatamente al laboratorio de microbiología en un período no mayor de 4 días a temperatura ambiente (para cultivo)

De orina:

- a) Previamente 24 horas antes de la toma de muestra administrar una tableta de acetazolamida de 250 mg. ó 12 horas antes de la toma de muestra administrar al paciente 0,5 g de bicarbonato de sodio (1/2 cucharadita) disuelto en un vaso con agua, a fin de alcalinizar la orina.
- b) Rotular el frasco con el nombre del paciente, fecha de obtención de la muestra y hora.
- c) Realizar la limpieza de los genitales del paciente y colectar la orina (segundo chorro).
- d) Transportar el frasco con la muestra de orina inmediatamente al laboratorio. Máximo dos horas de tomada la muestra (para cultivo)

De tejidos: Post mortem

- La muestra debe ser obtenida por el médico, de acuerdo a normas establecidas.
- Rotular el frasco con el nombre del paciente, fecha de obtención de la muestra.
- Una vez realizada la necropsia, con las debidas medidas de bioseguridad, cortar una pequeña porción de riñón, hígado, pulmón, cerebro y colocar cada una en un frasco estéril de boca ancha.
- Transportar los frascos con las muestras de órganos hacia el laboratorio. Máximo 2 - 4 horas de tomada la muestra (cultivo)

Condiciones de obtención, conservación y envío de muestras para el diagnóstico de *Leptospirosis*

Pruebas	Muestras	Período de toma de muestra	Cantidad	Transporte	Conservación
Serología	Suero agudo	5-10 días de inicio de los síntomas	1 vial (2 mL)	Cadena de frio a 4-8°C	-20°C a -70°C
	Suero convaleciente	15 a 30 días de inicio de los síntomas	1 vial (2 mL)	Cadena de frio a 4-8°C.	-20°C
Aislamiento y PCR	Sangre total con heparina	Entre el 1er al 7mo día (periodo febril)	1 mL	T A.	TA máximo por 7días
	Líquido cefalorraquídeo	4 a 10 días después del inicio de síntomas	2 mL	T A.	TA máximo por 4 días
	Orina	10-28 días después del inicio de síntomas.	50 mL	T A	TA máximo 2 a 4 horas
	Tejido (hígado, pulmón riñón, cerebro)	Necropsia.	2 cm	T.A	TA máximo 2 a 4 horas
Histopatología	Tejido(hígado y riñón)	Necropsia.	2 cm	Enviar en formol al 10%. a T A.	TA

TA : temperatura ambiente

6.1.2.2 Diagnóstico bacteriológico

a. Examen directo por técnicas microscópicas

Consiste en la observación directa de las leptospiras en el microscopio bajo dos metodologías:

- Examen directo en campo oscuro,
- Examen directo en campo claro con coloración Rojo Congo

Ambas son pruebas presuntivas y se utilizan previo y posteriormente a los aislamientos microbiológicos de Leptospiras en sangre, orina, LCR y órganos.

b. Cultivo y aislamiento

El aislamiento bacteriológico y la tipificación de Leptospira se efectuará a partir de muestras de sangre total, líquido cefalorraquídeo y orina, conforme a las técnicas que establezca el Instituto Nacional de Salud y también dependerá de la fase de la enfermedad.

El diagnóstico definitivo de la Leptospira se realiza mediante el aislamiento bacteriológico utilizando los medios microbiológicos (Korthof, Fletcher y EMJH) y finalmente la tipificación empleando métodos serológicos o biomoleculares.

Es una prueba confirmatoria de utilidad para vigilancia epidemiológica.

6.1.2.3 Diagnóstico serológico

Las pruebas de diagnóstico serológico a emplearse en los servicios de salud del País, serán las establecidas por el INS, siendo las principales:

a. Pruebas de tamizaje

a.1 Prueba de ELISA Indirecto Ig M.

El método de ELISA es usado como una prueba adicional o como una alternativa a la prueba de MAT. Es el método más usado para detectar la leptospirosis aguda. Los anticuerpos de tipo IgM son los que se presentan en una infección reciente y éstas se pueden detectar específicamente por ELISA. Se han desarrollado una gran variedad de ELISAs y comparándolos con la prueba MAT mostraron una concordancia muy alta. Pero necesariamente los sueros que salieran positivos deberán ser confirmados por MAT.

b. Pruebas confirmatorias

b.1 Prueba de Micro Aglutinación (MAT)

Es la prueba de diagnóstico estándar de referencia internacional para la confirmación serológica de una infección reciente y pasada de leptospiras. Utiliza antígenos vivos y es de alta sensibilidad y especificidad al serovar infectante. Se emplea para detectar anticuerpos anti-leptospiras en el suero (tipo Ig M e Ig G), identificar aislamientos, clasificar cepas y sirve de base para cualquier otro método serológico. Hay necesidad de tomar muestras pareadas.

Actualmente solo algunos Laboratorios la pueden realizar en el país por el alto costo de mantenimiento de las cepas y el escaso personal especializado.

b.2 Prueba de Reacción de la Cadena de Polimerasa – PCR

Se basa en la detección del DNA bacteriano en muestras clínicas (sangre, orina, tejidos post mortem). Se produce una amplificación específica del DNA bacteriano cuando se combinan partidores específicos con DNA polimerasa (estable al calor) en presencia de nucleótidos y se someten a ciclos de temperatura. Es una técnica rápida y contribuye a un diagnóstico rápido y precoz.

NOTA:

- a) En casos sospechosos que fallezcan sin confirmación por laboratorio, deben enviarse muestras de tejidos para estudios inmunohistoquímicos.

- b) Las pruebas serológicas permiten resultados mas rápidos que el cultivo de la bacteria el cual es mas prolongado. Sin embargo, este debe intentarse en todos los pacientes ya que aporta un dato de valor epidemiológico, permitiendo identificar la serovariedad circulante.

6.1.2.4 Diagnóstico diferencial

Para llegar al diagnóstico diferencial es necesario una buena anamnesis que consideren los antecedentes epidemiológicos de 15 a 20 días anteriores a la presentación de la enfermedad.

Las mayores dificultades diagnósticas se presentan en las formas anictéricas, las cuales corresponden a la mayoría de los casos, pasando desapercibidas y registradas como otros diagnósticos desde el punto de vista clínico. A pesar que usualmente presentan una evolución benigna pueden llevar también a la muerte. Dependiendo de los síntomas y signos predominantes, se ha sugerido una clasificación de las formas anictéricas en: tipo influenza, pulmonar (tos y hemoptisis), febril pura, hemorrágica, mialgica, meníngea, etc. En consecuencia las posibilidades de confusión diagnóstica son mayores que en la forma ictérica de la leptospirosis. En este último caso el número de diagnósticos posibles es reducido y la sintomatología más importante como fiebre, mialgia e ictericia hacen sospechar el diagnóstico.

Según el período evolutivo, se ha considerado los siguientes diagnósticos diferenciales:

- a. **Fase séptica (anictérica):** dengue clásico y otros arbovirus, influenza, apendicitis aguda, bacteriemias y septicemias (bartonellosis), colagenosis, colecistitis aguda, fiebre tifoidea, infección de las vías aéreas superiores e inferiores, malaria, pielonefritis aguda, rickettsiosis, toxoplasmosis, meningitis, infección aguda por VIH, sífilis secundaria y otras.

- b. Fase inmune (ictérica):** colangitis, coledocolitiasis, fiebre amarilla, dengue hemorrágico o con manifestaciones hemorrágicas, hepatitis viral, malaria por *P. falciparum*, Síndrome de Zieve, síndrome hepatorrenal, esteatosis aguda del embarazo, septicemia y otros.

6.2 TRATAMIENTO

6.2.1 CONSIDERACIONES GENERALES

El tratamiento se basa principalmente en la terapia de soporte, corrección del desequilibrio electrolítico y ácido básico.

La antibioticoterapia se debe iniciar lo más tempranamente posible para evitar las lesiones en los tejidos. El manejo y el tratamiento de Leptospirosis de moderado a severo debe ser en forma hospitalaria.

Todo paciente con diagnóstico presuntivo de leptospirosis debe ser hospitalizado

Signos de Alarma:

- 1.- Fiebre elevada que no cede a antipiréticos (39°)
- 2.- Vómitos persistentes
- 3.- Dolor abdominal intenso que puede llegar al abdomen agudo
- 2.- Ictericia.
- 3.- Manifestaciones hemorrágicas (gingivorragia, hemoptisis, melena, petequias generalizada) .
- 4.- Dificultad respiratoria
- 5.- Transtornos hemodinámicos (shock)
- 6.- Oliguria
- 7.- Signos meníngeos

6.2.2 Tratamiento de Leptospirosis leve

Adultos

- a) Doxiciclina 100 mg. c/12 horas (V.O) x 7 días ó
- b) Amoxicilina 500mg c/8 horas (V.O) x 7 días ó
- c) Ciprofloxacina 500mg c/12 horas (V.O) x 7 días

Niños

- a) Amoxicilina 30-50 mg/kg/día dividido en 3 dosis por 7 días ó
- b) Eritromicina 25-50 mg/kg/día dividido en 4 dosis por 7 días.

Gestantes

- a) Amoxicilina 500 mg/ c/8 h (V.O) por 7 días ó
- c) Eritromicina 500 mg c/6h (V.O) por 7 días

6.2.3 Tratamiento de Leptospirosis moderada a severa

Adulto

- a) Bencilpenicilina G sódica 6-12'000,000 UI/día EV dividido en 6 dosis de 7 a 10 días ó
- b) Ampicilina 0.5 – 1 g. c/6 horas EV por 7 a 10 días
- c) Ceftriaxona 1 a 2 g c/12 horas EV por 7- 10 días (*)
- d) Ciprofloxacina 200 mg c/12 horas E.V de 7 a 10 días.

Niños

- a) Bencilpenicilina G. sódica 100,000 a 200,000 UI/Kg x día /EV en fracción de 4 a 6 dosis de 7 a 10 días.
- b) Ampicilina 50 mg x Kg x día E.V dividido en cuatro dosis de 7 a 10 días
- c) Ceftriaxona 50 a 100 mg/Kg x día E.V dividido en dos dosis c/12 horas de 7 a 10 días.
(*)

(*) El 10% de pacientes alérgicos a penicilina podrían presentar reacciones alérgicas a las cefalosporinas.

6.2.4 Quimioprofilaxis

Para grupos de personas que ingresen a zona endémica en forma temporal (personal militar, practicantes de deporte de aventura, brigadistas y otros)

Adultos

- a) Doxiciclina 200 mg. V.O una vez por semana ó
- b) Amoxicilina 500 mg. V.O una vez por semana

Niños

- a) Amoxicilina 250 mg V.O una vez por semana

El tratamiento quimioprofiláctico está recomendado mientras dure la estadía.

6.2.5 Tratamiento de soporte

Las medidas terapéuticas de soporte constituyen aspectos importantes y deben ser iniciadas rápidamente, evitando complicaciones de la enfermedad principalmente las renales.

La hidratación de preferencia endovenosa, es la terapia más importante en las formas graves de la enfermedad, ya que los pacientes presentan deshidratación debido a la fiebre, vómitos, diarrea, anorexia y lesiones vasculares.

En casos graves con oliguria, se debe tener cuidado con la reposición hídrica excesiva, que puede empeorar la insuficiencia respiratoria, pudiendo llegar hasta insuficiencia cardíaca.

Tan pronto el paciente pueda ingerir alimentos, debe instituirse una dieta balanceada, restringiendo la ingesta de proteínas en los casos de uremia.

Si a pesar de las medidas adoptadas, no mejora la insuficiencia renal se debe indicar precozmente la diálisis peritoneal o derivación a un establecimiento de salud que cuente con unidad de cuidados intensivos (UCI)

En lugares que no se cuente con unidad de cuidados intensivos deberán tener en cuenta las siguientes consideraciones:

La saturación de oxígeno debe mantenerse por encima del 90%, mediante administración por máscara o catéter, la ventilación artificial en los casos que evolucionen con insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distress respiratorio del adulto.

Las alteraciones cardíacas deben ser tratadas mediante la corrección de las alteraciones metabólicas, como la hipopotasemia y con la ayuda de drogas inotrópicas y antiarrítmicas, cuando este indicado.

Después de la reposición de la volemia en los pacientes que evolucionen con hipotensión y oliguria. En los chocados se recomienda la utilización de dopamina a dosis baja (0.5 a 3 microgramos / Kg /min.)

La vitamina K debe siempre administrarse por vía endovenosa en los casos de disminución de la actividad de protrombina,

Antiácidos exentos de magnesio, antagonistas de H₂ ó inhibidores de la bomba de protones pueden ser utilizados dependiendo de la situación particular de cada paciente.

6.2.6 Seguimiento de los pacientes con leptospirosis

Se recomienda realizar control clínico en los pacientes diagnosticados como leptospirosis leve, a fin de detectar signos de alarma o complicaciones.

El control serológico se realizará entre los siete y 21 días en relación a la primera muestra.

El paciente que no ha cumplido con el esquema de tratamiento indicado, tendrá mayor riesgo de complicaciones, por lo que se realizará la visita domiciliaria necesaria para su seguimiento y recuperación.

6.3 MEDIDAS DE PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN

6.3.1 Las medidas deben estar orientadas principalmente a la protección de fuentes y drenaje de agua, alimentos, disposición adecuada de basuras y excretas, control de roedores y educación a la población para evitar bañarse en aguas estancadas, control sanitario en crianza de animales y sobre medidas de protección individual en situaciones de riesgo, cuya ejecución será coordinada con las autoridades o instituciones competentes.

6.3.2 Participación comunitaria en salud.

Tiene como finalidad hacer que las comunidades organizadas, las instituciones públicas y privadas, autoridades locales y regionales y líderes de la comunidad participen activamente del problema sanitario como es la leptospirosis y se involucren en un trabajo articulado de prevención y control del daño. Igualmente crear las condiciones necesarias para que las personas orienten su accionar hacia estilos de vida y entornos saludables.

Para tal fin, las acciones se orientarán a:

- Promover que la salud es una responsabilidad compartida: sistema de salud, población, organizaciones y las diferentes instancias del estado en referencia al tema.
- Elaborar un diagnóstico local participativo de la situación de riesgo de la leptospirosis, el cual será utilizado como insumo del plan de acción concertado.
- Elaborar y ejecutar el plan de acción concertado, que involucre el accionar responsable de todos los actores sociales en coordinación con las autoridades locales y regionales. Debiéndose formar una Comisión Interinstitucional de vigilancia epidemiológica, equipo básico de atención integral de salud y promoción de la salud con protocolos de trabajo y material educativo adecuado para el área.
- Realizar seguimiento y evaluación del plan de acción concertado.
- A nivel comunitario, articular las acciones de prevención y control de leptospirosis, con los sistemas de vigilancia comunal.
- A través de los agentes comunitarios de salud fortalecer las acciones de promoción de la salud, de prevención y control de la leptospirosis en las familias con énfasis en las zonas endémicas.

6.3.3 Comunicación y Educación para la Salud:

Con referencia a educación para la salud el personal de los establecimientos de salud deben informar, orientar y capacitar a la población sobre:

- Los procesos que modifiquen el comportamiento de las personas para mejorar su salud, la de su familia y de la comunidad en que vive.
- La importancia de la leptospirosis como enfermedad, sus mecanismos de transmisión, los factores de riesgo, la eliminación de reservorios y portadores, así como las medidas de prevención indispensables para evitar su propagación.
- Limitar la convivencia estrecha con los animales domésticos y de interés económico, encaminados a reducir la probabilidad de contraer la leptospirosis.
- El lavado de manos de todos los miembros de la familia, antes de comer y después del contacto con los animales, sus productos, subproductos o desechos.
- La trascendencia de limpiar, desinfectar y aislar con cercas, los lugares destinados u orientados para la crianza del ganado y otros animales.

Con relación a la comunicación educativa, el personal de los establecimientos de salud deben elaborar y difundir mensajes para:

- Fortalecer y apoyar las actividades de educación para la salud y participación social con énfasis en higiene personal, cuidado y manejo de los desechos de los animales domésticos y de interés económico.
- Informar a la población sobre los aspectos relevantes del problema que representa la leptospirosis, su prevención y control, así como su trascendencia en desarrollo de la comunidad.
- Sensibilizar a la población para que colabore en el desarrollo de las actividades de prevención y control de leptospirosis establecidas.
- Informar a la población sobre el riesgo de nadar en riachuelos, pozas, charcos y otros lugares donde se almacene agua y los animales acostumbra estar, ya que éstos pueden estar contaminados con su orina.

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

VII. DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS

- 7.1** Para la detección de casos de leptospirosis se seguirá la estrategia de la vigilancia sindrómica de acuerdo a la DIRECTIVA N° 065-MINSA/OGE – V-01-SISTEMA DE VIGILANCIA SINDROMICA (ALERTA – RESPUESTA) aprobada mediante Resolución Ministerial N° 581-2005/MINSA,
- 7.2** Se dará tratamiento antibiótico gratuito a los pacientes hospitalizados y en situación de brote de acuerdo a esquema establecido y se remitirán las muestras correspondientes, según flujograma (Anexo No 1)
- 7.3** La investigación de un caso debe estar registrado en la ficha de Investigación Epidemiológica de Leptospirosis Humana. (Anexo 2).
- 7.4** Se debe realizar la investigación para determinar nuevos casos y fuente de transmisión a fin de orientar las actividades de prevención y control.

VIII. RESPONSABILIDADES

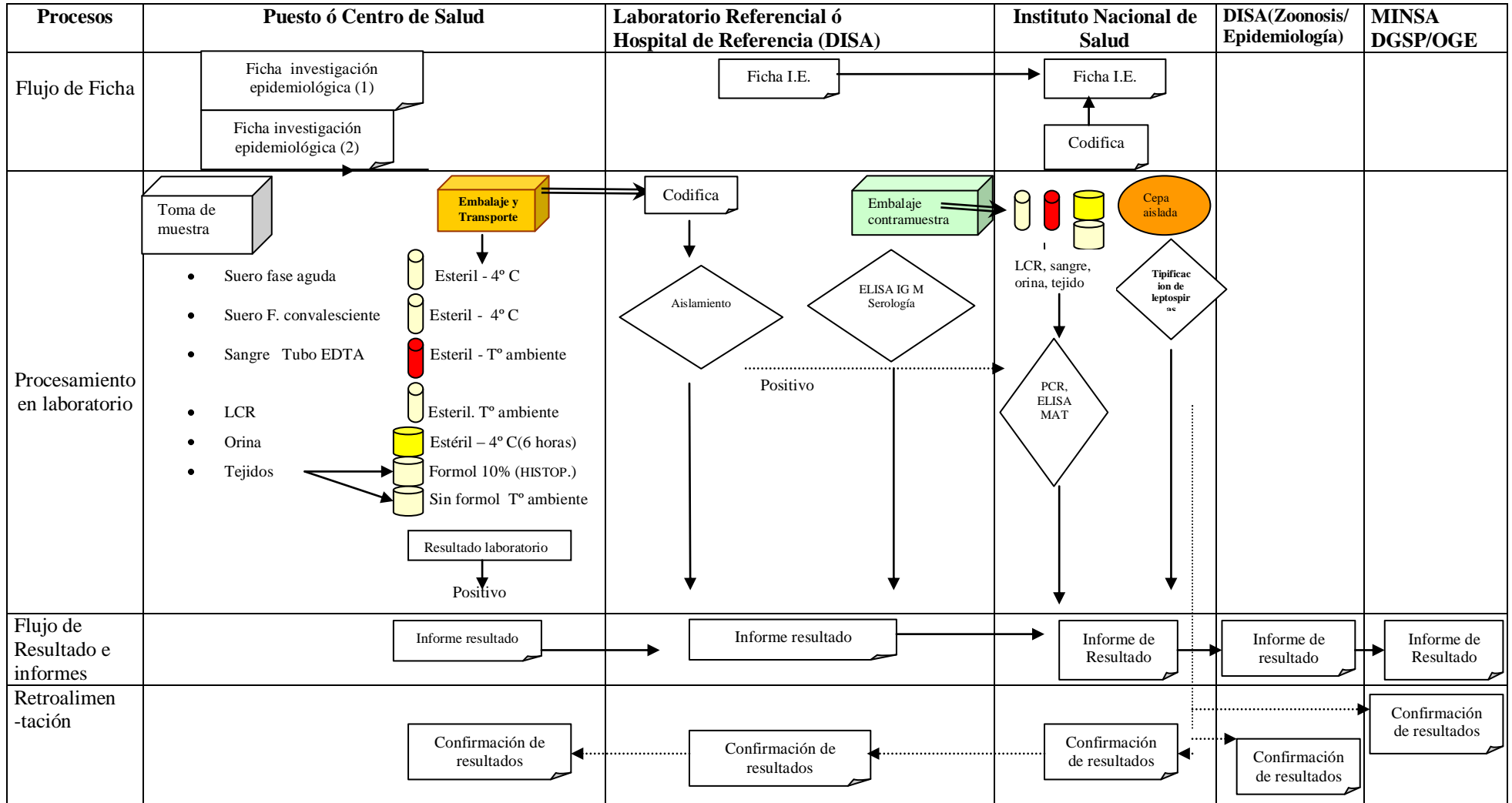
- 8.1** La aplicación de esta Norma Técnica es de responsabilidad de todos los establecimientos de salud del país.
- 8.2** La Dirección General de Salud de las Personas, a través de la Dirección Ejecutiva de Atención Integral de la Salud brindara asistencia técnica y evaluará el debido cumplimiento de la presente Norma Técnica.
- 8.3** Las Direcciones Regionales, están obligadas a velar por el cumplimiento de la presente Norma Técnica, asimismo supervisarán y evaluarán a nivel local, informando regularmente a la Dirección General de Salud de las Personas.

IX. DISPOSICIONES FINALES

Se dispone la vigencia y validez de la presente Norma Técnica hasta la modificación o derogación correspondiente.

X. ANEXOS

**ANEXO No. 1
FLUJOGRAMA DE ENVÍO DE MUESTRAS**



H1, H2 y H3 = Hisopado de piel (1) Ficha investigación epidemiológica (2) Copia de la Ficha 1 que se adjunta a la muestra

ANEXO No.2

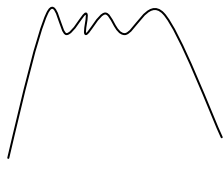
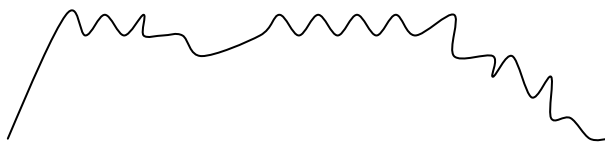
FICHA INVESTIGACIÓN CLINICA EPIDEMIOLOGICA DE LEPTOSPIROSIS

I. DATOS GENERALES									
1. Código de la notificación:			2. Fecha de notificación :/...../.....						
3. Nombre de Establec. de Salud:..... 4.RED/MICRORED 5 DIRESA/DISA									
II. DATOS DEL PACIENTE:									
6. Historia clínica N°:.....					12. Punto de Referencia:.....				
7. Apellidos y Nombres.....					13. Localidad:.....				
8. Edad			9. Sexo: M () F ()		14. Distrito:.....				
10. Grado de Instrucción: Analf () Primaria () Secundaria () Superior ()					15. Provincia:.....				
11. Domicilio: Av./Jr. /Calle:.....					16. Departamento:.....				
N°.....Mza.....Lt..... Urbanización:.....					17. Teléfono:.....				
III. INFORMACIÓN CLINICA.									
18. Fecha de inicio de síntomas:...../...../.....		19. Tiempo de enfermedad:		20. Fecha de obtención de 1 ^{ra} Muestra:...../...../.....		21.Fecha de obtención de 2 ^{da} muestra:...../...../.....		22.Forma de inicio de enfermedad:	
								Brusco ()	Insidioso ()
23.Signos y Síntomas (Marque con una X si presenta)									
						Examen Físico (Realizado por.....)			
	1era Eval.	2da Eval.		1era Eval.	2da Eval.			1era Eval.	2da Eval.
Signos vitales: FC FR..... PA.....									
Fiebre >38°C			Diarrea			Rash			
Malestar general			Estreñimiento			Ictericia			
Anorexia			Nauseas			Petequias			
Astenia			Vómitos			Hemorragia conjuntival bilateral			
Dolor de cabeza			Epistaxis			Hepatomegalia			
Mareo			Hemoptisis,			Esplenomegalia			
Escalofríos			Gingivorragia			Rigidez de Nuca			
Dolor muscular			Hematoquezia			Transtorno del sensorio			
Dolor pantorrillas			Hematemesis			Otros:			
Dolor lumbar			Melena						
Tos			Hematuria						
Dificultad respiratoria			Oliguria y/ o Anuria						
Dolor precordial			Alteración cardíaca						
Dolor paravertebral			Otros:						
Dolor abdominal									
IV. ANTECEDENTES (En las últimas 3-4 semanas antes de enfermar)									
	fecha	Lugar / Distrito	Provincia	Departamento	Permanencia (días)				
24. Ocupación (especifique):.....									
25. Viajes									

26. Contacto con: Aguas estancadas, inundaciones,					
Río, lago, piscinas, canales, etc.					
Charcas, barro, suelo de estancia de animales					
Pozo séptico, letrina, desagüe:					
porcinos, vacunos, canes					
Ratas, ratones, mucas ó zarigüeyas					
Otros:					
V. LABORATORIO CLINICO: 27. Hemograma:.....28. Recuentos de plaquetas: 29.Hto:.....30 Proteínas en orina:					
VI. LABORATORIO DE INVESTIGACION:					
31. Muestras obtenidas: sangre total () ; suero () ; orina () ; gota gruesa o frotis () LCR () Fecha:...../...../.....otros:.....					
32. Pruebas requeridas de laboratorio: cultivo sangre <input type="checkbox"/> cultivo orina <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Microaglutinación-MAT <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Otros (especificar)..... Muestras previas enviadas: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no fecha:/...../..... Resultados: prueba:.....					
33. Resultados primera muestra: Elisa IgM: Unidad leptó:..... PCR: MAT: 1 ^{er} serovar:título: 2 ^{do} serovar:título: 3 ^{er} serovar:título:			34. Resultados segunda muestra: Elisa IgM/IgG: Unidad leptó:..... PCR: MAT: 1 ^{er} serovar:título: 2 ^{do} serovar:título: 3 ^{er} serovar:título:		
VII. EVOLUCION DEL CASO:					
35. Tratamiento: no () si () Diálisis no() si () N° días..... Fecha :/...../..... Antibióticos : No() Si() 1..... Dosis..... N° días..... Fecha de inicio:/...../..... 2..... Dosis..... N° días..... Fecha de inicio:/...../..... 3..... Dosis..... N° días..... Fecha de inicio:/...../.....					
36. Condición del paciente: Hospitalizado () Fecha de hospitalización (...../...../.....) Tiempo de hospitalización:.....días Condición de Egreso: alta () Referido (), Fallecido: () Fecha/...../..... Ignorado.()					
37. Persona que proporciona la información: Nombre:..... Establecimiento de Salud:.....Cargo..... Fecha...../...../..... Firma:.....					

ANEXO 3

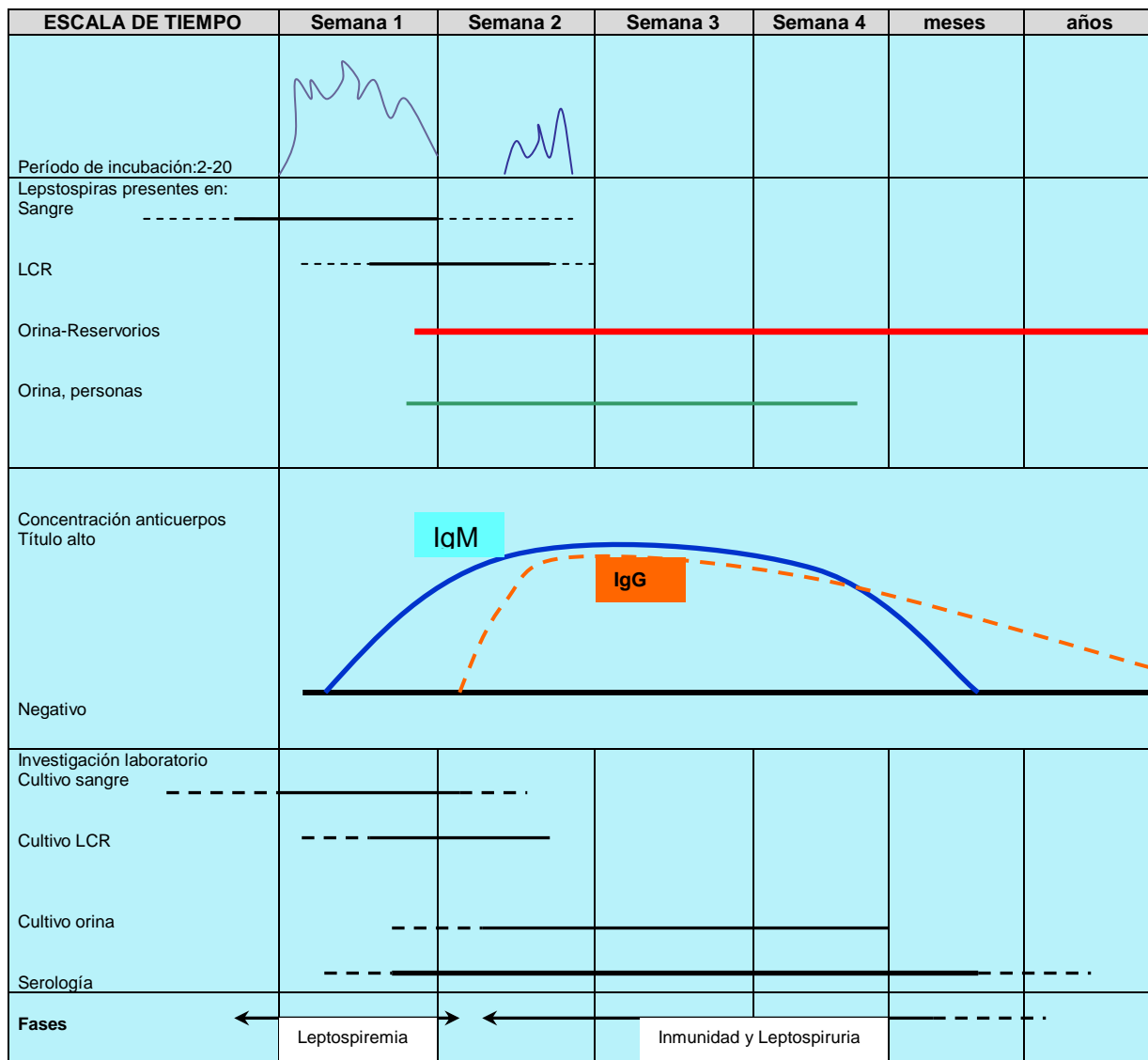
CARACTERISTICAS CLINICAS

		LEPTOSPIROSIS ANICTERICA	LEPTOSPIROSIS ICTERICA
		F.LEPTOSPIREMIAS 3 – 7 días	F.LEPTOSPIREMIAS 3 – 7 días
		F.LEPTOSPIRURIAS 0 – 30 días	F.LEPTOSPIRURIAS 10 – 30 días
FIEBRE			
HALLAZGOS CLINICOS		Fiebre Anorexia Astenia Dolor ocular Cefalea Escalofrios Congestión ocular Mialgia Dolor abdominal Náuseas Vómitos Artralgias Espujo hemoptoico Tos Rigidez de nuca	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; width: 100%;"> Hemorragia ocular Gingivorragia Hematuria Anemia Miocarditis Shock Ictericia Hematemesis Melena Insuficiencia renal aguda Pancreatitis Coma </div> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;"> IDEM (fase anictérica) </p>
LEPTOSPIRAS PRESENTES		Sangre LCR Orina	Sangre LCR Orina

Adaptado de Farrar Edmund, W. Especies de Leptospira (Leptospirosis) IN: Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. Mandell, G.; Gordon, R.; Bennett, J.; Cuarta Edición. Pág 2396-2400.1995.

ANEXO 4

CINÉTICA DE LA LEPTOSPIROSIS



(Fuente: Manual de Leptospirosis. Royal Tropical Holanda)

ANEXO No.5

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Acha NP y Szifres B. Zoonosis y Enfermedades Transmisibles comunes al hombre y a los animales, Tercera edición Volumen I. Bacteriosis y micosis. Publicación Científica y Técnica No. 580, 2003.
2. Barthi A.R., Nally J.E, Ricaldi JN., Mathias M.A., Diaz MM., Lovett M.A., Levett P.N., Gilman R.H., Willig M.R., Gotuzzo E., Vinetz J.M., Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *The Lancet Infectious diseases* Vol. 3 December 2003
3. Bazán A. I. Seroprevalencia y Características Clínico-Epidemiológicas Asociadas a Infección por *Leptospira* en un Centro de Beneficio de Ganado en la Ciudad de Iquitos. Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano (Univers. De la Amazonía Peruana), Agosto 2005
4. Bernheimer AW, Bey RF. Copurification of *Leptospira interrogans* serovar pomona hemolysin and sphingomyelinase C. *Infect Immun* 1986; 54(1):262-4.
5. Céspedes M, Fernández R, Rimarachin R, Taipei H, Cenepa J, Mori M et al. Leptospirosis: una enfermedad zoonótica hiperendémica en la provincia de Coronel Portillo. Ucayali, Perú. *Rev Per Med Exp Salud Pública*. 2004;21(2):
6. Céspedes M, Ormaeche M, Condori P, Balda L, Glenny M. Prevalencia de Leptospirosis y factores de riesgo en personas con antecedentes de fiebre en la provincia de Manu, Madre de Dios, Perú. *Rev Per Med Exp Salud Pública*. 2003;20(4): 180-85.
7. Céspedes M, Sihuincha M, Blair P, Rodríguez H, Olson J, Lescano A, Collins R, Cunningham C, Segura E, Vinetz J. An Outbreak of Leptospirosis in a new Rural Community in the Peruvian Amazon due to Anthropogenic Environmental Changes. 53rd Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Miami, 2004.
8. Dain AA, Rozinov MN, Gol'tsmaier TA, Gershanovich VN, Chernukha Iu G. [Cloning and the expression of the hemolysin gene of *Leptospira pomona pomona* in *Escherichia coli*]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1985(7):7-10.
9. Del Real G, Segers RP, van der Zeijst BA, Gaastra W. Cloning of a hemolysin gene from *Leptospira interrogans* serovar hardjo. *Infect Immun* 1989; 57(8):2588-90.
10. International Committee on Systematic Bacteriology, Subcommittee on the Taxonomy of *Leptospira* (1984). Minutes of the meeting, 6 to 10 August, 1982, Boston, Massachusetts, USA. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 34:258-259.
11. Instituto Nacional de Salud. Manual de Procedimientos Bacteriológico y Serológico para el Diagnóstico de la Leptospirosis. Serie de Normas Técnicas No. 34 Lima-Perú 2002
12. Lee SH, Kim KA, Park YG, Seong IW, Kim MJ, Lee YJ. Identification and partial characterization of a novel hemolysin from *Leptospira interrogans* serovar lai. *Gene* 2000; 254(1-2):19-28.
13. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Apr; 4(2): 296-326
14. Liceras H.J, Valdivia P.S.S, Higuchi O.D. Leptospirosis en el Perú En: Anales del Seminario Nacional de Zoonosis y Enfermedades de Transmisión Alimentaria Julio 1989 Ministerio de Salud – Programa Nacional de Control de Zoonosis, Lima-Perú
15. MARTINEZ S.R; PEREZ S.A; BARO S.M; et al. *Rev. Panam. Salud Pública/Pan Am J Public Health* 8 (6) 2000 Evaluación de la efectividad de una nueva vacuna contra leptospirosis humana en grupos de riesgo
16. Ministerio da Saude. Fundacao Nacional de Saude. Manual de Leptospirose. Brasilia, Brasil 1999
17. Ministerio de Salud. Manual de Vigilancia y Control de Leptospirosis. Perú 1998

18. Oficina General de Epidemiología/Instituto Nacional de Salud. Leptospirosis. Módulos Técnicos. Serie Documentos Monográficos No. 2 Lima 2000
19. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de caso – Leptospirosis Boletín Epidemiológico/OPS, Vol.21, No. 2 (2000)
20. Pachas P., Cjuno R., Portugal M., Taboada B., Felices V., Laguna T.A., Seroprevalencia de leptospirosis en humanos y reservorios en la localidad de Koribeni, La Convención, Cusco. Rev. Enf. Inf. y Trop. Vol. 1 No. 2 Abril-Junio 2001
21. Rodríguez A.B., Gómez de Haz H. J., Pérez M.B., Cruz de la Paz R. Diagnóstico y tratamiento de la Leptospirosis Humana Rev, Cubana Me Gen Integr 2001;17(1):68-73
22. [Russell KL](#), [Montiel Gonzalez MA](#), [Watts DM](#), [Lagos-Figueroa RC](#), [Chauca G](#), [Ore M](#), [Gonzalez JE](#), [Moron C](#), [Tesh RB](#), [Vinetz JM](#). An outbreak of leptospirosis among Peruvian military recruits. Am J Trop Med Hyg. 2003; 69(1):53-7.
23. [Segura ER](#), [Ganoza CA](#), [Campos K](#), [Ricaldi JN](#), [Torres S](#), [Silva H](#), [Cespedes MJ](#), [Matthias MA](#), [Swancutt MA](#), [Lopez Linan R](#), [Gotuzzo E](#), [Guerra H](#), [Gilman RH](#), [Vinetz JM](#). Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. Clin Infect Dis. 2005;40(3):343-51.
24. Segers RP, Van Der Drift A, De Nijs A, Corcione P, van der Zeijst BA, Gaastra W. Molecular analysis of a sphingomyelinase C gene from *Leptospira interrogans* serovar hardjo. *Infect Immun* 1990; 58(7):2177-85.
25. Segers RP, Van Gestel J.A., Van Eys GJ, Van der Zeijst BA, Gaastra W. Presence of putative sphingomyelinase genes among members of the family Leptospiraceae. *Infect Immun* 1992; 60(4):1707-10.

ANEXO 6

RELACIÓN DE PARTICIPANTES COMISIÓN DE VALIDACIÓN DEL ANTEPROYECTO “NORMA TÉCNICA PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LEPTOSPIROSIS HUMANA”

Dra. Nora Elizabeth Chavez Salazar	Dirección Regional de Salud Piura – Médico Jefe de Establecimiento de Salud Novito360@hotmail.com
Dr. Marco Antonio Arrieta Torres	Dirección Regional de Salud Piura – Responsable Prevención y Control de Zoonosis/DESP arrieta_marco@latinmail.com
Ing. Edwin Carlos Alvarado Córdova	Dirección Regional de Salud Piura – Sullana – Responsable Componente Zoonosis/DESP ealvaradoc01@yahoo.es
Dr. Victor Hugo Torres Anaya	Dirección Regional de Salud Lambayeque – Responsable de Zoonosis y A.I.S/DESP vtorresananya@yahoo.es
Dr. César Hugo Flores Morales	Dirección Regional de Salud Cajamarca – Chota – Coordinador de Zoonosis - (e) Dirección Salud Ambiental cesarHFloresm@hotmail.com
Lic. Lourdes Mendez Ravelo	Dirección Regional de Salud La Libertad – Coordinadora de Zoonosis-AIS/DESP malarialibertad@yahoo.es
Dra. Norma Betty Taboada Espino	Dirección de Salud I Callao - Coordinadora del Componente Control de Zoonosis/DSP norbetes2005@yahoo.es
Dr. Darío Narciso Luna del Carpio	Dirección de Salud I Callao – Médico Jefe C.S Alberto Barton dario_luna@hotmail.com
Blgo. César Rolando Piscocoyau Urpeque	Dirección de Salud II Lima Sur – Coordinador de Zoonosis/DSP cpiscocoyau@yahoo.es
Dr. Iván Ernesto Vargas Meneses	Dirección de Salud III Lima Norte - Coordinador Control de Zoonosis ivargasmeneses@yahoo.es
Dr. Edgar Montalván Santillán	Dirección de Salud IV Lima Este - Coordinador del Componente Control de Zoonosis/DSP emontalvan_2@hotmail.com

Dra. Mónica Yvonne Villanueva Herencia	Dirección de Salud V Lima Ciudad - Coordinadora Componente Control de Zoonosis - Centro Especializado de Control de Zoonosis csantirrabico@yahoo.es
Dra. Yris Violeta Carpio Bazán	Dirección de Salud V Lima Ciudad Médico Asistente Centro Especializado de Control de Zoonosis yriscarpiobazan@yahoo.com
Dra. Milagros Marissa Cabrera Saenz	Dirección de Salud V Lima Ciudad – Médico Veterinario noelia22112000@yahoo.com.am
Tec.Méd. Francisco Javier Bazalar Z.	Dirección de Salud V Lima Ciudad – Coordinador de Enfermedades Metaxénicas franjabaze@yahoo.com
Dr. Percy Rafael Cárdenas Claudio	Dirección Regional de Salud Loreto – Coordinador de Zoonosis vetmascotasfelices@yahoo.es
Dr. Jorge Luis Asencios Rivera	Dirección Regional de Madre de Dios – Director Adjunto
Dr. Rubén Bascope Quispe	Dirección Regional Cusco – Responsable Zoonosis desacusco2005@latinmail.com
Dr. Jorge Luis Gómez Benavides	Ministerio de Salud - Oficina General de Epidemiología - Coordinador Grupo Temático de Enfermedades Zoonóticas jgomez@oge.sld.pe
Dr. Gustavo Adolfo Granados C.	Ministerio de Salud - Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – equipo técnico ggranados07@yahoo.com
Dr. Manuel Jesús Céspedes Zambrano	Instituto Nacional de Salud - Coordinador Laboratorio Zoonosis Bacterianas – Centro Nacional de Salud Pública mcespedes@ins.gob.pe
Dr. Jaime Abraham Villavicencio V.	SERVICIO NACIONAL DE SANIDAD AGRARIA – MA – Director Programas Zoosanitarios jvillavice@senasa.gob.pe
Dr. Hugo Tamayo Silva	Organización Panamericana de la Salud - Consultor Salud Pública Veterinaria
Dra. Ana María Navarro Vela	Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas - Responsable Componente Especial de Control de Zoonosis/DEAIS anavarrov@minsa.gob.pe

Dr. José Luis Bustamante Navarro

Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas - Equipo Técnico - Componente Especial Control de Zoonosis/DEAIS
jbustamanten@minsa.gob.pe

Bloga. Carmen Rosa Yon Fabián

Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas - Equipo Técnico - Componente Especial Control de Zoonosis/DEAIS
cyon@minsa.gob.pe

Sr. Antonio Ramírez Guzmán

Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas/DEAIS – Apoyo Cómputo y Organización.

Sra. Lucia Barrios Huaytan

Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas/DEAIS – Apoyo Secretarial

ANEXO 7

RELACIÓN DE PARTICIPANTES COMISIÓN DE REDACCIÓN DEL PROYECTO “NORMA TÉCNICA PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LEPTOSPIROSIS HUMANA”

Dr. Moises Guido Sihuincha Maldonado	Dirección Regional de Salud Loreto – Médico Jefe del Dpto. de Medicina - Hospital Apoyo Iquitos
Dr. Hilario Mendoza Ferrer	Dirección Regional de Salud Ucayali – Médico Jefe del Servicio de Medicina – Hospital Yarinacocha -
Dra. Norma Betty Taboada Espino	Dirección de Salud I Callao - Coordinadora del Componente Control de Zoonosis/DSP norbetes2005@yahoo.es
Dr. Darío Narciso Luna del Carpio	Dirección de Salud I Callao – Médico Jefe C.S Alberto Barton dario_luna@hotmail.com
Blgo. César Rolando Piscocoya Urpeque	Dirección de Salud II Lima Sur – Coordinador de Zoonosis/DSP cpiscocoyau@yahoo.es
Dr. Iván Ernesto Vargas Meneses	Dirección de Salud III Lima Norte - Coordinador Control de Zoonosis ivargasmeneeses@yahoo.es
Dr. Edgar Montalván Santillán	Dirección de Salud IV Lima Este - Coordinador del Componente Control de Zoonosis/DSP emontalvan_2@hotmail.com
Dra. Mónica Yvonne Villanueva Herencia	Dirección de Salud V Lima Ciudad - Coordinadora Componente Control de Zoonosis - Centro Especializado de Control de Zoonosis csantirrabico@yahoo.es
Dra. Yris Violeta Carpio Bazán	Dirección de Salud V Lima Ciudad Médico Asistente Centro Especializado de Control de Zoonosis yriscarpiobazan@yahoo.com
Dr. Yuri García Cortez	Dirección de Salud V Lima Ciudad – Hospital 2 de Mayo – Coordinador de Zoonosis
Dr. Jorge Luis Gómez Benavides	Ministerio de Salud - Oficina General de Epidemiología - Coordinador Grupo Temático de Enfermedades Zoonóticas jgomez@oge.sld.pe
Dr. Gustavo Adolfo Granados C.	Ministerio de Salud - Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – equipo técnico ggranados07@yahoo.com

Dr. José Enrique Ventura Pinedo	Ministerio de Salud - Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – equipo técnico
Dr. Manuel Jesús Céspedes Zambrano	Instituto Nacional de Salud - Coordinador Laboratorio Zoonosis Bacterianas – Centro Nacional de Salud Pública mcespedes@ins.gob.pe
Dr. Hugo Tamayo Silva	Organización Panamericana de la Salud - Consultor Salud Pública Veterinaria
Dra. Ana María Navarro Vela	Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas - Responsable Componente Especial de Control de Zoonosis/DEAIS anavarrov@minsa.gob.pe
Dr. José Luis Bustamante Navarro	Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas - Equipo Técnico - Componente Especial Control de Zoonosis/DEAIS jbustamanten@minsa.gob.pe
Bloga. Carmen Rosa Yon Fabián	Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas - Equipo Técnico - Componente Especial Control de Zoonosis/DEAIS cyon@minsa.gob.pe
Sr. Antonio Ramírez Guzmán	Ministerio de Salud - Dirección General de Salud de las Personas/DEAIS – Apoyo Cómputo.