Revista Electrónica de Veterinaria REDVET
ISSN 1695-7504
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet

Vol. VI, Nº 6, Junio 2005 –
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060605.html

Leptospirosis (Leptospirosis)

K. Sandow y W. Ramírez
Centro de Estudios Prevención y Mitigación de Desastres Facultad de Medicina Veterinaria Universidad de Granma. Carretera de Manzanillo km.17 1/2, Paralejo, Bayamo. Granma Cuba
Contacto: http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/zavtor - kujotis@yahoo.com
Contacto: http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/waldo - waldram@udg.co.cu

RESUMEN

La Leptospirosis en una enfermedad infecto-contagiosa, aguda y febril causada por una bacteria del género Leptospira que afecta sobre todo a los animales salvajes y domésticos, que sirven como fuente de infección para el hombre, presenta una epidemiología compleja y de distribución cosmopolita, en la que varias especies, principalmente los roedores actúan como hospederos de mantenimiento de muchos serovariedades en todo el mundo, siendo al hombre y los animales de explotación económica y social hospederos accidentales.

Las prevalencias y tasas de incidencias publicadas para esta enfermedad en el mundo varían notablemente según la zona y pueden llegar a alcanzar valores elevados en tiempos de inundaciones y en los países tropicales y subtropicales.
Además, presenta un importante aspecto socio-económico y sanitario, que radica principalmente en las pérdidas económicas de carácter reproductivo y productivo en la ganadería y en el hecho de que es una zooantroponosis (zoonosis).

Palabras Claves: Leptospirosis, Leptospira.

ABSTRACT

Leptospirosis is an acute, febrile and infectious disease, cause by bacteria of the genus Leptospira which affects both wild and farm animals, they serve as the source of infection to man. It has a complex epidemiology with a world wide distribution, by which various rodents act as host maintenance of different serovars, while man and domestic animals affected accidentally.

Both the prevalence and incidence of the disease around the world vary from country to country according to the geographical area and a times may be very high during heavy rainfall.

Apart from being a zoonotic disease, it has social, economic and sanitary importance in all societies especially within farm animals.

Key words: Leptospirosis, Leptospira.

INTRODUCCIÓN

Revista Electrónica de Veterinaria REDVET
ISSN 1695-7504
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet

Vol. VI, Nº 6, Junio 2005 –
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060605.html

La Leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial, producida por una espiroqueta de las cepas patógenas del género Leptospira, que afecta tanto a los animales silvestres y domésticos así como al hombre (Thiermann, 1984), caracterizada por: fiebre, mialgia, procesos hemorrágicos, ictericia, nefritis, hemoglobinuria, anorexia, náuseas, cefalea, etc. Los países tropicales y subtropicales son los más afectados pues las condiciones climáticas como: precipitación, temperatura, humedad relativa así como el pH, estructura y la composición de suelo) más favorables a su presentación. La OMS. ha estimado una tasa de incidencia en humanos entre 4-100 casos por 100 000 habitantes en estos países, dando a conocer que un brote en China alcanzó una tasa de 1300 casos por 100 000 habitantes (OMS., 1998).

En la ganadería su importancia radica sobre las pérdidas económicas que produce en la reproducción donde puede aparecer ,mortinatos, abortos y/o nacimientos de animales débiles e infertilidad. Resulta difícil estimar las pérdidas por este concepto, en gran parte por las dificultades inherentes al diagnóstico de la enfermedad (Ellis, 1994). También, se debe añadir los gastos en medicamentos referentes a las personas que enferman por leptospira.

ASPECTOS HISTÓRICOS

La Leptospirosis es una enfermedad infecto – contagiosa de carácter zoonótico (Hutyra et al., 1973), de distribución mundial, producida por cepas patógenas del género Leptospira, incluida en las especies L. interrogans (Ruiz, 1995); las cuales poseen las mismas características morfológicas (Jubb y Kennedy, 1973) y fisiológicamente uniforme, pero que serológica y epidemiológicamente son muy diversas (Muñoz,1999); caracterizada por un estadío septicémico y otro lesional durante el cual pueden presentarse ictericia, hemorragias, albuminuria y meningitis, etc. (Adler et al., 1982); afectando varios órganos: riñón, ojo, cerebro, el aparato reproductor grávido y no grávido de los mamíferos y otros (Kingskote, 1985).

La Leptospirosis es una patema conocida desde 1886, año en que el médico Alemán Adolf Weil describió una enfermedad a la que denominó Ictericia Hemorrágica en Heidelberg entre trabajadores agrícolas alemanes (Weil, 1886; van der Hoeden, 1958). No obstante, un síndrome idéntico aparentemente fue descubierto varios años antes en trabajadores de alcantarillados (Landouzy, 1983). La sabiduría tardía o posteriores consigna que la descripción de Leptospirosis ictérica podría haber existido al principio del siglo XVIIII, algunos años antes de la descripción de Weil (Faine, 1994).

Los primeros casos de Leptospirosis en humanos sin conocer el agente, los describieron, Weiss en 1881 y Weil en 1886. Los científicos Japoneses Inada e Ido fueron los primeros en describir el agente causante de la enfermedad al comienzo del 1915 (Everard, 1996); aislado por vez primera por estos mismos investigadores pero en 1916, siendo nombrado spiroqueta icterohaemorrhagiae, y luego renombrado Leptospira en 1917. También en 1917, Noguchi aisló en ratas pero en Nueva York, EE.UU. (Noguchi, 1917). En 1917, se describe la infección en ratas gris (Rattus noruegicus) por el mismo agente y se postuló su posible papel como transmisora de esta enfermedad al hombre (van der Hoeden, 1958; Michna, 1970; Amatredjo y Campbell, 1975). La confirmación de aparición de la

Leptospirosis en toda la frontera occidental europea fue obtenida rápidamente después de la publicación de los trabajos de Inada (Costa y Troisier, 1916; Dawson y Hume, 1916; Stokes et al., 1917; Wilmaers y Renaux, 1917).

Las primeras informaciones sobre la enfermedad de leptospira en los animales procedían de la leptospirosis humana, datan del 1852 en que Hofer describió una enfermedad de los perros antes desconocida que llamó Tyfus Seu Febris Nervosa Canum. Keff en 1898 cambió el nombre de esta enfermedad por la enfermedad de los perros de Stuttgard (Stuttgarte Handesenchue). Sin embargo, su etiología de esta enfermedad fue aclarada en 1922 por el Checoslovaco Lukes, el cual demostró que el agente era una espiroqueta. Pero en la realidad, la primera descripción de las Leptospiras como agentes productores de enfermedad en los animales se realizó en 1933, cuando Klarenbeck y Schuffner demostraron que la L. canicola era el agente etiológico de la enfermedad Stuttgart en los perros (van der Hoeden, 1958). Michin y Azinov (1935) fueron los primeros en notificar la afectación de leptospirosis en los bovinos en la antigua USSR, denominándola como "hemoglubinuria infecciosa aguda", y del agente aislado L. icterohaemorrhagiae bovina. Estudios posteriores apuntaron a L. grippotyphosa como responsable de aquella enfermedad. Freund et al., (1941) y Jungherr, (1944) notificaron en esta misma especie tanto en Israel como en los Estados Unidos de América respectivamente, quedando este último como la primera notificación en el continente Americano. Mientras el primer reporte en Gran Bretaña fue al cargo de (Field y Wellers, 1950). Smith y Perry, (1952) divulgaron los primeros casos en Canadá.

Los primeros diagnósticos hallados en el continente Africano datan casi al mediado del siglo XX por Donatien y Gayot, (1950) en Argelia; Cordier (1952) en Túnez y Farina y Sobrero (1960) en Somalia etc.

La primera descripción de Leptospirosis en equinos fue en la antigua Unión Soviética por Lubaschenko y Nowikowa, 1947 y desde entonces en Australia, Willington y Ferris, 1953; Yugoslavia, Zakarija, 1953; Hungría, Kasza y Kemenes, 1955; en los EE.UU. Roberts, Cork y Robinson, 1955 y Francia, Rossi y Kolochine – Erber, 1955 (Hutyra et al., 1968). Pero anteriormente, había notificación sobre la primera observación de Leptospira en el riñón de equino ya en 1934 (Yamamuto, 1955).

El conocimiento de la Leptospirosis humana en Cuba remonta sobre la existencia por los reportes en casos humanos y así lo atestiguan los trabajos realizados por Francisco Navarro y Valdés ("La fiebre biliosa grave de los países cálidos no es la fiebre amarrilla, 1868") y de Emilio Martínez y Martínez ("Curabiladad del ictero grave primitivo, 1888"), donde se precisan ya casi todas las características epidemiológicas de la Leptospirosis (Pérez, 1968). Guiteras et al., (1920) notificaron la primera comunicación de los casos presuntivos atribuibles a Leptospirosis ocurrido en 1910 en trabajadores que construían el alcantarillado de La Habana. Pero estos mismos autores en (1921) diagnosticaron los primeros casos de leptospiras en Múridos (ratas) capturados en mataderos de La Habana. Transcurren algunos años sin que aparezcan investigaciones y es sólo cuando Pérez (1943) logró la comprobación de la enfermedad en un 28% de caninos a través de una encuesta serológica. Luego la primera confirmación en humano por el método serológico y microbiológica fueron presentado por Márquez, Soler y Curbelo en 1945 (Márquez,

1945) Ramírez (1971) hace la primera notificación de la existencia de anticuerpos específicos de valor diagnósticos de Leptospira bovina en Cuba.

SINONIMIAS

La Leptospirosis se conocen por otros nombres tales como: enfermedad de Weil (L. icterohaemorrhagiae); Fiebre de los arrozales (L.bataviae); enfermedad de los heneficadoras; enfermedad de los porqueros (L.pomona); enfermedad de los manipuladores de pescados, ictericia enzóotica; enfermedad de Stuttgard (L. canicola en Europa); ictericia hemorrágica; ictericia infecciosa; agua roja; fiebre de los 7 días (L. hebdomadis en Japón); fiebre otoñal japonesa (L. autumnalis); fiebre de los ratones; tifus canino; fiebre de cieno, fiebre de los pantanos (L. grippotyphosa en los trópicos) fiebre del agua; fiebre de los cosechadores; fiebre de los campos, etc.(González et al., 1990; Ferguson, 1993; Bofill et al.,1996 ;Fresno, 1996). Todas estas denominaciones han sido utilizadas para describir la enfermedad producida por leptospiras según sus características epidemiológicas, clínicas, territoriales, especies afectadas, estacionalidad, etc.

IMPORTANCIA ECONÓMICA Y SANITARIA

La Leptospirosis considerada la epizoodemia más difundida en el mundo, tiene tanto importancia económica como sanitaria (Radostits et el., 1994). La repercusión económica más importante en la explotación, es el fallo reproductivo, secuela crónica de la enfermedad en las reproductoras, que causa mortinatos, abortos o nacimientos de animales débiles (Ellis, 1994; Fernández, 1999), disminución de la fertilidad. Resulta difícil estimar las pérdidas por este concepto en gran parte por las dificultades inherentes al diagnóstico de la enfermedad (Thiermann, 1984). También puede ser considerada importante la pérdida económica asociada al "Síndrome de caída de la leche" o agalactia producida por estos microorganismos (Ellis, 1983). A estas pérdidas, habría que añadir las originadas por desecho temprano y por aumento en la tasa de eliminación de animales por causas reproductivas.

La Leptospirosis es una zoonosis (Faine, 1982), por los efectos sobre la producción animal, se le añade un importante aspecto sanitario donde en el ser humano está considerada una infección accidental (Sullivan, 1974; Heath y Johnson, 1994).Algunas prácticas laborales como los mineros, ganaderos, agricultores, deportistas acuáticos, trabajadores en mataderos, veterinarios etc. Así como ciertas actividades recreativas que implican contacto con aguas posiblemente contaminados de Leptospiras pueden provocar enfermedad en ellos (Pumarola, 1995; Bofill et al., 1996). Además del riesgo sanitario, hay que tener en cuenta la vertiente económica derivada de los gastos originados por el cuidado médico de los pacientes, bajas laborales, pérdida de productividad y capacidad de trabajo, vigilancia y control de los lugares de trabajo, ropas especiales de protección, seguros médicos para el personal en riesgo, evaluación de vacuna, etc. (Faine, 1991; Benenson, 1992; Martínez et al., 1993; Peña, 1999).

BACTERIOLOGÍA

TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

Revista Electrónica de Veterinaria REDVET
ISSN 1695-7504
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet

Vol. VI, Nº 6, Junio 2005 –
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060605.html

Las Leptospiras pertenecen a familia Leptospiraceae, segunda familia del orden Spirochaetales (Canale-Parola, 1984; Hartskeerl et al., 2000). En la edición del "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology" 1984, se reconoce como único género dentro de la familia Leptospireceae al género Leptospira; dentro del cual se incluyen tres especies: Leptospira interrogans, Leptospira biflexa y Leptospira illini, esta última considerada de 'estado taxonómica incierta' aislada de un buey en Illione, EE.UU. (Johnson y Faine, 1984a). En la última edición del "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology" 1994, ya se recoge como género independiente el Leptonema, cuya especie tipo (y única especie del género) seria Leptonema illini. De esta forma, la familia Leptospireceae está formada por dos generos, Leptospira y Leptonema (Hovind-Hougen, 1979; Johnson y Faine, 1984b; Holt et al., 1994). En los últimos años y gracias a la utilización de nuevas herramientas y métodos de clasificación, se han reconocido varias especies del género Leptospira (Holt et al., 1994).

Esquema # 1: Clasificación taxonómica y especies de leptospira.

Division: Procariontes
Clase: Schizomicete
Orden: Spirochaetales
Familia: Leptospiraceae
Género:
Leptospira
Leptonema
Turneria

Otros
Familia: Spirochaetaceae
Género: Cristispira
Spirochaeta
Brachyspira
Brevinema
Anguilina
Serpulina
Treponema
Borrelia

Tabla 1. ESPECIES LEPTOSPIRA

Patógenas	Saprofitas

L. interrogans©	L. biflexa•
L. borgpetersenii	L. wolbachii
L. noguchii	L. parva
L. santarosai	
L. alexanderi ®	
L. kirschneri	
L. meyeri*	
L. fainei*	
L. Weilii	
L. inadai*	

(Holt et al., 1994; Perolat et al., 1998; Brenner et al., 1999; Quinn et al., 2002)

® Fue descrita recientemente, pero su capacidad patogénica no está clara todavía (Brenner et al., 1999).

- Sus estados patogénicos no están claro o cuestionable.(Hartskeerl et al.,2000)

© Más de 250 serovariantes agrupadas en 25 grupos

- 63 serovariantes agrúpados en 38 serogrupos.

CLASIFICACIÓN SEROLÓGICA

Antes del 1987, el género Leptospira fue dividida en dos especies, L. interrogans, que incluye todas las Leptospiras patógenas y/o de vida parasitaria, y L. biflexa, especie en la que engloban todas las saprófitas aisladas del medio ambiente (Johnson, 1950; Faine y Stallman, 1982). A pesar de que esta denominación es la que ha estado utilizando durante varios años, fue admitida oficialmente en 1986, cuando L. interrogans fue diferenciada de L. biflexa, este último creció a 13 ^{0}C en presencia de 225ug/mL de 8-azoguanina, siendo L. interrogans negativa a ambas propiedades (Kmety y Dikken, 1993; Levett, 2001).

Tabla 2: Características diferenciales entre las especies de Leptospira

	Leptospira Interrogans	Leptospira biflexa	Leptospira illini*
Patogenecidad	Si	No	No
Crecimiento a 13 ^{0}c	No	Si	Si
Inhibición del crecimiento por 8-azoguanina (225ug/ml)	Si	No	No
Conversión de las celulas a formas espericas por NaCl 1M	Sí	No	No
Actividad lipasa	?	Si	Si
% de G-C que hay en ADN	35,3-39,9	38,0-41,0	53
Crecimento en caldo soya-tripticasa	No	No	Si
Tubulos citoplasmaticos	No	No	Si

(Johnson y Rogers, 1964; Johnson y Harris, 1967)

*En la 8va edición del Manual Bergey fue denominado como género Leptonema, pero cambió a especie incertae sedis. (Ginebra, 2001).

Levett (2001) y Arias et al., (2002) daban a conocer que en la última aprobación por el comité de Taxonomia y Nomenclatura de Leptospira se establecen más de 250 serovares agrupados en 25 serogrupos.

Tabla 3: Serogrupos y algunos serovares más representativos de L. interrogans sensu lato.

Serogrupos	Serovar(es)
Australis,	australis, bratislava, lora
Autumnalis	autumnalis, forbragg, bim, weerasinghe
Ballum	ballum, aroborea
Bataviae	bataviae
Canicola	canicola
Celledoni	celledoni
Cynopteri	cynopteri
Djasiman	djasiman
Grippotyphosa	grippotyphosa, canalzonae, ratnapura
Hebdomadis	hebdomadis, jules, kremastos
Hurstbridge	hurstbridge
Icterohaemorrhagiae	icterohaemorrhagiae, copenhageni, lai,
Zimbabwe	
Javanica	javanica, poi
Louisiana	louisiana, lanka
Manhao	manhao
Mini	mini, georgia, swajizak
Panama	panama, mangus
Pomona	pomona
Pyrogenes	pyrogenes
Ranarum	ranarum
Sarmin	sarmin
Sejroe	sejroe, saxkoebing, hardjo
Semaranga	patoc
Shermani	shermani
Tarassovi	tarassovi

Pumarola, 1994; Levett, 2001. (Modificado)

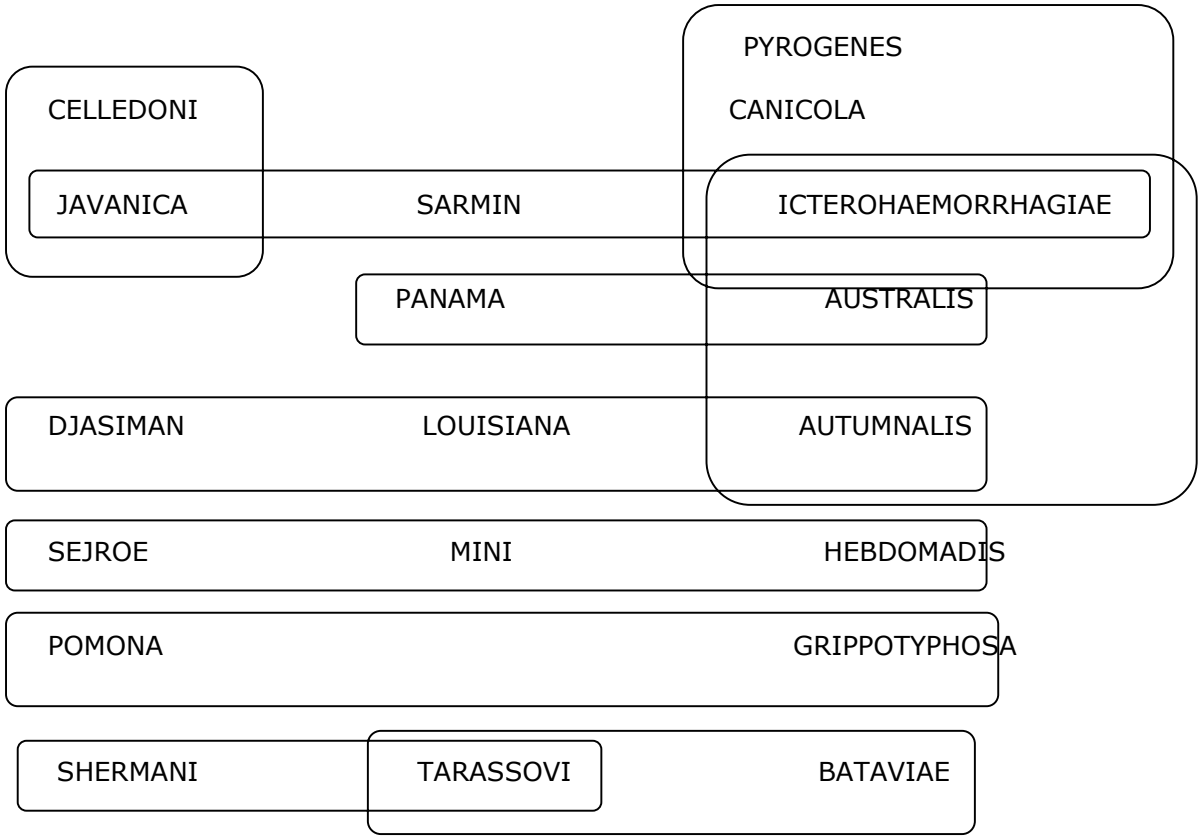
Los seroprupos no poseen taxonómia propia ni se encuentran definidos, pero tienen importancia epidemiológica (Dikken y Kmety, 1978; Faine, 1991). El serovar es el taxón básico (Timoney et al., 1988). Dikken y Kmety (1978); Kmety y Dikken (1993) y Johnson y Faine (1984b) platean que para la determinación de los serovares tanto de, L. interrogans como, L. biflexa se logra por la aglutinación después de una absorción cruzada con antígenos homólogos. Dentro de cada especie de Leptospira, se incluyen uno o más serovares, que se diferencian entre si por su composición antigénica. La definición de serovares fue formulada por vez primera en 1954 por Wolff y Broom, no ha sido para la clasificación sistémica solamente sino para su aplicación práctica y la descripción de la relación entre hospedero- parásito. La clasificación reciente todavía utiliza lo que estos dos autores dejaron planteado acerca de la determinación de los serogrupos y serovares (Hartskeerl et al., 2000)

Revista Electrónica de Veterinaria REDVET
ISSN 1695-7504
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet

Vol. VI, Nº 6, Junio 2005 –
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060605.html

Por razones prácticas, los serovares relacionados antigenicamente se clasifican bajo el mismo serogrupo (Regalado et al., 1992; Kmety y Dikken, 1993). También hay reacción cruzadas entre algunos serogrupos.

Esquena # 2: REACCIÓN CRUSADAS ENTRE ALGUNOS SEROGRUPOS.



(Hartskeerl et al., 2000)

Esta forma de clasificación también se refiere como la clasificación clásica u oficial. Se basa en las técnicas de aglutinación cruzada y aglutinación cruzada tras absorción utilizando el método de prueba de Aglutinación Microscópica (MAT).

Clasificación Opcional

La aparición de nuevos métodos de clasificación e identificación de Leptospira, responde a la necesidad de encontrar métodos más fiables y de menos subjetividad que el método clásico que además está considerado como lento y difícil de estandarizar (Ellis et al., 1988). En la reunión de "Subcomité para la Taxonomía del género Leptospira" (TSCL) en Praga en 1994 Anónimo,(1994), aunque se recomienda el sistema de clasificación taxonómica siga basándose en el serovar , se permite la utilización de otros métodos opcionales para la identificación y clasificación, como: anticuerpos monoclonales, el análisis de factor e investigación de los patrones de fragmentos de ácidos nucleicos obtenidos por tratamiento con enzimas de restricción mediante sonda de ADN, estudios de la actividad aminopeptidasa, microscopia electrónica, etc.(Dikken , 1986; Houvin-Hougen, 1986; Terpstra et al., 1987; Korver et al., 1988; Yan et al., 1999) . También se la llama clasificación genotípica donde la clasificación ha sido remplazada por el genotipo. Esto incluye todos los serovares de las dos especies más estudiadas. La reclasificación de Leptospiras a base de genetipos, taxonomicamente es correcto y promueve un fundamento científico para la futura clasificación. Sin embargo, la clasificación molecular es problemática para los microbiólogos, clínicos y epidemiólogos porque no se comparte con el sistema ya utilizados por esos especialistas hace varios años (Levett, 2001)

ETIOLOGÍA

El termino "Leptospira" procede del griego lepto (fino) y spira (espiral). Las Leptospiras son espiroquetas aerobios obligados, flexibles, muy finos, helicoidalmente enrollados, y de gran movilidad, de 5 a 20µm de largo por 0,1 a 0,5µm de ancho (Faine et al, 1999), ambos extremos semicirculares de forma de gancho, aunque a veces uno de los dos extremos está doblado y el otro se mantiene recto o ambos rectos (Hoeprich, 1980; Faine y Stallman, 1982; Hartskeerl et al., 2000). Poseen un movimiento activo flexuoso de rotación, ondulatorio y translucidación (Berg et al, 1978) que se produce en ausencia de flagelos externos y depende de dos flagelos piroplasmáticos (filamento axial), que están insertados en ambos extremos de la bacteria (Swain, 1957). Son agentes tan finos que pueden pasar filtros que retienen otras bacterias (0,1- 0,45µm) (Swain, 1957; Dikken y Kmety, 1978; Baseman, 1990; Faine, 1991). Las Leptospiras solo pueden ser visible por microscopía de campo oscuro o de contraste de fase, pero no por microscopía de luz de campo brillante (Johnson y Faine, 1984; González, 1989). No se tiñan con facilidad con los colorantes de anilina aunque son gramnegativo; mas pueden impregnarse por plata (Fontana – Tribondeau, Levatidi, Rojo Congo, Tinta China), por fluoresceína, peroxidaxa conjugada más reactivos coloreados o por hibridación del ADN con reactivos coloreados biotina–avidit (DAB) (Winn, 1998).

En medio de cultivo líquido, el movimiento de las Leptospiras es de rotación rápida sobre su eje longitudinal. En medios semisólidos, el movimiento es en serpentina y horadación y en medio sólidos reptan por la superficie (Ginebra, 2001)

Al microscopio electrónico se observa que están constituídas por: una membrana externa o envoltura (lípidos, proteínas, LPS) (esta envoltura externa es de gran importancia antigénica) que rodea la pared celular de peptidoglucano, dos flagelos periplasmáticos (filamentos axiales) situados entre la membrana externa y la pared celular fijos en ambos extremos de la bacteria, cuyos extremos libres se extienden hacia la parte media y no se

superponen, un cilindro protoplasmático de forma helicoidal con el contenido celular- material nuclear, ribosomas, mesosomas y cuerpos de inclusión celular -(Faine,1991; Haake, 2000; Harstkeerl et al., 2000). Los cuerpos basales flagelares semejan los de las bacterias gramnegativas, con la excepción de L. illini, una especie de ubicación incierta (incertae sedis), los cuales son similares a los de las bacterias grampositivas. La denominación de esta especie está basada en que el cuerpo basal del flagelo piroplasmático es similar a los de las bacterias grampositivas y a que poseen un mechón de túbulos citoplasmáticos, presentes en Treponema pero no en Borrelia (Russel et al., 1999; Ginebra, 2001).

Estos agentes poseen actividad oxidasa, catalasa, peroxidasa y estreasa (Smibert, 1977; Dikken y Kmety, 1978); en condiciones de laboratorio crecen en medio cultivos simples a un pH de 7,2 – 7,6 y una temperatura de 15 -18 ^{0}C Faine, 1991) utilizando los ácido grasos de cadena larga (Tween) como fuente de carbono y las sales de amonio como fuente de aminoácidos metabolizados por Beta Oxidación (Smibert, 1977). También estos medios son enriquecidos con Vit.B_2 y B_{12} que estimulan el crecimiento (Johnson y Faine, 1984; Benhnet y Plum, 1998). Además, necesitan fósforo y algunos iones metálicos durante un periódo de incubación entre 4-14 días, aunque para determinadas cepas o serovares puede ser superior a cuatro semanas (Faine y Stallman, 1982; Faine, 1991). El piruvato puede estimular el inicio del crecimiento en el caso de algunas cepas (Johnson et al., 1973; Faine, 1982).

Los medios de cultivo pueden presentarse de tres formas: líquido, semisólido y sólido. Los medios sólidos (Cox) son en general de uso menos frecuente que los otros dos. La mayoría del medio liquido (Korrthoff, Stuart, Ellinghausen y McCullough, Johnson y Harris EMJH) habitualmente utilizado para el mantenimiento de cepas utilizadas en las pruebas serológicas, fue descrita por vez primera por Fletcher, Korthoff, Noguchi y Stuart (Turner, 1970). El medio semisólido (Fletcher) resulta adecuado para el mantenimiento de cepas de referencia. Tanto uno como el otro, son utilizados para el aislamiento a partir de muestras sospechosas. Basándose en sus componentes, los medios se pueden clasificar en tres grandes grupos: con suero de conejo, con 'Tween' y seroalbumina bovina Ellinghausen, McCulleugh, Johnson y Harris (EMJH) y sin proteínas (Shemberg) (Ellinghausen, 1960; Bey y Johnson, 1978; Thiermann, 1981; Faine, 1982; Hartskeerl et al., 2000; Ginebra, 2001).

Los medios clásicos fueron modificados por Johnson y Harris en 1976 (EMJH), son perfectamente validos para el cultivo de los serovares menos exigentes como icterohaemoarrhaegiae y pomona, pero no son útiles para los más exigentes como hardjo en bovino. Para el aislamiento de este serovar, se han descrito medios más aptos como el EMJH suplementado con 1% se suero de conejo o el medio con Tween 80/40 (Ellis, 1986).

RESISTENCIA DEL AGENTE ETIOLÓGICO

Las Leptospiras son microorganismos que sus supervivencias dependen ampliamente sobre variaciones del pH del suelo y las condiciones ambientales ya sea temperatura o humedad relativa. Particularmente, son muy sensibles a la desecación, luz solar directo, pH ácido y alcalino ya que un pH menor que 6 o mayor que 8 tiene carácter inhibitorio

sobre el microorganismo. Una temperatura <= 13 ^{0}C o => 35 ^{0}C provoca la muerte rápidamente (Blood et al., 1982; Marga, 2004). Además, existen distintas substancias químicas de carácter leptospiricidas: fenol al 5 %, alcohol al 70 %, formol al 2%, ácido clorhídrico 2%, emulsión de creolina al 5%, sosa cáustica al 2%, durante 5 minutos, solución al 0,05 % de ácido sulfúrico, en 5 minutos (Arzumania, 1970; Hellstrom y Marshall, 1978; Regalado et al., 1992). Son muy sensible a la solución hipertónica de sal común (2,8%), bilis, putrefacción y a la mayoría de los antibióticos in vitro o in vivo como la penicilina, estreptomicina, aureomicina y los grupos macrólidos (van der Hoeden, 1958; Michna, 1970; Thiermann, 1984). Sensible tambien a una temperatura de menos 70 ^{0}C liquido N_2 (Marga, 2004).

Si la orina de por sí, tiene una reacción ácida las Leptospiras presentes en ellas, pronto sucumben. Esta probabilidad es la principal razón por la cual la orina human no disemina la infección y la orina de ratas, mientras no sea diluída, no tiene mucho riesgo (van der Hoeden, 1958). Pero las leptospiras viven en orina débilmente básica como: del cerdo, vaca y equino durante diferente período, sin embargo, en orina ácida (carnívoros) mueren rápidamente (Halasa, 1967).

Para la supervivencia en el medio ambiente necesita una humedad alta del suelo, una temperatura de 25 ^{0}C, con agua de un pH neutro o ligeramente alcalino y la presencia de materia orgánica (Timoney et al. 1988; Prescott, 1993). En suelo con todas estas condiciones y saturado, pueden vivir hasta 183 días y suelo seco 30 minutos (Hellstrom y Marshall, 1978). En agua estéril pueden vivir hasta 3 meses o más, en aguas alcalinas en semanas, en lagunas varias semanas, en orina alcalina más de 16 días y en nitrógeno liquido 32 meses (Bombinbre y López, 1998). También hay reportes de sobrevivencia en leche refrigerada por los menos 3 días (Michna, 1970) y leche adulterada con agua puede sobrevivir hasta 60 días (van de Heoden, 1958). En tejidos no contaminados y guardados a 4 ^{0}C pueden sobrevivir a varias semanas, en sangre no coagolada y desfibrinada mantenida a temperatura ambiente (20–25 ^{0}C) sobreviven durante semanas. En las congelaciones rápida y a -70 ^{o}C pueden mantenerse más de 5 años en cultivos, así como en sangre y tejidos contaminados (Ginebra, 2001). Se ha demostrado que las Leptospiras pueden sobrevivir: 9 días en músculo, 13 días en los riñones, 12 días en el hígado y 8 días en el bazo luego de la muerte del animal (Wesselinoff et al., 1962). Se han incluido las garrapatas en este campo ya que, Michna, (1970) pudo hallar que las Leptospiras eran capaces de sobrevivir 518 días en el interior de Ornithodoros turicata y por lo menos 26 días en el intestino de moscas no hematófagos.

Las Leptospiras son resistentes al ácido nalidíxico, propiedad que puede utilizarse en la elaboración de medios de crecimiento para controlar la proliferación de otros microorganismos. Además, no incorporan el 5-fluoracilo del medio, por lo que puede añadirse a los medios para el aislamiento a partir de muestras patológicas. La tenacidad de este agente está avalada por algunas condiciones ambientales ya mencionadas.
Cuba siendo un país subtropical no es excepción ya que Cabezas et al., (1981) pudieron demostrar que la L. pomona y L. canicola superan los 10 días de supervivencia en orina de cerdo y aguas contaminadas, mientras en aguas naturales es superior a 20 días.

EPIDEMIOLOGÍA

La Leptospirosis es considerada la zooantroponosis de gran distribución mundial (WHO, 1999). El estudio de la epidemiología es complejo debido al gran número de factores que influyen en su presentación, lo cual dificulta la extrapolación entre las diferentes regiones geográficas y obliga el conocimiento individualizado de cada continente, país, región o zona. Las distintas cepas patógenas de Leptospira pueden afectar potencialmente a los mamíferos, donde algunos actuarán como hospederos de mantenimiento o accidental en función del serovar considerado.

ESPECIES SUSCEPTIBLES

Las especies de mayor importancia económica son: bovinos, equinos, cerdos, ovejas y cabras; también afecta en mayor o menor grado a otros animales domésticos y salvajes como: perros, gatos, venados, mofetas, mapiches, zurigüeyas, musarañas, nusos, canguros, mangostas, murciélagos, peces, reptiles, ranas, conejos,, zorros, erizos, chacales , nonatos, ratas y ratones, etc.(Sullina,1974; Blood, et al., 1982; Thiermann, 1984; Bofill, et al., 1996) y por último contribuye una zooantroponosis (Levett, 2001).

HOSPEDERO DE MANTENIMIENTO: Es aquel que asegura la perpetuación de una población determinada de parásitos sensus lato, sin la intervención de ningún hospedero accidental. Por lo tanto, la población de mantenimiento será aquella especie animal que actúa como un reservorio continuo de un serovar, en un ecosistema determinado (Little, 1986). Una o varias especies de mamíferos domésticos o salvajes actúan de hospederos de mantenimiento de cada serovar o serogrupo de Leptospira patógena (WHO, 1965), donde una especie animal puede ser reservorio de varios serovares y diferentes especies animales serlo de un mismo serovar (Trap, 1988). La complejidad de la epidemiología de la Leptospirosis es basada sobre el gran número de especies de diversas familias de mamíferos (roedores, carnívoros, marsupiales, etc.), que tienen la capacidad de mantener una amplia variedad de serovares (Michna, 1970). Los hospederos de mantenimiento se caracterizan por los siguientes elementos:

- Gran receptividad a la infección por el serovar frente al que mantiene como hospedaderos (dosis infectiva es menor)
- Relativa baja patogenicidad del microorganismo en el hospedero.
- Presencia de infección renal con leptospiruria prolongada.
- Infección crónica
- Transmisión eficaz de la infección a los animales de la misma especie por contacto directo.
- En algunos hospederos, se mantiene la Leptospira en el tracto genital

(Babudieri, 1958; Ellis, 1983; Ellis, 1986; Little, 1986; Pritchard, 1986; Timoney et al., 1988; Prescott, 1993)

La transmisión de la infección entre hospederos de mantenimiento se realiza independientemente de las condiciones climáticas y ambientales. Sin embargo, en el caso de la transmisión entre hospederos de mantenimiento y accidental o entre accidentales hace necesario la supervivencia del agente en el medio ambiente para poder efectuar la infección (Thiermann, 1984; Prescott, 1993; Ellis, 1994).

Hay algunas especies silvestres que actúan como hospedero de mantenimiento en algunos países europeos: Rata gris (Rattus norvegicus) de icterohaemorrhagiae en toda Europa (Salt y Little, 1977; Trap, 1988; Harstkeerl y Terpstra, 1996), rata negra (Rattus rattus) de icterohaemorrhagiae en todo Europa (Trap, 1988; Heath y Johnson, 1994; Hartskeerl y Terpstra, 1996), Topillo (Microtus arvalis) de grippotyphosa en Holanda y Francia (Trap, 1988; Hartskeerl y Terpstra, 1996), erizo (Erinaceus europaeus) de bratislava y australis en Francia (Trap, 1988). Heath y Johnson, (1994) apuntan el ciervo y al mapache como reservorios silvestres de pomona. Mientras Heath y Johnson, (1994) y Bolin, (2000) declararon las ratas como hospederos de mantenimiento principalmente al serogrupo icterohaemorrhagiae y ballum; cerdo de pomona, tarassovi y bratislava (Quinn et al., 2002), oveja puede ser hardjo y pomona; ovino serogrupo australis, especialmente serovar bratislava (Little et al, 1981; Songer y Thiermann, 1988) y el perro canicola. Ellis et al., (1981; 1982) proclamaron al ganado bovino como hospedero de mantenimiento del serovar hardjo y también puede ser de pomona y grippotyphosa (Ris et al., 1973), siendo en EE.UU pomona (Timoney et al., 1988) al contrario de lo que ocurre en Europa (Little, 1986). Quinn et al., (2002) señalan al especie equina como posible especie de mantemiento al serovar bratislava.

HOSPEDEROS ACCIDENTALES

Cualquier mamífero puede ser, potencialmente, hospedero accidental de las Leptospiras (Thiermann, 1984; Heath y Johnson, 1994). Las características de mayor importancia de un hospedero accidental durante la infección de leptospira son:

- La transmisión es intraespecie y esporádica
- Signos de forma aguda grave (hepatitis, crisis hemolítica)
- Duración de la leptospiruria es apenas semanas
- Muestra para el diagnóstico es el animal enfermo
- Bajo porcentaje de animales seropositivos

Ejemplo de serovares accidentales según especie animal.

ESPECIE	**SEROVAR**
Bovinos	grippotyphosa, pomona, icterohaemorrgagiae
Porcinos	autumnalis, icterohaemorrgagiae, grippotyphosa
Perro	icterohaemorrhagiae
Caballo	pomona
Ciervo	hardjo

(Heath y Johnson, 1994).

Revista Electrónica de Veterinaria REDVET
ISSN 1695-7504
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet

Vol. VI, Nº 6, Junio 2005 –
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060605.html

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y PREVALENCIA

La Leptospirosis es una enfermedad cosmopolita (Sullivan, 1974; Thiermann, 1984). Teóricamente, cualquier mamífero puede infectarse por cualquier serovar; pero en realidad, solo algunos serovares pueden ser considerados como endémicos y/o enzoóticos en una región (Thiermann, 1984; Prescott, 1993; Ellis, 1994). A nivel internacional los países endémicos son: España, Barbados, Hollanda, Francia, Russia, Perú, Argentina, Chile, Canada, Eslovaquia, Escocia, Pakistan, Tailandia, Nigeria, Costa Rica, Alemania, Dinamarca, Italia, Cuba, Australia, Zaire, Yugoslavia, Irlanda del Norte, Bangla Desh, Gabon, Japon, Venezuela.

Epidemicos: Brazil, China, India, Puerto Rico y casos ailados Estados Unidos de las Americas (Colin et al., 2004). En este sentido, serovares como: pomona, icterohaemorrhagiae, canicola y grippotyphosa se consideran de distribución mundial (Sullivan, 1974; Prescott, 1993). La presencia de uno u otros serovares dependen de la existencia de mamíferos silvestres en esta región (WHO, 1965). Pero van der Hoeden (1958) declaró que tanto la distribución como la incidencia de la enfermedad depende del tipo del suelo y su pH, la temperatura y condición ambiental y de la capacidad de las aguas naturales de mantener a los microorganismos sin dañarlos.

PREVALENCIA

La prevalencia de la enfermedad varia notablemente entre los distintos continentes, países e incluso, entre los diferentes regiones de un mismo país así como entre las especies y edades de éstas.

García-Carullo, (1966); Verma, (1977); Carpio y Iverson,(1979) y Perdomo y Garin (2002) afirman que en la especie equina la prevalencia puede llegar hasta 30 %. En caso de bovino también hay esta gran variabilidad como : España, Espí, (1995) obtuvo 10,4 % en Asturias mientras Alonso- Andicoberry el et.,(2001) diagnosticaron 7,6 % en animales individuales y 42,8 % en un rebaño, y 4,7 % de (Bohórquez et al. 2000); Ellis y Michna, (1976) y Pritchartd, (1986) publicaron un 49,1 % y 34,4 % respectivamente de Reino Unido , donde algunos le considera el país europeo de alta prevalencia; Francia se considera como el país con baja prevalencia en Europa con 1,8 % (Trap y Gaumont, 1986) pero a diferencia del 17,8 % obtenido en un zona de Loira en este mismo país (André – Fontaine et al., 1988); Rocha, (1998) obtuvo 15,3 % en Portugal; Kingscote, (1985) reveló 15,3 % y en 1988, el estudio realizado por Albert dió a conocer un 8,3 % (Kingscote,1988), mientras Millar et al.,(1991) reflejaron una prevalencia de 49 % después de realizar un trabajo que comprendió a 49 estados. García-Carullo, (1966) obtuvo un 14,7 % en Colombia.

En el continente africano se han realizado varios estudios, Ndarathi et al., (1991) publicaron una prevalencia de 18,3 % y 28,5 % referente a Kenya. También existen datos como: 79,2 % por Sudáfrica (Turner, 1988); 1,9 %, 58,3 %, 72 % y 74,6 % de (Wanyangu et al., 1988; King, 1991) respectivamente. De forma particular,

Paparamborda, (2001) publicó una prevalencia de 24 % en seres humanos, 61 % en bovinos y 40 % en los cerdos.

En humanos también tasa de incidencia tiene su variabilidad de acuerdo a los elementos ya mencionados. La OMS. ha estimado una tasa de incidencia en humanos entre 4-100 casos por 100 000 habitantes en casos de países tropicales y subtropicales y ha descrito un brote en China con una incidencia de 1300 casos por 100 000 habitantes (OMS., 1998). En el continente americano, ha sido publicado la prevalencia en algunos países como: México 14,1 % (Zavala et al., 1984); Argentina 38 % (Suárez y Bustelo, 1986); Brasil 9,8 % (Souza, 1988); Cuba 12 % (Suárez et al., 1989); Salvador 17,5 % (Sebek et al., 1989) y Colombia 18,5 % (Sebek et al., 1989). Pero se debe saber que ni el tamaño de muestra ni el grupo de alto riesgo se tomó encuenta. En octubre de 1995, en Achuapa, Nicaragua, se registraron 2 000 casos y 40 defunciones en humanos que representaban una enfermedad febril hemorrágica; inicialmente se estableció un diagnóstico de dengue hemorrágico, pero las pruebas serológicas fueron negativas para esta enfermedad y posteriormente se confirmó el diagnóstico de Leptospirosis (Kaki y Shich, 1996; Ochoa et al., 2001). En este mismo país, en el periódo posterior al huracán Mitch se registraron 523 casos sospechosos de Leptospirosis, con 7 personas muertas por esta causa, lo cual representa una tasa de letalidad de 1,3 % (Mitch, 1998).

En Cuba, la mayor tasa de incidencia en la población humana fue en 1994 cuando el paiz obtuvo una tasa de 25,6 por cada 100 000 habitantes, siendo en 2003 1,9 por cada 100 000 habitantes (Cruz de la Paz, 2004).

FUENTES DE INFECCIÓN

La principal fuente de contagio para el hombre constituye, la orina de animales enfermos, reservorios naturales así como el contacto directo con estos animales. También las aguas contaminadas, leche cruda, descarga vaginal, feto de animales infectados y fetos abortos etc. Siendo considerada como enfermedad profesional (Waitkins, 1986). La infección en granjeros, veterinarios, trabajadores de mataderos, médicos de inspección de carne, trabajadores de control de roedores (Chung et al., 1958; Blackmore et al., 1979; Chan et al., 1987; Campagnolo et al., 2000; Terry et al., 2000)

Ocupaciones que requieren contactos con animales (Anderson et al., 1978; Looke, 1986). El contacto directo y/o indirecto es importante para alcantarillados, mineros, soldados (Johnston et al., 1983), trabajadores de higiene y de pesca (Gill et al, 1985; Robertson et al., 1981), trabajadores de ferias de animales y de canal (André-Fontaine et al., 1992), arroceros (Wang et al.,1965; Famatiga, et al., 1972; Padre et al., 1988), trabajadores de platanales (Smythe et al., 2000) y cortadores de caña de azúcar (Cotter, 1936).

Para los animales, constituye la orina de animales infectados, asintomáticos y portadores; también el agua, leche, forrajes, pastos, tejidos de animales, descargas posparto, saliva, semen, instrumentos quirúrgicos así como vectores siendo los roedores (ratas y ratones) los más importantes por su condición de reservorio natural (van der Hoeden, 1958; Michna, 1970; Timoney et al., 1988; Prescott, 1993; Ellis, 1994; Benhnet y Plum, 1998).

Algunos autores han considerado las garrapatas, aves y insectos como; moscas, mosquitos, etc. (van der Hoeden, 1958; Bofill, et al., 1996).

AGUA: Para que ocurra la infección en el medio, las Leptospiras necesitan una supervivencia en este medio primero, la cual tiene una vinculación tremenda con la humedad relativa alta y la temperatura a su punto óptimo en el lugar de aparición. La temperatura del agua tiene un efecto benefioso, ya sea baja o alta. Las bajas diminuyen la multiplicación de los microorganismos, pero el tiempo de supervivencia aumenta y las altas temperaturas favorecen la multiplicación, pero con menos tiempo de supervivencia. Esto permite que las Leptospiras puedan sobrevivir y mantener sus capacidades infectantes en el agua durante 22 días y en el barro 5 – 6 días (van der Hoeden, 1958). Como las infecciones por este agente ocurren principalmente en zonas con abundante cantidad de agua; en áreas pantanosas o de campo anegado, los brotes son frecuentan en épocas de lluvia y en clímas templados (Covaleda et al., 1953; Prescott, 1993). A pesar de todo esto, no todas las aguas son favorables para la supervivencia de las Leptospiras, ya que éstas también se ve afectados por el pH y la salinidad (van der Hoeden, 1958).

ORINA: Muchas infecciones en última instancia se deben a la contaminación con la orina de los animales enfermos, portadores o reservorios; siendo el pH el factor determinante de la supervivencia de las Leptospiras en la orina (Michna, 1970). Ellas no pueden sobrevivir en pH ácido, por eso, algunos autores plantean que la orina del hombre y la de los ratones y ratas no son fuentes de excelencia para la infección al no ser que sean diluida por agua (van der Hoeden, 1958). La orina de los bovinos se considera como la de mayor excelencia para una fuente de infección ya que su orina es de pH alcalino lo que favorece la supervivencia del germen y en 1 ml de orina puede contener hasta 100 millones de microorganismos de Leptospira (Gillespie y Ryno, 1963). Además, la orina de muchos animales presenta aglutininas y lisinas especificas, cuya presencia causan una disminución en el tiempo y del número de microorganismos (Ellis, 1994).

LECHE: Los animales infectados, muchos eliminan Leptospiras a través de la leche (Thiermann, 1984; Songer y Thiermann, 1988; Prescott, 1993; Guijarro y Calvo, 1999). Debido a la presencia de sustancias antimicrobianas, la supervivencia en la leche cruda es muy corta (Amatredjo y Campbell, 1975). La infección humana por el consumo de la leche cruda de animales infectados y/o convalecientes hasta tres días después del ordeño ha sido notificada (Michna, 1970; Skillbeck y Millar, 1986; Levine, 1989).

TEJIDO ANIMAL: El tiempo de supervivencia de las Leptospiras en los tejidos es dependiente del pH postmortem y el efecto antagónico que supone la contaminación con otras bacterias. Lo que avala la capacidad infectante de los tejidos del animal principalmente en los mataderos y al parto (van der Hoeden, 1958; Michna, 1970; Timoney et al., 1988).

DESCARGAS POSPARTO: Ellis (1983) demostró que las descargas posabortos pueden mantener sus capacidades infectantes pasado 8 días de éste, mientras Ellis, (1983); Prescott, (1993); Ellis, (1994); Guijarro y Calvo, (1999) diagnosticaron la posibilidad de infección por contacto con las descargas uterinas posparto y pos- abortos.

SALIVA: Desde que fue comprobada la infección en el humano tras mordeduras de animales como la rata o el perro, la saliva ha sido considerada como posible fuente de infección. También se sospecha los lamidos de los perros a los niños, con la lengua contamida mecánicamente, podría ser una forma más (van der Hoeden, 1958).

AVES: Desde que en algunas zonas de España y Francia ocurrieron brotes de Leptospira en humanos en los años 50 del siglo XX del, serovar ballum y con la coincidencia de que ciertas aves cuya ruta migratoria afectaba tanto al Delta del Ebro en España, como al Delta de Ródano en Francia, dio lugar para que algunos científicos las consideren como posible fuente de infección (Covaleda et al., 1953; van der Hoeden, 1958). Por la posibilidad de que estas aves consumieran ratones infectados y probablemente, se convirtieran ellas mismas en vectores mediante la eliminación de las Leptospiras en sus fluidos (van der Hoeden, 1958). Algunos han considerado que podría ser las garrapatas que funcionaron como posible transmisores hacia los lugares (WHO, 1965).

FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN

DEPENDIENTES DEL AGENTE ETIOLÓGICO

A) Resistencia a condiciones medioambientales: referido en (Pág. 9), la supervivencia del agente depende de la existencia de una humedad relativa alta, temperatura óptima entre 24-25 ^{0}C (Grell, et al., 1971), pH neutro o ligeramente alcalino y presencia de materia orgánica (van der Hoeden, 1958; Michna, 1970; Thiermann, 1984; Timoney et al., 1988; Prescott, 1993). Siendo estas condiciones indispensables para la existencia de la infección en una región geográfica. Por ello, las áreas con lagunas, riachualos (bebederos en general) donde se congregan un gran número de animales, son las que más frecuentemente están implicadas en los focos de Leptospirosis (Thiermann, 1984; Ellis, 1994). En este sentido, existen diferencias entre serogrupos o serovares como pomona que es más capaz de sobrevivir mejor en zonas áridas que hardjo (Elder et al., 1986).

Estos factores ambientales propicia la existencia de una cierta estacionalidad en la presencia de la enfermedad, siendo más frecuente en otoño en países templados y en invierno en los países tropicales y subtropícales; épocas ambas de lluvias (Sullivan, 1974; Thiermann, 1984; Carrol y Campbell, 1987; Millar et al., 1991; Prescott, 1993).

B) Capacidad infectante: los estudios han demostrado que la capacidad infectante y la patogenicidad varían en función del serogrupo o serovar en cuestión (van der Hoeden, 1958)

DEPENDIENTE DEL HOSPEDERO

A). EDAD: Los estudios realizado por Ellis y Michna, (1976) revelaron un 40 % de seropositividad con anticuerpos leptospirales en terneros hasta un año de edad y 72 % en los adultos de hasta tres años de edad, donde ésta ha sido relacionada con el estado de portador renal en la última; mientras los animales pequeños se caracterizan por eliminar mayor cantidad de Leptospiras en su orina. En bovino, la morbilidad se calcula hasta 75 %

en los adultos y hasta 100 % en los terneros, donde en este último la letalidad es de 5 % (Fernández et al., 1991). En los seres humanos la presentación se frecuenta en las edades entre 20-40 años (Acosta, et al., 1994) mientras López et al., (2002) pronostican entre 20- 49 años. En humano la mayoria de los autores platean que entre 90-95 % de los casos de Leptospirosis corresponde a la forma anicterica (Acosta et al., 1994) y de 5-10 % representa la forma ictérica (Síndrome de Weil) (Arean et al., 1964; Heath et al., 1965; Feigin y Anderson, 1974).

B). GESTACION: Las publicaciones disponible demuestra que el aborto por Leptospirosis se produce principalmente en los últimos estadio de la gestación entre los 6 y 9 meses, además, se supone que la infección parece producirse varias semanas antes, ya que el período de incubación en los casos de abortos suele ser largo, ademas el aborta csi siempre en l amyoaria de las especies es provocado por serovares acidentales. (Ellis y Michna, 1977; Ellis, 1983)

C). ESTADO INMUNITARIO: En sentido general, un animal expuesto previamente, es refractario a la reinfeccion de este mismo serovar aunque los niveles de anticuerpos en sangre hayan bajado (Ellis, 1983). También tiene relación con el nivel se inmunoglobulina (IgA e IgG) ya que aumento de estos en la orina hace disminuir la cantidad de Leptospira que se elimina en ella (Leonard, et al., 1993).

D). FACTORES GENETICOS: Van der Hoeden, (1958) plantea que algunas cepas de ratones parecen tener más resistencia a la infección siendo la letalidad baja en este grupo y la protección que se desarrolla es más duradera. También esta conclusión fue hecha en terneros de diferentes grupos donde algunos mostraron signos benignos transitorios mientras hubo letalidad en los otros.

DEPENDIENTES DEL MEDIO

1. ALIMENTACION: Algunos autores han considerado este factor, ya Leonard et al., (1992a, 1993) demostraron que, en los animales alimentados con ensilaje de grano como suplemento, provocaba que el pH bajára más al nivel ácido, reflejando en la orina la eliminación de poca cantidad de leptospira.
2. INFECCIONES CONCURRENTES: Ha quedado demostrado que después de una infección cualquiera, aumenta la receptividad de estos animales en contraer al leptospirosis, lo que Van der Hoeden, (1958) descubrió en un brote grave de Leptospirosis por L. canicola en cerdos, de los que se aisló simultáneamente Salmonella suipestifer.
3. APTITUD Y MANEJO: En la explotación ganadera, se plantea que por la separación temprana de los terneros de sus madres en la industria lechera hace que en estos animales la Leptospirosis sea más frecuente que en los de carne, una vez introducida en la explotación, convierten en alto factor de riesgo para ellos. Además el sistema intensivo que se practica favorece la transmisión entre ellos por el hacinamiento (Ellis, 1983; Leonard et al., 1993, Lilenbaum et al., 1996).

Revista Electrónica de Veterinaria REDVET
ISSN 1695-7504
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet

Vol. VI, Nº 6, Junio 2005 –
http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n060605.html

VIAS DE TRANSMISION

Las principales vías de transmisión se clasifican en: Directa e Indirecta (Ingraham e Ingraham 1998).

Horizontal directa: Esta forma de transmisión es la más frecuente en los casos de serovares adoptados como hardjo (Ellis, 1994)

1. Contacto directo: Esta vía es la más estudiada además de tener diversas formas. La forma venérea fue tomada en consideración después que fue demostrada la presencia de Leptospira el en semen de un toro (van der Hoeden. 1958). Se considera como la fundamental en algunas especies cuyos habitats se encuentran en áreas de condiciones climáticas favorables o de densidad poblacional desfavorables para la transmisión de la enfermedad de otra manera como ocurre con la musaraña común en zonas de Polonia o Rusia, donde se han observados varia epizootias de Leptospirosis en estos animales; asociadas a las épocas más secas del año, que por lo general, coincide con la época de la reproducción (Little , 1986). En humanos se diagnosticó la infección de una mujer luego de contacto sexual con su pareja durante la fase de leptospiruria (van der Hoeden, 1958). Además de la venérea, la costumbre de los bovinos y perros de lamer los genitales y/o otras áreas corporales de sus compañeros, puede permitir también la transmisión de la infección (Amatredjo y Campbell, 1975).
2. Núcleos goticulares: Tienen importancia ya que las gotas de orina dispersan a varios metros del animal que orina (Michna, 1970; Amatrdjo y Campbell, 1975), pudiendo penetrar las Leptospiras procedentes de animales con leptospiruria, tanto por inhalación como por vía conjuntival (Amatedjo y Campbell, 1975; Thiermann y Haudsaker, 1985; Vanasco y Sequeiro, 2000).

HORIZONTAL INDIRECTA:

Esta desempeña un papel fundamental en las infecciones accidentales ya que se produce tras la exposición al ambiente contaminado con material infectante (Ellis, 1994)

A) Fomites: El agua, alimentos, pastos y suelos contaminados pueden facilitar el contacto entre el animal- humano y el agente. La forma importante y más frecuente para la infección humana y animal es el contacto de la piel o las mucosas con aguas o barro contaminados con orina (Michna, 1970; Amatredjo y Campbell, 1975) y el contacto con órganos de animales enfermos en el matadero (Terry et al., 2000). Los pastos contaminados juegan un papel importante para la transmisión intra e interespecie (Amatredjo y Campbell, 1975; Jiménez et al., 1996).
B) Vectores: Diversos autores han evaluado la hipótesis de que los artrópodos podríanjugar un papel relevante en la transmisión mecánica del agente (Michna, 1970).

VERTICAL

A) Transplacentaria: El agente puede atravesar la placenta durante el período de leptospiremia (Amatredjo y Campbell, 1975), tal y como se ha demostrado tanto

en el ganado bovino, el cerdo y en el ser humano (Coghlam y Bain, 1969; Michna, 1970; Faine et al., 1984). Un caso especial sería la posibilidad de la infección del feto en el momento del parto, si esto no ha ocurrido anteriormente durante la gestación (Ellis et al., 1983).

B) Galactófora: Puesto que la infección por L. hardjo y L. pomona pueden producir una mastitis clínica , los microorganismos presentes en la glándula mamaria podrian ser excretada con la leche e infectar al ternero por vía oral (Amatredjo y Campbell, 1975). En caso de ser humano, esta forma de transmisión es poco estudiado , pero sí hay informes al respecto (Bolin, 1989)

C) Vía oral: En humano, por la ingestión de alimentos contaminados con la orina de animales enfermos o de reservorios. Antes se consideraba como una vía importante, pero hoy se le da poco valor como modo de transmisión (Acosta et al., 1994).

PATOGENÍA E INMUNIDAD

Las Leptospiras son muy invasivas debido a la producción de enzimas o a factores mecánicos, como la motilidad por excavación y a su tropismo orgánico. Ambas causas se han sugerido como mecanismos por los que éstas alcanzan sitios normalmente protegidos del organismo, como el líquido cefaloraquideo (LCR) y el ojo. La capacidad lesional de estos gérmenes puede ser debida a factores tóxicos (hemosilina, fibrolisinas, lipasas) y endotoxinas (catalasa, hialuronidasa) (Pumarola, 1994; Rodríguez-Torres, 1994; Ginebra, 2001).

Las Leptospiras penetran en el organismo animal o humano, mediante la ingestión de los alimentos contaminados o agua, o a través de las membranas mucosas de ojo, boca, fosas nasales, vagina y pene, o a través de la piel dañada o reblandecida por el agua, piel escoriada (Sullivan, 1974; Thiermann,1 984; Timoney et al., 1988;, Ellis , 1994; Chamizo, 1997). El agente se difunde a partir del punto sin dejar lesión, invadiendo la torrente sanguíneo, multiplicándose en éste y en el parénquima hepático durante un período de incubación entre 2-30 días según sea el caso, circulando en la sangre provocando leptospiremia por al menos 7 días (Syfres,1976; Thiermann, 1984; Ellis, 1994), produciendo pirexia, eliminación de leptospiras en la leche, anorexia, daño funcional de algunos órganos (hígado, bazo o celebro) (Thiermann, 1984; Timoney et al,1988; Ellis, 1994), especialmente en animales jóvenes (Ellis, 1994). La aparición de anticuerpos específicos detectables aproximadamente a los 10 días de la infección (Ellis, 1994) junto a la acción leptospiricida de las beta-macroglobulinas del suero y la acción del complemento y la lisozima (Timoney et al., 1988), hacen que desaparezcan las leptospiras en torrente sanguíneo (Michna,1970; Ellis, 1994) pero, se localizan en diferentes órganos, tales como: la cámara enterior del ojo, las meninges y el riñón donde los anticuerpos tienen poco acceso y en el útero grávido (esto hace que se produzca aborto).

Los signos de la enfermedad aguda generalmente coinciden con la fase de leptospiremia (Ellis, 1994; Heath y Johnson, 1994), donde estos pueden atribuirse a la existencia de determinados factores de patogenecidad bacteriana, como las hemosilina y las lipasas (Timoney et al., 1988; Heath y Johnson, 1994) siendo la primera causa de la anemia (Timoney et al., 1988; Prescott, 1993). Estos factores son más frecuentes en

determinados serovares como: pomona o grippotyphosa (Timoney et al., 1988). Más tarde, se le suma la acción de los anticuerpos situados en la superficie eritrocitaria que sensibilizan al eritrocito, causando su rotura-anemia- (Timoney et al., 1988; Prescott, 1993). Durante esta fase (leptospiremia) ocurre una reacción inflamatoria en la mama (mastitis). La hemólisis producida por la hemosilina y por el daño hepatocelular se le atribuye a las causas isquemicas y toxicas –ictericia- (Prescott, 1993).

Tras esta fase, las leptospiras se acantonan en el riñón, lugar de difícil accesos para los anticuerpos, la ubicación en los túbulos renales se ve facilitada por la producción de ureasa por parte de las Leptospiras (Kadis y Pugh, 1974). Posteriormente, se multiplicaran en la luz de los túbulos contorneados renales (Michna, 1970; Timoney et al.,1988), principalmente en las proximidades de la microvillocidades (Timoney et al., 1988), donde la nefritis esta provocada por el daño capilar y la producción de determinadas endotixinas y hemosilinas , que terminan por producir anoxia y nefrosis hemoglobinuria, por la posible isquemia debida a la agregación intravascular de hemoglobina que obstruiría los capilares y también por la presencia de mononucleares infiltrados por una reacción autoinmune (Thompson y Manktelos, 1989), lo que da lugar a la tercera fase (leptospiruria) que puede tener carácter continuo o intermitente y de duración variable según la especie afectada (Jawetz et al., 1985; Ellis, 1994; Bofill et al., 1996). El bovino puede tener una leptospiruria hasta 7 meses; equino de 2-3 meses, el cerdo hasta un año; perro hasta 6 meses o más; roedores toda la vida (Pelezary, 1976; Jawetz et al., 1985; Bofill et al., 1996).

La localización de agentes patógenas en el hígado y humor acuoso complica el cuadro y el desenvolvimiento clínicos, también el aborto es causa de la fiebre y la reacción sistémica general, por el paso de hemosilina y otras toxinas a través de la placenta destruyendo los eritrocitos fetales y los cambios degenerativos microscópicos en la placenta interfieren en le intercambio fisiológico entre la madre y el feto, pudiendo originar la muerte fetal (Baskerville, 1986). Siempre hay que tener en cuenta que, en algunos casos, la aparición del aborto es muy posterior al momento de la infección (Timoney et al., 1988; Ellis, 1994; Heath y Johnson, 1994).

Por último, la uveítis recurrente en equinos parece involucrar la producción de anticuerpos contra el antígeno leptospiral en reacción cruzada con tejidos oculares (Parma et al., 1987; Luchéis y Parma, 1999). El daño de la retina con uveítis tiene una relación con la presencia de linfocito B en la retina (Kalsow y Dwyer, 1998).

SINTOMATOLOGÍA

El período de incubación generalmente es de 2-30 días, que a veces es de 5-14, los síntomas son muy variables (van Thiel, 1948), dependiendo de la especie animal, el serovar infectante, la virulencia del germen y la inmunidad del hospedero (Bofill et al., 1996 Chamizo, 1998; Ginebra, 2001).

HUMANO: Las manifestaciones van desde infección subclínica (común en veterinarios y cuidadores de animales), o un cuadro anictérico leve que ocurre en la mayoría de un 90-95 % hasta una forma ictérica severa llamada enfermedad de Weil en un 5-10 % de los casos (Heath et al., 1965; Lee, 1985).

Forma Anictérica: Esta fase siempre presenta de forma brusca que suele sólo durar una semana (7dias) con los signos siguientes: fiebre que puede ser (bifásica) cefalea, escalofriós, postración , mialgias (principalmente de pantorrillas y región lumbar, náuseas o vómitos, dolor abdominal, diarrea y artralgia (Alexander et al., 1963; Kelley, 1998 ;Benhnet y Plum, 1998; O.M.S.,2001) y a veces meningitis aséptica en menos de 25 % (Schaeffer, 1951; Beeson, 1952; Gauld et al., 1952; Bernal, 2003), dolor ocular, proceso respiratorio, hepatomegalia y esplenomegalia (Machado et al., 1998).

Forma Ictérica: Es la forma más severa de la enfermedad dependiendo del serogrupo de la bacteria infectante. Entre sus síntomas , se pueden mencionar: irritación conjuntival, irritación meníngea y rígidez de la nuca, insuficiencia renal, ictericia, manifestación hemorrágica intestinal o pulmonar, arritmia o insuficiencia cardiaca o disnea y a veces hemorragia generalizado (Weil, 1886; Van Thiel, 1948; Chiu y Liu, 1959; Ramos-Morales et al., 1959; Cinco y Banfi, 1983; Edwards et al., 1986, Watt et al., 1990; O'Neil et al., 1991; Ruiz, 1995; Levett, 1999)

BOVINO

Frustrada: Cursa con hemoglobinuria, sin ictérica y cura posteriormente.

Sobreaguda: Se caracteriza por la aparición repentina de fiebre alta, hemoglobinuria, ictericia (Prescott, 1993; Ellis, 1994), disnea por congestión pulmonar (Prescott, 1993, Guijarro y Calvo, 1999), anorexia, altos niveles de urea en sangre y de albúmina y bilirrubina en orina (Michna, 1970; Prescott, 1993; Ellis, 1994; Heath y Johnson, 1994). Generalmente, acaba con la muerte del animal en 3-5 días, siendo los terneros los más afectados; aunque en hembras preñadas provoca aborto por la pirexia y la desaparición prácticamente de la producción láctea (síndrome de la caída de la leche) (Michna ,1970; Bofill et al.,1996; Perdomo y Garin, 2002). Los serovares que más causan esta forma son: L. grippotyphosa, L. pomona, L. icterohaemorrhagiae y L. autumnalis, por lo que nunca se producen el portador crónica; por ser clasificado como serovares no adaptados (Guijarro y Calvo, 1999).

Aguda: Es frecuente en los terneros, casi siempre mortal. Presenta: anorexia, laxitud, fiebre, 40,5-41,5 ^{0}C· , posteriormente se presenta la hemoglobinuria, ictericia, septicemia, hemorragias petequiales en todas las membrana mucosas, anemia (Blood et al., 1982; Chamizo, 1997 y 1998; Merck, 2000). Al principio, se puede presentar diarrea, en algunos casos sanguinolentas y/o amarillentas y con olor fétido, pero más tarde puede haber estreñimiento (Patterson, 2003) .Rara vez afecta a los adultos.

Subaguda: Lo mismo que la forma aguda pero de menos severidad, puede ser subclínica excepto en los animales gestantes y/o en lactación, en los que pueden aparecer abortos y síndrome de la caída de la leche (Michna, 1970; Ellis, 1983) y a veces la leche parece el calostro, o contener coágulos de sangre y el recuento de sus células blancas son muy altos. A la palpación las ubres blandas y los cuatro cuartos afectados pueden parecer normales. También aparece ictericia o no, disminución de la rumia, fiebre (39-40,5 ^{0} C) y anorexia (Ellis, 1978; Ellis, 1983; Chamizo, 1998). En algunos casos, también se ha

observado meningitis y dermatitis necrotica (Thiermann, 1984; Vanasco et al., 2000). El aborto puede ocurrir de 3-4 semanas después de la infección.

Forma crónica: Casi siempre está relacionado con L. hardjo y en algunos casos L. pomona sin manifestación clínica (Blood et al., 1982; Chamizo, 1998). Caracterizada por la aparición de abortos, retención de placenta, mortinatos, nacimientos de animales débiles (Michna, 1970, Ellis, 1994; Bofill et al., 1996; Vanasco et al., 2000). El aborto puede ocurrir en esta última etapa de la gestación entre 6-9 meses y el animal elimina el germen por la orina durante un largo período (Chamizo, 1998).

CERDO: La mayoria de los casos es inaparente o subclínica. Presenta síntomas como: anorexia, perturbación del equilibro, rara ictericia, hemoglobinuria, convulsión, trastornos gastrointestinales, parálisis progresiva, disminución del peso y producción láctea (Fernández, 1999; Perdomo y Garin, 2002)

La forma aguda tiene una similitud de presentación como lo descrito en terneros en caso de un brote, con la única excepción cuando sea L. icterohaemorrhagiae presenta alta letalidad (Blood et al., 1982; Quinn et al., 2002).

La forma crónica es la de más connotación en esta especie por presentar: aborto, nacimiento de crías débiles, infertilidad (Blood et al, 1982; Chamizo, 1998) casi siempre provocado por L. pomona.

OVINO – CAPRINO: Las epizootías en estas especies son muy raros, especialmente en el caprino. Muchos de los animales afectados aparecen muertos, aparentemente por septicemia (Davidson y Hirsh, 1980). Animales enfermos presentan: fiebre, anorexia, disnea, alguna ictérica, hemoglobinuria, palidez de la mucosas, infertilidad, nacimiento de crías débiles o muertos y aborto (Perdomo y Garin, 2002).

Pueden presentarse forma crónica con perdida de la condición corporal, pero el aborto parece ser una manifestación exclusivamente asociada a la forma aguda de la infección por los serovares pomona y hardjo (Andreani et al., 1975).

CANINOS (PERRO Y GATO): Los síntomas son variables, desde la ausencia total de signos clínicos hasta un síndrome icterohaemorrhágico casi ausente en gatos, con la instalación repentina de hemorragía con fiebre de 3-4 días seguida por rígidez y mialgía en miembros posteriores, hemorragía en la cavidad bucal con tendencia a necrosis y faringitis. En una etapa posterior puede haber gastroenteritis hemorrágica y nefritis aguda (Perdomo y Garin, 2002).

En la forma subaguda o crónica se desarrolla vómito, inapetencia, postración y anemia debido al fallo renal progresivo (Chamizo, 1998).

EQUINO: En esta especie, los síntomas son variables y en la mayoría de los casos la enfermedad cursa de modo asintomático aunque puede producirse fiebre, ictericia, hemoglobinuria, necrosis de la piel y los labios, conjuntivitis con edema en los párpados, lagrimeo y fotofobia donde se puede observar hepato-nefritis, muchas veces se presenta

abortos en el último tercio de la gestación (Kemenes et al., 1984; González, et al., 1990; Hudson, 2000).

La oftalmia periódica está considerada como una complicación de la Leptospirosis y se caracteriza por irridociclitis (Kemenes et al., 1984; Dotres y Pérez, 1998)

LESIONES ANATOMOPATOLOGICAS: Las lesiones que aparecen en la Leptospirosis no son patognomónicas, por lo que no puede basarse en ellas para el diagnóstico de la enfermedad (Baskerville, 1986). Tambien las lesiones pocas observables depende del serovar implicado así como; los órganos y especie afectadas.

El cadáver animal revela ictericia manifiesta, necrosis de la piel; de los ollares, de la cavidad nasal y bucal (Benhnet y Plum, 1998).

En la necropsia se observa acúmulo de líquido serolo-gelatiliforo rojizo en el tejido subcutáneo, hígado hipertrófico y palidez hepática, o color amarillenta, vesícula billiar llena, espesa y viscosa de color pardo o verde oscuro (Pérez et al., 1982), bazo de tamaño normal o ligero de color amarillento (Pérez et al., 1982), lesiones muy variables desde lesiones blanco amarillento en la superficie o focos hemorrágicos en pulmón (Pérez et al., 1982; Thiesmann, 1984).

El músculo cardíaco degenerado y en algunos puntos hay hemorragias. Los riñones están edematosos de color rojizo o pardo oscuro con nefritis interticial, lesiones necróticas e ictéricas por toda la superficie, también hemorragia (Pérez et al., 1982; Thiermann, 1982). La vejiga, llena de orina turbia o rosada, los ganglios tumefactos y las mucosas intestinales pueden estar inflamadas (Chamizo, 1997).

En los fetos abortados se observan congestión generalizada y deposiciones líquida (Ellis, 1994; Fernández, 1999).

También se puede encontrar ictericia, mastitis, fluído libre en cavidades corporales, lesiones petequiales dispersas, edema perirenal, nódulos linfáticos aumentados de tamaño, bilis de consistencia pastosa y color negrusco (Michna, 1970; Pérez et al., 1982; Thompson y Manktelow, 1989).

RESPUESTA INMUNE

La mayoría de los estudios realizados se basa, únicamente, en la investigación de la inmunidad humoral (Thiermann, 1984; Heath y Johnson, 1994).

Tras la infección, inicialmente se produce una elevación de las IgM, que alcanzan niveles detectables a los pocos días de la desaparición del periodo febril que acontecen durante la fase de bacteriemia, es decir a los 2-5 días de la aparición de los signos de la enfermedad aguda (Hanson, 1977; Timoney et al., 1988, Leonard et al., 1992b). Los anticuerpos IgM dificultan la multiplicación de las leptospiras, pero no las destruyen (Heath y Johnson, 1994), disminuyen poco después de la aparición de las IgM, comienzan a detectarse las IgG específicos, que producen la lisis de las leptospiras (Heath y Johnson, 1994). Estos anticuerpos persisten durante años en el animal (Hanson

,1977; Timoney et al., 1988). Las IgM alcanzan su pico máximo a las 3- 4 semanas (Michna, 1970; Leonard et al., 1992a; Smith et al., 1994) y las IgG a las 4- 12 semanas tras la infección (Leonard et al., 1992b; Smith et al., 1994).

Durante toda la fase de leptospiruria, los niveles de IgM pueden no detectarse en sangre (Hanson, 1977). En cambio, se puede detectar las IgG en orina, aproximadamente a las 6 semanas después de la infección. Además, los animales suelen presentar una respuesta inmune local, lo que provoca la aparición de IgA en la orina, hacia las 12 semanas de la infección. Esta presencia de IgA y la aparición de IgG en la orina, parece tener un efecto negativo sobre la variabilidad de las leptospiras en ésta, tal y como lo demostraron (Leonard et al., 1993).

En la mayoría de los casos, en el momento del aborto los niveles de anticuerpos son bajos, incluso negativos (Ellis, 1986). Esto redunda en una dificultad a la hora de realizar el diagnóstico de los abortos por leptospiras.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los casos de Leptospirosis humana y animal puede ser complicado o difícil, debido, principalmente, a las características intrínsecas de las leptospiras y a la epidemiología de la pantema (Ellis, 1994). En la actualidad, se cuenta con un gran número de técnicas de laboratorios distintos, pero su realización previa, es conveniente recabar información sobre una serie de datos que puedan orientar en el diagnóstico. Para ello, se debe combinar los siguientes: el diagnóstico epidemiológico, clínico y de laboratorio.

El diagnóstico real debería basarse en el aislamiento , cultivo e identificación , pero las peculiares características de las leptospiras tales como crecimiento difícil y lento, hacen que esta metodología esté indicada en aquellos casos que otros más sencillos, como los serológicos, carecen de confiabilidad (Faine, 1991; Ellis, 1994)
En el caso de los estudios epidemiológicos , en los que se cuenta un gran número de muestras y el objetivo es la obtención de un resultado de prevalencia, las técnicas indicadas son , las serológicas, a pesar de que su interpretación es muchas veces subjetivas (Ellis, 1996).

DIAGNÓSTICO EPIDEMIOLÓGICO

En aquella aparición tanto humana como animal, en las que se encuentran con cuadros sintomatológicos compatibles con un caso de Leptospirosis, se debe enfatizar en las anamnesis de los aspectos siguientes:

Humanos: edad, sexo, dirección, ocupación, síntomas clínicos, hospitalización (sí/no), antecedentes y lugar de exposición (contactos con animales, ambiente), factores climáticos: precipitación, temperatura, inundación, desastres naturales, número de casos, fecha del diagnóstico, datos microbiológicos y serológicos (Savio y Lindner, 2002).

Animales:

- Época del año en la que ha aparecido el brote, con especial atención a las climáticas: precipitación, temperatura, humedad relativa
- Aptitud del rebaño, manejo y estado sanitario de la explotación incluyendo, entrada de animales nuevos, manejo de la recría, alimentación, si hay monta natural o inseminación artificial etc.
- Presencia de otras especies domésticas ejemplo. ovejas, perros, cerdos etc.
- Control de animales silvestres portadores.
- Si el rebaño comparte el bebedero con otros animales silvestres
- Edad y sexo de los animales afectados
- Sintomatologías predominantes y características de los signos clínicos
- Antecedentes de leptospiras
- Si se realiza vacunación contra la Leptospirosis.

(Alonso – Andicoberry et al., 2001).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tiene un carácter presuntivo y se realiza fundamentalmente a través de los signos y síntomas que presenten los animales y el humano. Además las lesiones anatomopatológicas características de la enfermedad que aportan una gran contribución (Schaeffer, 1951; Heath et al., 1965; Ellis, 1994; 1996; Kelley, 1998; Guijarro y Calvo, 1999).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las técnicas bacteriológicas son las más complejas, pero nos briandan resultados muy importantes, tales como: la observación, el aislamiento y la identificación del microorganismo (Adler, 1986).

El diagnóstico debe basarse en el conocimiento de la patogenía del microorganismo, así como de sus propiedades. Estos métodos se pueden dividir en : técnicas indirectas ,que detectan anticuerpos frente a las leptospiras y técnicas directas encaminadas a la detección de leptospiras o sus antigenos y/o ácidos nucleicos en los tejidos y/o fluidos corporales. En caso de muestras procedentes de fetos, las técnicas directas están más indicadas que las indirectas, ya que el diagnóstico individual cobra mayor importancia. Para las muestras procedentes de animales adultos, las técnicas indirectas se utilizan más frecuentemente pues son más sencillas de realizar y su costo es menor (Ellis, 1996).

Los animales vivos, se enviará sangre y leche en fase aguda de la enfermedad y orina en la crónica. De los fetos, los órganos de elección son: hígado, riñón, cerebro, glándula

adrenal y pulmón, así como cualquier fluido interno (Ellis, 1996). Los animales muertos y sacrificados, las muestras que se deben enviar son: cerebro, médula espinal, LCR y ojo cuando hay síntomas nerviosos, y la mayoría de los órganos parenquimatosos en los casos que cursan con ictericia (hígado, riñón, bazo etc.) (NRAG., 1983; Ellis, 1986; Chamizo, 1997) y la vejiga y su contenido, humor acuoso, aborto y contenido estomacal (Bofill et al., 1996)

En humanos durante el período de leptospiremia, los productos patológicos útiles son sangre (pareadas) y líquido cefalorraquídeo (durante la primera semana) y la orina en la segunda o tercera semana.

Las muestras postmortem más adecuada son: riñón (parte cortical), hígado, bazo, así como sangre de corazón o liquido cefalorraquídeo, humor acuoso, líquido peritoneal, cerebro, fetos abortados, semen y leche materna, deben preservarse congelados en glicerol a partes iguales (Ginebra, 2001).

Para propósitos epidemiológicos, pueden obtenerse muestras de agua y suelo, y en caso de epidemias o epizootias, sangre, riñón, hígado de animales capturados (roedores u otros animales silvestres)

TÉCNICAS INDIRECTAS

Los métodos serológicos nos brindan un diagnóstico en corto tiempo y son capaces de detectar anticuerpos antileptospirales (que pueden ser de la clase IgM e IgG), las que constituyen las técnicas de elección (Mazzonelli, 1994). Además, son las pruebas de laboratorio más utilizadas en el diagnóstico de la Leptospirosis, al igual que para la realización de estudios epidemiológicos. El mayor problema que presenta es los niveles de anticuerpos , aunque se mantengan durante años, alcanzan niveles tan bajos en animales y personas infectados crónicamente que no siempre se detectan , además en los casos de infección por serovares adaptados un porcentaje de los animales pueden no presentar respuestas con anticuerpos (Ellis, 1996).

Para el diagnóstico serológico se ha utilizado técnicas tales como: prueba de aglutinación microscópica (MAT), prueba de microaglutinación microscópica con antigeno muerto (MSAT), aglutinación macroscópica, prueba hemolítica, fijación de complemento, ensayo inmunoenzimatico (ELISA) y PCR (Heinemann et al., 2000; Veloso et al.,2000; Arias et al., 2002; Fernández et al., 2002; Greenlee,2002).

A). **MAT.**

Es el método serológico de referencia a la hora de evaluar otras pruebas para el diagnóstico de Leptospirosis. Se emplea para detectar anticuerpos en sueros de sospechosos o enfermos (humanos y animales) donde el suero del paciente sospechos o enfermo reacciona con antígenos vivos de leptospiras de 10 días de crecimiento en medio líquido de EMJH con enrequicimineto, y es el más utilizado cotidianamente (Ellis, 1986; Hartman, 1986; Timoney et al., 1988; Ellis, 1994; Heath y Jonson, 1994; Ellis, 1996). Además es la prueba oficial para la exportación e importación de animales (Ellis,

1996). El MAT fue ideado por Martin et al., en 1917 y en 1918, Martin y Pettit lograron describir el fenómeno de aglutinación y "lisis" con suero (Hartskeerl et al., 2000). Desde entonces, el método ha sido modificado y mejorado por (Schüffner y Mochtar, 1926; Borg-Peterson y Fagroeus, 1949; Wolff, 1954; Carbrey, 1960; Galton et al., 1965; Cole et al., 1973; Sulzer y Jones, 1973). Ellos trataron de estandarizar factores como: tiempo y temperatura de incubación, el punto de corte, la concentración del antígeno y la edad de siembra.

Antiguamente, era conocido como la prueba de aglutinación lisis por la formación lisis de las bolas (Schüffner y Mochtar, 1927) o lisis de glóbulos (van Thiel, 1948) de despojos o ruinas celular en la presencia de alto títulos de antisuero, pero Borg-Peterson, Wolff et al., (1954) demostraron que no se producía una lisis sino una aglutinación. En la actualidad, para obtener una adecuada sensibilidad, se recomienda utilizar cepas representativas de todos los serogrupos presentes en un lugar determinado concreto y de la especie objeto de estudio (Ellis, 1986; Prescott, 1993; Smith et al., 1994). También hay reportes de una sensibilidad y especificad de MAT hasta 92 % y 95 %, respectivamente, con un valor predictivo positivo de 95 % y negativo 100 % (Hickey, 2002).
Para la realización de la prueba se útilizan cultivos de cuatro a ocho días de edad cuya suspensión produzca una transmitancia del 60-70 % en un espectofometro a 400nm de longitud de onda (Ellis, 1996). Además, es necesario determinar el punto de corte, título por debajo del cual es considerado que la aglutinación es debido a reacciones inespecíficas. El título de anticuerpos del suero será la dilución más alta en la cual aun encontramos 50 % de aglutinación (Faine, 1982; Myers, 1985; Kmety y Dikken, 1993; Herrera, 2002). El punto de corte más recomendado es el título 1:100 en bovino (Ellis, 1986, Timoney et al., 1988, Heath y Johnson, 1994); para los perros, felinos, ovinos, suinos y equinos se considera positivo un resultado superior a 1:50 (Herrera, 2002), Blood et al., (1982) consideraron 1:100 positivo para porcino también, pero casi siempre estos valores difieren de laboratorios. Pero el 1:100 en bovinos no siempre resulta adecuado, principalmente en infecciones por serovar adaptado como L.hardjo (Ellis, 1986; Prescott, 1993; Smith et al., 1994). En caso de abortos en bovino 1:40 se considera diagnóstico, aunque el porcentaje de fetos que presentan reacción de inmunidad humoral es bajo. (Barr y Anderson, 1993).

En seres humanos para este método se considera lo siguiente:

En caso de una sola muestra, el título serológico ≤ 1:800 confirma el diagnóstico. Los títulos comprendidos entre 1:50 y 1:800 deben ser interpretados en el marco de la situación clínico-epidemiológico del paciente. Para las muestras pareadas, 1:1600 o más es confirmativo (Cole et al., 1973; Sulzer y Jones, 1973; Herrera, 2002).

Al igual que otras pruebas serologicas, para diagnosticar una infección individual mediante MAT, se requiere estudiar dos muestras pareadas de 7-14 días de intervalo de la primera y si se observa que ha habido seroconversión, se considera de valor diagnóstico un cambio en el titulo de al menos, cuatro veces el titulo inicial (Pappas et al., 1985; Ellis, 1996; Harskeerl et al., 2000). Es una prueba principalmente de rebaños, pues la obtención de títulos individuales frente a las leptospiras, se considera poco significativo (Hathaway et al., 1986; Ellis, 1994; Ellis, 1996).

A pesar de ser la prueba más recomendada y extendida, presenta una serie de desventajas: no distingue anticuerpos vacunales de los de infección (Ellis et al.,1981), resulta difícil su estandarización ya que su valoración es subjetiva (Faine, 1982; Thiermann, 1984; Heath y Johnson, 1994), requiere el mantenimiento de cultivos de leptospiras (Thiermann, 1983) y no siempre detecta a los animales infectados, en especial cuando el serovar implicado es L. hardjo, que presenta como características ser poco antigénico (Thiermann, 1984; Heath y Johnson, 1994).

B). **Prueba de Aglutinación Microscópica con Antígeno Muerto (MSAT**) útiliza leptospiras formoladas y centrifugadas, resuspendidas a una cierta densidad estándar, con un "pool" de antígenos de varios serogrupos. La aglutinación que se produce es semicuantitativa y puede leerse a simple vista. Esta reacción es menos especifica que MAT, menor nivel de títulos obtenido, mayor reacción cruzada (Wolff, 1954; Manev, 1976; Sulzer y Jones, 1973; Faine, 1982), los antigenos son estables a 4 ^{0}C por lo menos un año , es especie específica y de la misma forma que MAT, no diferencia reacción entre anticuerpos de la infección reciente y tardía, pero tiene una buena reacción temprana de la enfermedad que MAT.(Myers, 1985; Harskeerl et al., 2000)

A) **Fijación del Complemento (FC).** Es una prueba género-específica que emplea como antígenos de L. biflexa, considera tan fiable como el MAT para la detección de animales con leptospiruria, pero, detecta infección reciente, es útil en el pesquesaje de grandes cantidades de sueros ya que puede semiautomatizarse. Es una herramienta epidemiológica para diagnóstico rápido, menos laboriosa que el MAT. Las desventajas son las sustancias anticomplementarias del suero, la corta vida e inestabilidad del antígeno, no permite la diferenciación de serovares y no detecta niveles bajos de anticuerpos (Ellis, 1986; Smith et al., 1994; Ginebra, 2001).

B) **ELISA:** Las deficiencias que permite el MAT ha obligado a los científicos emplear esta técnica que ayude a la detección de anticuerpos tanto en tanque de leche (Guijarro y Calvo, 1999) como en el suero. Ella es capaz de detectar la IgM durante la primera semana de la enfermedad (Adler et al., 1980; Edelweiss y Mailloux, 1982; Watt et al., 1988) y la detección tardía de IgG que permite diferenciar infecciones recientes de pasadas (Smith et al., 1994). La detección de anticuerpos específicos IgM con una sola muestra es confirmatoria de una infección reciente por leptospiras. Además , se considera como más sensible que MAT (Thiermann,1983; Thiermann y Garret, 1983; ; Ribeiro et al., 1994;Winslow et al., 1997; Wooward et al.,, 1997; Cumberland et al., 1999), es fácil de estandarizar los antígenos, pueden almacenar durante meses, no tiene ningún riesgo para los técnicos (Hartmann, 1986) y poca reacciones cruzadas (Thiermann y Garret, 1983), tampoco diferencia los anticuerpos vacunales de las infecciones (Thiermann, 1983). A pesar de que es una prueba muy eficaz, aun no está considerada como prueba oficial.

C) **Aglutinación macroscópica:** Se desarrolló para evitar los problemas derivados del mantenimiento de cepas vivas de leptospiras en el laboratorio. Poco autores la recomiendan debida a su falta de sensibilidad y porque no es capaz de determinar el serovar (Faine, 1982; Elli, 1986)

D) **Aglutinación en microcápsula:** Es una técnica que se presentó como posible opción a las utilizadas habitualmente. En ella, se utiliza antígeno leptospiral transportado en microcápsulas de un polímero sintético. Los autores la consideran como una prueba muy

específica y sensible (Arimitsu et al., 1982). En una evaluación internacional fue más sensible que MAT o ELISA-IgM en la fase aguda de la enfermedad (Arimitsu et al., 1994), pero no puede detectar infecciones causada por otros serovares (Arimitsu et al., 1994; Sehgal et al., 1997). Se puede trabajar sin la modificación del suero de otras especie animal (Arimitsu et al., 1989)

E) **Hemoaglutinación indirecta (HA):** Es una prueba serológica género-específica de alta sensibilidad y solamente detecta las IgM (Sulzer, 1975). Utiliza eritrocitos de ovejas o del grupo sanguíneo O humano. A pesar de que siempre se ha considerado de utilidad, no ha llegado a desplazar al MAT y de hecho, se utiliza de manera paralela a él. Resulta de valor para el cribado de sueros y para la detección de infecciones recientes (Faine, 1982). Es técnica desarrollada por CDC (Sulzer y Jones, 1973), reveló una sensibilidad y especificad de 92 % y 95 % comparado con MAT respectivamente (Sulzer et al., 1975). Por estos altos valores en el territorio cubano es la técnica elegida para el diagnóstico de Leptospirosis humana (Obregón et al., 2001). Además, al inicio demostraró una sensibilidad de 92-100 % durante la fase aguda y de convalecencia y 95-97 % de especificidad (Levett, 1999; Effler et al., 2000; Hickey, 2002), pero algunos autores obtuvieron una sensibilidad de 81 % al séptimo día (Adler y Faine, 1978) de media y al 100 % al octavo día de promedio. Estos niveles contradice lo obtenido por Effler et al., (2000) el 15 % de sensibilidad al 14 día y 68 % de convalecencia después de 14 día.

TÉCNICAS DIRECTAS

La demostración de la presencia de Leptospiras, o sus componentes en la sangre, tejidos y/o leche de animales y humanos con signos clínicos es de gran valor diagnóstico (Ellis, 1996)

A) **Observación en microscopio de campo oscuro:** Este método se realiza para la observación de leptospiras en los fluidos orgánicos. Es difícil debido al gran número de artefactos que, por su parecido con las leptospiras, pueden crear confusión (Ellis, 1986; Ellis, 1994). Además precisa que haya un gran número de microorganismos en las muestras (Ellis, 1986, Timoney et al., 1988; Ellis, 1994).

B) **Tinción Argénica:** Dentro de este grupo podemos considerar diferentes técnicas, como: la técnica de Warthing-Starry y sus modificaciones y la técnica de Steiner y Steiner (Faine, 1982). Se utiliza para la demostración de Leptospiras en los órganos de animales presumiblemente muertos por leptospiras (Amatredjo y Campbell, 1975; Ellis, 1996). La presencia de leptospiras en fetos abortados y mortinatos son indicadores claros de que es una infección activa en el feto y crónica en la madre, considerando de valor diagnóstico (Ellis, 1996). Además de su baja especificidad y sensibilidad (Baskerville, 1986; Ellis, 1996), presenta las mismas inconveniencias que la anterior.

C) **Técnicas de tinción Inmunohistoquimica:** Tienen baja sensibilidad, por lo que son poco adecuados para el diagnóstico de portadores crónicos, lo que depende del número de microorganismos en la muestra (Ellis, 1996)

- **Inmunofluoresencia**: Es más adecuada para la detección de leptospiras que las anteriores (Torten et al., 1966; Baskerville, 1986; Ellis, 1986; Timoney et al., 1988; Appassakij et al., 1995). Casi siempre se utiliza en el diagnóstico para los casos de abortos (Ellis, 1986; Timoney et al, 1988, Ellis, 1994) y de la presencia de Leptospiras en sedimentos de orina (Timmoney et al., 1988). Su mayor desventaja es que

requiere la producción de antisueros policlonales de buena calidad y necesita la utilización de microscopio de fluorescencia. (Ellis, 1986 y 1994)

- **Inmunoperoxidasa:** Es más rápida y asequible que la anterior ya que no precisa de un microscopio de fluorescencia (Ellis, 1983 y 1986; Terpstra et al., 1986).
- **Marcado de partículas de oro** (Skilbeck y Chappel, 1987): Al igual que las anteriores , depende del número de microorganismos y poco sensible (Ellis, 1994 y 1996)

D) **Técnicas de detección y estudio de ácidos nucleicos**: Son pruebas relativamente modernas que aun precisan más estudios sobre su efectividad y utilidad (Ellis, 1996). Comprende: marcado con sondas de ADN, hibridación de ARN, marcado con radio y PCR con mayor efectividad en la orina (van Eys et al., 1989; Arimitsu et al., 1994; Brown et al., 1995; Zuerner et al., 1995; Wagenaar et al., 2000).

E) **Aislamiento**: Para muchos autores, es la técnica más sensible para el diagnóstico de leptospiras, además es la que confirma la presencia del germen, tanto en casos agudos como crónicos (Thiermann, 1983 y 1994; Ellis, 1986; Timoney et al., 1988, Ellis, 1996), a pesar de que requiere mucho tiempo y de laboratorios especializados (Thiermann, 1983; Ellis, 1994).

La inoculación en animales de experimentación puede considerarse una forma especial del aislamiento y está considerada como la técnica más sensible por algunos científicos (Timoney et al., 1988).

Tambien hay existen otros metodos pero no de amplio uso en en mundo como: Prueba Hemolitica (HL), Contrainmunoelectroforesis (CIE), Inmunoabsorcion Magnetica, Hibridizacionde ADN., Absorción de antigeno inmunomagnetica etc.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para llegar al diagnóstico diferencial, es necesaria una buena anamnesis que abarque los antecedentes particulares y/o animales patológicos de 15-20 días anteriores a la presentación de la enfermedad. Dada las diversas presentaciónes, se deben diferenciar de algunas pantemas por especies según las manifestaciones clínicas predominantes (Savio, 2002).

Bovinos: Se deben diferenciar con cuadros que cursan con: hemoglubinuria, hematuria, hemólisis, aborto, Mamitis y disminución de la producción láctea como: Anaplasmosis, Babesiosis, Pasteurellosis, Brucelosis, Listeriosis, Vibriosis, Trichomoniasis, Toxoplasmosis, IHBB., intoxicación por cobre y "rapum", hemoglubinuria posparto (Blood et al., 1982; Baskerville, 1986; Ellis, 1986; Bofill et al., 1996) y trastornos alimentarios.

Ovino-caprino: Similar al bovino.

Porcino: Brucelosis, Peste porcina, Aujezky, Listeriosis, Salmonelosis, SMEDI virus, Parvovirusis porcina, Encefalitis viral japonesa, Erisipela porcina, deficiencia nutricional, etc. (Wrathall, 1975; Ellis, 1978; Blood et al., 1982)

Equino: Anemia Infecciosa Equina, Salmonelosis, Babesiosis, Tripanosomiasis, Artritis viral equina, Rinoneumonitis viral equina y la causada por streptococcu genitalium (Blood et al., 1982).

Canino: Hepatitis canina, trastornos gastrointestinales.

Humano: Dengue, Malaria (paludismo), Influenza, Hepatitis viral, Fiebre hemorrágico epidémica, hantavirus, septicemia con ictericia, Fiebre Q, tifus, Brucelosis, Borreliosis, Toxoplasmosis, Fiebre Amarrilla, Piolonefretis, Gripe, síndrome de disfunción orgánica múltiple (Díaz et al., 2000; Villar et al., 2000; Everret, 2002; Savio , 2002; Torales, 2002).

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Para que las medidas que se quieren tomar sean efectivas para el control de la enfermedad en cuestión, es sumamente imprescindible la identificación lo antes posible de los animales afectados, así como el serogrupo y/o serovar actuante, puesto que la presencia de un serovar u otro depende principalmente de la existencia de su hospedero de mantenimiento específico y según sea el hospedador, las medidas de control serán diferentes (van der Hoeden, 1958; Ellis, 1994; Heath y Johnson, 1994).

PROFILAXIS

Desde el punto de vista epidemiológico, la Leptospirosis es una enfermedad difícil de controlar ya que el microorganismo se puede albergar en el riñon y ser eliminado en la orina de muchos animales, perpetuándose entre ellos el estado de portador. Sin embargo, se deben realizar esfuerzos para conocer la prevalencia de serotipos específicos en una determinada población y describir los focos de contagio a fin de evitar aparición de nuevos casos (WHO, 1982)

INMUNOPROFILAXIS

Dentro de la inmunoprofilaxis se puede considerar tanto la vacunación como la inmunización pasiva con suero hiperinmune (Michna, 1970)

La vacunación es una práctica muy extendida en muchos países (Thiermann, 1984), siendo, para algunos autores, la mejor herramienta de control (Ellis, 1994). Sin embargo, presenta una serie de inconveniencias en primer lugar: las vacunas comerciales son baterinas (Ellis, 1996) y no proporcionan inmunidad cruzada entre serovares distintos y sola permiten una protección limitada frente a cepas distintas de un mismo serovar. Los serovares y las cepas varían entre países, por lo que la protección ofrecida por las vacunas elaboradas con cepas de otro país o región, en otras regiones puede ser poca eficaz (Thiermann, 1984). En segundo lugar, diversos estudios sobre las vacunas existentes, han demostrado que tanto monovalente, bi y hasta pentavalente, no evitan la infección, la migración al útero y oviducto ni la persistencia de la infección renal y por

con siguiente, tampoco evitan la leptospiruria ni el nacimientos de algunas crías débiles y mortinatos (Bolin et al., 1989; Bolin et al., 1991).

A pesar de estas limitaciones, la vacunación sigue siendo parte importante del sistema control en los rebaños (Heath y Johnson, 1994) Little et al., (1992) demostraron que un programa de vacunación de todo un rebaño (bovino) durante cinco años, es posible el control de las infecciones por L. hardjo y su eliminación del rebaño. Tambien, se considera que el calendario de vacunación debe ser al principio del período seco y en el parto, puede disminuir las pérdidas económicas por abortos (Hanson, 1977; Heath y Johnson, 1994)

Primo vacunación: se vacunan todos los animales del rebaño, machos, hembras y terneros.

Segunda dosis a los 21 días de la primero.
Revacunación en forma anual o semestral de acuerdo al productor.
Machos: vacunar antes de entrar al servicio para proteger al rodeo.
Hembras: vacunar antes del servicio y previo al parto.

Terneros: vacunar a los 2 meses de edad y luego revacunar en dependencia del productor (Faine, 1982; WHO, 1986; Ellis, 1992; Bielansk y Surjballi, 1998).

La otra variante es la vacunación total del rebaño y luego tratar con dihidroiestreptomicina 2 mg/kg. a todas las vacas preñadas (South y Stoenner, 1974).

Tambien hay programa de vacunación cuando se que aplica en los cerdos y perros.

En los seres humanos las vacunas se aplican de modo más restrictivo, a las poblaciones de alto riesgo y /o en zonas endémicas. La inmunización casi siempre en humano utiliza vacunas polivalentes en trabajadores de arrozales, cañeros, etc. en China (Chen, 1985). En Cuba se utiliza una vacuna trivalente de pomona, canicola e icterohaemorrhagiae (Martinez et al., 1998).En los últimos años en Cuba, se utiliza la vacuna Vex-Spiral en dos dosis de intervalo de 6 semanas (Ginebra, 2001).

La quimioprofilaxis mediante la aplicación de doxiciclina en la dosis de 200 mg una vez a la semana durante 4-6 semanas ha tenido efectividad de 95 % en los adultos de alto riesgo (Hickey, 2002) y también en los animales, sobre todo en ganado porcino en combinación con la vacuna.

PROFILAXIS HIGIÉNICO-SANITARIO

La profilaxis higiénico-sanitario es esencial en el control de la leptospirosis en una población humana y animal, pero siempre ha de formar parte de un sistema general de control, junto con la vacunación y el tratamiento, ya que ninguna de estas medidas son eficaces por separado (Ellis, 1994). Las medidas higiénicas- sanitarias deben basarse en dos puntos esenciales: el control de hospedadores de mantenimiento silvestres y el control de hospedaderos domésticos (Ellis, 1994; Heath y Johnson, 1994). Tambien los factores ecológicos que influyen en la epizootiología de la Leptospirosis como: densidad

alta de población animal, su migración natural o planeada, las características geográficas, agronómicas y meteorológicas del ambiente y los cambios estacionales deben tomar encuenta (Ginebra, 2001).

Algunas de las medidas principales recomendadas por varios autores son:

- Educación y difusión a las poblaciones en especial las de alto riesgo sobre la forma de contagio y como evitar la enfermedad.
- Protección individual de los trabajadores como: ganaderos, trabajadores de alcantarillados, abreros agrícolas veterinarios, arrozales, cañeros etc. mediante el uso de calzado y vestimentas apropiadas (botas, delantales guantes, antiparras, tapaboca) según la tarea que se desempeñen.
- Higiene personal y del ambiente doméstico, se debe impedir el ingreso de animales al interior de los domicilios así como a los galpones de producción o almacenamiento de alimento se debe hacer hincape en la higiene y desinfección en los locales de ordeño etc., con hipoclorito de sodio.
- Buen drenaje o relleno de terrenos bajos o fácilmente inundables de residuos líquidos y agua pluviales.
- Se debe prohibir tanto a la población humana como animal beber o bañarse en agua de ríos, charcos y lagunas posiblemente contaminados con el agente.
- Disposición, colecta y eliminación de los residuos (recipientes apropiados, colecta permanente y coordinada con la población, relleno sanitario correcto y en condiciones).
- Control ecológico de la población animal salvaje.
- Aislamiento de los animales domésticos.
- Tratamiento especifico de personas y animales enfermos según los esquemas terapéuticos.
- Drenaje, canalización de cursos o espejos de agua que tienden a provocar inundaciones o que representen posible focos de esta enfermedad.
- Realizar estudios epidemiológicos para tener noción sobre prevalencia de la enfermedad en la especies así como para saber que serogrupo o serovar esta circulando.
- Desratización general de la explotación y construcción de edificio ' a prueba de roedores'.
- Reducir el pastoreo conjunto con otras especies domésticas y con otros rebaños.
- Mantener una política de ciclo cerrado y en su defecto someter a la cuarentena estricta a los animales de reposición que entran nuevos en la explotación.
- No separar las crías de las madres después de parto (bovino).
- Evitar el uso de machos enfermos para la monta directa.
- Las mascotas deben vacunarse anualmente.
- Realizar informe anual sobre la situación de la enfermedad en el territorio.

(Faine, 1982; OIE., 1992; WHO., 1993; Ellis, 1994; Heath y Johnson, 1994; Fenga et al., 2000; Acha y Syfres, 2001; Lyford y Herrera, 2002; Willat, 2002)

TRATAMIENTO: El objetivo premodial para el tratamiento contra la infección por Leptospirosis, es controlar la infección antes del daño irreparable que puede ocurrir

en el hígado y riñón. Prácticamente todos los antimicrobianos tienen efecto sobre la infección por leptospiras, excepto de las sulfanamidas y el cloranfenicol en animales (van der Hoeden, 1958). Los antibióticos más recomendados son: dihidroestreptomicina, penicilina, estreptomicina, oxytetraciclina, tetraciclina, etc. (Michna, 1970; South y Stoenner, 1974; Amatredjo y Campbell, 1975; Thiermann, 1984; Ellis et al., 1985; Instituto, 1997; Labiofam, 1997; Fajardo et al., 1998; Guijarro y Calvo, 1999; Merck, 2000)

Para los bovinos:

Dihidriestreptomicina: 25mg/kg./5 días /IM.
Estreptomicina: 12-25mg/kg./ dos veces al día por 3 dias / IM.
Estreptomicina: 25mg/Kg. una sola vez durante la fase de leptospiruria.
Clorhidrato de tetraciclina: 11mg/kg./5 días
Tetraciclina: 15-25 ml/kg./4 días / IM.
Oximicina: 100g/5 días / IM.
Transfusión sanguínea 5-10 L/450kg en caso de anemia hemolítica.

Para equinos y caninos:

Dihidriestreptomicina: 20-25mg/kg./24h durante 4-6 días / IM.
Tetraciclina: 15-25mg/kg./12h durante 4-6 días /IM.
Penicilina en caso agudo: 10000-20000UI/kg./12h durante 5-7 días /IM.
Corticosteriodis por vía parenteral en caso de oftalmia periódica en equino
Pomada de atropina en equino tres veces diario.

Para los cerdos:

Tetraciclina: 6,6 mg/kg./día/5dias/IM
Oxytetraciclina: 800g/ tonelada de pienso de 8-11 días
Estreptomicina: 40-50mg/kg./dic/4-6 dias/IM
Oximicina: 20-30mg/kg./4-6dias/IM

Ovino-caprino:

Dihidroestreptomicina: 20-25/kg./4-6dias/IM
Oxytetraciclina: 20-30mg/kg./4-6dias/IM
Estreptomicina: 40-50mg/kg./día/4-6 días/IM

Además de los antibióticos, en dependencia de la gravedad y sintomatología se admite la aplicación de: transfusión sanguínea, analgésicos, sueros hiperinmunes y gammaglobulinas.

En bovino, un trabajo relativamente reciente propone la amoxiclina como opción a la dihidroestreptomicina en el tratamiento de ganado infectado con L. hardjo (Smith et al, 1997)

Tratamiento en humanos:

Tomando en cuenta que la Leptospirosis humana, tiene una evolución clínica sumamente variable y suele ser una enfermedad fatal cuando se tarda en su reconocimiento temprano. Resulta difícil evaluar con precisión la eficacia del tratamiento antimicrobiono; por lo que de considerar estos elementos de gran importancia en su manejo (Grell et al., 1971; Kobayashi et al., 1984; Tan et al., 1986; Muthusethupati y Shivakumar, 1987; Dupont et al., 1997; Ginebra, 2001).

Antibióticos, soporte respiratorio y cardiovascular, diálisis (peritoneal o hemodiálisis) y transfusión sanguínea en casos muy graves.

Existe un grupo de antibióticos con grado variable de efectividad contra la leptospira. Los más importantes son: penicilina, doxiciclina, tetraciclina, eritromicina, ampicilina, amoxacilina y estreptomicina. De estos, la penicilina y la doxiciclina son los más utilizados y aceptados en la práctica clínicas (Okuzaki y Ringen, 1975; McClain et al., 1984; Alexander y Rule, 1986). El tratamiento siempre se indicara de inmediato y en correspondencia con los síntomas que presente el paciente.

Las cefaloporinas de tercera generación (cefotaxina, ceftizoxina) han tenido buenos resultados en Cuba (Ginebra, 2001). Tambien algunos autores proponen la misma cefaloporina un gramo por vía endovenosa de cada 4 horas durante las primeras 72 horas y continuar posteriormente con un gramo diario por vía intramuscular durante 7 días (Russell, 1958; McClain et al., 1984; Peña, 1999; Rusell et al., 1999; Guidugli et al., 2002; Hickey, 2002).

BIBLIOGRAFÍA

1. Acha, N. P. y Szyfres, B. 2001. Zoonosis y Enfermedades Transmisibles comunes al hombre y a los animales 3rd Ed., OPS/OMS

2. Acosta, H., Hugo. M. C. y Viáfara, D. 1994. Leptospirosis. Revisión de tema. Colombia Médica, 25:36-42.

3. Adler, B. and Faine, S. 1978. The antibodies involved in the human immune response to leptospiral infection. J. Med. Microbiol. 11:387-400.

4. Adler, B., Murphy, A. M., Locarnini, S. A. and Faine, S. 1980. Detection of specific anti-leptospiral immunoglobulins M and G in human serum by solid phase enzyme-linked immunosorbent assay. J. Clin. Microbiol. 11:452-457.

5. Adler, B., Chappel, R. J. and Faine, S. 1982. The sensitivities of different immunoassays for detecting leptospiral antigen. Zentbl. Bakteriol. 252:405-413.

6. Adler, B. 1986. Development of and improve selective medium for isolation of leptopires from clinical material. Vet. Microbiol. 121:377-381.

7. Alexander, A. D., Benenson, A. S., Byrne, R. J., Díaz-Rivera, R. S. y Evans, L. B. et al. 1963. Leptospirosis in Puerto Rico. Zoonoses Res. 2:152-227.

8. Alexander, A.D. and Rule, P. L. 1986. Penicilins, cephalosporins, and tetracyclines, in treatment of hamsters with fatal leptospirosis. Antimicrob Agents Chemother. 30:835-839.

9. Alonso- Andicoberry, C., García-Peña, F.J., Pereira Bueno, J., Costas, E. and Ortega-Moral, M. 2001. Herd-level risk factors associated with *Leptospira* spp. seroprevalence in dairy and beef cattle in Spain. Prev. Vet. Med. 52:109-117.

10. Alonso- Andicoberry, C., García-Peña, F. J., Pereira Bueno, J., Costas, E.y Ortega-Moral, M. 2001. Epidemiología, diagnóstico y control de la Leptospirosis bovina (Revisión). Invest. Agr.: Prod. Sanid. Anim. 16(2): 1-34.

11. Amatredjo, A. and Campbell, R.S.F., 1975. Bovine leptospirosis. Vet Bull 43: 875-891.

12. Anderson, D. C., Geistfeld, J. G., Maetz, H.M., Patton, C. M. and Kaufmann, A. F. 1978. Leptospirosis in zoo workers associated with bears. Am. J. Trop. Med. Hyg. 27:210-211.

13. Andreani, E. et al., 1975. Annali Fac. Med. Vet. Univ. Pisa, 27,33.

14. André-Fontaine, G., Ganière, J.P. y Quiniou,M.A. 1988. Prévalence des anticorps antileptospires chez les bovins en Loire-Atlantique. I. Ētude comparative dans des cheptels avec et sans antécédent abortif. Rec. Méd. Vét. 164:391-395.

15. André-Fontaine, G., Peslerbe, X. and Ganiere, J. P. 1992. Occupational hazard of an noticed Leptospirosis in water ways maintenance staff. Eur. J. Epidemiol. 8:228-232.

16. Appassakij, H., Silpapojakul, K., Wansit, R. and Woodtayakorn, J. 1995. Evaluation of the immunofluorescent antibody test for the diagnosis of human Leptospirosis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 52:340-343.

17. Arean, V. M., Sarasin, G. and Green, J. H. 1964. The pathogenesis of leptospirosis: toxin production by Leptospira icterohaemorrhagiae. Am. J. Vet. Res. 25: 836-843.

18. Arias, R., Obregón Ana y Fernández Carmen. 2002. Taxonomía de las Leptospiras. XVIII Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias Habana, Cuba. [Resumen].

19. Arimitsu, Y., Kobayashi, S., Akama, K. and Matuhasi, T. 1982. Development of a simple serological method for diagnosing Leptospirosis: a microcapsule agglutination test. J. Clin. Microbiol. 15:835-841.

20. Arimitsu, Y., Fukumura, K. and Shintaki, Y. 1989. Distribution of Leptospirosis among stray dogs in the Okinawa Islands, Japan: comparison of the microcapsule and microscopic agglutination tests. Br. Vet. J. 145:473-477.

21. Arimitsu, Y., Kmety, E., Ananyina, Y., Baranton, G., Ferguson, I. R. , Smythe, L. and Terpstra, W. J. 1994. Evaluation of the one-point microcapsule agglutination test for diagnosis of Leptospirosis. Bull. WHO 72:395-399.

22. Arzumanian, G.R. 1970. Leptospirosis. Acad. Cienc. Cuba, 1-30.

23. Babudieri, B. 1958. Animal reservoirs of Leptospirosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 70:393-413.

24. Barr, B. C. y Anderson, M. L. 1993. Infectious diseases causing bovine abortion and fetal loss. Vet. Clin.North. Am. Food Anim. Pract. 9: 343-368.

25. Baseman, J.B. 1990. The spirochetes. En: Davis, B.D, Dulbecco, R., Eisen H.N., Ginsberg, H.S. with 29 additional contributors: Microbiology, 4th ed. Chapter 37. Washington D.C: American Society for microbiology.645-656.

26. Baskerville, A.1986. Histological aspects of diagnosis of Leptospirosis. In: Ellis W.A., Little T.W.A.(Eds.) Present state of Leptospirosis diagnosis and control. Martinus Nijhoff Publishers, 33-43.

27. Beeson, P. B. and. Hankey, D. D. 1952. Leptospiral meningitis. Arch. Intern. Med. 89:575-583.

28. Benenson, A.S. 1992. Leptospirosis. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre, 15ta Ed., OPS: 133-140.

29. Benhnet, C. J. y Plum, F. 1998. Leptospirosis. Tratado de Medicina Interna: 1984-1985. (CECIL).

30. Berg, H. C., Bromley, D. B. and Charon, N. W. 1978. Leptospiral motility. 285-294. *In.* R. Y. Stanier, H. J. Rogers, and J. B. Ward (ed.), Relations between

structure and function in the prokaryotic cell. 28th Symposium of the Society for General Microbiology. Cambridge University Press, Cambridge, U.

31. Bernal, J. 2003. Leptospirosis. Med. Vet. Area de Divulgación Científica. Fac. de Ciencia Veterinaria. UNLP. Disponible en: http://www.cdc.gov.

32. Bey, R. F. y Johnson, RC. 1978. Protein- free and low-protein media for the cultivation of Leptospira. Infect Immun, 19:562-569.

33. Blood, D.C., Radostits, O.M. and Henderson, J.A. 1982. Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses.6 Eds. ELBS, 675-685.

34. Bielanski, A.B. and Surujballi, O. 1998. Leptospira borgpetersenii serovar hardjo type hardjobovis in bovine embryos fertilized in vitro. Can. Jour. of Vet. Res. 62:234-236.

35. Blackmore, D. K., Bell, L. and Schollum, L. 1979. Leptospirosis in meat inspectors: preliminary results of a serological survey. N. Z. Med. J. 90**:**415-418.

36. Bofill, P., Rivas, A., Ramírez, W. Montañéz, J., Martínez, A., Quincoses, T., Reinaldo, L. y Fuentes, E. 1996. Manual de Enfermedades Infecciosas. Tomo # 1. Talleres Gráficos de la Dirección de Publicaciones y Materiales Educativos del Instituto Politécnico Nacional, México, 139-187.

37. Bohórquez, R. A., Orrego, U. A., Giraldo de León, G., Mondragón, V. I.Z., Ramírez, A. M. y Rivera, B. J. 2000. Leptospirosis en bovinos del trópico alto de la zona central cafetera. Prevalencia por examen directo y cultivo de orina. Disponible en: http://www.encolombia.com.

38. Bolin, C.A. 1989. Human to human transmission of Leptospira interrogans by milk. J. Infect. Dis. 159:246-247.

39. Bolin, C.A., Thiermann, A.B., Handsaker, A.L. and Foley, I.W. 1989. Effect of vaccination with a pentavalent leptospiral vaccine on *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* type hardjo-bovis infection in pregnantcattle. Am. J. Vet. Res 50, 161-165.

40. Bolin C.A., Cassells, J.A., Phil B., Zuerner, R.L. and Trueba, G. 1991. Effect of vaccination with a monovalent *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* type hardjo-bovis vaccine on type hardjo-bovis infection of cattle. Am. J. Vet. Res. 52: 1639-1643.

41. Bolin, C.A. 2000. Leptospirosis**,** 185-200. *In* : C. Brown, and C. Bolin (ed.), Emerging diseases of animals. ASM Press, Washington, D.C.

42. Bombinbre, T.R. y Lopez R. Teresa. 1998. Leptospirosis en unidades intermedias. Rev. Higiene y Epidemiología 36(2):105-112.

43. Borg-Peterson, C. and Fagroeus, A. 1949. The influence of the antigen density and other factors on the serum titre in the agglutination-lysis-test for leptospirosis. Acta Path. XXVI: 4.

44. Brenner, D. J., Kaufman, A.J., Sulzer, K.R., Steigerwalt, A.G,, Rogers, F.C. and Weyant, R.S. 1999. Further determioantion of DNA relateness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for L. alexanderi sp. Nov. and four new Leptospira genomospecies. Inter. J. of Systematic Bacteriology, 49,839-858. [

45. Brown, P. D., Gravekamp, C.. Carrington, D. G., Van de Kemp, H., Hartskeerl, R. A., Edwards, C. N., Everard, C. O. R., Terpstra, W. J and Levett, P. N. 1995. Evaluation of the polymerase chain reaction for early diagnosis of leptospirosis. J. Med. Microbiol. 43:110-114.

46. Cabezas, H., Sosa, G., Alaza, M., Vrtiak. O.J. y Kapitanchik. 1981. Supervivencia de los serogrupos L. pomona y L. canicola en la orina de cerdo, aguas naturales y residuales. Rev. Cubana Cienc. Vet. 12: 221-228.

47. Cabrey, E.A. 1960. The ralative importance of variable factors in the agglutination-lysis-test. 64th Annual Proceedings United States Livestock Sanitary Association.

48. Campagnolo, E. R., Warwick, M. C., Marx, H. L., Cowart, R. P., Donnell, H. D., Bajani, M. D., Bragg, S. L., Esteban, J. E., Alt, D. P, Tappero, J. W. ,Bolin, C. A. and Ashford. D. A. 2000. Analysis of the 1998 outbreak of leptospirosis in Missouri in humans exposed to infected swine. J. Am. Vet. Med. Assoc. 216:676-682.

49. Canale-Parola E., 1984. Order I. Spirochaetales Buchanan 1917, 163al. In: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, vol I. Krieg N.R. y Holt J.G. (Eds.) Williams & Wilkins, Ed. Baltimore, USA. 38-39.

50. Carpio, M.M. and Iverson, J. O. 1979. Leptopsirosis. Can. Vet. J., 20,127.

51. Carrol A.G. and Campbell R.S.F. 1987. Reproductive and leptospiral studies on beef cattle in central Queensland. Aus. Vet. J. 64, 1-5.

52. Cinco, M. and Banfi, E. 1983. Interaction between human polymorphonuclear leukocytes and one starin of pathogenic Leptospira (L. interrogans sp.) and one of saprophytic Leptospira (L. biflexa sp.) . FEMS Microbiol. Lett. 19:777-782.

53. Coghlan, J.D. and Bain A.D. 1969. Leptospirosis in human pregnancy followed by death of the foetus. Br. Med. 1:228-230.

54. Cole, J. R., Sulzer, C. R. and Pursell, A.R**.** 1973. Improved microtechnique for the leptospiral microscopic agglutination test. Appl. Microbiol. 25**:**976-980.

55. Colin, J.R., Trujillo, B. y Caballero, S. 2002. Seroprevalencia a leptospirosis en trabajadores de un rastro de la cuidad de Colima. "Leptospirosis Habana- 2004" Segundo taller internacional y segunda reunión científica. Cuba, Mayo.

56. Cordier, G. 1952. Leptospirose bovine en Tunisie. Recueil Med. Vet., 129:7-15.

57. Costa, S. et Troisier**,** J. 1916. Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris 40**:**1635-1639.

58. Cotter, T. J. 1936. Weil's disease in North Queensland. BMJ.1**:**51-56.

59. Covaleda, J., Fumarola, A. y Cantarell, I. 1953. Leptospirosis por *L. ballum* en los trabajadores de arrozal de la región de Camarales (Delta del Ebro). Rev. Iber. Parasitol. XIII, 289-299.

60. Cruz de la Paz, R.B. 2004. Estrategias cubanas para la prevencion y control de la Leptospirosis y su impacto en la morbilidad. "Leptospirosis Habana- 2004" Segundo taller internacional y segunda reunión científica. Cuba, Mayo.

61. Cumberland, P. C., Everard, C. O. R. and Levett, P. N. 1999. Assessment of the efficacy of the IgM enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute Leptospirosis**.** Am. J. Trop. Med. Hyg. **61:**731-734.

62. Chamizo, E. 1997. Patología orgánica y enfermedades de los animales domésticos. Ed. Felix Varela. 52.

63. Chamizo, E. 1998. Manual de Patología Veterinaria Especial. Ed. ISCAH. 269-271.

64. Chan, O. Y., Paul, D. R. and Sng, E. H. 1987. Leptospirosis among abattoir workers—a serological study. Singapore Med. J. 28:293-296.

65. Chen, T. 1985. Development and present status of leptospiral vaccine and technology of vaccine production in China. Jpn. J. Bacteriol. 40:755-762

66. Chiu, Y. C. and Liu, H. H. 1959. Report on roentgenologic pulmonary changes in 48 cases of leptospirosis. Chin J Radiol .7:374-375.

67. Chung, H. L., Ch'iu, F.H., Wu, H.T., Hou, T. C. and. K'uan,. C.H. 1958. Leptospirosis. A clinical and statistical study of 182 cases. Chin. Med. J. 77:207-235.

68. Davidson, J. and Hirsh, D.C. 1980. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176,124.

69. Dawson, B. and Hume, W. E. 1916. Jaundice of infective origin. Q. J. Med. 10:90-131.

70. Díaz, A., Goñi, M., Ruocco, G., Savio, E. et al. 2000. Gripe: Guía Practica. Public. Clínica Médica "2" Fac. der Medicina. Montevideo.

71. Donatien, A., et Gayot, G. 1950. Leptospirosise bovine en Algéria. Arch. Inst. Pasteur d' Algéria, 28: 339-344.

72. Dotres, M. C. y Pérez, G. R. 1998. Control de focos de Leptospirosis humana y animal. Programa Nacional de Prevención y Control de Leptospirosis human, 17-47.

73. Dikken, H. and. Kmety, E. 1978. Serological typing methods of leptospires, 11, 259-307. *In*: T. Bergan, and J. R. Norris (ed.), Methods in Microbiology, vol. 11. Academic Press, London, U.K.

74. Dikken, H. 1986. Serological identification using the classical cross-agglutinin method and the factor sera method. En: Ellis, W.A. y Little, T. W. A. (Eds.) Martinus Nijh off Publishers.The Present states of leptospirosis diagnosis and control.

75. Dupont, H., Dupont-Perdrzet, D., Perie, J.L., Zehner-Hansen, S., Jarrige, B. and Daijardin, J.B. 1997. Leptospirosis: prosnostic factors associated with mortality. Clin. Infect. Dis. 25:720-724.

76. Edelweiss, E. L. and Mailloux, M. 1982. The curve of immunoglobulins in human leptospirosis. Int. J. Zoonoses 9:51-55.

77. Edwards, C. N., Nicholson, G. D., Hassell, T. A., Everard, C.O.R. and Callender, J. 1986. Thrombocitopenia in leptospirosis: The absence of evidence for disseminated intravascular coagualtion. Am J Trop Med Hyg 35:352- 354.

78. Effler, P.V., Domen, H.Y., Bragg, S.L., Aye, T. and Sasaki, D. M. 2000. Evaluation of inderecy hemagglutination assay for diagnosis of acute leptopirosis in Hawaii. J. Clin. Microbiol. 38:1081-1084.

79. Elder, J. K., McLeon, G.M., Duncalfe, F., Ward, W.H. and Leutton, R.D. 1986. Epidemiological studies on the ecology of Leptospira interrogans serovars Pomona and hardjo in Queenland. Prev. Vet. Med., 3:501-521.

80. Ellinghausen, H. C. 1960. Some observations on cultural and biochemical characteristics of Leptospira pomona. J. Inf. Dis. 106: 237-244.

81. Ellis, W.A. and Michna, S.W. 1976. Bovine leptospirosis: a serological and clinical study. Vet. Rec., 99,387-391.

82. Ellis, W.A. and Michna, S.W. 1977. Bovine leptospirosis: experimental infection of pregnant heifers with strain belonging to the Hebdomadis serogroup. Res. Vet. Sci. 22, 229-236. Invest. Agr.: Prod. Sanid. Anim. Vol. 16 (2).

83. Ellis, W.A. 1978. Bovine Leptospirosis: infection by the Hebdomadis serogroup. Vet. Annu., 18:60-66.

84. Ellis, W.A., O'Brien, J. J. and Cassells J., 1981. Role of cattle in the maintenance of *Leptospira interrogan s*serotype *hardjo* infection in North Ireland. Vet. Rec. 108: 555-557.

85. Ellis, W. A., O'Brien, J.J., Nelly, S.D. y Hanna, J. 1982. Bovine Leptospirosis: serological findings in abortings cows. Vet. Rec., 110:178-180.

86. Ellis, W.A. 1983. Recent developments in bovine Leptospirosis. Vet. Annu., 23: 91-95.

87. Ellis, W.A. 1986. The diagnosis of Leptospirosis in farm animals, In: Ellis W.A., Little T.W.A. (Eds.) Present state of Leptospirosis diagnosis and control. Martinus Nijhoff Publishers, 13-31.

88. Ellis, W.A., Thiermann, A.B., Montgomery, J., Handsaker, A.,Winter, P.J. y Marshall, R.B. 1988. Restiction Endonuclease Analysis of leptospira interrogans serovar hardjo isolates from cattle. Res. Vet. Sci, 44:375-379.

89. Ellis, W.A. 1992. Strategies for the control of Leptospirosis in cattle. British Cattle Veterinary Association Proceedings, 1991-1992. 185-190.

90. Ellis, W.A. 1994. Leptospirosis as a cause of reproductive failure. Vet. Clin. North. Am., Food Anim. Pract. 10:463-478.

91. Ellis W.A. 1996. Leptospirosis. OIE Manual: Amedment I, 1-8.

92. Espí, A. 1995. Tesis Doctoral. Facultad de Veterinaria, Universidad de León. España.

93. Everard, J. D. 1996. Leptospirosis.,111-119. *In:* F. E. G. Cox (ed.), The Wellcome Trust illustrated history of tropical diseases. The Wellcome Trust, London, U.K., 416-418.

94. Everett, Dale D. 2002. Leptospirosis.Upto date (r). Leptospirosis.

95. Faine, S. 1982. Guidelines for the control of leptospirosis. Faine S. (Ed.). WHO Offset Publication, 67. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

96. Faine, S. and Stallman, N.D. 1982. Amended descriptions of the Genus Leptospira

97. Faine, S., Adler, B., Cristopher, W. and Vaklentine, R. 1984. Fatal congenital human leptospirosis. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg. 2:257-548.

98. Faine, S. 1991. The genus Leptospira, In: Barlows A., Trüper H.G., Dworkin M., Harder W., Schleifer K.H.(Eds.) The prokariotes. Springer-Verlag, 2nd edition. 3568-3582.

99. Faine**, S.** 1994. *Leptospira* and leptospirosis**.** CRC Press, Boca Raton, Fl

100. Faine, S., Adler, B., Bolin, C. and Perolat, P. 1999. *Leptospira* and leptospirosis**,** 2nd ed. Med. Sci. Melbourne, Australia.

101. Noguchi 1917 and the species*L. interrogans* (Stimson 1907) Wenyon 1926 and *L. biflexa* (Wolbach and Binger 1914) Noguchi1918. Int. J. Syst. Bacteriol. 32: 461-463.

102. Fajardo Ester, Ortiz, B., Chávez Adelina y Gainza Noemí. 1998. Normalizacion de la DL 50 de cepas de Leptospira interrogans utilizadas en el control de vacuna antileptospirosica cubana para uso humano. Rev. Cub. de Med. Tropical, 50(1):22-26.

103. Famatiga, E. G., Topacio, T. M., Suva, M. H. and Oliveros F. M. 1972. Studies on Leptospirosis in animals and man in the Philippines. V. Serological survey of Leptospirosis among occupationally exposed Filipinos. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health **3:**482-488.

104. Farina, R. et Sobrero, L.1960. "Richerce sierologishe sulla diffusione delle leptospirosi animali in Somalia". Zooprofilassi, 12: 925-936.

105. Feigin, R. D. and Anderson, D.C. 1974. Human leptospiroasis. CRC Cri Rev Clin Lab Sci 5:413-467.

106. Fenga, C., Russo, O. and Loli, A. G. 2000. Occupational activity with risk of Leptospirosis. Prevention and health survillancve. Ital. Med. Lav. Ergon, 22(3):223-228.

107. Ferguson, I. R. 1993. Leptospirosis survillance: 1990-1992. Comunicable Disease Report; 3: 47-48.

108. Fernández, L. J., De La Peña, M. A. y Reyes, V. V. 1991 Detección de antígenos contra Leptospiras interrogans en bovinos de hatos lecheros en el valle de Atlixco, Puebla mediante la prueba de aglutinación microscópica. En: Memorias del XVI Congreso Nacional de Buiatria, 321-325 .

109. Fernández, L. H. 1999. Leptospirosis. Manual de salud de cerdo. Tomo 1:34-39

110. Fernández, M, Carmen, Obregón, F. Ana Margarita, Rodríguez, J., Rodríguez, G. I., et al. 2002. Nuevas tecnologías desarrolladas e incorporadas en el diagnostico de la Leptospirosis humana en Cuba. XVIII Congreso PANVET. Habana, Cuba. [Resumen].

111. Field, H. and Wellers, K.C. 1950. Bovine leptospirosis . Vet. Rec. 62: 311-313.

112. Fresno, C. Caridad. 1996. Leptospirosis. Una aproximación al tema. Control Nacional de Información de Ciencias Médicas. Departamento de servicios especiales de información. C. Havana.

113. Freund, S., Trainin, D. and Malkin, E. 1941. Contagious jaundice in cattle. Palest. Vet. Bull., 8:153, 1941.

114. Galton, M. M., Sulzer, C. R., Santa Rosa, C. A. and Fields, M. J. 1965. Application of a microtechnique to the agglutination test for leptospiral antibodies. Appl. Microbiol. 13:81-85.

115. Garcia-Carullo, C. 1966. Leptospirosis. Vet. Zoo. 7:45-48.

116. Gauld, R. L., Crouch, W. L., Kaminsky, A. L. Hullinghorst, R. L., Gochenour, W. S. and Yager. R. H. 1952. Leptospiral meningitis: report of an outbreak among American troops on Okinawa. JAMA 149:228-231.

117. Gill, O. N., Coghlan, J. D. and. Calder, I. M. 1985. The risk of Leptospirosis in United Kingdom fish farm workers. J. Hyg. 94:81-86.

118. Gillespie, R.W. and Ryno, J. 1963. Epidemiology of Leptospirosis Am. J. Pubic Health. 53:950-955.

119. Ginebra, G. A. Olga. 2001. Microorganismos Espirales. En: Llop H. Alina, Valdés-Dapena V. M., Zuazo, S.J. Microbiología y Parasicología Médicas Tomo 1. Ed. Ciencia Médica Cuidad de La Habana. 37:388-415.

120. González, G. J. A. 1989. Leptospirosis. Monografía Univ. Central de Las Villas, Cuba.

121. Gonzáles G., J. A., Tamayo, S. y Machado, A. 1990. Leptospirosis. Ed. Centro de información y Documentación Agropecuaria. La Habana.

122. Greenlee, J.J. 2002. The diagnosis and description of experimental Leptospirosis in dogs. Memorias XVIII Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias . Habana, Cuba.

123. Grell, G., Ho-Ping-Kong, H., Ragbeer, M. M. S., Barrow, O. , Ward, E. E. and. Alleyne, G. A. O 1971. Peritoneal dialysis in severe leptospiral renal failure. West Indian Med. J. 20:76-82.

124. Guidugli, F., Castro, A. A. and Atallah, A .N. 2002. Antibiotics for leptospirosis. Cochrane review, The Cochrane Libr, 1. Update Software Ltd.

125. Guijarro, R. y Calvo, E. 1999. Tratamiento y control de leptospirosis bovina. Producción Animal, 146:27-36.

126. Guiteras, J., Lebrero, M. G. y Heffman, W. H. 1920, 1921. Leptospira icterohaemorrhagiae en La Habana. Bol. Of Secret. San. Benef., 26:39-40.

127. Haake, D. A**.** 2000. Spirochaetal lipoproteins and pathogenesis. Microbiology 146**:**1491-1504.

128. Halasa, M. 1967. " lentospiroza". En: Nakezlive Choroby Hospodarskych Zvirat; Prof. Drazan a Kolesktiv, Státni zemedelské, makladatcstui Praha., 250-266.

129. Hanson, L.E. 1977. Inmunology of bacterial diseases with special reference to leptopirosis. JAVMA, 170:991-994.

130. Hartman, E.G. 1986. Detection of leptospiral antibodies by the solid-phase enzyme-linked inmunosorbent assay. En: The present state of leptopirosis diagnosis and control . Ellis, W.A. y Little, T.W.A.(Eds.). Martinus Nijh off publishers.

131. Hartskeerl, R.A. and Terpstra, W.J., 1996. Leptospirosis in wild animals. Supplement 3 of Vet. Q. 18/S3,S159-S160.

132. Hartskeerl, R., Smith, H., Korver, H., Goris, M. and Terstra, W. 2000. International Course on Laboaratory Methods for diagnosis of Leptospirosis. Royal Institute. Amsterdam, Holland.

133. Hathaway, S.C., Little, T.W.A. and Pritchard, D.G. 1986. Problems associated with the serological diagnosis of Leptospira Interrogans serovar hardjo infection in bovine population . Vet. Rec., 119:84-86.

134. Heath, C. W., Alexander, A. D. and Galton**,** M. M. 1965. Leptospirosis in the United States: 1949-1961. N. Engl. J. Med. **273:**857-864, 915-922.

135. Heath S.E. and Johnson, R. 1994. Leptospirosis. JAVMA 205, 1518-1523.

136. Heinemann, M.b., Garcia, J.F., Monjas, C.M.Las, Gregori, F., Higa, Z. M., Vasconcellos, S.A. y Richtzenhain, L.J. 2000. La deteccion y diferenciación de Leptospira sp. Serovares en la esperma vacuna por reacción en cadena polymerasa y la restricción fragmenta longitud polymorphism. Microbiol. Vet. 73(4):261-267.

137. Hellstrom, J.S. and Marshall, R.B. 1978. Survival of Leptospira interrogans serovar pomonain an acid soil under simulated New Zealand field conditions Rev. Vet. Sci., 25, 29-33.

138. Herrera Blanca. 2002. Diagnostico de Laboratorio. En: Guia de Control y Manejo de Leptospirosis. OPS/HCP/HCV/URU.ZOO.27-34.

139. Hickey, W. P. 2002. Leptospirosis. Disponeble en: http://www.emedicine.com/PED/topic1298.htm.

140. Holt, J.G., Hrieg N.R., Sneath, P.H.A., Staley, J.T. and Williams, S.T. 1994. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Williams & Wilkins, Ed., Baltimore, USA. 9th edición. 27-37.

141. Hoeprich, P. D. 1980. Leptospirosis. Tratado de enfermedades infecciosas II: 634-641.

142. Houvin-Hougen, K. 1979. Leptospiraceae, a new family to include Leptospira Noguchi 1917 and Leptonema gen, nov. Int.J.Syst. Bacteriol, 29:245-251.

143. Houvin-Hougen, K. 1986. Morphology of leptospires: electron microcopic studies in relation to the classification of Leptospira. En: The Present states of leptospirosis diagnosis and control. Ellis, W.A. y Little, T. W. A. (Eds.) Martinus Nijh off Publishers.

144. Hudson, B. D. 2000. Leptospirosis of domestic animals. Boletin Epidemiologico, 21(2). Disponible en: http://www.ianr.edu/pubs/animaldisease/g417.html.

145. Hutyra, F., Marek, J., Manninger, R., Mocsy, J. 1968. Patología y Terapéutica Especiales de los Animales domésticos. Tomo 1. Ed. Labor (Barcelona), 309-314.

146. Hutyra, F., Marek, J., Manninger, R., Mocsy, J. 1973. Patología y Terapéutica Especiales de los Animales domésticos". 3ra. Ed. Edit. Labor, S.A., 1, 308-312.

147. Ingraham, L.Y and Ingraham A. Catherine. 1998. Introducción a la Microbiologia . Parte 2. Ed. Reserté, S-A. España. 592-593.

148. Instituto Carlos, J. Finlay. 1997. Prospecto de vacuna cubana contra la Leptospirosis. Habana, Cuba.

149. Jawetz, E., Melnick, I. y Edward, A. 1985. Espiroquetas y otros microorganismos espirales. Manual de Microbiología Médica, 9na Ed. 244-252.

150. Jiménez, C. Maria Eugenia, Aída, J.C. y Higuera, A.L. 1996. Epidemiología de algunas enfermedades transmisibles 1990-1995. Rev. Enferm. Infecc. y Microb., 16(2):99-103.

151. Johnson, D. W. 1950. The Australian leptospirosis. Med. J. Aust. 2:724-731

152. Johnson, R. C., Walby, J., Henry, R. A. and Auran, N. E. 1973. Cultivation of parasitic leptospires: effect of pyruvate. Appl. Microbiol. 26:118-119.

153. Johnson, R. C. and. Faine**,** S 1984a. *Leptospira*, 62-67. En*:* N. R. Krieg, and J. G. Holt (ed.), Bergey's manual of systematic bacteriology, vol. 1. Williams & Wilkins, Baltimore, Md.

154. Johnson, R.C. and Faine, S. 1984b. Family II. *Leptospiraceae* Pillot 1965, 79al. En: Bergey's Manual of SystematicBacteriology, vol I. Krieg N.R. y Holt J.G. (Eds.) Williams & Wilkins, Ed. Baltimore, USA. 39-66.

155. Johnston, J. H., Lloyd, J. McDonald, J. and Waitkins, S. 1983. Leptospirosis-an occupational disease of soldiers. J. R. Army Med. Corps 129:111-114.

156. Jubb, K. V. F. y Kennedy, P.C. 1973. Patología de los animales domésticos. Ed. Cienc. y Tec., 1, 367 .(Instituto Cubano de libro).

157. Jungherr, E.1944. Bovine Leptospirosis. J.A.V.M.A. 105, 27.

158. Kadis, S. and Pugh, W.L. 1974.. Urea utilization by Leptospira. Infect.. Inmun., 10:793-801.

159. Kaki, S. R. and Shich, W. J. 1996. Leptospirosis associated with outbreaks of acute febril illness and pulmonary hemorrhage. Nicaragua, 1995. The Epidemic Working Group at Ministry of Health in Nicaragua [carta] ancet .347: 535-536.

160. Kalsow, C. M. and Dwyer, A. E. 1998. Retinal immunopathology in horses with uveitis. Ocul. Immunol. Inflamm. 6**:**239-251.

161. Kelley, P. W. 1998. Leptospirosis**,** 1580-1587. *In* : S. L. Gorbach, J. G. Bartlett, and N. R. Blacklow (ed.), Infectious diseases, 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, Pa.

162. Kemenes, F., Surjan, J. and Kasza,L. 1984. Sudies on equine Leptopirosis with emphasis on eye lesions (equineperiodic ophthalmic). Annalus Immunologiae Hungarieae. 24:345-355.

163. King, S. 1991. The prevalence of leptospirosis in cattle herd in the Western Division of New South Okanagan Distrct of British Columbia. Can. Vet. J., 68:307-308.

164. Kingscote, B. 1985. *Leptospira interogans* serovar *hardjo* infection in cattle in the South Okanagan Districtof British Columbia. Can. Vet. J. 26, 328-332.

165. Kingscote, B. 1988. Leptospiral antibodies in cattle in Albert and evidence of an emerging serovar. Can. Vet. J., 29:647-653.

166. Kmety, E. and Dikken, H. 1993. Classification of the species of *Leptospira interrogans* and history of its serovars. University Press Groningen. Groningen, The Neatherlands.

167. Kobayashi, Y., Tamay, T., Oyama, H. et al. 1984. Characterization of monoclonal antibodies against etiological agent of Weil's disease. Microbiol Inmunol. 28:859-870.

168. Korver, H., Kolk, A. H. J., Vingerhoed, J., van Leeuwen, J. and Terpstra, W. J. 1988. Classification of serovars of the icterohaemorrhagiae serogroup by monoclonal antibodies. Isr. J. Vet. Med., 44:15-18.

169. Labiofam. 1997. Vademécum de medicamentos veterinarios.

170. Landouzy, L. T. J. 1983. Fièvre bilieuse ou hépatique. Gaz. Hôpital 56:809.

171. Lee, J. S. 1985. Clinical observation of leptodpirosis. Korean J Med 37:121-124.

172. Leonard, F.C., Quinn, P.J., Ellis, W.A. y O'Farrel, K. 1992a. Duration of urinary excretion of leptospires by cattle naturaly or experimentaly infected with Leptospira Interrogans serovar hardjo. Vet. Rec., 131:435-439.

173. Leonard, F., Quinn, P.J. and Ellis, W.A. 1992. Possible effect of pH on the survival of leptospires in cattle urine. Vet. Rec. 131, 53-54.

174. Leonard, F., Quinn, P.J. and Ellis, W.A. 1993. Association between cessation of leptospiruria in cattle and urinary antibody levels. Res. Vet. Sci. 55, 195-202.

175. Leptospirosis, Norma Ramal del Ministerio de Agricultura (NRAG), No. 673. 1983. Cuba.. Diagnóstico de Laboratorio.

176. Levett, P. N. 1999. Leptospirosis : re-emergin or re-discovered disease. J Med Microbiol., ;48:417-418.

177. Levett, P. N. 2001. Leptospirosis. Clin. Microbio. Rev., 14(2):296-326.

178. Levine, D. F. 1989. Leptospirosis in the milking parlour. Br. J. Hosp. Med. 42:340.

179. Lilenbaum, M. and Santos, M.R.C. 1996. Effect of management systems on the prevalence of bovine leptospirosis. Vet. Rec., 131:435-439.

180. Little, T.W.A., Parker, B. N. J., Stevens, A.E., Hathaway, C. and Markson, L. M. 1981. Innaparent infection of sheep in Britain by leptospirosis of the Australis serogroup. Res. Vet. Sci., 31:386-387.

181. Little T.W.A., 1986. Changes in our understanding of the epidemiology of leptospirosis. In: Ellis W.A., Little T.W.A. (Eds.) Present state of leptospirosis diagnosis and control. Martinus Nijhoff Publishers, 149-173.

182. Little T.W.A., Hathaway, S.C., Broughton, E.S. and Seawright, D. 1992. Control of *Leptospira hardjo* infection in beef cattle by whole herd vaccination. Vet. Rec. 131, 90-92.

183. Looke, D. F. M. 1986. Weil's syndrome in a zoologist. Med. J. Aust. 144:597-601.

184. López Ofelia, Vignolo, J. y Hernández Silvia. 2002. Situación Epidemiológica en el ser Humano. En: Guía de control y manejo de Leptospirosis. OPS/HCP/HCV/URU.ZOO. 5-10.

185. Luchesi, P. M., and. Parma, A. E 1999. A DNA fragment of *Leptospira interrogans* encodes a protein which shares epitopes with equine cornea. Vet. Immunol. Immunopathol. **71:**173-179.

186. Lyford, P.V. y Blanca Herrera. 2002. Medidas de Prevención, Protección y Control para los animales. En: Guía de Control y Manejo de Leptospirosis. OPS/HCP/HCV/URU.ZOO.37-41.

187. Machado, F. R., Maffei, F., Joaquim, M. et al. 1998. Respiratory failure associated with Leptospirosis: Pronostic factors and outcome. 8th International Congress on Infectious Diseases Abstract 49.017, Boston.

188. Manev, C. 1976. Serological characteristics of the leptospira serogroup Pomoan. II Changes in the agglutination and absorption properties of the reference strain formalin- and heat-inactivation. Zentbl. Bakteriol. 236:323-327.

189. Marga Goris, 2004. Microbiology of Leptospires. "Leptospirosis Habana-2004" II taller internacional y II reunión científica. Cuba, Mayo.

190. Márquez, R. 1944-45. Confirmación de la enfermedad de Weil en Cuba. An. Acad. Cien. 33, 196-198.

191. Martínez, S. R., Cruz de la Paz, R. y López, C. 1993. Algunas consideraciones sobre el comportamiento de leptospirosis humana en Cuba. Rev Cub de Hig y Epidemiol 45(1):20-27.

192. Martínez, M. G., Matos, K. T., Da Silva, M. V and. Abreu**.** M. T. de. 1998. Ocular manifestations in the acute phase of leptospirosis**.** Ocul. Immunol. Inflamm. 6:75-79.

193. Mazzonelli, J. 1994. Tecnicas actuales de laboratorio de diagnostico de leptospirosis. Rev. Lab. 77(457):9-18.

194. McClain, J. B., Ballou, W. R., Harrison, S. M, et al. 1984. Doxycycline therapy for leptospirosis. Ann Intern Med. 100:696-698.

195. Merck, Manual de Veterinaria, El. 2000.5ta ed. Barcelona, España. Ed. Océano Grupo, 532-533.

196. Michin, N. A. and Azinov, S.A. 1935. Spieochaetal jaundice of cattle in North Caucasus. Sov. Med. 10, 23-27 (Abstr. Vet. Bull., &, 1937, 419).

197. Michna S.W.1970. Leptospirosis. Vet. Rec. 86, 484-496

198. Millar, D.A., Wilson, M.A. and Beran, G.W., 1991. Survey to estimate prevalence of *Leptospira interrogans* infection in mature cattle in the United States. Am. J. Vet. Res 52, 1761-1765.

199. Mitch Huracane, 1998. Up date 8. Disponeble en: http://www.who.int/emc/outbreak3/4news/n 1998/dec/n02dec1998.html

200. Muñoz, M. E. 1999. Leptospirosis: revisión bibliográfica y análisis de la enfermedad en Costa Rica. Tesis de licenciatura. Escuela de Medicina Veterinaria. Universidad Nacional. Costa Rica.

201. Muthusethupati, M. A. and. Shivakumar**,** S. 1987. Acute renal failure due to leptospirosis**.** J. Assoc. Phys. India **35:**631-633.

202. Myers, D. M. 1985. Leptospirosis Manual of laboratory methods for the diagnosis of leptospirosis. Pan Am Health Org. Tec. Not,(30):5-36.

203. Ndarathi, C.M., D'Souza, C. and Waghela, S. 1991. The prevalence of leptospirosis in Massai livestock in Kenya. Bull. Anim. Hlth. Prod. Afr. 39:419-421.

204. Noguchi, H. 1917. Spirocheta icterhaemorrhagiae in America wild rats and its relation to the Japanese and European strains. J. Exp. Med. 25: 755-763, 1917.

205. Obregón, F., Ana Margarita Rodríguez, G. Islay y Rodríguez, S. J. 2001. Hemoaglutinación Indirecta. IPK. Cuidada de La Habana, Cuba.

206. Ochoa, E. J., Sanchéz, A. y Ruiz, I. 2001. Epidemiología de Leptospirosis en la zona Andina de Producción Pecuaria. Infectio. Rev. de la Asociación Colombina de Infectiología. 5(2): 4-16.

207. O.I.E., 1992. International Animal Health Code (mammals, birds and bees). O.I.E., Paris.

208. Okuzadi, W. and Ringen, L. M. 1975. Some effects of various environmental conditions on the survival of Leptospira pomona. Am. J. Vet. Res. 18:19-233.

209. O.M.S., 1998. Zoonotic diseases. Disponeble en: http:// www.who.int/cds/vph/porfile.html.

210. O.M.S.2001. El control de las Enfermedades Transmisibles. Decimoséptimo edición. Publicación Científica y Técnica # 581. OPS.

211. O'Neil, K. M., Rickman, L. S. and Lazarus, A. A. 1991. Pulmonary manifestations of leptospirosis. Rev. Infect. Dis. 13:705-709.

212. Padre, L. P., Watt, G., Tuazon, M. L., Gray, M. R. and Laughlin, L. W. 1988. A serologic survey of rice-field Leptospirosis in central Luzon, Philippines. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 19:197-199.

213. Paparamborda, M. C. 2001. Situación de las enfermedades transmisibles en el siglo XX. En: Las enfermedades transmisibles en el Uruguay. Serie Monografías del Instituto de Higiene, # 1- MSP-OPS-OMS, Montevideo. 123-132.

214. Pappas, M. G., Ballou, W. R., Gray, M. R., et al. 1985. Rapid serodiagnosis of leptospirosis using the IgM-specific dot-ELISA: Comparison with the microscopic agglutination test. Am J Trop Med Hyg. 34:346-354.

215. Parma, A. E., Fernández, A. S., Santisteban, C. G., Bowden, R. A. and Cerone, S. I. 1987. Tears and aqueous humor from horses inoculated with *Leptospira* contain antibodies which bind to cornea. Vet. Immunol. Immunopathol. 14:181-185.

216. Patterson, C. J. 2003. Distribución geográfica y endemismo de la Leptospirosis en el hombre y los animales y su relación con el ecosistema de la Provincia Las Tunas. Tesis de maestría. Universidad de Granma, Cuba.

217. Pelezary, N.Y. y Reid, R.D. 1976. Leptospirosis. Microbiología. 445-446.

218. Peña Infante Marisela, 1999. Leptospirosis: Algunas variedades clínico-epidemiológico durante el quinquenio 1994-1998 en el área de salud de Chaparra. Tesis. 24h.

219. Perdomo, E. y Garin, A. 2002. Leptospirosis animal. En: Guía de Control y Manejo de Leptospirosis. OPS/HCP/HCV/URU.ZOO.24-26.

220. Pérolat, P., Chappel, R. J., Adler, B., Baranton, G., Bulach, D.M., Billinghurst, M. L., Letocart, M., Merien, F. and Serrano, M.S. 1998. Leptospira fainei sp. nov. isolated from pigs in Australia. Int. J. Syst. Bacteriol. 48:851-858[Abstract].

221. Pérez Vigueras, I. 1943. Notas sobre la presencia en Cuba de la Leptospira canicola y consideraciones acerca de la leptospirosis canina y su tratamiento. Med. Cir. Hab., 48:470-480.

222. Pérez Carril, R. 1968. Leptospirosis - Epidemiología. Cuadro Clínico- datos de laboratorio. tratamiento. Medidas de control. Bol. Hosp.. Lenin, 1, 235-250.

223. Pérez, Q., Dorado, E. y Borrallo, L. 1982. Estudio de un foco de leptospirosis bovina en España. 10ª Conferencia de la Comisión regional de la O.I.E. para Europa. O.I.E. Londres.

224. Prescott, J.F. 1993. Leptospirosis, In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. (Eds.) Pathology of domestic animals. Academic Press, Inc, 4th edition. 503-511.

225. Pritchard, D.G. 1986. National situation of leptospirosis in the United Kingdom, In: Ellis W.A., Little T.W.A. (Eds.) Present state of leptospirosis diagnosis and control. Martinus Nijhoff Publishers, 221-233.

226. Pumarola A. 1994. Leptospirosis. En: Pumarola A. Et al. Microbiologia y Parasitologia. Cap. 49. España, 544-0.

227. Pumarola A. 1995. Leptospira. En: Pumarola A., Rodríguez A., García A., y Piédrola G. Microbiología y Parasitología Médica. Ed. Masson Salvat Medicina. 2ª ed. 554-550.

228. Quinn, P.J., Markey, B.K., Cater, M.E., Donnelly, W.J. and Leonard,F.C. 2002. Veterinay Microbilogy and Microbial Disease. Editorial. Blackwell Science Ltd. 178 – 179.

229. Radostits, O.M., Leslie, K. E. and Fetrow, J. 1994. Herd Health: Food animal production medicine. Ed. W.B. Saunders Company, USA. 2nd Ed.

230. Ramírez, W. 1971. Comunicación de Leptospirosis al I.N.M.V., 21, 4. 1

231. Ramos-Morales, F., Díaz – Rivera, R.S., Cintron-Rivera,A.A., Rullán, J.A., Benenson, A.S. and Acosta-Matiezo. 1959. The pathogenesis of leptospiral jaundice. Ann. Intern. Med. 51:861-878.

232. Regalado Daisy, Lopez, C. y Saltanen, A. 1992. Identificación de cepas de distintas procedencias. Rev Med Trop., 44(2):129-133.

233. Ribeiro, M. A., Assis, C. S. N. and. Romero, E. C. 1994. Serodiagnosis of human Leptospirosis employing immunodominant antigen. Serodiagn. Immunother. Infect. Dis. 6:140-144.

234. Ris, D.R., Lake, D.E. and Holland, J.T.S. 1973. The isolation of Leptospira serotypes copenhagheni and ballum from healthy calves. N,Z. Vet. J., 21: 218-220.

235. Robertson, M. H., Clarke, I. R., Coghlan, J. D. and Gill, O. N. 1981. Leptospirosis in trout farmers. Lancet ii**:** 626-627.

236. Rocha, T. 1998. A review of leptospirosis in farm animals in Portugal. Rev. Sci. tech. Off. Int. Epiz. 17, 699-712.

237. Rodríguez-Torres A. 1994. Espiroquetas: Treponema y Borrelia. En: Pumarola A et al. Microbiologia y Parasitologia . Cap. 48. Espana,:534-543.

238. Ruiz, L. O. 1995. Enfermedades zoonóticas en Venezuela. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Barquisimento, Ven. 44-61.

239. Russell, R. W. R. 1958. Treatment of Leptospirosis with oxytetracycline. Lancet ii:1143-1145.

240. Russell, C.J. and Northion Hughes, C.A. 1999. Spirochetes. En: Howard, B.J., Keiser, I.F., Smith, T. F et al. Clinical and Pathogenic Microbiology. 2nd ed. Washington, 529-540.

241. Salt, G.F.H. and Little, T.W.A. 1977. Leptospires isolated from wild mammals caught in the south west of England. Res. Vet. Sci. 22, 126-127.

242. Savio, L.E. Linder, 2002. Leptospirosis Humana. Clínica y diagnósticos diferenciales. En: Guía de Control y Manejo de Leptospirosis. OPS/HCP/HCV/URU.ZOO.11-15.

243. Schaeffer, M. 1951. Leptospiral meningitis. Investigation of a water-borne epidemic due to *L. pomona*. J. Clin. Investig. 30:670-671.

244. Schüffner, W. and Mochtar, A.1926. Experiments on the differential characters of Leptospira-strain with introductory remarks on the process of agglutination and analysis. Koninklijk Academie van Wetenschappen, Amsterdam, Proceedings XXX,1.

245. Schüffner, W. and Mochtar, A. 1927. Versuche sur Aufteilung von Leptospirenstämmen, mit einleitenden Bemerkungen über den Verlauf von Agglutination und Lysis. Zentbl. Bakteriol. 101:405-413.

246. Sebek, Z., Sixi, W., Valova, M, et al. 1989. Results of Leptospirosis examinations of human sera from El Salvador. Geogr. Med. 3S: 61-72.

247. Sehgal, S. C., Vijayachari, P. and Subramaniam, V. 1997. Evaluation of leptospira micro capsule agglutination test (MCAT) for serodiagnosis of leptospirosis. Indian J. Med. Res. 106:504-507.

248. Skilbeck, N.W. and Miller, G.T. 1986. A serological survey of leptospirosis in Gippsland dairy farmers. Med. J. Aust. 144:565-567.

249. Skilbeck, N.W. and Chappel, R.J. 1987. Inmonoglod silver staining for visualization of leptospires in histologic sections. J. Clin. Microbiol., 25:85-86.

250. Smibert, R. M**.** 1977. The Spirochaetales, 195-228. In: Laskin, A. I. and Lechavelier, H. A. (ed.), CRC handbook of microbiology, 2nd ed, vol. 1. CRC Press, Cleveland, Ohio

251. Smith, D. T. L. and Perry, D.A. 1952. Bovine Leptospirosis. Can. Jour. Comp. Med., 16, 294-299.

252. Smith C.R., Ketterer P.J., McGowan M.R. and Corney, B.G., 1994. A review of laboratory techniques and their use in the diagnosis of *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* infection in cattle. Aus. Vet. J. 71, 290-294.

253. Smith, C.R., Comey, B.G., McGowan, M.R., McClintock, C.S, Ward, W. and Ketterer, P.J. 1997. Amoxicillin as an alternative to dihydristreptomycin sulphate for treating cattle infected with Leptospira borgpetersenii serovar hardjo. Aus. Vet. J., 75:818-821.

254. Smythe, L., Dohnt, M., Symonds, M., Barnett, L., Moore, M., Brookes, D. and Vallanjon. M. 2000. Review of leptospirosis notifications in Queensland and Australia: January 1998-June 1999. Commun. Dis. Intell. 24:153-157.

255. Songer J.G. and Thiermann, A.B. 1988. Leptospirosis. JAVMA 193, 1250-1254.

256. South, P. J. and Stoenner, H. G. 1974. Proc. 78th Ann. Mtg. U.S. Anim. Hlth. Assoc., 18,126.

257. Souza de, D. 1988. Leptospirose humana: infecção em habitantes do Vale do Rio Aricanduva. Municipio de São Paulo, 1985. Parte II. Aspectos serológicos. Rev. Es Enfermagen USP. 22: 159-168.

258. Stokes, A., Ryle, J. A. and Tytler**,** W. H. 1917. Weil's disease (Spirochaetosis lctero-haemorrhagica) in the British army in Flanders. Lancet i:142-153.

259. Suárez, M. y Bustelo, J. 1986. Leptospirosis en humanos. Prevalencia serológica en 2 grupos diferentes en la provincia de Formosa. Rev. Argentina Microbiol. 18:75-78.

260. Suárez- Hernández, M., Bustelo-Águila, J., Gorgoy-González, V, et al. 1989. Estudio epidemiológico de un brote de Leptospirosis en Baffistas en el poblado de Jicotea de la provincia Ciego de Ávila. Rev Cubana Hig. Epidemiol. 27:272-284.

261. Subcommittee on the Taxonomy of Leptospira.. 1994. Minutes of the meeting. Subcommittee on the Taxonomy of Leptospira. Prague. Int. J. Syst. Bacteriol, 45:872-874.

262. Sullivan, N.D. 1974. Leptospirosis in animals and man. Aus.Vet.J. 50, 216-223.

263. Sulzer, C. R. and Jones, W. L. 1973a. A modified semi-micro method for the test **for** leptospirosis. Health Lab. Sci. 10:13-17.

264. Sulzer, C. R. and Jones, W. L 1973b. Evaluation of a hemagglutination test for human **Leptospirosis**. J. Clin. Microbiol**.** 26:655-657.

265. Sulzer, C.R. Glosser, J. W., Rogers, F., Jones, W. L. and. Frix, M. 1975. Evaluation of Indirecta Hemagglutination test for diagnosing of human Leptospirosis. J. Clin. Microbiol. 2(3):218-221.

266. Swain, R. H. A. 1957. The electron-microscopical anatomy of *Leptospira canicola*. J. Pathol. Bacteriol. 73**:**155-158.

267. Szyfres, B. 1976. La Leptospirosis como problema de la salud humana y animal en America Latina y del Caribe. Publ. Cien # 316. OPS.

268. Tan, D. S. K., Suleiman, A. B. and Jeyaindran, S. 1986. 16 cases of acute renal failure due to Leptospirosis. Med. J. Malaysia 41:152-155.

269. Terpstra, W.J., Korver, H., van Leeuwen, J., Kolk, A.H. J. and Schoone, G.J. 1986. Alternative methods for the classification of leptospiral serovars. En: Ellis, W.A. and Little, T.W.A.(Eds.). Martinus Nijh off publisher's. The present state of Leptospirosis diagnosis and control.

270. Terpstra, W.J., Schoone, G.J., Ligthart, G.S. and ter Schegget, J. 1987. Detection of Leptospira interrogans in clinical specimens by in situ hybridization using biotin-labelled DNA probes. J. Gen. Microbiol. 133:911-914.

271. Terry, J., Trent, M. and Bartlett**,** M. 2000. A cluster of Leptospirosis among abattoir workers. Commun. Dis. Intell. 24:158-160.

272. Thiermann, A. B. 1981. Use of solid medium for isolation of leptospires of the hebdomadis serogroup from bovine milk and urine. Am J Vet Res, 42-12, 2145-2145.

273. Thiermann, A.B. 1982. Experimental leptospiral infection in pregnant cattle with organisms of the Hebdomadis serogroup. Am. J. Vet. Res. 43: 780-784.

274. Thiermann, A.B. 1983. Bovine leptospirosis: bacteriologic versus serologic diagnosis of cows at slaughter. Am. J. Vet. Res 44, 2244-2245.

275. Thiermann, A.B. and Garret, L.A. 1983. Enzyme-linked inmunoabsorbent assay for the detection of antibodies to *Leptospira interrogans* serovars *hardjo* and pomona in cattle. Am. J. Vet. Res. 44, 884-887.

276. Thiermann, A.B. 1984. Leptospirosis: current developments and trends. JAVMA 184, 722-725.

277. Thiermann, A.B. and Handsaker, A.L. 1985. Experimental infection of calves with Leptospira interrogans serovar hardjo: conjunctival versus intravenous route of exposure. Am. J. Vet. Res., 46:329-331.

278. Thompson, J.C. and Manktelow, B.W. 1989. Pathogenesis of renal lesions in haemoglobinaemic and non-haemoglobinaemic leptospirosis. J. Comp. Path., 101:201-214.

279. Timoney, J..F., Gillespie, J.H., Scott, F.W. and Barlough, J.E. 1988. The Spirochetes, In: Hagan & Bruner's Microbiology and infectious diseases of domestic animals. Comstock Publishing Associates, Ithaca, USA, 8th edition, 45-57.

280. Torales, M. 2002. Leptospirosis. Carta Infectológica, 2(1):3-6.

281. Torten, M., E. Shenberg, and J. van der Hoeden. 1966. The use of immunofluorescence in the diagnosis of human Leptospirosis by a genus-specific antigen. J. Infect. Dis. 116:537-543.

282. Trap, D. and Gaumont, R. 1986. Leptospirosis in domestic animals in France: current situation, In: Ellis W.A., Little T.W.A. (Eds.) Present state of Leptospirosis diagnosis and control . Martinus Nijhoff Publishers, 179-184.

283. Trap, D. 1988. Les petits mammifères sauvages, source de leptospirose. Rev. Sci. tech. Off. Int. Epiz. 7, 885-892.

284. Turner, L. H. 1970. Leptospirosis III. Maintenance, isolation and demonstration of leptospires. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **64:**623-646.

285. Turner, G.V. 1988. The sero-epidemiology of bovine leptospirosis ina densily populated cattle area: preliminary findings. Acta Vet. Scand. Suplemento 84:274-276.

286. Yamamoto, S. 1955. Recientes investigaciones sobre oftalmia periódica en caballos de Japón. OIE. T. 42,432-432.

287. Yan, K. T., Ellis, W.A., Mackie, D.P., Taylor, M.J., McDowell, S.W.J. and Montgomery, J.M. 1999. Development of an ELISA to detect antibodies to a protective lipopolysaccharide fraction of Leptospira borgpetersenii serovar hardjo in cattle. Vet. Microbiol., 69:173-187.

288. Vanasco Norma y Sequeiro, G. 2000. Descripción de un brote de Leptospirosis en la Cuidad de Santa Fe, Argentina, marzo-abril,1998. Rev Pan. de la Salud Pública. 7(1):35-40.

289. Van der Hoeden J. (1958). Epizootiology of Leptospirosis. Adv. Vet. Sci. 4, 278-339.

290. Van Eys, G.J.J.M., Gravekamp, C., Gerritsen M.J., Quint, W., Cornelissen M.T.E., Terschegget, J., terpstra W.J. 1989. Detection of leptospires in urine by polimerasa chain reaction. J. Clin. Micorbiol. 27, 2258-2262.

291. Van Thiel, P. H. 1948. The leptospirosis. University of Leiden, Leiden, The Netherlands.

292. Verma, B.B. et al. 1977. Am. J. Vet., 38, 1443

293. Villar, L.A., Convers, S.M., Harper, R.A. et al. 2000. Clinica características associated with dengue heamorrhagic fever (DHF) in South American (S.A) population. 40: 1 ICAAC. Abstract 77, Toronto.

294. Veloso, I. F., Corre, M. T., Salas, C.E. y Moreira, C.E 2000. Una comparación de tres procedimientos extractivos de AND con Leptospira para polymerase análisis de reacción en cadena. Memorias Hace Instituto Oswaldo Cruz. 95(3):339-343, Brazil.

295. Waayangu, S.W., Waikins, S.A., D'Souza, C. y Mbogo, S.K. 1988. Leptospirosis in Kenya: low serological prevalence I cattle, sheep and goats on Rusinga Island in Kenya. Bull. Anim. Hlth. Pro. Afri., 36:188-189.

296. Waitkins, S. A. 1986. Leptospirosis as an occupational disease. Br. J. Ind. Med. 43:721-725.

297. Wang, C., John, L. Chang, T., Cheng, W., Luo, M. and Hung, A. 1965. Studies on anicteric leptospirosis. I. Clinical manifestations and antibiotic therapy. Chin. Med. J. 84:283-291.

298. Wagenaar, J., Zuerner, R. L., Alt, D. and. Bolin, C. A. 2000. Comparison of polymerase chain reaction assays with bacteriologic culture, immunofluorescence, and nucleic acid hybridization for detection of *Leptospira borgpetersenii* serovar *hardjo* in urine of cattle. Am. J. Vet. Res. 61:316-20.

299. Watt, G., Alquiza, L. M., Padre, L. P., Tuazon, M. L. and Laughlin, L. W 1988. The rapid diagnosis of leptospirosis: a prospective comparison of the dot enzyme-linked immunosorbent assay and the genus-specific microscopic agglutination test at different stages of illness. J. Infect. Dis. 157:840-842.

300. Watt, G.P., Padre, L., Tuazon, M. and. Calubaquid, C. 1990. skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late Leptospirosis. J Infect Dis. 162:266-269.

301. Weil, A. 1886. Ueber eine eigentümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende akute Infektionskrankheit. Dtsche. Arch. Klin. Med. 39:209-232.

302. Wesselinoff, W., Deltscheff, Chr. and Bailösoff, D. 1962. Über die lebensdauer der leptospiren in tierischen geweben. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 75:184-18.

303. World Health Organization. 1965. Bull. W.H.O 32, 881-891.

304. World Health Organization. 1982. Guidelines for the control of leptospirosis . Publication # 67. Geneva; World Health Organization.

305. World Health Organization.1986. Report of the WHO consultation the development of National programmes for the prevention and control of Leptospirosis. Sapporo Japan. Document WHO/CDS/VPH/86.62.1986.

306. World Health Organization . 1993. Report of discussions of the WHO working group on Leptospirosis vaccines development and Vaccinology Nagoya. Japan. March: 1-13.

307. World Health Organization, 1999. Leptospirosis worldwide, 1999. Wkly. Epidemiol. Rec. 74:237-242.

308. Willat Gabriela, 2002. Medidas de prevención y control dirigidas a proteger al hombre de la infección. En: Guía de Control y Manejo de Leptospirosis. OPS/HCP/HCV/URU.ZOO.35-37.

309. Wilmaers, L. and Renaux, E. 1917. Quaranre-sept cas de spirochétose ictéro-hémorragique. Arch. Med. Belg. 70:115-207.

310. Winn, W.C. (Jr)., 1998. Spirochetal Diseases. En: Koneman ,E.W., Allen, S.D., Dowell, V.R. (Jr)., Smmers, H.M. Diagnostics Microbiology. 3rd ed. Chap. 17,:765-775.

311. Winslow, W. E., Merry, D. J., Pirc, M. L. and Devine, P. L. 1997. Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin M antibody in diagnosis of human leptospiral infection. J. Clin. Microbiol. 35:1938-1942.

312. Wolff, J. W. 1954. The laboratory diagnosis of Leptospirosis**.** Thomas, C. C. Publishers, Springfield, Ill. USA.

313. Woodward, M.J., Swallow, C., Kitching, A. , Dalley, C. and Sayers, A.R. 1997. Leptospira hardjo serodiagnosis: A comparison of MAT, ELISA and Inmunocomb. Vet. Rec., 141:603-604.

314. Wrathall, A. E. 1975. Cwlth. Agric. Bur. Rev. Ser., 11.

315. Zavala, J., Pinzón, J., Flores, M, et al. 1984. Leptospirosis en Yucatán: Estudio serológico en humanos y animales. Salud Pública Mex. 26:254-259.

316. Zuerner, R. L., Alt, D. and Bolin, C. A. 1995. IS*1533*-based PCR assay for identification of *Leptospira interrogans* sensu lato. J. Clin. Microbiol. 33:3284-3289.

Trabajo recibido el 07.01.05 nº de referencia 060501_REDVET. Enviado por sus autores, miembros de la Comunidad Virtual Veterinaria.org ®. Publicado en REDVET® el 01/06/05. Se autoriza la difusión y reenvío de esta publicación electrónica en su totalidad o parcialmente, siempre que se cite la fuente, enlace con Veterinaria.org - www.veterinaria.org y REDVET® www.veterinaria.org/revistas/redvet y se cumplan los requisitos indicados en Copyright. (Copyright) 1996-2005. Revista Electrónica de Veterinaria REDVET®, ISSN 1695-7504 - Veterinaria.org® - Comunidad Virtual Veterinaria.org®