

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

**“FACTORES DE RIESGO PARA LEPTOSPIROSIS SEVERA
EN HOSPITALES DE DOS DEPARTAMENTOS DEL PERÚ”**

AUTORA: AREVALO VALERA, LUCIA MILAGROS
ASESOR: FERNANDEZ GOMEZ, VICTOR JAVIER

TRUJILLO - PERU
2020

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi familia, especialmente a mis padres Jenny y Heriberto, gracias por darme la motivación y el apoyo incondicional en todos mis proyectos de vida. A mis hermanos María Teresa y Angel por haberme acompañado desde el inicio de mi carrera universitaria.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, por su compañía desde siempre y por su bendición para permitirme lograr este objetivo.

A mis padres y hermanos por permanecer siempre conmigo.

A mis familiares que aprecio mucho, en especial a Bertha Moreno, por su ayuda. A mis grandes amigos que fueron y seguirán siendo un buen ejemplo para mí y a quienes confiaron en mí y me brindaron los ánimos y la confianza, en especial a Kim.

Y a ti Reycillo, gracias por tu cariño incondicional.

A mi asesor de tesis, el Dr. Víctor Fernández por la motivación a continuar y hacer realidad este proyecto, su tiempo y conocimientos para hacer posible este trabajo.

Al Dr. Niler por ser guía, brindarme su tiempo y conocimiento.

RESUMEN

Objetivo: Conocer los factores de riesgo para leptospirosis severa en pacientes de hospitales de dos departamentos del Perú.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles, cuya muestra fue de 75 pacientes, 15 casos y 60 controles. Se obtuvieron datos de las historias clínicas y fichas epidemiológicas de los pacientes que cumplieron los criterios de selección, durante el periodo de enero 2011- diciembre 2017, del hospital II-2 Tarapoto, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Regional Docente de Trujillo.

Resultados: De los pacientes hospitalizados con leptospirosis en el análisis bivariado se encontró que la urea sérica elevada ($p = 0,001$, OR 38,5, IC 95% 4,677- 316,861), la anemia severa ($p = 0,025$, OR 5,091, IC 95% 1,103 - 23,493), la leucocitosis ($p = 0,006$, OR 6, IC 95% 1,530 - 23,530), la hipoxemia ($p = 0,001$, OR 21.714, IC 95% 4,647 – 101,461), la auscultación torácica alterada ($p = 0,001$, OR 35,412, IC 95% 4,313 - 290,637), la oliguria y anuria ($p = 0,005$, OR 14,75, IC 95% 1,411 - 154,158), los vómitos ($p = 0,001$, OR 9,750, IC 95% 2,017 - 47,135) y otro tipo de antibiótico diferente del protocolo MINSA ($p = 0,009$, OR 4,571, IC 95% 1,383 – 15,109) eran significativos. En el análisis multivariado se encontró que la auscultación torácica alterada y vómitos eran significativos. En la regresión logística realizando una selección de variables usando el método hacia delante de Wald, la urea sérica elevada, la hipoxemia, la auscultación torácica alterada y los vómitos estuvieron significativamente asociados con leptospirosis severa.

Conclusiones: La urea sérica elevada, la hipoxemia, la auscultación torácica alterada y los vómitos son factores predictores de severidad en pacientes con leptospirosis en hospitales de los departamentos de La Libertad y San Martín. Es necesario que el diagnóstico y tratamiento de la leptospirosis antes de que progrese a su forma severa.

Palabras claves: Leptospirosis, factores de riesgo, zoonosis.

ABSTRACT

Objective: Know the risk factors for severe leptospirosis in patients of hospitals two of departments of Peru.

Material and methods: A case-control study was carried out, with a sample of 75 patients, 15 cases and 60 controls. Data were obtained from the clinical histories and epidemiological files of the patients who met the selection criteria, during the period of January 2011- December 2017, of II-2 Tarapoto Hospital, Belen Hospital of Trujillo and Regional Teaching Hospital of Trujillo.

Results: Of the patients hospitalized with leptospirosis in the bivariate analysis we found that elevated serum urea ($p = 0.001$, OR 38.5, 95% CI 4.677- 316.861), severe anemia ($p = 0.025$, OR 5.091, 95% CI 1,103 - 23,493), leukocytosis ($p = 0.006$, OR 6, 95% CI 1,530-23,530), hypoxemia ($p = 0, 001$, OR 21,714, 95% CI 4,647 - 101,461), auscultation altered thoracic ($p = 0, 001$, OR 35.412, 95% CI 4.313 - 290.637), oliguria and anuria ($p = 0.005$, OR 14.75, 95% CI 1.411 - 154.158), vomiting ($p = 0, 001$, OR 9,750, 95% CI 2.017 - 47.135) and another type of antibiotic different from the MINSa protocol ($p = 0.009$, OR 4, 571, 95% CI 1.343 - 15.109) were significant. In the multivariate analysis it was found that altered thoracic auscultation and vomiting were significant. In the logistic regression making a selection of variables using the Wald's forward method, the high serum urea, hypoxemia, altered thoracic auscultation and vomiting were significantly associated with severe leptospirosis

Conclusions: Elevate serum urea, hypoxemia, altered thoracic auscultation and vomiting are predictors of severity in patients with leptospirosis in hospital in the departments of La Libertad and San Martin. It is necessary for the diagnosis and treatment of leptospirosis before it progresses to its severe form.

Key words: Leptospirosis, risk factors, zoonosis.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN:	7
1.1	ENUNCIADO DEL PROBLEMA:	11
1.2	OBJETIVOS:	11
1.2.1	GENERAL:	11
1.2.2	ESPECIFICOS	11
1.3	HIPOTESIS:	11
II.	MATERIALES Y METODOS	11
2.1	Diseño de estudio:	11
2.2	Figura del diseño	12
2.3	Población, muestra y muestreo	12
2.4	Definición operacional de variables:	14
2.5	Procedimientos y Técnicas	18
2.6	Plan de análisis de datos	18
2.7	Aspectos éticos	20
III.	RESULTADOS	21
IV.	DISCUSIÓN	26
V.	CONCLUSIONES	34
VI.	RECOMENDACIONES	34
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36
VIII.	ANEXOS	42

I. INTRODUCCIÓN:

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica que se encuentra distribuida a nivel mundial, es prevalente en países con climas tropicales o subtropicales, tanto en áreas urbanas como rurales. (1)

En reportes de la Organización Mundial de la Salud se menciona que el número de casos humanos en todo el mundo no está bien documentado. Probablemente varía entre 0,1 a 1 por 100 000 al año en climas templados hasta 10 o más por 100 000 al año en las áreas tropicales o subtropicales. (1) Se estima que la incidencia mundial anual de la leptospirosis humana endémica es de 5 casos por 100 000 habitantes, con mayor incidencia de casos en África y en América. En este último se ha documentado en su mayoría en Brasil y Nicaragua. (2,3) Han sido reportados brotes tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo, en su mayoría población adulta. (3,4)

En Perú en el año 2017 se notificaron 3395 casos (39,2% confirmados) casi 3 veces más de lo reportado para 2016; el 91% de los casos notificados se concentran en regiones en su mayoría de la selva. (5) En la región La Libertad según datos epidemiológicos hasta la semana 12 de este año se reportaron 13 casos de leptospirosis y en el departamento de San Martín se reportaron 39 casos.(6)

La enfermedad de la leptospirosis afecta diversos órganos, así se tiene que a nivel renal, existe daño en la luz tubular que provoca nefritis asociada a necrosis tubular; la insuficiencia renal es no oligúrica y predispone a hipocalcemia (7-14). Tras la agresión hepática se produce ictericia, que ocurre en los casos severos, siendo secundaria a colestasis intrahepática(10,13,15,16). La agresión capilar genera los fenómenos hemorrágicos, debido al déficit de la síntesis hepática de los factores de coagulación o al consumo de estos factores y de plaquetas. La trombocitopenia es más frecuente en la forma grave de la enfermedad, teniendo conexión con neumopatías hemorrágicas.(10,17-19)

En la lesión pulmonar hay un deterioro de la barrera alveolar-capilar y en consecuencia existe hemorragia pulmonar que conlleva a síndrome de dificultad

respiratoria aguda. Además la acción directa de la leptospirosis y/o de la toxina sobre la pared capilar causa vasculitis. (10,13,20,21) En el aparato cardiovascular, existe agresión miocárdica, apareciendo alteraciones en el trazado electrocardiográfico o miocarditis (7,10,13,22) También existe compromiso de otros órganos como las glándulas suprarrenales, páncreas, cerebro, meninges y ojos que tendrían los mismos mecanismos lesionales. (10, 22,23)

Del 5% al 10% de los pacientes con leptospirosis desarrollan manifestaciones severas que son parte de la enfermedad de Weil, que se caracteriza por falla multiorgánica y requiere tratamiento de apoyo y hospitalización; si bien los casos son poco frecuentes, el 15% de estos pacientes puede fallecer, si la terapia se retrasa o se niega debido a la falta de diagnóstico (11).

Paganin F et al. realizaron un estudio retrospectivo en dos hospitales de la Isla Reunión (Océano Indico), desde 1992 hasta 2003, con el fin de analizar los factores de riesgo asociados con severidad en paciente con leptospirosis confirmada, 147 pacientes. En el análisis multivariado los factores que se encontraron independientemente relacionados con la severidad fueron: edad > 46 años (OR, 3,02; IC del 95%: 1,1-8,4, $p < 0,05$), creatinina mayor de 200 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (OR 6,69, IC 95%: 2,6-17,6, $p < 0,001$), shock (OR 13,87, IC 95%: 1,5 - 132,8, $p < 0,05$), e insuficiencia respiratoria aguda (OR 20.69, IC 95%: 5.3-80.5, $p < 0,0001$). (24)

Abgueuen P. et al. en un estudio retrospectivo que se realizó en Francia desde 1995 al 2005, con la finalidad de determinar los factores pronósticos de severidad para leptospirosis, en 62 casos con leptospirosis, se determinó con el modelo de regresión logística que los factores predictivos asociados independientemente del con leptospirosis severa fueron: ictericia clínica ($p=0.005$) y el daño cardíaco visto clínicamente o por electrocardiograma ($p < 0.02$). (25)

Herrmann-Storck C. et al. en un estudio de casos y controles, con el propósito de evaluar los factores pronósticos de leptospirosis en 168 pacientes hospitalizados en Guadalupe(región insular francesa en el Caribe) , entre los años 2003 a 2004; factores que estuvieron independientemente asociados con

severidad en el análisis multivariado incluyeron: hipertensión crónica (OR 39.9, IC 95%: 6.0–157.4, p <0.001), alcoholismo crónico (OR 16.8, IC 95%: 4.1–57.9, p <0.001), inicio tardío de antibioticoterapia (OR 4.8, IC 95%: 1.1–20.2, p 0.032), resultados anormales de la auscultación torácica (OR 8.7, IC 95%: 1.8–41.3, p 0.006), ictericia (OR 5.9, IC 95%: 1.1–31.1, p 0.036), oligoanuria (OR 5.6, IC 95%: 1.5–20.6, p 0.009), trastornos de la conciencia (OR 3.8, IC 95%: 1.1–13.2, p 0.035), niveles elevados de aspartato aminotransferasa (OR 4.3, IC 95%: 1.2–14.6, p 0.021), hiperamilasemia (OR 18.5, IC 95%: 3.8–88.8, p <0.001) y *L. interrogans* serovar Icterohemorrhagiae (OR 5.3, IC 95%: 1.0–26.0, p 0.004).(26)

Tubiana S et al. realizaron un estudio de casos y controles en Nueva Caledonia entre los años 2008 a 2011 en dos hospitales públicos, los investigadores identificaron como predictores de leptospirosis severa en adultos: tabaquismo (OR = 2.94, IC 95%: 1.45–5.96, p 0.003); retraso de 2 días entre el inicio de los síntomas y el inicio de la antibioticoterapia (OR = 2.78, IC 95%: 1.31–5.91, p 0.008); *Leptospira interrogans* serovar Icterohemorrhagiae (OR = 2.79, IC 95%: 1.26–6.18, p 0.011) y los resultados de laboratorio postadmisión con peor pronóstico fueron: creatinina >200 mM (OR = 5.86, IC 95%: 1.61–21.27), lactato sérico >2.5 mM (OR = 5.14, IC 95%: 1.57–16.87), amilasa >250 UI/L (OR = 4.66, IC 95%: 1.39–15.69), bajo recuento de plaquetas <50,000/mL (OR = 6.36, IC 95%: 1.79–22.62) y leptospiremia >1000 leptospirosis/ml (OR = 4.31, IC 95%: 1.17–15.92).(27)

En un estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal realizado por Garcés-Contreras R et al. en Colombia en el año 2013, con la finalidad de determinar las variables predictoras de severidad, necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad en casos confirmados de leptospirosis, se encontró en 110 casos como predictores de severidad: BUN >42 mg/dL (IC95%: 0.684-0.945, p<0.0001, creatinina >3.37 mg/dL (IC95%: 0.742-0.951, p<0.0001), plaquetas $\leq 66.400/\text{mm}^3$ (IC95%: 0.585-0.855, p<0.0017) y TPT >28.3 segundos (IC95%: 0.533-0.821, p<0.0165). (28)

En un estudio prospectivo realizado en Martinica por Hochedez P. et al. durante 2010-2013, en 102 pacientes, con el fin de identificar los factores asociados con leptospirosis severa se encontraron: hipotensión ($p= 0.002$), anomalías de la auscultación torácica ($p=0.003$), ictericia ($p=0.009$), oligo / anuria ($p=0.0001$), trombocitopenia ($p= 0.0011$), tiempo de protrombina $<68\%$, altos niveles de leptospiremia($p=0.0001$), e infección con *L. interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae/Copenhageni ($p = 0.001$). (29)

Rajapakse S. et al. realizaron un estudio de cohorte en Sri Lanka en 2012 con 232 pacientes con el fin de reconocer los marcadores de severidad de los pacientes con leptospirosis, se encontró en su análisis multivariado como asociaciones independientes de severidad: hematocrito $< 29,8\%$ ($p = 0,011$; OR 3,750; IC 95% 1,394-10,423), ALT >70 UI / L ($p = 0,044$; OR 2,639; IC 95% 1.028-6.774) e hiponatremia, $131\text{mEq} / \text{L}$ ($p = 0, 019$, OR 6.413, IC 95% 1.353-30.388). (30)

Alrededor del mundo, la mayoría de los pacientes con leptospirosis son mal diagnosticados debido al gran número de diagnósticos diferenciales que presenta, en especial los arbovirus y otras causas de enfermedad febril aguda, por lo que no se suele diagnosticar oportunamente, no se reconoce sus manifestaciones clínicas y el tratamiento oportuno no se realiza, haciendo que existan datos escasos, sumado a la dependencia de pruebas serológicas que solo se encuentran en establecimientos de mayor nivel de atención. Además, ante la presencia de casos severos de leptospirosis en las diversas regiones del país y considerando la limitada información de estudios nacionales y ausencia de trabajos locales que aborden esta entidad, es relevante que se realice un estudio que nos permita conocer los factores que predisponen a la evolución hacia la forma severa de leptospirosis en hospitales públicos de la región La Libertad y la región San Martín.

1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

Cuáles son los factores de riesgo para leptospirosis severa en pacientes de hospitales de dos departamentos del Perú.

1.2 OBJETIVOS:

1.2.1 GENERAL:

Conocer los factores de riesgo para leptospirosis severa en pacientes de hospitales de dos departamentos del Perú.

1.2.2 ESPECIFICOS

Establecer que características socio demográficas son factores de riesgo para leptospirosis severa en pacientes de hospitales de dos departamentos del Perú.

Establecer que factores laboratoriales y de imágenes son factores de riesgo para leptospirosis severa en pacientes de hospitales de dos departamentos del Perú.

Establecer que factores clínicos son factores de riesgo para leptospirosis severa en pacientes de hospitales de dos departamentos del Perú.

Establecer que factores de tratamiento son factores de riesgo para leptospirosis severa en pacientes de hospitales de dos departamentos del Perú.

1.3 HIPOTESIS:

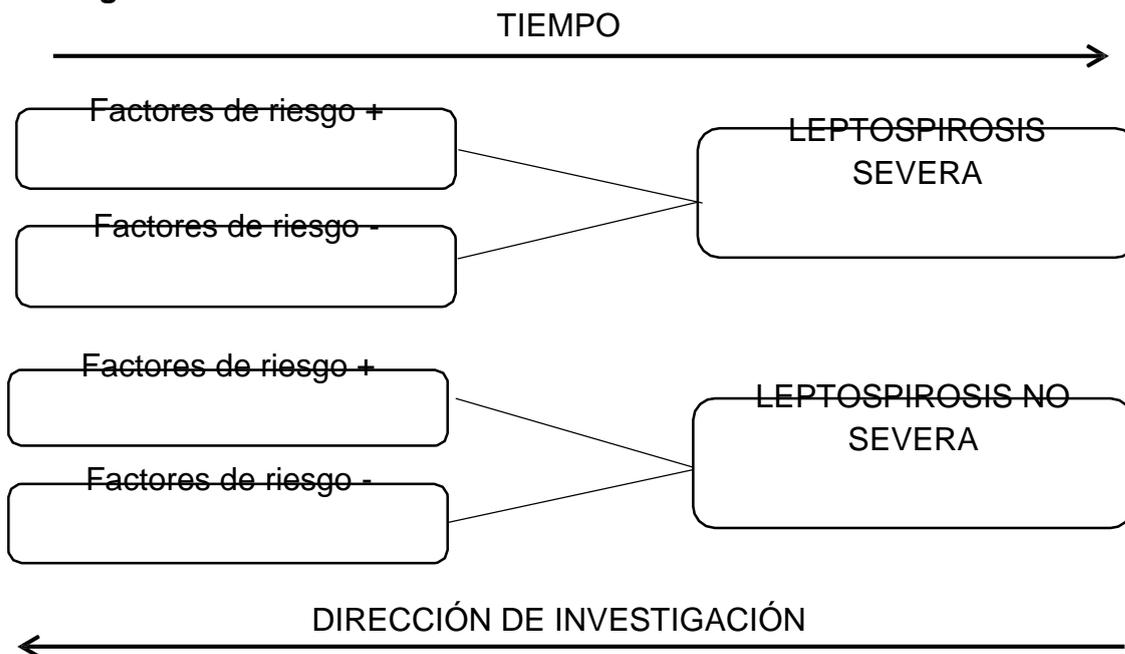
H: Existen factores de riesgo sociodemográficos, laboratoriales, de imágenes, clínicos y de tratamiento para leptospirosis severa en pacientes de hospitales de dos departamentos del Perú.

II. MATERIALES Y METODOS

2.1 Diseño de estudio:

Casos y controles.

2.2 Figura del diseño



2.3 Población, muestra y muestreo

2.3.1 Población de estudio:

Pacientes hospitalizados con leptospirosis severa en Hospital Belén, Hospital Regional Docente de Trujillo y Hospital II -2 Tarapoto.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión de casos

Diagnóstico confirmatorio de leptospirosis por micro aglutinación (MAT), PCR, prueba de ELISA o por cultivo positivo.

Diagnóstico de leptospirosis severa.

Todas las edades

Historias clínicas con fichas epidemiológicas, datos clínicos, laboratoriales, de imágenes y de tratamiento.

Criterios de inclusión de controles

Diagnóstico confirmatorio de leptospirosis por micro aglutinación (MAT), PCR, prueba de ELISA o por cultivo positivo.

Diagnóstico de leptospirosis leve o moderada

Todas las edades

Historias clínicas con fichas epidemiológicas, datos clínicos, laboratoriales, de imágenes y de tratamiento.

Criterios de exclusión

Pacientes hospitalizados sin diagnóstico confirmatorio de leptospirosis.
Historias clínicas incompletas.

2.3.2 Muestra y Muestreo

2.3.2.1 Unidad de análisis

La unidad de análisis estará constituida por paciente hospitalizado con leptospirosis severa que cumple con los criterios de inclusión.

2.3.2.2 Unidad de muestreo

Las historias clínicas y fichas epidemiológicas de los pacientes con leptospirosis severa.

2.3.2.3 Tamaño de muestra

Para el tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula para estudios de casos y controles.

[Machin (1997, p. 19-20)]

Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 :

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en la población i , $i=1, 2$,
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ un nivel de confianza del 95%

$Z_{1-\beta} = 1,8416$ para una potencia de prueba del 80%

Factor AST > 102 U/L.²⁶

Datos:

Proporción de los casos expuestos: 75,900%.²⁶

Proporción de los casos expuestos: 37,000%.²⁶

Odds ratio a detectar: 5,362 %

Número de controles por caso: 4

Nivel de confianza: 95,0 %

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de muestra *		
	Casos	Controles	Total
80,0	15	60	75

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad

2.4 Definición operacional de variables:

Nombre de variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Forma de registro
Leptospirosis severa	Cualitativa	Nominal	Síndrome febril agudo con falla orgánica con o sin ictericia con registro en la historia clínica. (9)	0:si 1:no
Sociodemográficos				
Edad	Cuantitativa	Razón	Registrado en la historia clínica. Edad en años	0: ≤40 años 1:>40 años

Sexo	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica	0: Femenino 1: Masculino
Laboratorio e imágenes				
Urea sérica elevada	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica >54 mg / dl. (31)	0:si (>54 mg / dl.) 1:no (≤54 mg / dl.)
Creatinina sérica elevada	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica VN: en el hombre >1,3 mg/dl y en la mujer > 1,1 mg/dl. (31)	0:si (>1.1 u 1.3 mg/dl.) 1:no(<1.1u 1.3 mg/dl.)
Aspartato transaminasa (AST) elevada	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica >35 UI / l. (31)	0:si (>35 UI / l.) 1:no(<35 UI / l.)
Hiperbilirrubinemia	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica >3 mg/dl. (31)	0:si (>3 mg/dl.) 1:no(<3 mg/dl.)
Hipopotasemia	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica. Potasio sérico < 3,5 mEq/l. (31)	0:si (< 3,5 mEq/l.) 1:no (>3.5 mEq/l.)
Anemia severa	Cuantitativa	Ordinal	Datos registrados en la historia clínica con los niveles de hemoglobina Niños de 5 a 11 años, varones ≥ 15 años, mujeres no gestantes ≥ 15 años y puérperas: anemia severa < 8 g/dl. Niños de 6 meses a 5 años, mujeres gestantes ≥ 15 años:	0:si (<7 u 8 g/dl.) 1:no (>7 u 8 g/dl.)

			anemia severa < 7 g/dl. (32)	
Leucocitosis	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica. Leucocitos >10x10 ³ cel/mm ³ . (31)	0:si (>10x10 ³) 1:no (<10x10 ³)
Trombocitopenia	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica donde recuento de plaquetas <150x10 ³ cel/mm ³ . (31)	0:si (<150x10 ³) 1:no(>150x10 ³)
Hipoxemia	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica donde FiO ₂ 21% PaO ₂ <60 mmHg o FiO ₂ >21% PaO ₂ /FiO ₂ <300. (31)	0: si (<60 o < 300) 1:no (>60 o >300)
Radiografía de tórax alterada	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica.	0: si 1:no
Auscultación torácica alterada	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica.	0: si 1:no
Clínicas				
Fiebre	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica donde T° axilar > 38° C (9)	0: si (>38) 1:no (< 38)
Oliguria	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica. Es la excreción menor de 400 ml de orina en 24 h o menor de 25 ml/h. (31)	0: si (<400 ml) 1:no (>400 ml)

Anuria	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica. Es la eliminación de menos de 100 ml de orina en 24 h. (31)	0: si (<100 ml) 1:no (>100 ml)
Cefalea	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica y en la ficha epidemiológica.	0: si 1:no
Inyección conjuntival	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica y en la ficha epidemiológica.	0: si 1:no
Mialgia	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica y en la ficha epidemiológica.	0: si 1:no
Vómitos	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica y en la ficha epidemiológica.	0: si 1:no
Dolor abdominal	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica y en la ficha epidemiológica.	0: si 1:no
Diarrea	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica y en la ficha epidemiológica.	0: si 1:no
De tratamiento				
Inicio tardío de antibioticoterapia	Cualitativa	Nominal	Registrado en la historia clínica >2 días después del inicio los síntomas (27).	0:si (>2 días) 1:no(<2días)

Tiempo de hospitalización	Cuantitativa	Razón	Datos registrados en la historia clínica y en ficha epidemiológica	0: ≤7 días 1: >7 días
Tipo de antibióticos	Cualitativa	Nominal	Datos registrados en la historia clínica	0: Según protocolo MINSA 1: otro

2.5 Procedimientos y Técnicas

Ingresaron en el estudio los pacientes con diagnóstico confirmado de leptospirosis. Se solicitaron los permisos correspondientes en el Hospital Belén, Hospital Regional Docente de Trujillo y del Hospital II -2 Tarapoto.

Por medio del registro de las oficinas de estadística y epidemiología de cada hospital, se contó con el número de las historias clínicas de los pacientes a estudiar, también se tuvo acceso al archivo de historias clínicas de cada hospital. Las historias clínicas que cumplían los criterios de inclusión fueron seleccionadas y se procedió diariamente al llenado de las fichas de recolección de datos. Durante la revisión de historias se observó que existían casos que en principio no estaban considerados y ciertos exámenes de laboratorio no podían obtenerse de los 3 hospitales, por lo que se notificó las modificaciones del proyecto de tesis a la autoridad correspondiente.

Posteriormente se procedió a codificar las variables del estudio elaborando la base de datos en una hoja de Microsoft Excel 2013. Esta base de datos fue aplicada al programa SPSS, versión 24.0 para su procesamiento. Procesada la información, se elaboró el informe final.

2.6 Plan de análisis de datos

Estadística Descriptiva:

Para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes y proporciones.

Estadística Analítica

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 como herramienta estadística.

Para la asociación entre las variables cualitativas de los casos y controles se utilizó la prueba de independencia de criterios (Prueba Chi cuadrado), para la significancia estadística se usó un valor de $\alpha = 0,05$ ($p < 0.05$), en aquellas variables con un valor p estadísticamente significativo en el análisis bivariado se les realizó un análisis multivariado, se utilizó el método hacia delante de Wald en regresión logística para calcular los odds ratios (OR) ajustados y los intervalos de confianza (IC) de 95%.

Estadígrafo: la medida de asociación fue el Odds ratio (OR)

Disposición de los sujetos incluidos en un estudio de casos y controles.

Tabla 2 x2.

	Casos	Controles
Expuestos	A	b
No expuestos	C	d

$$OR = \frac{\Omega_1}{\Omega_2} = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} \Rightarrow OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

La interpretación del OR es la siguiente:

- Si el OR es igual a 1, la exposición no se asocia con la enfermedad
- Si el OR es menor de 1 la exposición tiene un efecto protector.
- Si el valor del OR es mayor de 1, la exposición aumenta las posibilidades de desarrollar la enfermedad.

De cualquier modo, las estimaciones del OR se realizaron con su 95% intervalo de confianza para poder confirmar o rechazar la asociación de la exposición con la enfermedad. (33)

2.7 Aspectos éticos

El presente proyecto se realizó considerando las normas contenidas en el Código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú, contenidas en el capítulo del trabajo de investigación, entre las que tenemos:

Art. 42° Todo médico que investiga debe hacerlo respetando la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos, tales como las “Buenas Prácticas Clínicas”, la Declaración de Helsinki, la Conferencia Internacional de Armonización, el Consejo Internacional de Organizaciones de las Ciencias Médicas (CIOMS) y el Reglamento de Ensayos Clínicos del Ministerio de Salud.

Art. 48° El médico debe presentar la información proveniente de una investigación médica, para su publicación, independientemente de los resultados, sin incurrir en falsificación ni plagio y declarando si tiene o no conflicto de interés (34)

III. RESULTADOS

El presente estudio recopiló la información de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de leptospirosis que fueron atendidos durante el periodo comprendido entre los años 2011 al 2017, en tres hospitales, pertenecientes a los departamentos de La Libertad y San Martín, dos centros hospitalarios categoría III-1 y un centro hospitalario categoría II-2, respectivamente.

De la revisión de las historias clínicas de pacientes con este diagnóstico, que cumplían con nuestros criterios de inclusión se obtuvieron 75 historias: 15 tuvieron diagnóstico de leptospirosis severa, 11 en San Martín y 4 en La Libertad y 60 pacientes cumplieron con criterios de leptospirosis no severa, 33 para San Martín y 27 en La Libertad.

En el análisis bivariado (Tabla N°1) se encontró que la edad promedio fue de 33.8 años con rangos de 4 a 80 años de edad, de los cuales los pacientes menores de 40 años fueron más afectados por leptospirosis en casi dos veces al grupo de menores de 40, asimismo en este grupo se reportaron el mayor número casos de leptospirosis severa 86.7 %. Sin embargo, no hubo significancia estadística.

Con respecto al sexo, el masculino fue el más afectado con mayor gravedad; 8 de 15 fueron pacientes con leptospirosis severa (53.3%) mientras que 37 de 60 (61.7%) fueron pacientes con leptospirosis no severa ($p > 0, 05$).

Respecto a los hallazgos de laboratorio y de imágenes, se observó que la úrea sérica estuvo elevada en el 93.3 % de los pacientes con leptospirosis severa mientras que solo incremento en el 26.7% de los casos con leptospirosis no severa, encontrándose significancia estadística. La creatinina sérica tuvo un valor elevado en el 80% de casos de leptospirosis severa mientras que solo alcanzo porcentajes de 26.7% en el grupo de leptospirosis no severa, resultando significativo. Con relación a los hallazgos de la función hepática, la aspartato transaminasa en los casos de leptospirosis severa estuvo elevada en la totalidad de ellos (100%) y solo en el 53.3% de casos de leptospirosis no severo documentaron un incremento, al igual que la hiperbilirrubinemia donde se observó que 100% de pacientes con leptospirosis severa la tenían y los no

severos fueron 14(23.3%), ambas tuvieron significancia estadística pero OR e IC 95% no calculables.

En la biometría hemática, los pacientes con leptospirosis severa que presentaron anemia severa fueron el 26.7%, mientras que en el grupo de leptospirosis no severa fue un 6.7%; la leucocitosis se presentó en 12 pacientes con leptospirosis severa (80%) mientras que en el grupo de leptospirosis no severa fueron 24 (40%), resultando significativas ambas variables. Los pacientes con leptospirosis severa con trombocitopenia fueron 15 (100%) y los que tuvieron leptospirosis no severa fueron 26 (43.3%), encontrándose significancia y OR e IC 95% no calculables.

Los pacientes con hipoxemia fueron 8 pacientes con leptospirosis severa (53.3%) mientras que en el grupo de leptospirosis no severa fueron 3 (5%). ($p = 0, 000$). Los pacientes con leptospirosis severa con auscultación torácica alterada fueron el 93.3% mientras que en el grupo de leptospirosis no severa fueron 28.3%, con significancia estadística.

En los factores clínicos, los pacientes con leptospirosis severa con oliguria y anuria fueron el 20% mientras que en el grupo de leptospirosis no severa solo un paciente (1.7%) lo presentó, en los trastornos gastrointestinales, los pacientes con leptospirosis severa que presentaron vómitos fueron un 86,7% mientras que en el grupo de leptospirosis no severa fueron el 40%, resultandos significativos ($p = 0, 001$).

En los factores de tratamiento se encontró que el uso de antibióticos diferentes del protocolo MINSA en pacientes con leptospirosis severa se presentó en 53.3% mientras que en el grupo de leptospirosis no severa fueron el 20%

En el análisis multivariado (Tabla N°2) se encontró que de los 13 factores significativos, se mantuvieron solo la auscultación torácica alterada y los vómitos; mientras que la urea sérica elevada ($p = 0, 416$), creatinina sérica elevada ($p = 0, 809$), anemia severa ($p = 0,749$), leucocitosis ($p = 0, 651$), hipoxemia ($p = 0, 062$), oliguria y anuria ($p = 0, 588$) y tipo de antibiótico ($p = 0.810$) no fueron significativos.

Mediante la regresión logística (Tabla N°3) realizada con una selección de variables usando el método hacia delante de Wald fueron significativos: la úrea sérica elevada [$p = 0,013$, OR 44.514, IC 95% (2,258 – 877,550)], hipoxemia [$p = 0,033$, OR 18.996, IC 95% (1,271 – 283,856)], auscultación torácica alterada [$p = 0,018$, OR 37.999, IC 95% (1,856 – 778,125)] y vómitos [$p = 0,025$, OR 14.529, IC 95% (1,398 – 150,993)] y se tuvo una probabilidad de 99% de presentar leptospirosis severa cuando se presente estas 4 variables.

TABLA N° 01: Análisis bivariado de los factores de riesgo para leptospirosis severa en hospitales de dos departamentos del Perú.

Variables	Leptospirosis severa				OR (IC 95%)	p	
	Si		No				
	Frecuencia	%	Frecuencia	%			
Características sociodemográficas							
Edad	>=40 años	2	13.3%	23	38.3%	0,247 (0,051-1,198)	0.066
	<40 años	13	86.7%	37	61.7%		
Sexo	Masculino	8	53.3%	37	61.7%	0,710 (0,227-2,222)	0.556
	Femenino	7	46.7%	23	38.3%		
Factores laboratoriales y de imágenes							
Urea sérica elevada	Si	14	93.3%	16	26.7%	38,5 (4,677- 316,861)	0.000
	No	1	6.7%	44	73.3%		
Creatinina sérica elevada	Si	12	80.0%	16	26.7%	11 (2,744-44,098)	0.000
	No	3	20.0%	44	73.3%		
Aspartato transaminasa elevada	Si	15	100.0%	32	53.3%	no	0.001
	No	0	0.0%	28	46.7%		
Hiperbilirrubinemia	Si	15	100.0%	14	23.3%	no	0.000
	No	0	0.0%	46	76.7%		
Hipopotasemia	Si	4	26.7%	5	8.3%	4 (0,924-17,319)	0.051
	No	11	73.3%	55	91.7%		
Anemia severa	Si	4	26.7%	4	6.7%	5,091 (1,103-23,493)	0.025
	No	11	73.3%	56	93.3%		
Leucocitosis	Si	12	80.0%	24	40.0%	6 (1,530-23,530)	0.006
	No	3	20.0%	36	60.0%		
Trombocitopenia	Si	15	100.0%	26	43.3%	no	0.000

	No	0	0.0%	34	56.7%		
Hipoxemia	Si	8	53.3%	3	5%	21,714 (4,647-101,461)	0.000
	No	7	46.7%	57	95%		
Radiografía de tórax alterada	Si	4	26.7%	7	11.7%	2,753 (0,686-11,049)	0.142
	No	11	73.3%	53	88.3%		
Auscultación torácica alterada	Si	14	93.3%	17	28.3%	35,412 (4,313-290,637)	0.000
	No	1	6.7%	43	71.7%		
Factores clínicos							
Fiebre	Si	15	100.0%	60	100.0%	no	no
	No	0	0.0%	0	0.0%		
Oliguria	Si	3	20.0%	1	1.7%	14,75 (1,411-154,158)	0.005
	No	12	80.0%	59	98.3%		
Anuria	Si	3	20.0%	1	1.7%	14,75 (1,411-154,158)	0.005
	No	12	80.0%	59	98.3%		
Cefalea	Si	11	73.3%	46	76.7%	0,837 (0,230-3,044)	0.787
	No	4	26.7%	14	23.3%		
Inyección conjuntival	Si	0	0.0%	5	8.3%	no	0.247
	No	15	100%	55	91.7%		
Mialgia	Si	8	53.3%	27	45.0%	1,397 (0,449-4,345)	0.563
	No	7	46.7%	33	55.0%		
Vómitos	Si	13	86.7%	24	40.0%	9,750 (2,017-47,135)	0.001
	No	2	13.3%	36	60.0%		
Dolor abdominal	Si	13	86.7%	40	66.7%	3,25 (0,668-15,818)	0.128
	No	2	13.3%	20	33.3%		
Diarrea	Si	6	40.0%	12	20.0%	2,667 (0,794-8,954)	0.105
	No	9	60.0%	48	80.0%		
Factores de tratamiento							
Inicio tardío de antibioticoterapia	Si	15	100.0%	52	86.7%	no	0.135
	No	0	0.0%	8	13.3%		
Tiempo de hospitalización	> 7	9	60.0%	25	41.7%	2,100 (0,663-6,655)	0.202
	<= 7	6	40.0%	35	58.3%		
	Otro	8	53.3%	12	20.0%	4,571 (1,383-15,109)	0.009
Tipo de antibiótico	Según protocolo MINSA	7	46.7%	48	80.0%		
TOTAL		15	100.0%	60	100.0%		

Valor p <0.05 asociación significativa

Fuente: Datos provenientes de la ficha de recolección de datos.

TABLA N° 02: Análisis multivariado de los factores de riesgo para leptospirosis severa en hospitales de dos departamentos del Perú.

Factores	p	OR	IC 95%
Urea sérica elevada	0.416	12.790	(0.028 - 5946.923)
Creatinina sérica elevada	0.809	2.065	(0.006 - 743.881)
Anemia severa	0.749	1.833	(0.045 - 74.754)
Leucocitosis	0.651	1.992	(0.100 - 39.484)
Hipoxemia	0.062	16.763	(0.868 - 323.874)
Auscultación torácica alterada	0.041	28.179	(1.150 - 690.378)
Oliguria/Anuria	0.588	40.080	(0.000 - 25613895.175)
Vómitos	0.050	10.906	(1.004 - 118.421)
Tipo de antibiótico	0.810	1.371	(0.105 - 17.933)

Fuente: Datos provenientes de la ficha de recolección de datos

TABLA N° 03: Regresión logística de los factores de riesgo para leptospirosis severa en hospitales de dos departamentos del Perú.

Factores	p	OR	IC 95%
Urea sérica elevada	0.013	44.514	(2.258 - 877.550)
Hipoxemia	0.033	18.996	(1.271 - 283.856)
Auscultación torácica alterada	0.018	37.999	(1.856 - 778.125)
Vómitos	0.025	14.529	(1.398 - 150.993)

Fuente: Datos provenientes de la ficha de recolección de datos.

Ecuación de la regresión logística

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-8,974 + 3,796 \text{ urea} + 2,944 \text{ hipox} + 3,638 \text{ ata} + 2,676 \text{ vom})}}$$

P=0.999

IV. DISCUSIÓN

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica desatendida que afecta a nivel mundial y que es de importancia para la salud pública (2) (35), tiene una estrecha relación con la pobreza, como se observó en regiones europeas pobres (36), a su vez se ha diseminado desde áreas rurales a las urbanas, evidenciándose en epidemias en las comunidades pobres de países industrializados y en desarrollo (37, 38)

La incidencia de esta enfermedad no se encuentra bien documentada en varias partes del mundo, tal como ocurre en muchas islas del Pacífico y en varias regiones de nuestro país donde existen zonas inaccesibles, sumado principalmente debido a la falta de disponibilidad de diagnóstico de laboratorio, la poca conciencia médica y síntomas no específicos que se superponen con muchas otras enfermedades infecciosas tropicales, especialmente las infecciones por arbovirus, por lo que los pacientes acuden de manera tardía a los puesto de salud, por tal motivo se retrasa su atención y a veces resulta en un desenlace fatal.(39)(40).

Según un estudio que se realizó con médicos serumistas de regiones amazónicas se encontraron dificultades para realizar diagnósticos diferenciales entre enfermedades que presentaban un síndrome febril agudo como el dengue y la leptospirosis, esto también debido a falta de pruebas diagnósticas por lo que deben referirse a establecimientos de salud más especializados, adicionalmente, las referencias se ven limitadas por deficiencias en la organización de los servicios de salud y por las barreras que impiden que los pacientes viajen a instalaciones de salud distantes.(41)

En este estudio si bien la mortalidad, morbilidad y letalidad no eran variables a estudiar, se encontró que las muertes de pacientes con leptospirosis severa fueron 10 pacientes (66.6%). Según el Grupo de Referencia de Epidemiología de la carga de Leptospirosis, en dos estudios que se realizaron para su segunda reunión en 2011 se encontró que según su edad y sexo la mediana de la tasa

de letalidad variaba, pero los mayores porcentajes fueron de 31% en los hombres de 60 a 69 años y de 37% en las mujeres de 40 a 49 años.(2), en estudios como los de Paganin et al. se evidenció una mortalidad de 12.9% (24), en estudios como en los de Mikulski et al. y Doudier et al. durante un periodo de dos años se encontró una mortalidad de 8.5% (de 47 pacientes) y 7% (de 72 pacientes) respectivamente, este segundo autor hace hincapié en que la diferencia de la mortalidad entre los diferentes estudios podría deberse a los criterios de inclusión y a la severidad de los casos.(42,43) Smith et al. en el estudio que realizaron en 2019 encontraron que solo 2 pacientes (3.6%) que murieron eran ancianos, ambos tenían múltiples comorbilidades, y ambos habían muerto tras en el hospital 48 horas de inicio de la enfermedad, lo que sugiere que incluso el soporte óptimo de la UCI puede ser ineficaz.(44,45)

Por el contrario, en el estudio de Hochedez et al. en Martinica con una muestra de 102 pacientes no hubo muertos debido al diagnóstico y tratamiento temprano realizado durante el estudio. (29) Lo antes descrito por este último autor, podría indicar porque existieron diferencias en la letalidad de un hospital con el otro, esto podría ser por la poca capacidad resolutive del hospital de San Martin no permite solucionar problemas de mayor gravedad, sumado a un alto número de casos por ser zona endémica y a los diagnósticos diferenciales coexistentes, que retrasarían el diagnóstico y tratamiento debido a la poca sospecha en el momento oportuno.

En este estudio se observó que las personas afectadas por esta enfermedad, que solicitaron atención hospitalaria se hallaba en el grupo de menores de 40 años, cuyas edades comprendían desde los 18 a 39 años en su mayoría, estas edades coinciden con datos de atención hospitalaria de otros centros hospitalarios, lo que es corroborado en otros trabajos como los de Garcés-Contreras (28) en Colombia donde las edades estaban entre 36.7 ± 16.6 años al igual que el estudio de Paganin F et al.(24) con edades de 36 ± 14 años, en contraste en este mismo estudio se encontró que un factor independientemente relacionado con la severidad en pacientes ingresados a UCI fue la edad > 46 años (OR, 3,02; IC del 95%: 1,1-8,4, $p < 0,05$), sin embargo en otros estudios la edad media se encuentra entre 41.9 a 49 años (25,27,29) y solo en el estudio de

Herrmann-Storck en Guadalupe se encontró que son las mujeres las que presentan mayor edad 58.5 ± 17.9 años. (26), cabe acotar que estos datos no reflejan la situación real de impacto de la enfermedad en la comunidad pues este estudio solo recopila datos de la atención hospitalaria que los pacientes solicitan en los establecimientos de salud.

En la mayoría de investigaciones hechas sobre este tema se tiene que es la población masculina la que se ve mayormente afectado tanto en casos leves y severos, en nuestro estudio se encontró que el 60% de pacientes fueron varones, de los cuales 8 (53.3%), tuvieron la forma severa, esto mismo se puede evidenciar en algunos estudios precedentes, donde al igual que este estudio no tienen significancia estadística pero existe una mayor cantidad de pacientes de este sexo, Abgugen (25) en su estudio encontró una proporción de 9:1 de varones, en el caso de la investigación de Rajapakse (30) en Sri Lanka se encontró que el 86.6% de los pacientes eran varones, en otros estudios también se evidencia un porcentaje $>86\%$ de varones como en los de Paganin et al. con un 93.8 %, Hochedez et al. 86.3% y Garcés- Contreras et al. un total de 88% (24, 28, 29) probablemente esto se deba a que la mayoría de varones tienen ocupaciones que se encuentran del grupo de riesgo como los agricultores arroceros o azucareros, ganaderos, médicos veterinarios, soldados, trabajadores de alcantarillado entre otros.(1), además la naturaleza de sus actividades diarias o exposiciones ocupacionales hace que probablemente tengan más contacto con las leptospiras a comparación de las mujeres (46) sumado a que especialmente son los varones adultos jóvenes que son el grupo demográfico más importante para la productividad económica en países de ingresos bajos y medios. (47)

Por otra parte, Jansen et al. informó que los pacientes masculinos tenían más probabilidades que los pacientes femeninos de ser hospitalizados y presentar síntomas de leptospirosis grave con ictericia, insuficiencia renal y hemorragia. Estas diferencias relacionadas con el sexo no se asociaron con diferencias en los riesgos de exposición, serovar de infección presunta o conducta de búsqueda de salud (48) lo que no se ha podido corroborar con otros estudios y el nuestro.

En cuanto al tiempo de hospitalización, cabe especificar que si bien no resultó significativo en nuestro estudio se encontró que la mayoría de nuestros casos (60%) permanecieron en hospitalización más de 7 días, Goris et al. identificaron que la mediana de duración de la enfermedad antes del ingreso hospitalario en pacientes holandeses fue de 5 días y su estancia hospitalaria de 10 días mientras que los pacientes ingresados a UCI estuvieron una media de 7 días; se debe agregar también que la duración total de la fase aguda consistió en una mediana 16 días lo coincide con registros anteriores de los Países Bajos y otros países del mundo (49) en el estudio de Tique et al. también se encontró similar número de días en relación a la duración de la enfermedad (6,7 días) y la duración de la hospitalización (10.4 días).(50) Wangdi et al. encontraron que la duración media de la sintomatología aguda, que comprende el período de hospitalización y la duración de los síntomas antes de la hospitalización, fue de 16 días. (47)

Otro factor que podría relacionarse con lo antes mencionado es cuando el inicio del tratamiento antibiótico es tardío, lo que, si bien no fue significativo en nuestro estudio, en otros estudios está asociado a la severidad y mortalidad de la leptospirosis. (51) Herrmann et al. encontraron que la terapia antibiótica luego de más de 10 días de iniciados los síntomas fue un factor de riesgo para la severidad (26). Tubiana et al. identificaron que el uso de antibióticos después de más de dos días de inicio de los síntomas contribuía al riesgo de desarrollar la forma severa de la enfermedad en comparación a si se usaron antes. (27)

El tipo de antibiótico resultó significativo en los análisis bivariado y multivariado de nuestro estudio, cabe indicar que la mayor parte de los casos severos eran tratados con ceftriaxona; en el Perú nuestra norma técnica para esta enfermedad el tratamiento antibiótico se designa según la gravedad, en el caso de los pacientes leves se utilizan para adultos doxiciclina o ciprofloxacina o amoxicilina o eritromicina por vía oral y para niños hasta 40 Kg y gestantes solo los dos últimos, mientras que para las formas moderadas y severas el tratamiento es por vía endovenosa con bencilpenicilina G sódica, ampicilina, ceftriaxona o ciprofloxacina (9). La leptospirosis se autolimita en la mayoría de los casos leves por lo que el tratamiento antes indicado, por lo que se pueden reducir los síntomas y previene la progresión de la enfermedad; en el caso de

manifestaciones más severas, el tratamiento antes descrito es el que se sigue y su administración temprana está asociada con resultados más favorables. (52, 53). Daher et al. encontraron que la ceftriaxona fue un factor protector en su estudio ($p = 0.001$, $OR = 0.13$, $CI = 0.04-0.4$) (54), Fernando et al. tienen como hipótesis que esta cefalosporina puede ser eficaz para disminuir los niveles de IL-8. (55); Por otro lado, si no se inicia el tratamiento en la fase temprana de la enfermedad no tendrá mayor beneficio y tal como cuando existe confusión diagnóstica con el dengue o chikungunya, podría ser perjudicial en el caso de la leptospirosis (1, 46,56)

Según la severidad y las complicaciones entre hallazgos de la leptospirosis se encuentran la leucocitosis, anemia, y trombocitopenia, los cuales resultaron significativos en nuestro análisis bivariado y multivariado y también en otros estudios. Rajapakse et al. entre el 2012 y 2013 encontró que la leucocitosis $> 12\ 350 / \text{mm}^3$ con neutrófilos en un 84%, hemoglobina y $<10.2 \text{ g} / \text{dL}$ y recuento plaquetario $<63\ 500 / \text{mm}^3$ fueron significativas para enfermedad grave (28) Garcés-Contreras et al. encontraron como predictores de necesidad de UCI para pacientes con leptospirosis severa a leucocitos $>15.590/\text{mm}^3$, plaquetas $<63200/\text{mm}^3$ y predictores de mortalidad el mismo valor de leucocitos y hemoglobina $< 9.3 \text{ gr/dL}$. (26) Hochedez et al, también encontraron $<12.2 \text{ g/dL}$, plaquetas $<92 \times 10^9/\text{L}$ se asociaban con la severidad (27). la causa de la hemoglobina baja puede deberse a la pérdida de sangre y la hemólisis, y la trombocitopenia puede generar hemorragias y también a su vez por disfunción hepática, coagulopatía de consumo y coagulación intravascular diseminada. (30)

Las enzimas hepáticas fueron encontradas elevadas en varios estudios entre ellas tenemos a la aspartato amino transaminasa (AST) y la alanina transaminasa (ALT) estuvo en el 45% de los pacientes con leptospirosis severa en el estudio de Hermann et al. las cuales tuvieron valores mayores de 102 U/L y 119 U/L respectivamente, pero la AST fue un factor de riesgo asociado con la enfermedad severa en este estudio (26), tal como se indica en la literatura, lo que también fue observado en nuestro estudio sin embargo cabe resaltar que la relación AST/ALT se asocia con la mortalidad de estos casos severos (51) y que

Rajapakse et al. encontraron una asociación de la ALT mayor de 70 UI / L con la severidad (30).

Respecto a la afectación renal, la severidad de la enfermedad presenta una lesión renal aguda (IRA) no oligúrica y con hipocalcemia(57,58), y suele acompañarse de hipomagnesemia e hiponatremia; esta lesión en el estudio de Daher et al. fue considerado un factor de riesgo para ingreso a la UCI (54); así mismo Sukmark et al. encontraron que esta es considerada un factor predictor para leptospirosis OR = 2.90 (95% IC 1.31 ± 6.15), además lo eran la hipocalcemia con hiponatremia OR = 3.56 (IC 95% 1.17 ± 10.84) (59), que a comparación de nuestro estudio la hipopotasemia no resultó significativa, a su vez esta alteración electrolítica se debe a que se afecta el transporte de sodio y agua por el aumento excreción distal de potasio y produce poliuria.(60) Rajapakse et al. encontraron que la hiponatremia menor de 131 mEq/L ($p=0.019$; OR 6.413; 95% CI 1.353–30.388) era factor independiente asociado a la gravedad en pacientes con leptospirosis, aunque esa asociación no es clara aun y no se ha descrito en otros estudios. (30)

Cabe mencionar que en varios estudios a nivel mundial tanto la elevación de la creatinina sérica y la oliguria fueron consideradas como factores de riesgo asociados a la severidad y a la mortalidad (51,53,61), si bien en nuestro estudio solo resultaron significativas en el análisis bivariado y multivariado; la elevación de la creatinina es considerada mayormente como un factor pronóstico para leptospirosis severa, así como lo encontraron Tubiana et al. donde su valor fue mayor de 200mM (27). Otros estudios que encontraron a ambas variables asociadas a la severidad fueron las de Hochedez et al. que encontró la oligo/anuria, creatinina $>154 \mu\text{mol/L}$ (29) , al igual que Smith et al. encontraron esta asociación con la oliguria (OR (95% CI): 8.2 (3.2–21.2) $p<0.0001$) y una creatinina mayor de 2 mg/dL (52), así mismo Hermann et al. entre las factores que encontraron, la oligoanuria fue uno de los signos asociados con la severidad.(26)

Por otro lado, la úrea sérica elevada se encontró como un factor de riesgo debido a que tanto en el análisis bivariado y multivariado resultó estadísticamente

significativa, al igual que en estudios como los de Cleto et al. que identificaron como factores de riesgo para mortalidad en leptospirosis severa una urea sérica 204 mg / dl (62) lo que corrobora nuestro resultado, que si bien nuestro estudio no utilizó una cifra, hubieron datos que según nuestra definición adoptada eran aproximados a ese valor ; por otro lado Garcés-Contreras R et al. en Colombia utilizó la urea nitrogenada en sangre (BUN) para evaluar el fallo renal y se encontró que el BUN >42 mg/dL(IC95%: 0.684-0.945, p<0.0001) es un factor de mortalidad para leptospirosis severa. (28)

Los vómitos en nuestro estudio resultaron tener significancia estadística tras la realización de la regresión logística, sin embargo, no se ha encontrado estudios donde sea factor de riesgo o predictor de severidad de leptospirosis severa, aunque son descritos dentro de síntomas no específicos; Daher et al. en sus investigaciones realizadas describe que estos, más diarrea generan deshidratación, la cual sumada a la disminución de la reabsorción de sodio, y los fenómenos hemorrágicos provocarían hipotensión y disminución del flujo sanguíneo renal causando insuficiencia renal aguda del tipo prerrenal, con oliguria e hipercalemia.(58,63)

En nuestro estudio se encontró que la auscultación torácica alterada es factor de riesgo para leptospirosis severa, dentro de estas anomalías se encontró en que la mayoría de los casos severos presentó disminución del murmullo vesicular y la presencia de crepitantes que también se corrobora en los estudios realizados por Paganin et al., Hermann-Storck C. et al. entre los años 2003 y 2004 y Hochedez P. et al. (24,26,29); en el estudio realizado por Doudier en 2006 dentro de las anomalías también describió el hallazgo de roncus en la auscultación de pacientes con leptospirosis severa (43). Smith et al. también encontraron que los hallazgos respiratorios anormales en la auscultación estaban asociados con la severidad de la leptospirosis. (OR 11.2 (95% CI: 4.7–26.5, p< 0.001) (45). Además, se ha descrito que la disnea y la hemoptisis acompañados de anomalías en la auscultación indican un compromiso pulmonar severo. (52)

La leptospirosis severa, a nivel pulmonar, presenta y reporta más al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y el síndrome hemorrágico pulmonar severo

(SPHS), este último en pacientes con leptospirosis confirmada serológicamente presenta hipoxemia y/o hemoptisis (64) por lo que se decidió estudiar esta alteración de los gases arteriales, resultando la hipoxemia estadísticamente significativa en nuestra regresión logística realizada. Gulati y Gulati en su revisión indica que se ha observado hipoxemia en el 75% de los pacientes, pese a ello esta y la relación PaO_2 / FiO_2 no se asocian con la severidad de los síntomas respiratorios.(65) Herath et al. en relación con la hipoxemia observaron esta alteración en su estudio, sin embargo, no la registran como un factor asociado, aunque encontraron una hipotensión persistente pese a la corrección de volumen, una hipoxia inexplicada y taquicardia persistente que precedían al inicio de complicaciones especialmente la hemorragia pulmonar severa. (64).

Durante el desarrollo de esta investigación encontramos varias limitaciones, entre las principales y más importante fue un tamaño muestral muy pequeño, lo cual les hace perder potencia estadística, al no tener un registro amplio y adecuado de casos de leptospirosis y debido a los pocos casos severos reportados en los hospitales donde se realizó el estudio. Además, no se utilizó muestra de los hospitales del seguro social de salud de referencia con lo que sin duda aumentaría el número de pacientes incluidos en el presente estudio y aumentaría su validez externa. Si bien la forma de definir la forma severa de esta enfermedad fue hecha de acuerdo a la norma técnica de leptospirosis en el Perú, solo se tuvo en cuenta características sociodemográficas, las manifestaciones clínicas y alteraciones en exámenes de laboratorio y de imagen, los cuales en su mayoría no estuvieron completos o no había registro de ellos en las historias clínicas revisadas. No se hizo uso de puntajes de predictores de gravedad y no abarco el uso de tratamientos más avanzados en unidades de cuidados intensivos; los datos clínicos debieron ser registrados por sus promedios para saber que valores estarían más relacionados con la severidad como pudo observarse en estudios relacionados.

V. CONCLUSIONES

Las características socio demográficas analizadas en este estudio no fueron factores de riesgo para leptospirosis severa.

La úrea sérica elevada, hipoxemia fueron factores de riesgo para leptospirosis severa.

La auscultación torácica alterada y los vómitos son factores de riesgo para leptospirosis severa en pacientes de hospitales de dos departamentos del Perú.

Los factores de tratamiento de este estudio no son factores de riesgo para leptospirosis severa.

VI. RECOMENDACIONES

Debido a la existencia de varios factores sociodemográficos asociados a esta enfermedad como la profesión de los pacientes, medio ambiente y entre otros, estos deberían ampliarse y estudiarse más en posteriores investigaciones.

Al ser la leptospirosis una enfermedad asociado al síndrome icterico febril existen varias enfermedades con características clínicas similares por lo que su diagnóstico puede ser erróneo y retrasar el tratamiento adecuado por lo que debería ponerse más importancia en su vigilancia, diagnóstico, tratamiento y prevención, así como en estudios que permitan diferenciar y reconocer adecuadamente signos, síntomas y retrasar futuras complicaciones y la muerte.

Debería realizarse mayor número de investigaciones sobre la leptospirosis y los diagnósticos diferenciales que pueden sobreponerse o generar subdiagnóstico y su relación, antes de tener la prueba diagnóstica confirmatoria, debido a hallazgos observados durante la revisión de las historias clínicas.

Al realizarse este estudio se evidencio varias diferencias, una de ellas fue que en relación a la vigilancia epidemiológica no se realiza de la misma manera en los departamentos donde se realizó el estudio; en San Martín la prevalencia de leptospirosis es mayor, pero sin embargo en La Libertad, el año del Fenómeno del Niño Costero, nos permitió estudiar esta enfermedad que, si bien no es común en este último departamento, existen algunos casos severos registrados por lo que debería incentivarse a realización de investigaciones más amplias a cerca de esta y buscar similitudes y diferencias en su manejo que permiten la disminución de la morbimortalidad en el país.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva, World Health Organization/Leptospirosis Society. 2003
2. World Health Organization. Report of the second meeting of the leptospirosis burden epidemiology reference group [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. Swain K, Pattanshetty S, Nair Ns, Kamath R. Studying risk factors associated with Human Leptospirosis. *J Glob Infect Dis.* 2014;6(1):3.
4. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(9)
5. Yon C. Situación epidemiológica de la leptospirosis en el Perú. 2017; SE 36 2017; 26(36):1197-1198
6. Situación epidemiológica leptospirosis 2017. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA.
7. Seguro AC, Andrade L. Pathophysiology of leptospirosis. *Shock Augusta Ga.* 2013;39(1):17-23.
8. Gancheva G. Leptospirosis in elderly patients. *Braz J Infect Dis.* 2013; 17(5):592–595.
9. Norma técnica de salud para la atención integral de la persona afectada con leptospirosis. N.T.S N° 049-MINSA/DGSP-V.01 R.M. 675- 2006 /MINSA. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Atención Integral de Salud. Ministerio de Salud. Perú. 2012
10. Leptospirosis. Oficina General de Epidemiología /Instituto Nacional de Salud. Módulos Técnicos. Serie Documentos Monográficos N°2. Lima 2000.

11. Nability SA, Hagan JE, Araújo G, Damião AO, Cruz JS, Nery N, et al. (2018) Prospective evaluation of accuracy and clinical utility of the Dual Path Platform (DPP) assay for the point-of-care diagnosis of leptospirosis in hospitalized patients. *PLoS Negl Trop Dis* 12(2): e0006285. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006285>
12. Evangelista KV, Coburn J. *Leptospira* as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiol.* 2010;5(9):1413-25.
13. Sánchez J. Características clínicas y laboratoriales de la leptospirosis en mayores de 19 años atendidos en el hospital Apoyo Iquitos, en el periodo enero a diciembre del 2012. *Univ Nac Amaz Peru.* 2013. Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/2990>
14. Daher EF, Lima RS, Silva Júnior GB, Silva EC, Karbage NN, Kataoka RS, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2010;14(1):3-10.
15. Romero-Vivas C, Falconar A. *Leptospira* spp. y leptospirosis humana. Artículo de revisión. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2016; 32 (1): 123-143.
16. Enfermedades infecciosas: Leptospirosis. Diagnóstico de Leptospirosis Guía para el equipo de salud N°9. Ministerio de Salud. Argentina. 2014
17. Ortíz Díaz JJ. Clínica y demografía de los pacientes con leptospirosis ingresados en la sala de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, HEODRA, de León (Reporte de casos) en el periodo octubre - noviembre 2007. Octubre, 2011.
18. Daher EF, Silva GB, Silveira CO, Falcão FS, Alves MP, Mota JAAA, et al. Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). *Clin Sao Paulo Braz.* 2014;69(2):106-10.
19. Tunjungputri RN, Gasem MH, van der Does W, Sasongko PH, Isbandrio B, Urbanus RT, et al. Platelet dysfunction contributes to bleeding complications in patients with probable leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626517/>
20. Lim TSC, Jun TY. Pulmonary Hemorrhage Associated With Severe Leptospirosis – The Role Of Low Dose Intravenous Methylprednisolone. 2018;4.

21. Marchiori E, Lourenc, o S, Setúbal S, Zanetti G, Gasparetto TD, Hochegger B. Clinical and imaging manifestations of hemorrhagic pulmonary leptospirosis:a state-of-the-art review. *Lung* 2011;189:1–9.
22. Rajapakse S, Rodrigo C, Balaji K, Fernando SD. Atypical manifestations of leptospirosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(5):294-302.
23. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:65-97.
24. Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin J-P, Poubeau P, Borgherini G, et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med.* 2007;33(11):1959-66.
25. Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, Chennebault JM, Cottin J, Fanello S, et al. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect.* septiembre de 2008;57(3):171-8.
26. Herrmann-Storck C, Saint-Louis M, Foucand T, Lamaury I, Deloumeaux J, Baranton G, et al. Severe leptospirosis in hospitalized patients, Guadeloupe. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(2):331-4.
27. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat A-C, et al. Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e1991.
28. Garcés-Contreras R, Moreno-Artuz M, Moreno-Grau A et al. Factores pronósticos en leptospirosis severa. Necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos y mortalidad. *Rev.cienc.Biomed.* 2014;5(1):13-22.
29. Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, et al. Factors Associated with Severe Leptospirosis, Martinique, 2010-2013. *Emerg Infect Dis.* diciembre de 2015;21(12):2221-4.
30. Rajapakse S, Weeratunga P, Niloofa MJR, Fernando N, Rodrigo C, Maduranga S, et al. Clinical and laboratory associations of severity in a Sri Lankan cohort of patients with serologically confirmed leptospirosis: a prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(11):710-6.
31. Prieto J, Yuste J. Balcells. *La clínica y el laboratorio.* 21ª ed. España: Elsevier; 2010.
32. Norma técnica para el manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas. MINSA. Perú. 2017.
33. Pértegas S., Pita S. Calculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cad Aten Primaria* 2002; 9: 148-150. Disponible en:

[http://www.fisterra.com/mbe/investiga/muestra_casos/casos_controles.asp#Tabla 1.](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/muestra_casos/casos_controles.asp#Tabla1)

34. Código de ética y deontología. Colegio Médico del Perú. 2007.
35. Reller ME, Wunder EA Jr., Miles JJ, Flom JE, Mayorga O, et al. (2014) Unsuspected Leptospirosis Is a Cause of Acute Febrile Illness in Nicaragua. *PLoS Negl Trop Dis* 8(7): e2941. doi:10.1371/journal.pntd.0002941
36. Hotez PJ, Gurwith M. Europe's neglected infections of poverty. *Int J Infect Dis.* 2011; 15(9): e611–9. doi: 10.1016/j.ijid.2011.05.006
37. Cruz LS, Vargas R, Lopes AA. Leptospirosis: a worldwide resurgent zoonosis and important cause of acute renal failure and death in developing nations. *Ethn Dis.* 2009; 19(1): 37–41.
38. Bernard Wasiński, Jacek Dutkiewicz. Leptospirosis – current risk factors connected with human activity and the environment *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2013; 20(2):239-244
39. Nhan TX, Bonnieux E, Rovey C, De Pina JJ, Musso D. Fatal leptospirosis and chikungunya co-infection: Do not forget leptospirosis during chikungunya outbreaks. *IDCases.* 2016; 5:12–4. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2016.06.003> PMID: 27413690
40. Guernier V, Goarant C, Benschop J, Lau CL (2018) A systematic review of human and animal leptospirosis in the Pacific Islands reveals pathogen and reservoir diversity. *PLoS Negl Trop Dis* 12(5): e0006503. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006503>
41. Anticona Huaynate CF, Pajuelo Travezaño MJ, Correa M, et al. Diagnostics barriers and innovations in rural areas: insights from junior medical doctors on the frontlines of rural care in Peru. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:454.
42. Mikulski M. et al. Severity markers in severe leptospirosis: a cohort study. *J Clin Microbiol Infect Dis* (2014) DOI 10.1007/s10096-014-2275-8
43. B. Doudier et al. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 299–300. DOI:10.1111/j.1469-0691.2005.01335.x
44. Smith S, Kennedy BJ, Dermedgoglou A, Poulgrain SS, Paavola MP, Minto TL, et al. (2019) A simple score to predict severe leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis* 13(2): e0007205. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007205>

45. Smith S, Liu Y-H, Carter A, Kennedy BJ, Dermedgoglou A, Poulgrain SS, et al. (2019) Severe leptospirosis in tropical Australia: Optimising intensive care unit management to reduce mortality. *PLoS Negl Trop Dis* 13(12): e0007929. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007929>
46. Naing C, Reid SA, Aye SN, Htet NH, Ambu S (2019) Risk factors for human leptospirosis following flooding: A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 14(5): e0217643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217643>
47. Wangdi et al. Diversity of infectious aetiologies of acute undifferentiated febrile illnesses in south and Southeast Asia: a systematic review *BMC Infectious Diseases* (2019) 19:577. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4185-y>
48. Jansen, A., Stark, K., Schneider, T., & Schoneberg, I. (2007). Sex Differences in Clinical Leptospirosis in Germany: 1997-2005. *Clinical Infectious Diseases*, 44(9), e69–e72. doi:10.1086/513431
49. Goris MGA, Kikken V, Straetemans M, Alba S, Goeijenbier M, et al. (2013) Towards the Burden of Human Leptospirosis: Duration of Acute Illness and Occurrence of Post-Leptospirosis Symptoms of Patients in The Netherlands. *PLoS ONE* 8(10): e76549. doi:10.1371/journal.pone.0076549
50. Tique et al. Clinical and Epidemiological Status of Leptospirosis in a Tropical Caribbean Area of Colombia. *BioMed Research International*.2018:1-8 <https://doi.org/10.1155/2018/6473851>
51. Lee et al. Building prognostic models for adverse outcomes in a prospective cohort of hospitalised patients with acute leptospirosis infection in the Philippines. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2018; 00: 1–9 doi:10.1093/trstmh/try015
52. Helmerhorst, et al. Severe pulmonary manifestation of leptospirosis. *The Netherlands journal of medicine* june 2012;7 (5):215-221
53. Le Turnier P, Epelboin L. Mise au point sur la leptospirose. *Rev Med Interne* (2018) <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.003>
54. Daher et al. Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:40:1-7. DOI 10.1186/s12879-016-1349-x

55. Fernando N, de Silva R, Handunnetti SM, Karunanayake L, De Silva NL, de Silva HJ, Rajapakse S, Premawansa S. 2018. Effect of antimicrobial agents on inflammatory cytokines in acute leptospirosis. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e02312-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02312-17>.
56. Yilmaz et al. Characteristics of leptospirosis with systemic inflammatory response syndrome: a multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2015) 14:54
57. Meneses *et al.* Novel kidney injury biomarkers in tropical infections: a review of the literatura. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2020;62:e14 <http://doi.org/10.1590/S1678-9946202062014>
58. Daher EDF, de Abreu KLS, da Silva Junior GB. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *J Bras Nefrol*. 2010;32:400–407.
59. Sukmark T, Lumlertgul N, Peerapornratana S, Khositrangsikun K, Tungsanga K, Sitprija V, et al. (2018) Thai-Lepto-on-admission probability (THAI-LEPTO) score as an early tool for initial diagnosis of leptospirosis: Result from Thai- Lepto AKI study group. *PLoS Negl Trop Dis* 12(3): e0006319. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006319>
60. De Brito *et al.* Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2018;60:e23
61. Spichler et al. Predictors of Lethality in Severe Leptospirosis in Urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 December ; 79(6): 911–914.
62. Cleto SA, Rodrigues CE, Malaque CM, Sztajn bok J, Seguro AC, Andrade L (2016) Hemodiafiltration Decreases Serum Levels of Inflammatory Mediators in Severe Leptospirosis: A Prospective Study. *PLoS ONE* 11(8): e0160010. doi:10.1371/journal.pone.0160010
63. Daher et al. Leptospirosis in the elderly: the role of age as a predictor of poor outcomes in hospitalized patients. *Pathogens and Global Health* 2019, VOL. 113, NO. 3, 117–123 <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1621729>
64. Herath et al. Sequel and therapeutic modalities of leptospirosis associated severe pulmonary haemorrhagic syndrome (SPHS); a Sri Lankan experience *BMC Infectious Diseases* (2019) 19:451 <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4094-0>
65. Gulati and Gulati: Leptospirosis. *Lung India* 2012; 29(4):347-353

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FACTORES DE RIESGO PARA LEPTOSPIROSIS SEVERA EN HOSPITALES DE DOS DEPARTAMENTOS DEL PERÚ

Leptospirosis severa	SI ()	NO ()
Edad	≤40 años ()	>40 años ()
Sexo	F ()	M ()
Urea sérica elevada	SI ()	NO ()
Creatinina sérica elevada	SI ()	NO ()
Aspartato transaminasa elevada	SI ()	NO ()
Hiperbilirrubinemia	SI ()	NO ()
Hipopotasemia	SI ()	NO ()
Anemia severa	SI ()	NO ()
Leucocitosis	SI ()	NO ()
Trombocitopenia	SI ()	NO ()
Hipoxemia	SI ()	NO ()
Radiografía de tórax alterada	SI ()	NO ()
Auscultación torácica alterada	SI ()	NO ()
Fiebre	SI ()	NO ()

Oliguria	SI ()	NO ()
Anuria	SI ()	NO ()
Cefalea	SI ()	NO ()
Inyección conjuntival	SI ()	NO ()
Mialgia	SI ()	NO ()
Vómitos	SI ()	NO ()
Dolor abdominal	SI ()	NO ()
Diarrea	SI ()	NO ()
Inicio tardío de antibioticoterapia	SI ()	NO ()
Tiempo de hospitalización	≤7 DIAS ()	> 7 DIAS ()
Tipo de antibióticos	Según protocolo MINSA () Otro ()	

ANEXO 3

FICHA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EPIDEMIOLÓGICA DE LEPTOSPIROSIS

I. DATOS GENERALES									
1. Código de la notificación.....					2. Fecha de notificación/...../.....				
3. Nombre de Establec. de Salud.....					4. RED/MICRORED.....			5. DIRESA/DISA.....	
II. DATOS DEL PACIENTE:									
6. Historia clínica Nº.....					12. Punto de Referencia.....				
7. Apellidos y Nombres.....					13. Localidad.....				
8. Edad.....			9. Sexo: M () F ()		14. Distrito.....				
10. Grado de Instrucción: Analf () Primaria () Secundaria () Superior ()					15. Provincia.....				
11. Domicilio: Av./R. /Calle.....					16. Departamento.....				
Nº.....Mza.....			Lt.....		Urbanización.....				
					17. Teléfono:.....				
III. INFORMACIÓN CLÍNICA.									
18. Fecha de inicio de síntomas...../...../.....		19. Tiempo de enfermedad.....		20. Fecha de obtención de 1ª muestra...../...../.....		21. Fecha de obtención de 2ª muestra...../...../.....		22. Forma de inicio de enfermedad	
								Brusco () Insidioso ()	
23. Signos y Síntomas (Mar que con una X si presenta)									
	1era Eval.	2da Eval.		1era Eval.	2da Eval.	Examen Físico (Realizado por.....)			
Signos vitales:							1era Eval.	2da Eval.	
FC..... FR.....									
PA.....									
Fiebre >38°C			Diarrea			Rash			
Malestar general			Estreñimiento			Ictericia			
Anorexia			Nauseas			Petequias			
Astenia			Vómitos			Hemorragia conjuntival bilateral			
Dolor de cabeza			Epistaxis			Hepatomegalia			
Mareo			Hemoptisis,			Esplenomegalia			
Escalofríos			Gingivorragia			Rigidez de Nuca			
Dolor muscular			Hematoquezia			Trastorno del sensorio			
Dolor pantorrillas			Hematemesis			Otros:			
Dolor lumbar			Melena						
Tos			Hematuria						
Dificultad respiratoria			Oliguria y/o Anuria						
Dolor precordial			Alteración cardíaca						
Dolor paravertebral			Otros:						
Dolor abdominal									
IV. ANTECEDENTES (En las últimas 3-4 semanas antes de enfermar)									
	Fecha	Lugar / Distrito	Provincia	Departamento	Permanencia (días)				
24. Ocupación (especifique):.....									
25. Viajes.									
26. Contacto con:									
Aguas estancadas, inundaciones.									
Río, lago, piscinas, canales, etc.									
Charcas, barro, suelo de estancia de animales.									
Pozo séptico, letrina, desagüe.									
Porcinos, vacunos, canes.									
Ratas, ratones, muías ó zangüeyas.									
Otros:									
V. LABORATORIO CLÍNICO: 27. Hemograma.....28. Recuentos de plaquetas..... 29. Hto.....30. Proteínas en orina									
VI. LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN									
31. Muestras obtenidas: sangre total (); suero (); orina (); gota gruesa o frotis () LCR () Fecha:...../...../..... otros.....									

32. Pruebas requeridas de laboratorio: cultivo sangre () cultivo orina () ELISA () Microaglutinación-MAT () PCR ()
 Otros (especificar) Muestras previas enviadas: () si () no Fecha:...../...../..... Resultado:..... Prueba:.....

33. Resultados primera muestra
 Bta. Igit: Unidad leptot:.....
 PCR: MAT:
 1^{er} serovar: título:
 2^{do} serovar: título:
 3^{er} serovar: título:

34. Resultados segunda muestra
 Bta. Igit: Unidad leptot:
 PCR: MAT:
 1^{er} serovar: título:
 2^{do} serovar: título:
 3^{er} serovar: título:

VII. EVOLUCIÓN DEL CASO

35. Tratamiento: no () si () Diálisis no () si () Nº días:..... Fecha:/...../..... Antibióticos : No() Si()
 1..... Dosis..... Nº días..... Fecha de inicio:/...../.....
 2..... Dosis..... Nº días..... Fecha de inicio:/...../.....
 3..... Dosis..... Nº días..... Fecha de inicio:/...../.....

36. Condición del paciente
 Hospitalizado () Fecha de hospitalización (... /... /...) Tiem.... po de hospitalización:.....días
 Condición de Egreso: alta () Referido () Fallecido: () Fecha /...../..... Ignorado()

37. Persona que proporcione la información:
 Establecimiento de Salud:..... Cargo:.....
 Fecha /...../.....

Firma:.....