Bacterias que no toman la coloración de Gram – Parte II

Treponema

La familia Spirochaetaceae

Las espiroquetas son bacterias helicoidales y, a diferencia de otras bacterias, presentan una pared celular flexible alrededor de la cual se enrollan varias microfibrillas. Estas tienen la estructura de los flagelos y se los denomina endoflagelos. La pared celular y los endoflagelos están recubiertos por una membrana externa semejante a la de los Gram (–). Las espiroquetas son **móviles** por flexión y rotación debido al movimiento endoflagelar. Al igual que otras bacterias, las espiroquetas, se dividen por fisión transversal**.** Algunas espiroquetas son muy finas y sólo pueden ser observadas por microscopía de fondo oscuro, microscopía electrónica o por utilización de técnicas especiales de tinción. Otras como *Borrelia* son más gruesas y pueden ser fácilmente observadas por tinción con Giemsa o con el método de Gram. Las espiroquetas patógenas crecen lentamente o no lo hacen en medios artificiales. Algunas son anaerobias estrictas, otras son microaerofílicas y otras son aerobias. Algunas espiroquetas tienen vida libre, otras son miembros de la flora normal y tres géneros, *Treponema, Borrelia* y *Leptospira* son agentes etiológicos de importantes enfermedades humanas y zoonóticas (Tabla 1). Otras especies, como *Cristispira* y *Spirochaeta* parecen carecer de toda importancia médica.

Tabla 1. Géneros y especies de *Spirochaetales* de importancia en medicina humana.

Género	Especie	Enfermedad	Modo de transmisión	Distribución geográfica
Treponema	*pallidum* subesp. *pallidum*	Sífilis	Sexual o congénita	Mundial
	pallidum subesp. *pertenue*	Pián o frambesia	Contacto cutáneo	Africa, India, Indochina
	pallidum subesp. *endemicum*	Bejel	Boca a boca, a través de fomites (utensilios)	Zonas subtropicales: Africa y Asia Menor
	carateum	Pinta o carate	Contacto cutáneo	Centroamérica, Norte de Sudamérica
Leptospira	*interrogans*	Leptospirosis	Contacto con agua o suelo contaminado con orina de animales enfermos	Mundial
Borrelia	*recurrentis*	Fiebre recurrente endémica	Vector: garrapata (*Ornithodorus spp.*)	Mundial
		Fiebre recurrente epidémica	Vector: Piojo del cuerpo (*Pediculus humanus*)	Mundial
	burgdorferi	Enfermedad de Lyme	Vector: garrapata (*Ixodes spp.*)	EEUU, Europa, China, Japón, Países de la ex Unión Soviética y Australia

Treponema pallidum subespecie *pallidum*

Características morfológicas. Cuando la subespecie no esté expresamente indicada, *T. pallidum* se refiere en este texto a la subespecie *pallidum*, el agente etiológico de la sífilis venérea. *T. pallidum* subespecie *pallidum* es una espiroqueta muy fina, con una sección de 0,15 μm de

diámetro y 5 a 15 μm de longitud. Debido a su pequeño tamaño, los treponemas no pueden ser bservados con el microscopio óptico por tinción de Gram, pero pueden observarse por técnicas de inmunofluorescencia o por métodos que incrementen su ancho, como la impregnación argéntica.

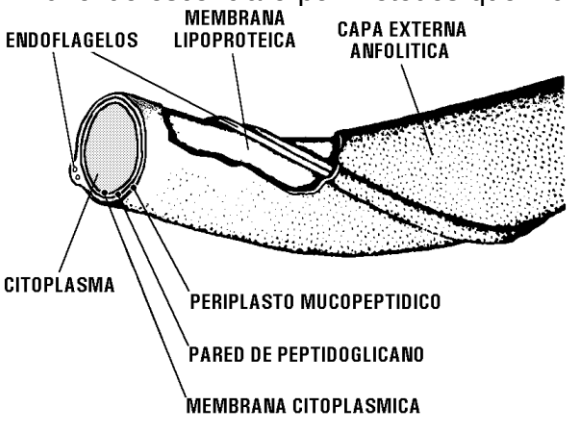

Figura 1. Corte esquemático de un *T. pallidum*, mostrando la ubicación de los endoflagelos.

Como el índice de refracción de la bacteria es semejante al del medio en que se halla suspendida, tampoco pueden ser observados en forma directa por microscopía común, pero su movimiento puede ser indirectamente detectado por microscopía de fondo oscuro. La estructura de *T. pallidum* incluye, de adentro hacia afuera, la membrana citoplásmica, una pared de peptidoglicano a la que se encuentran adosados los endoflagelos, un periplasto mucopeptídico, una membrana lipoproteica con lipolisácarido y una fina capa externa anfolítica (Figura 1).

Características de cultivo. *T. pallidum* no desarrolla en medios de cultivo bacteriológico. Sólo pudo ser replicado por pocas generaciones en condiciones de cultivo de tejidos con control de la presión de O_2 y el pH. Aunque creció en este cultivo, la bacteria no ha podido ser subcultivada. La propagación de *T. pallidum* se realiza por inoculación en testículo de conejo.

Resistencia a agentes físicos y químicos. *T. pallidum* es sensible a la desecación y es inactivado rápidamente por muchos agentes desinfectantes. De esta manera, la transmisión de la bacteria se da por contacto de un individuo enfermo con individuos sanos de la comunidad. *T. pallidum* es exquisitamente sensible a la penicilina y a otros antibióticos. No se han descripto cepas resistentes a la penicilina.

Estructura antigénica. La membrana externa del *T. pallidum* contiene muy poca proteína y es débilmente antigénica. Durante el curso de la infección, sin embargo, se producen anticuerpos que en presencia de complemento inmovilizan al treponema. Estos son los anticuerpos treponémicos, que están dirigidos contra epitopes localizados en proteínas (proteína fibrilar interna) o polisacáridos (polisacárido de superficie). El contenido proteico de la membrana externa de *T. pallidum* es excepcionalmente bajo, por lo que sólo unas pocas determinantes antigénicas estarían ubicadas en las porciones más externas de las envolturas. Durante la infección se producen además anticuerpos que reaccionan con un componente normal de los fosfolípidos de las mitocondrias, la cardiolipina (difosfatidil glicerol). No se sabe con certeza si el antígeno que induce la aparición de estos anticuerpos no treponémicos es un componente propio del *T. pallidum* o si se trata de la modificación de un componente de las células del huésped. La respuesta a esta duda es difícil de contestar puesto que se ha demostrado que *T. pallidum* tiene la capacidad de incorporar a su membrana externa lípidos de los tejidos que infecta.

Factores de patogenicidad. *T. pallidum* tiene la característica de no presentar en apariencia ningún determinante de patogenicidad que induzca el daño de los tejidos del huésped. *T. pallidum* posee lipopolisacárido (LPS), pero éste es prácticamente atóxico. *T. pallidum* no posee exotoxinas ni libera productos con actividad enzimática. La membrana externa parece no contener proteínas propias, pero tiene la capacidad de formar una capa anfolítica a su alrededor recubriéndose con proteínas del huésped, como α-2 macroglobulina, albúmina, cadenas pesadas de IgG, transferrina y moléculas de clase I (CMH-I). Esta capa proporciona a *T. pallidum* una suerte de disfraz que la oculta de los mecanismos de defensa del huésped.

T. pallidum posee una adhesina apical que se encuentra solamente en sus extremos y que reconoce como receptor a la fibronectina. La adherencia de la adhesina a este receptor del endotelio vascular promueve la expresión de ICAM-1 por las células endoteliales. Esta proteína actúa como ligando de las moléculas de adherencia LFA-1 y CD43 de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos, con lo que se promueve la adherencia firme de estas células y la gestación de un proceso inflamatorio. Además, la adherencia de *T. pallidum* al endotelio vascular induce la producción de citoquinas proinflamatorias y otros intermediarios proinflamatorios. Por último, existen evidencias de que como resultado de la unión estrecha entre fibronectina y la adhesina apical de *T. pallidum*, el huésped tomaría como no propia a la fibronectina generando anticuerpos contra ella, con el consiguiente ataque de los tejidos del huésped por la propia respuesta inmune. Los fenómenos hasta aquí descriptos explican la capacidad de *T. pallidum* de ingresar a los tejidos (y también atravesar la placenta), por combinación de su capacidad de atravesar el endotelio vascular y de inducir daño inflamatorio.

LECTURA COMPLEMENTARIA

El texto que sigue permite la comprensión de la patogénesis de la sífilis. En las páginas 7 a 9 se provee información acerca de *Leptospira* y la leptospirosis.

Treponema pallidum y la sífilis

Aspectos epidemiológicos. La sífilis es una enfermedad que generalmente se contagia por contacto sexual con un individuo que presenta lesiones correspondientes a las fases primaria y secundaria de la enfermedad. Con menor frecuencia, puede ser transmitida por vía transplacentaria (sífilis congénita) o por contacto no sexual, a través de besos. Se conocen raros casos de inoculación directa accidental de personal médico y paramédico o de individuos que cultivan *T. pallidum* en animales con propósitos técnicos (elaboración de antígenos o bacterias inactivadas para uso diagnóstico). La enfermedad aparece más frecuentemente en individuos en edad sexual activa (de 15 a 30 años) y especialmente en aquellos que practican relaciones sexuales con múltiples y desconocidas parejas.

El hallazgo de *T. pallidum* determina la presencia enfermedad pues no existen portadores sanos de esta bacteria. La puerta de entrada de *T. pallidum* queda definida por el modo de contagio de la enfermedad. Los procedimientos modernos de control en los bancos de sangre han eliminado el riesgo de contagio por transfusiones. La sífilis se distribuye mundialmente y Argentina no esta exenta de ella.

Patogenicidad.

T. pallidum es un patógeno exclusivo para el hombre bajo condiciones naturales. Pueden infectarse de manera experimental animales como el conejo, pero la enfermedad que producen en éstos no es progresiva y no se asemeja a la observada en el hombre. En éste y sin tratamiento la enfermedad puede abarcar toda la vida del individuo. La sífilis se presenta en humanos con signos diferentes de acuerdo a sus distintos estadíos clínicos. Para la mejor comprensión de la patogénesis de la sífilis, se divide a la enfermedad en las siguientes fases: i) período de incubación, ii) sífilis primaria, iii) período silencioso, iv) sífilis secundaria, v) período de latencia o sífilis latente, y vi) período tardío o sífilis terciaria. La secuencia de estos períodos y su duración en un paciente no tratado se describen en la Figura 2.

Período de incubación. El ingreso de *T. pallidum* al medio interno se produce desde la superficie cutánea a través de pequeñas lesiones. La bacteria también puede penetrar a través del espacio

virtual entre las células epiteliales de las mucosas. La dosis requerida para que la infección progrese es muy baja y se ha estimado que es de 4 treponemas en el conejo. Una vez que alcanza la región subepitelial, *T. pallidum* comienza a dividirse con un tiempo medio de generación de aproximadamente 30 a 33 horas. Aunque la lesión inicialmente es local, la bacteria se disemina rápidamente a los ganglios linfáticos regionales y de allí a todo el organismo a través de la corriente sanguínea. Inicialmente la reacción tisular frente a los treponemas es muy leve o inexistente. El período de incubación es proporcional al tamaño del inóculo y generalmente dura unos 20 días, con un mínimo de 3 días hasta un máximo de 90 días. La adherencia de los treponemas a fibronectina, sumada a la interacción de componentes lipoproteicos con células endoteliales y macrófagos desencadena la migración de monocitos y linfocitos circulantes TCD4+ y TCD8+ (pero no de leucocitos polimorfonucleares). La presencia de una hialuronidasa treponémica contribuye al daño de tejido y permite la diseminación de los treponemas. La terminación del período de incubación queda determinada por la aparición de la lesión primaria, que se manifiesta cuando la densidad de treponemas en la puerta de entrada alcanza a aproximadamente los 10 millones por gramo de tejido. Mientras transcurre el período de incubación se desencadena una respuesta adaptativa caracterizada por la aparición de anticuerpos treponémicos y no treponémicos, que ya alcanzan un título significativo al comienzo de la fase primaria de la enfermedad.

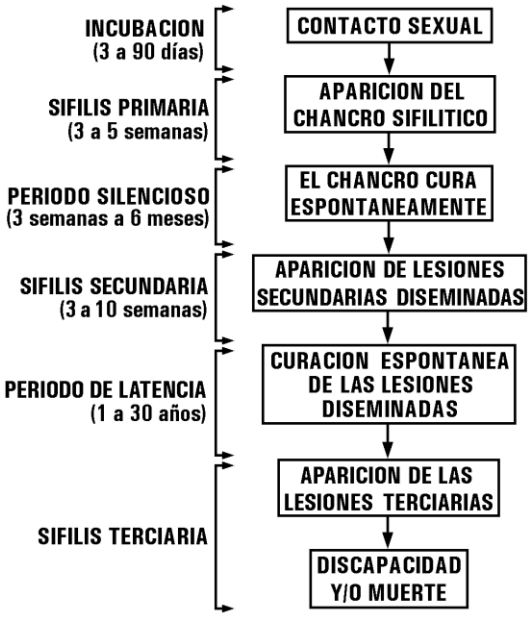

Figura 2. Secuencia y duración de los distintos períodos en que se divide la sífilis cuando el paciente no recibe tratamiento antibiótico.

Sífilis primaria. Desde el punto de vista macroscópico, en la zona de la inoculación comienza a producirse una induración. La zona central de la lesión incipiente sufre un proceso de necrosis y como resultado se produce una depresión central en ese lugar. La zona afectada, de apenas unos pocos milímetros de diámetro, adquiere el aspecto ulcerado característico de la lesión primaria, que se denomina **chancro sifilítico.** La lesión tiene bordes levantados y un centro deprimido, seco, no supurativo, que asemeja un cráter chato. El chancro es indoloro y no sangra cuando se toma una muestra para la observación microscópica directa. La lesión primaria es además muy rica en treponemas, por lo que es altamente infecciosa. La lesión primaria no presenta secreción purulenta.

Desde el punto de vista histopatológico, a poco de producirse el ingreso de la bacteria se detecta en la puerta de entrada una infiltración mononuclear, que con el tiempo se acompaña de dilatación de los vasos y proliferación de sus células endoteliales. La disminución del calibre de los vasos (vasculitis obliterativa) reduce la irrigación sanguínea, lo que probablemente sea la causa de la necrosis localizada. La vasculitis obliterativa tiene radical importancia pues constituye el hallazgo histopatológico común a todas las expresiones patológicas de la sífilis. Curiosamente, en los primeros días no se observa infiltración polimorfonuclear, posiblemente debido al carácter atóxico de la bacteria. La bacteria se multiplica en la puerta de entrada y muy pronto pasa a la circulación y se disemina virtualmente por todo el cuerpo. Por eso, aunque la expresión clínica de

la enfermedad sea nada más que una pequeña lesión localizada, la sífilis es en realidad una enfermedad sistémica.

En pacientes con o sin tratamiento antibiótico la lesión involuciona espontáneamente y cicatriza en un período de 3 a 8 semanas. La lesión primaria es generalmente única, pero pueden presentarse múltiples lesiones, especialmente en los pacientes con SIDA. La lesión puede ser muy pequeña y pasar inadvertida e inclusive puede llegar a no producirse en ciertos individuos, por ejemplo, aquellos que por otro motivo están recibiendo antibióticos.

En pacientes del sexo femenino la sífilis primaria puede pasar totalmente desapercibida, no tanto por el pequeño tamaño que la lesión pudiera tener, sino por su localización inaparente en el tracto genital. Aunque en esta etapa la lesión está localizada la enfermedad es en realidad, como ya vimos, sistémica. Si se diagnostica la sífilis en este período y se provee el tratamiento antibiótico en forma adecuada la enfermedad se cura sin dejar secuelas. Tras la enfermedad queda inmunidad de corta duración, por lo que el individuo puede reinfectarse y volver a sufrir la sífilis.

Sífilis secundaria. Una vez que la lesión primaria ha involucionado, por razones aún no dilucidadas, la enfermedad atraviesa por un período silencioso por espacio de 3 a 8 semanas. Este período puede ser tan corto como para que la enfermedad secundaria aparezca cuando todavía no ha desaparecido el chancro primario y tan largo como para ser de varios meses. El período secundario aparece siempre antes del año de sufrida la enfermedad primaria en la mayoría de los pacientes infectados. La enfermedad secundaria estalla con una presentación diseminada, de un grado de severidad variable. Las lesiones cutáneas características de la sífilis secundaria incluyen: i) una erupción diseminada**,** caracterizada por la presencia de lesiones maculosas en todo el cuerpo, de 3 a 10 mm de diámetro, inclusive en la planta de los pies y palmas de las manos; las lesiones se vuelven papulosas con el tiempo y son muy ricas en treponemas, por lo que son altamente contagiosas. ii) Lesiones erosivas de las mucosas, que pueden ser encontradas en la cavidad bucal, faringe, vagina y canal anal, entre otros lugares. Y iii) lesiones verrugosas características en pliegues húmedos, llamados condilomatas. Estas lesiones verrugosas aparecen especialmente en la región perianal y genital externa femenina y también en zonas de pliegues cutáneos en zonas con alta humedad. Las lesiones cutáneas son indoloras, a menos que exista una infección sobreagregada. Las lesiones que se establecen en el cuero cabelludo, pueden producir alopecía, con pérdida del cabello en "parches". El anticuerpo circulante no parece ser causa de la enfermedad secundaria, pero los inmunocomplejos de IgG con antígenos treponémicos parecen estar relacionados con el desarrollo de las lesiones.

El paciente puede presentar durante este período fiebre no muy alta, malestar general, anorexia, pérdida de peso, faringitis, laringitis, artralgias y linfadenopatía dolorosa generalizada. El sistema nervioso central puede estar involucrado, lo que se manifiesta con cefalea y aumento de proteínas y linfocitos en el líquido cefalorraquídeo, en donde además pueden detectarse treponemas en un 30-40% de los pacientes. Una multiplicidad de signos pueden ser observados en distintos pacientes debido al compromiso de otros órganos. Esto dificulta el diagnóstico clínico de la enfermedad en este período. Además, la presentación es tan variable que en algunos pacientes el período secundario de la sífilis puede pasar inadvertido.

El tratamiento de la sífilis en el período secundario con penicilina, en una dosis y por un período adecuados, permite su curación. Si el paciente no recibe tratamiento antibiótico, después de una evolución de varias semanas los signos remiten y la enfermedad entra en un período de latencia. La remisión de los signos se acompaña de una adecuada respuesta inmune contra los antígenos treponémicos.

Sífilis latente. La sífilis latente se caracteriza por la presencia de anticuerpos séricos contra antígenos treponémicos, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad. La ausencia de signos no

implica que la enfermedad no siga progresando. Por el contrario, pueden ocurrir recidivas de la enfermedad hasta 4 años después de la desaparición de la sífilis secundaria. El 90% de los pacientes que sufren una recidiva lo hacen dentro del año de la enfermedad secundaria. Puede sufrirse más de una recidiva, pero cada vez la presentación reviste menos severidad.

Sífilis terciaria. Un 25% de los individuos con sífilis secundaria muestran reversión de la serología y nunca presentan otro signo de la enfermedad. Un 45% quedan con serología positiva, pero no aparece otra complicación. Un 30% desarrolla manifestaciones terciarias entre 1 y 30 años después. Esta etapa, también llamada sífilis tardía**,** es una enfermedad inflamatoria crónica en la que prácticamente todos los tejidos están afectados. Una manifestación corriente es la patología aórtica producto de la vasculitis obliterativa. Sin embargo, la manifestación más corriente de la sífilis tardía es la presencia de lesiones características llamadas gomas, cuya patogénesis también está asociada a la patología vascular de la sífilis. Los gomas pueden aparecer en piel, hueso, articulaciones, cavidades nasal y oral, órganos parenquimatosos, sistema cardiovascular, meninges y sistema nervioso central. Las lesiones gomatosas contienen muy pocos treponemas, excepto en las lesiones severas de la corteza cerebral.

En la sífilis tardía son frecuentes los signos cardiovasculares, neurológicos y a veces psiquiátricos. La sífilis terciaria no es contagiosa y las lesiones parecen involucrar reacciones autoinmunes y de hipersensibilidad retardada en los tejidos en donde las espiroquetas persisten. La sífilis terciaria es rara en nuestros días debido a la disponibilidad desde hace muchos años de los medios terapéuticos (antibióticos) para controlar la infección en los estadíos primario y secundario.

Sífilis congénita. La ausencia de tratamiento de la madre sifilítica es lo que origina la infección del feto. La probabilidad de infección transplacentaria es mayor en los estadíos iniciales de la enfermedad y decrece con el tiempo. La infección del feto, que ocurre raramente antes del cuarto mes de gestación, afecta principalmente los tejidos mucocutáneos y óseos. Los hallazgos histopatológicos son característicos de la sífilis. La muerte sobreviene en un número importante de casos dentro de los primeros 6 a 12 meses de vida.

Enfermedades treponémicas no venéreas

La enfermedades treponémicas no venéreas y sus agentes etiológicos se enumeran en la Tabla 3. Tienen una distribución geográfica definida y están limitadas a áreas húmedas y calurosas (ver Tabla 1). Las principales características de las lesiones que aparecen en estas patologías también se describen en la Tabla 3. En general estas enfermedades aparecen en países subdesarrollados, donde la higiene es pobre.

Tabla 3. Tipos de lesiones que aparecen en las enfermedades treponémicas no venéreas.

Enfermedad	Género y especie	Lesión primaria	Lesión secundaria	Lesión terciaria
Pián o frambesia	*T. pallidum* subespecie pertenue	En la piel, papilomatosa	Sistémica, semejante a la de la sífilis	Rara; gomatosa, en piel, articulaciones y huesos
Bejel	*T. pallidum* subespecie endemicum	Cavidad oral	Mucosa oral	Rara; gomatosa, en piel, articulaciones y huesos
Pinta o carate	*T. carateum*	Piel; pápula eritematosa	Piel; lesiones confluyen en una única lesión; con alteraciones en la pigmentación	Alteraciones en la pigmentación de la piel, hiperqueratosis

Estas enfermedades son más frecuentes en estos países, donde los individuos tienen un permanente contacto cutáneo debido a la escasa vestimenta y al hacinamiento. Los agentes etiológicos de estas enfermedades son morfológica e inmunológicamente indistinguibles del agente causal de la sífilis venérea. Las pruebas serológicas en estas enfermedades siguen un patrón semejante al observado en la sífilis. La infección ocurre en adolescentes con mayor frecuencia. La transmisión ocurre por **contacto cutáneo directo** y no por contacto sexual. No se conoce en ninguno de estos casos la infección congénita.

Los treponemas responsables de estas enfermedades y *T. pallidum* están genealógicamente muy relacionados y existen interesantes hipótesis acerca de la evolución de estas bacterias como patógenos humanos. Las tres enfermedades tienen estadíos primarios y secundarios, y pueden presentar lesiones en una etapa terciaria. La transmisión es interhumana y no parece significativa la participación de insectos vectores.

El pián o frambesia se caracteriza por la aparición de una o varias lesiones primarias papulosas, generalmente localizadas en las extremidades, que cicatrizan espontáneamente dentro de los 6 meses del inicio la enfermedad. Semanas o meses más tarde aparece la enfermedad secundaria, en forma de una erupción papulosa. Pueden existir múltiples recidivas de la enfermedad secundaria, acompañados de linfadenopatía. Pueden existir lesiones óseas y gomatosas en el estadío terciario.

La pinta, o mal de pinto o carate se caracteriza por la aparición de lesiones primarias pequeñas, eritematosas, en las extremidades, cara, cuello, pecho o abdomen, que pueden persistir por varios años y que tienden a confluir. Las lesiones pueden cicatrizar dejando la piel hipopigmentada. Antes de desaparecer estas lesiones, pueden aparecer las lesiones secundarias bajo la forma de pequeñas pápulas, que pueden coexistir con las primarias. La enfermedad puede recidivar y aparecer nuevas lesiones años más tarde. Aunque la enfermedad no amenaza la vida del paciente, produce marcadas alteraciones estéticas porque produce extensas áreas acrómicas permanentes en la piel, que generalmente llevan al ostracismo social.

El bejel o sífilis endémica, comienza en niños de corta edad con una lesión en la cavidad bucal, a veces inaparente, durante la lactación. Las lesiones secundarias también ocurren en la zona orofaríngea, acompañadas de linfadenopatía regional. En las mamas de las madres que alimentan a niños enfermos aparecen lesiones terciarias gomatosas. El diagnóstico de estas enfermedades reposa sobre bases clínicas y epidemiológicas. Todos los agentes etiológicos son sensibles a la penicilina.

Leptospira interrogans y leptospirosis.

Características morfológicas, estructurales y fisiológicas. Las leptospiras tienen morfología helicoidal, son finas, con espiras muy cortas y que a diferencia de los treponemas presenta extremos en forma de gancho (Figura 3).

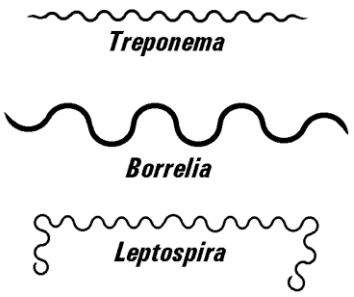

Figura 3. Esquema de la morfología de treponemas, borrelias y leptospiras. *Treponema* spp. es una bacteria fina, con espiras regulares pequeñas. No es visible al microscopio óptico por tinción de Gram. *Borrelia* spp. es más gruesa, con espiras regulares más amplias. Puede verse al microscopio por tinción de Gram. *Leptospira interrogans* es fina, tiene espiras irregulares pequeñas y no pueden ser vistas al microscopio por tinción de Gram.

Como son tan finas, las leptospiras sólo se pueden visualizar por microscopía de fondo oscuro o por inmunofluorescencia. Las leptospiras comparten muchas de las características estructurales

de los otros integrantes de la familia *Treponemataceae*. Las leptospiras son aerobias y crecen lentamente en medios de cultivo semisólidos enriquecidos. *L. interrogans* puede sobrevivir por días y aún semanas en aguas del medio ambiente a pH mayor de 7,0. Las condiciones ácidas, como las que se encuentran en la orina normal, rápidamente hacen perder su viabilidad a la bacteria. *L. interrogans* es sensible a la desecación y a muchos desinfectantes.

Estructura antigénica. *L. interrogans* puede ser clasificada en una variedad de serotipos, aunque algunos de sus antígenos son comunes a todos los miembros de la especie. Uno de estos antígenos es el TR (termorresistente), cuya presencia se determina en una prueba de micro aglutinación (MAT, del inglés **M**icro **A**gglutination **T**est). La serotipificación se realiza únicamente en laboratorios de referencia con antisueros altamente específicos. En ensayos sobre ratas de Ciudad de Buenos Aires se ha descripto mayor frecuencia de animales en los que se detectó ADN de *L. interrogans* por amplificación (PCR) que en los que se identificó a través de una MAT positiva, por lo que la detección de ADN específico por PCR parece ser más sensible que las pruebas serológicas.

Poco se sabe acerca de los factores de virulencia de *Leptospira*. En algunas serovariedades se identificaron hemolisinas, que en todos los casos resultaron ser esfingomielinasas termolábiles, que podrían jugar un rol en la patogénesis de la enfermedad. Los anticuerpos generados contra esta toxina por infección previa con una cepa hemolítica parecen conferir inmunidad contra una subsecuente enfermedad hemolítica. En la serovariedad canicola se reportó la presencia de una fosfolipasa C, que contribuiría a la actividad hemolítica. En la serovariedad lai se aisló una hemolisina que podría actuar formando poros en las membranas. En otras serovariedades se detectó actividad citotóxica en extractos proteicos aislados del medio de cultivo.

Aspectos epidemiológicos. *L. interrogans* es patógena para ratas, perros, bovinos, porcinos, equinos y ovinos, que constituyen el reservorio zoonótico de la enfermedad. En los roedores *L. interrogans* no produce enfermedad, pero en el resto de los animales la expresión de la enfermedad es variable y presenta desde formas subclínicas a manifestaciones de ictericia y nefropatía en el perro. En los bovinos y porcinos causa abortos. En la infección urinaria en mamíferos las leptospiras persisten en los túbulos renales por muchas semanas y se excretan en la orina. La orina contamina aguas y suelos y la enfermedad se transmite por contacto directo con esas aguas y suelos, sin la intervención de un vector animado. Alrededor de grandes urbes como Buenos Aires existen condiciones que favorecen la leptospirosis. En el conurbano bonaerense la prevalencia serológica (perros con serología positiva) es del 20 al 50%. La enorme población de roedores, perros y otros animales domésticos infectados con *L. interrogans* contamina las aguas y en épocas de inundaciones o en épocas de verano se producen casos de leptospirosis. Una trágica prueba de esto ha sido el brote de leptospirosis ocurrido en la Ciudad de Santa Fe, tras la inundación que comenzó hacia fines de abril de 2003. Por último, la orina de perros contaminados constituye una fuente de *L. interrogans* serogrupo *canicola*.

La leptospirosis puede ser considerada una enfermedad ocupacional y los grupos en riesgo son los obreros que trabajan con aguas servidas, veterinarios, granjeros, matarifes y mineros. En Argentina la enfermedad ocupacional se asocia a la cosecha de la caña de azúcar en las provincias del norte y al trabajo en los arrozales en las provincias del nordeste. Sin embargo, más del 60% de los casos diagnosticados en Argentina están asociados a inundaciones o a actividades recreativas. En Capital Federal y Gran Buenos Aires se producen entre 50 y 100 casos anuales de leptospirosis.

Patogenicidad. Las enfermedades clínicas causadas por distintas serovariedades de *L. interrogans* tienen características diferentes, pero de todas maneras existe una gran superposición de síntomas y signos entre ellas. La entrada de la bacteria se produce a través de lesiones cutáneas a veces imperceptibles, la conjuntiva o la mucosa nasal. La mayoría de las

infecciones pueden ser subclínicas, aunque pueden detectarse serológicamente. Luego de un período de 2 a 30 días se presenta en forma abrupta con un cuadro parecido a un sindrome gripal con fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia e inyección conjuntival. En general la enfermedad puede tener tres tipos de evolución: i) enfermedad benigna, que cura en 4 a 6 días (forma gripal); ii) enfermedad que parece curar espontáneamente, pero que remite con aparición de algunos de los sindromes característicos; y iii) enfermedad que cursa sin que aparezca una aparente remisión, en la que aparece directamente alguno de los siguientes síndromes: ictericia ("hígado séptico), meningitis con LCR claro, nefropatía, neumonía atípica o manifestaciones hemorrágicas. Pueden aparecer simultáneamente más de uno de estos síndromes y el marcador evolutivo es siempre la nefropatía. La enfermedad se reconoce histopatológicamente por la aparición de una vasculitis, en cuya patogénesis parecen estar involucrados complejos inmunes y una "símil" endotoxina. Esta hipótesis se refuerza con el hallazgo de que no hay respuesta clínica a los antibióticos si el tratamiento se inició al comienzo de esta fase. Tampoco se aislan leptospiras en los casos de meningitis, por lo que ésta no puede atribuirse a la acción directa de la bacteria. Estos sindromes pueden tener 3 o más semanas de duración y su aparición está asociada a serovariedades específicas de *L. interrogans*. La forma más grave es la icterohemorrágica, conocida como enfermedad de Weil, que se presenta con extensa vasculitis, compromiso hepático severo con ictericia, daño renal severo y erupción cutánea hemorrágica. La enfermedad de Weil, sin tratamiento, alcanza una mortalidad del 10%. En el hombre el ciclo epidemiológico de la enfermedad concluye al finalizar el estadío secundario. No hay transmisión de la enfermedad desde el hombre a animales ni a otros humanos.