

GLUCOCORTICOIDES EN HEMORRAGIA ALVEOLAR POR LEPTOSPIRA

MERCEDES C. SOLER, SABRINA MOGLIANI, SANTIAGO T. BENÍTEZ, LORENA N. CABILLÓN,
RICARDO D. ROLLIÉ, GUSTAVO M. MARTINS

Servicio de Emergentología, Hospital Interzonal General de Agudos San Martín, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Resumen Se presentan los casos clínicos de dos pacientes que ingresaron en la guardia de Emergencias del HIGA San Martín de La Plata con un cuadro clínico compatible con leptospirosis, que evolucionaron con insuficiencia respiratoria y hemorragia alveolar. En ambos se administraron glucocorticoides con buena evolución. Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados desde 2005 en castellano e inglés y la revisión del tema. Basada en la evidencia actual no se puede hacer una clara recomendación para el uso de corticoides en la leptospirosis grave. La bibliografía publicada es escasa y de baja calidad. Aparentemente habría un beneficio en el uso de corticoides en los casos de afectación pulmonar por leptospirosis grave. Se necesitan estudios de alta calidad para realizar recomendaciones con evidencia científica, para verificar la dosis adecuada de corticoides, tiempo de inicio, duración del tratamiento y los casos en los que se debería administrar esta terapéutica.

Palabras clave: leptospira, leptospirosis, glucocorticoides

Abstract *Glucocorticoids in leptospira alveolar hemorrhage.* We present the clinical cases of two patients who were admitted to the HIGA San Martín de La Plata emergency ward with a clinical picture compatible with leptospirosis, who evolved with respiratory failure and alveolar hemorrhage. In both, glucocorticoids were administered with good evolution. A bibliographic search of articles published since 2005 in Spanish and English and a review of the topic was carried out. Based on the current evidence, no clear recommendation can be made for the use of corticosteroids in severe leptospirosis. The published bibliography is scarce and of low quality. There would appear to be a benefit in the use of corticosteroids in cases of pulmonary involvement due to severe leptospirosis. High-quality studies are needed to make recommendations with scientific evidence, to verify the adequate dose of corticosteroids, time of initiation, duration of treatment and the cases in which this therapy should be administered.

Key words: leptospira, leptospirosis, glucocorticoids

La leptospirosis es una zoonosis causada por espiroquetas el género *Leptospira*. La presentación clínica puede variar desde formas asintomáticas a falla multiorgánica con desenlace fatal. La incidencia mundial de leptospirosis es de aproximadamente 1.03 millones de casos y es causante de 59 800 muertes al año¹. En la Argentina en el año 2019 fueron confirmados hasta la 24° semana epidemiológica 131 casos, siendo la mayoría de las provincias del centro². La fuente de infección más frecuente es asociada a las inundaciones (55%), ocupacional (19%), 16% por contacto con roedores y 10% en actividades recreativas³.

El período de incubación promedio es de 7-12 días, con un patrón bifásico de presentación. El mismo consiste en una fase leptospirémica de 5 a 7 días de duración, seguidas por una fase inmune¹. La sintomatología típica es un cuadro de fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea, de difícil diferenciación de otras patologías febriles. La inyección conjuntival sin secreciones es el signo clínico más característico.

En un estudio argentino el motivo más frecuente de consulta fue algún síntoma gastrointestinal y dolor abdominal. La ictericia se observó solo en 11 de 31 pacientes (35%). El 100% de los casos presentaron fiebre, mialgias y cefalea³.

La combinación de ictericia, falla renal y hemorragia es conocida como síndrome de Weil y es la presentación más característica de enfermedad grave y se asocia a una mortalidad > 10%. La afectación renal ocurre en el 16-40% de los casos y es típicamente una disfunción no

oligúrica⁴. La lesión hepática se manifiesta con un patrón colestásico con niveles de bilirrubina conjugada elevados, y elevación leve de las aminotransferasas séricas⁴.

Las complicaciones pulmonares son relativamente comunes, en un estudio epidemiológico realizado en Argentina el 64% presentó neumonía aguda de la comunidad. De ellos el 75% tuvo neumonía grave y el 35% con hemorragia alveolar³. El compromiso pulmonar se asocia a alta mortalidad, entre un 50 y un 70%⁴.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, como leucocitosis, aumento de marcadores inflamatorios, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia con hipertransaminasemia leve. En ocasiones hay un aumento de creatinina sérica con hipokalemia e hiponatremia asociadas. El examen del líquido cefalorraquídeo es consistente con meningitis aséptica⁴.

La patogenia de las manifestaciones pulmonares es poco conocida, se cree que la vasculitis mediada por toxinas y una respuesta inmune exagerada en el huésped son las responsables. El hallazgo anatomopatológico característico de este cuadro es una vasculitis de pequeños vasos (capilaritis)⁵. La buena respuesta al tratamiento con bolos de metilprednisolona (500 o 1000 mg) o ciclofosfamida en casos de hemorragia pulmonar por leptospirosis, publicada en algunas series de casos, reafirma la importancia de este mecanismo⁶.

En cuanto a las imágenes, en la radiografía de tórax la alteración más frecuentemente encontrada es un infiltrado alveolar, en un 74% de los casos, bilaterales en el 54%⁷. En la TAC pueden presentar un patrón de vidrio esmerilado⁸.

La sospecha clínica ya es suficiente para iniciar un tratamiento antibiótico empírico. Los métodos serológicos son el *gold standard* para confirmar el diagnóstico⁹.

La mayoría de los cuadros son leves y pueden tratarse con doxiciclina, azitromicina o amoxicilina⁴. Se discute el beneficio del tratamiento antibiótico, ya que la evidencia científica no demuestra un beneficio claro en cuanto a mortalidad ni es suficiente para realizar una recomendación⁴.

En los casos en los que hay hemorragia pulmonar se recomienda la asistencia hemodinámica respiratoria y se plantea la terapia con corticosteroides. Shenoy y col. encontraron que la mortalidad fue mayor en pacientes con afectación pulmonar que no recibieron esteroides¹⁰. Dada la gravedad de la presentación con hemorragia alveolar es importante la evaluación de un tratamiento oportuno y temprano como podría ser la inmunosupresión con corticoides a altas dosis.

Caso clínico 1

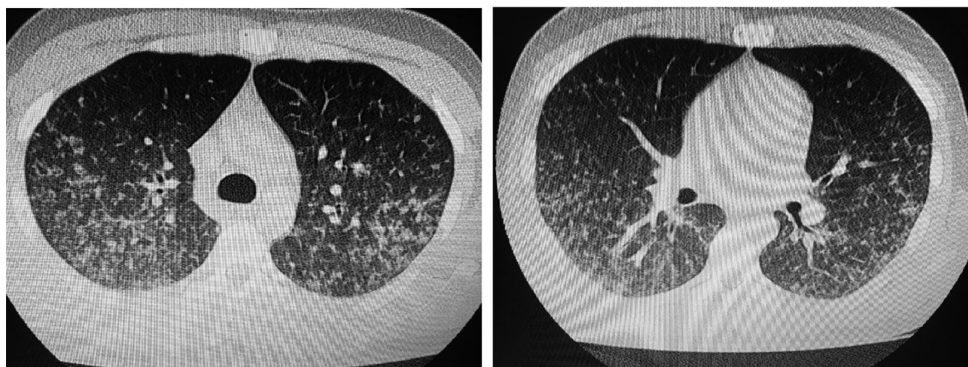
Varón de 31 años, consultó por dificultad respiratoria. Consumidor de cocaína inhalada, tabaquista y con nexa epi-

demiológico con caso confirmado de tuberculosis. Realizó mantenimiento de vías del tren como actividad laboral. Refirió tos seca y fiebre de una semana de evolución. Requirió asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVM) desde el ingreso al hospital por insuficiencia respiratoria, con requerimientos de oxigenoterapia. Se obtuvieron cultivos de sangre, secreciones respiratorias e hisopado para virus respiratorios e inició tratamiento empírico con ampicilina-sulbactam (AMS) 3g/6 h, claritromicina 500mg/12 h, vancomicina 2g/ día en infusión continua, oseltamivir VO 75 mg/12 h (por 5 días) y TMS (trimetoprima-sulfametoxazol) IV 15 mg/kg/ día de TMP cada 6 horas, simultáneamente durante 7 días. En el laboratorio de ingreso se constató leucocitosis de 21 000/mm³, plaquetas 284 000/mm³, hematocrito 36%, LDH 1217 UI/l, la función renal y bilirrubina dentro de valores normales. Al día siguiente presentó hemorragia alveolar. Se tomaron nuevas muestras para BAAR, panel inmunológico, serología para hantavirus y leptospira. La serología para HIV y VDRL fueron negativas. La baciloscopia fue negativa. Inició pulso de corticoides por 3 días con 1g/día de metilprednisolona. Al noveno día se recibió el resultado de la serología para leptospira (+) y se realizó la extubación por mejoría del cuadro clínico. Pasó a sala de Clínica Médica donde completó los 14 días de tratamiento con ampicilina y luego se procedió al alta hospitalaria. El SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*), es un sistema de evaluación de aparición y evolución del fallo multiorgánico en enfermos críticos. Se valoran sistemas orgánicos con un puntaje de 0 a 4. En este caso expuesto, el puntaje máximo fue de 4 puntos (por el ítem respiratorio).

Caso clínico 2

Varón de 22 años, con antecedentes de tabaquismo y de sífilis tratada un año antes. Empleado como telefonista en una remisería. Consultó por equivalentes febriles y tos de 7 días de evolución que en los últimos 3 días se asociaron a vómitos, diarrea, dolor abdominal y mialgias en miembros inferiores. Ingresó hemodinámicamente estable, febril, sin requerimientos de oxigenoterapia, taquicárdico, taquipneico, con ictericia mucocutánea. Los exámenes de laboratorio informaron 14 800 leucocitos/mm³, Hto 36.3%, 99 000 plaquetas/mm³, urea 0.69 g/l, creatinina 1.84 mg/dl, bilirrubina total (BT) 6.92 mg/dl, bilirrubina directa 3.84 mg/dl, LDH 431 UI/l y transaminasas elevadas (duplicadas). La TAC de tórax presentó un patrón micronodulillar difuso (Fig. 1). Se hicieron hemocultivos, cultivos de secreciones respiratorias, y de hisopado nasal. Inició AMS, claritromicina, oseltamivir, vancomicina. Se obtuvieron muestras para panel inmunológico, serologías para HIV, leptospira y hantavirus. Con el transcurso de las horas comenzó con requerimientos de vasopresores, progresó a la insuficiencia respiratoria y se evidenció clínicamente hemorragia alveolar. Se procedió a la conexión a ventilación mecánica invasiva. Progresó la falla renal, creatinina 2.7 mg/dl, manteniendo el ritmo diurético. Empeoraron los valores de BT a 11.25 mg/dl, procalcitonina 6.94 ng/ml. Se decidió la administración de corticoides a altas dosis, 500 mg de metilprednisolona por 3 días. Al cuarto día de internación pasó a Unidad de Cuidados Intensivos donde se decidió la pronación como maniobra de reclutamiento alveolar. El primer examen serológico para leptospira fue negativo. A los 10 días del ingreso hospitalario por buena evolución se procedió a la extubación. El segundo examen serológico para leptospira fue positivo. Posteriormente, pasó a sala de Clínica Médica para completar tratamiento antibiótico y control evolutivo. El SOFA máximo fue de 15 puntos.

Fig. 1.— Tomografía axial computarizada de cortes axiales. Nótese el patrón micronodular difuso



Discusión

Basada en la evidencia actual no se puede hacer una clara recomendación para el uso de corticoides en la leptospirosis grave¹¹. La bibliografía publicada es escasa y de baja calidad. Aparentemente el beneficio de los corticoides sería en los casos de afectación pulmonar por leptospirosis grave^{10,12,13}. Lamentablemente los estudios publicados son descriptivos, series de casos, con pocos pacientes, e incluso uno de ellos compara 2 grupos en distintos períodos de tiempo. El estudio de Ittyachen y col.¹² es prospectivo y de una sola rama. El único estudio prospectivo aleatorizado y controlado no mostró cambios en la mortalidad en los pacientes tratados con glucocorticoides, incluso hubo un aumento de las infecciones nosocomiales en esos pacientes¹⁴. En todos los trabajos se emplearon distintas dosificaciones y en distintos tiempos, o con diferentes fármacos. Uno de ellos utilizó dexametasona¹⁴ y el resto distintas dosis de metilprednisona. Tampoco se describe el tiempo de administración de corticoides o es variable entre las publicaciones. El caso descrito por Jayakrishnan y col.¹⁵ recibió corticoterapia por 3 meses.

La gravedad clínica de los pacientes también difiere entre los estudios, lo cual no los hace comparables. Shenoy y col. encuentran un beneficio con corticoides y disminución de la mortalidad estadísticamente significativa en los pacientes con ALI 2.5 pero no en los cuadros pulmonares leves¹¹.

Kularatne y col.¹³ describen que los beneficios observados por los glucocorticoides se encontraron limitados con la presencia de comorbilidades o el alcoholismo y serían fútiles cuando hay falla multiorgánica establecida.

La antibioticoterapia administrada difiere entre los estudios. A su vez, se encuentra en discusión el beneficio de los antibióticos en leptospirosis⁴.

La bibliografía publicada hasta el momento no permite realizar una indicación clara de uso de corticoides a dosis

altas en los casos de leptospirosis grave. La mayoría de los estudios son reportes de casos y presentan falencias metodológicas. Deberían realizarse nuevas investigaciones, ensayos clínicos controlados y aleatorizados de calidad con el fin de extrapolar y generalizar una indicación, especificando los pacientes que se beneficiarían, las dosis y duración y el inicio del tratamiento con corticoides.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Costa F, Hagan JE, et al. Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9:e0003898.
2. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia. Semana epidemiológica 26/2019. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologia/boletines2019>; consultado septiembre 2020.
3. Seijo A, Romer Y, San Juan J, et al. Neumonía aguda de la comunidad y hemorragia pulmonar por leptospirosis en el área metropolitana Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 127-34
4. Lane AB, Dore MM. Leptospirosis: A clinical review of evidence-based diagnosis, treatment and prevention. *World J Clin Infect Dis* 2016; 6: 61-6.
5. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CRR. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz J Inf Dis* 2007; 11: 142-8.
6. Trivedi SV, Vasava AH, Patel TC, Bhatia LC. Cyclophosphamide in pulmonary alveolar hemorrhage due to leptospirosis. *Indian J Crit Care Med* 2009; 13: 79-84.
7. Marchiori E, Lourenço S, Setúbal S, Zanetti G, Gasparetto TD, Hochhegger B. Clinical and imaging manifestations of hemorrhagic pulmonary leptospirosis: a state-of-the-art review. *Lung* 2011; 189: 1-9.
8. Paganin F, Bourdin A, et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med* 33: 1959-6.6
9. Schreier S, Douchawee G, Chadsuthi S, Triampo D, Triampo W. Leptospirosis: current situation and trends of

- specific laboratory tests. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 263-80.
10. Shenoy V, Nagar V, Chowdhury A, Bhalgat P, Juvale N. Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone. *Postgrad Med J* 2006; 82: 602-6.
 11. Chaturaka R, Lakshitha de Silva N, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014; 108: 743-50.
 12. Ittyachen AM, Lakshmanakumar VK, Eapen CK, Joseph MR. Methylprednisolone as adjuvant in treatment of acute respiratory distress syndrome owing to leptospirosis - A pilot study. *Indian J Crit Care Med* 2005; 9: 133-6.
 13. Kularatne SA, Budagoda BD, de Alwis VK, et al. High efficacy of bolus methylprednisolone in severe leptospirosis: a descriptive study in Sri Lanka. *Postgrad Med J* 2011; 87: 13-7.
 14. Niwattayakul K, Kaewtasi S, Chueasuwanchai S, et al. An open randomized controlled trial of desmopressin and pulse dexamethasone as adjunct therapy in patients with pulmonary involvement associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1207-12.
 15. Jayakrishnan B, Ben Abid F, et al. Severe pulmonary involvement in leptospirosis alternative antibiotics and systemic steroids. *Sultan Qaboos University Med J* 2013; 13: 318-22.