

Cinco elementos limitan una aproximación al comportamiento real de la leptospirosis

Guillermo Barreto Argilagos¹ , Herlinda de la C. Rodríguez Torrens¹ ,
Herlinda de la C. Barreto Rodríguez² 

¹Universidad de Camagüey Ignacio Agramonte Loynaz (UCIAL). Camagüey, Cuba. ²Universidad Médica Carlos J. Finlay. Camagüey, Cuba. Correo electrónico: guillermo.barreto@reduc.edu.cu

RESUMEN

La leptospirosis es la zoonosis bacteriana más extendida en el planeta. Sus consecuencias en la salud humana y animal están subestimadas por el efecto de factores objetivos y subjetivos que dificultan el acercamiento a su impacto real, aspecto agravado en el contexto de la COVID-19. Esta revisión pretende alertar sobre cinco elementos que limitan la aproximación al comportamiento real de la leptospirosis. Para ello se revisaron 155 publicaciones acreditadas. En base al objetivo trazado se seleccionaron 59, que constituyen las referencias de la propuesta. Por su actualidad clasifican como: 48 (últimos 5 años), 10 (2000 - 2014) y 1 (siglo XX). Cinco elementos enmascaran la realidad inherente al impacto de la leptospirosis; dos se reflejan explícitamente en lo publicado: las limitaciones diagnósticas y la subestimación de la zoonosis. A ellas vale sumar tres no declaradas: las barreras geográficas y socioeconómicas intensificadas en tiempos de COVID-19; el inexplicable divorcio existente entre los conocimientos alcanzados del agente etiológico y la adecuación de técnicas factibles y fiables internacionalmente y la subvaloración de ovinos, caprinos y equinos como reservorios de serovares patógenos a humanos y a otras especies animales. La aparición de otro agente zoonótico, SARS-CoV-2, responsable de la pandemia del siglo, acrecentará el impacto silente de la leptospirosis si no se valoran los factores analizados.

Palabras clave: COVID-19, enfermedades emergentes y reemergentes, leptospirosis, enfermedades tropicales subvaloradas, zoonosis.

Five elements restricted the approach to a real leptospirosis behavior

ABSTRACT

Leptospirosis is the most widespread bacterial zoonosis on the planet. Its consequences on human and animal health are underestimated by the effect of objective and subjective factors that restrict the approximation to its real behavior, an aggravated aspect in the context of COVID-19. This review aims to warn about five elements that limit the approach to the actual behavior of leptospirosis. To this aim, 155 accredited publications were reviewed. Based on the objective set, 59 were selected, which constitute the references of this proposal. Due to their current status classified as follows: 48 (last 5 years), 10 (2000 - 2014) and 1 (20th century). Five elements mask the reality inherent to the impact of leptospirosis; two are explicitly reflected: the diagnostic limitations and the underestimation of zoonosis. To these it is worth adding another three: the geographical and socioeconomic barriers intensified in times of COVID-19, the inexplicable divorce between the knowledge reached by the etiological agent and the adequacy of internationally feasible and reliable techniques; the underestimation of sheep, goats and horses as reservoirs of serovars pathogens to humans and other animal species. The appearance of another zoonotic agent, SARS-CoV-2, responsible for the pandemic of the century, will increase the silent impact of leptospirosis if the analyzed factors are not assessed.

Key words: COVID-19, emerging and re-emerging diseases, leptospirosis, neglected tropical diseases, zoonotic disease.

INTRODUCCIÓN

En medio de una pandemia como la COVID-19, que marca un antes y un después pleno de incertidumbres para la supervivencia humana, resulta difícil asumir la existencia de otras amenazas a las que valga la pena prestar atención (Ehrenberg *et al.* 2020). Quienes lo hacen es probable que de inmediato den un lugar a las enfermedades de etiología viral, como es el caso del Dengue; un flagelo aún latente en el contexto Latinoamericano y del Caribe, con impactos reales tan alarmantes que, a partir de un momento, conllevaron a achacarle el protagonismo indebido de brotes y casos realmente ocasionados por *Leptospira* spp., un patógeno bacteriano marcado por la subestimación (Musso *et al.* 2014). Un error frecuente (Mattar *et al.* 2017) que, cuando se desvela, el desenlace suele ser fatal (Guernier *et al.* 2018a).

De esta forma, a la par que se hace un llamado a no olvidar la existencia de otras enfermedades letales a la especie pensante, se expone esa contradictoria subvaloración de que es objeto la leptospirosis pese a ser la zoonosis bacteriana más extendida en el planeta (Chatterjee *et al.* 2017, Ghazaei 2018). Subestimación surgida cuando aún no existía un rival como SARS-CoV-2. Algo incomprensible si se tiene en cuenta que esta espiroqueta, entre otras, puede ocasionar cuadros respiratorios tan letales como el virus que hoy ocupa la atención de la humanidad (Hall y Lambourne 2014, Guernier *et al.* 2018a, Ehrenberg *et al.* 2020).

Anualmente se producen 1,03 millones de casos de leptospirosis en humanos, 60.000 de los cuales fallecen a causa de esta zoonosis (Vincent *et al.* 2019). Cifras que solo constituyen una sutil aproximación a la real dimensión de su impacto. Múltiples son los factores, objetivos y subjetivos, que interfieren al respecto. Este error se atribuye a las limitaciones diagnósticas en los países en vías de desarrollo, también los más afectados por la enfermedad (Hartskeerl *et al.* 2011, Al-orry *et al.* 2016, Ghazaei 2018, Vincent *et al.* 2019).

Lo que ocasiona esta zoonosis en la esfera animal adolece de mayores inexactitudes, aunque hay consenso en cuanto a las considerables pérdidas económicas que provoca (Hartskeerl *et al.* 2011, Khamassi Khbou *et al.* 2017, Nantawan y Rattanawat 2019). Una amplia gama de especies domésticas y

salvajes, además de padecer la enfermedad actúan como reservorios de serovares patógenos a las personas (Lunn 2018, Wynwood *et al.* 2016, Barreto *et al.* 2020a).

Las aguas superficiales y el suelo contribuyen al mantenimiento de las espiroquetas en el ambiente, así como en el tránsito a sus hospederos. Traslación en la que el tropismo del agente bacteriano no se limita a una especie animal en exclusivo como reservorio, más bien a varias. Algunas de las cuales resultan portadoras asintomáticas, en tanto otras manifiestan síntomas leves o severos de la enfermedad (Vincent *et al.* 2019). El contacto con estos medios naturales contaminados constituye una fuente importante de contagio a los humanos en la actualidad, como refieren algunas publicaciones de países desarrollados (Saito *et al.* 2013; Picardeau 2017; Thibeaux *et al.* 2018, 2020). La capacidad de *Leptospira* spp. de producir *biofilms* favorece su supervivencia por largos períodos en estos entornos (Kumar *et al.* 2016, Khattak *et al.* 2018, Thibeaux *et al.* 2020).

¿Cómo una zoonosis tan antigua y letal reemerge en este siglo y es subvalorada? Una sumatoria de factores, entre los que destaca la subvaloración de la enfermedad, coadyuvan a tan controversial resultado. No por contradictorio exclusivo, si se recuerda que es un sitio compartido con otras zoonosis quizás más antiguas como son la brucelosis y la tuberculosis. Todas mortíferas, subestimadas y reemergentes (Barreto y Rodríguez 2019; Barreto *et al.* 2019, 2020b), cuyos efectos, en todos los sentidos, se agravarán al amparo de la COVID-19. Por todo ello, es objetivo de esta revisión alertar en cuanto a cinco elementos que limitan la aproximación al comportamiento real de la leptospirosis.

DESARROLLO

Para la escritura de este Artículo de revisión, previamente se realizó una búsqueda a partir de 155 publicaciones acreditadas. En base al objetivo trazado se seleccionaron 59, que constituyen las referencias de esta propuesta. Por su actualidad clasifican de la siguiente forma: 48 (últimos 5 años), 10 (2000 - 2014) y 1 (siglo XX). A continuación, y a partir de lo resumido de las mismas, se discuten cinco elementos cruciales que limitan el acercamiento real a la

zoonosis bacteriana más extendida por el planeta, razones quizás por las que persiste como enfermedad reemergente.

Subvaloración de la zoonosis

En aras de la brevedad baste señalar que la propia Organización Mundial de la Salud (OMS) cataloga a la leptospirosis como “enfermedad tropical desatendida en la esfera humana” (Hartskeerl *et al.* 2011, Torres-Castro *et al.* 2018); en la animal, huelgan los comentarios. Por su parte, en el Protocol for Developing a Database of Zoonotic Disease Research in India (DoZooRI) (Chatterjee *et al.* 2017), encabeza la lista de las zoonosis de etiología bacteriana por dos razones: 1) Su alarmante extensión en el contexto actual. 2) La subvaloración de que es objeto, pese a ello.

Para ahondar en las causas que generaron concepciones tan contradictorias es preciso retroceder en el tiempo.

Durante los dos primeros tercios del siglo XX la leptospirosis ocupó un sitial priorizado en los sistemas de vigilancia veterinarios y de salud pública de todo el mundo. Luego, decayó su atención, especialmente en los países de zonas templadas, quizás debido a: 1) El reducido número de casos notificados tanto en humanos como en animales. 2) La existencia de opciones para su prevención y terapia. 3) La confianza al disponer de un adecuado control epidemiológico de la zoonosis (Wasiński y Dutkiewicz 2013, Barreto y Rodríguez 2018a).

La sabiduría implícita en el refranero popular, a través de uno de los ejemplos más usados, resume de forma magistral lo acontecido: “en la confianza está el peligro”. Así ha sido, y a un precio alto. En lo que va de milenio se ha notificado la presencia de serovares patógenos de *Leptospira* a nivel mundial. Solo la Antártida constituye la excepción (Costa *et al.* 2012). ¿Hasta cuándo su peculiar ecosistema le permitirá mantener ese estatus? Dados los cambios adversos apresurados que acompañan a esta centuria, como ya han advertido Hartskeerl *et al.* (2011), ese momento no tardará.

Por tanto, sea subvaloración, confianza o indolencia, esta incorrecta percepción de riesgo hacia la leptospirosis abona el terreno a otros elementos con los que se solapa, agravando la situación. Algunos de los mismos se discuten a continuación.

Barreras geográficas y socioeconómicas en tiempos de COVID-19

La extensión de la leptospirosis a nivel mundial obedece, entre otras, a que todos los mamíferos (incluidos pinnípedos y murciélagos), las aves, los anfibios, los reptiles, e incluso los peces, pueden actuar como portadores de serovares patógenos de *Leptospira* spp. (Picardeau 2017). Hecho al que se suma la capacidad del agente de sobrevivir de forma prolongada en embalses de aguas y suelos contaminados con las excreciones de dichos animales (Barragan *et al.* 2017). Algo a lo que se ha prestado alguna atención durante los últimos años, debido a casos y brotes producidos en países industrializados (Saito *et al.* 2012, Marinova-Petkova *et al.* 2019), aunque aún no se valora en toda su dimensión, como se analizará en el tópico correspondiente.

Aunque se ha notificado la presencia de serovares patógenos de *Leptospira* a nivel global, la enfermedad es más común en ambientes cálidos y húmedos como los característicos del Caribe, Latinoamérica, Oceanía y parte de Asia y África. Áreas en las que muestra una manifiesta tendencia al endemismo (Philip *et al.* 2018). Este comportamiento ha ido marcando fronteras que delimitan al conglomerado de países en vías de desarrollo, coincidentes con ese entorno, de aquellos distinguidos por un elevado desarrollo industrial (Guernier *et al.* 2018a, Khattak *et al.* 2018). Estos últimos, sin ser refractarios a la zoonosis como demuestran los casos y brotes reportados (Marinova-Petkova *et al.* 2019, White *et al.* 2017, Tomari *et al.* 2018), la asumen como un riesgo al que se exponen sus ciudadanos cuando, en calidad de turistas, visitan los países subdesarrollados (Hall y Lambourne 2014).

Caso curioso el de Estados Unidos, donde el endemismo de la enfermedad se achaca a casos provenientes de Puerto Rico y Hawaii (Adams *et al.* 2017). En este análisis, sin embargo, se subestiman los casos y brotes generados a partir de cisternas, piscinas y otras variantes de almacenamiento de agua (Marinova-Petkova *et al.* 2017). Otro tanto sucede con la marcada extensión de la zoonosis en perros (White *et al.* 2017, Barreto *et al.* 2019).

En sentido general se podría resumir que la ocurrencia de esta zoonosis en regiones ajenas al trópico se justifica con los viajes de turismo, o de negocios.

Explicación avalada por incontables publicaciones durante años y que, en los más recientes, se complementan con los efectos de la globalización (Khattak *et al.* 2018). Se trata de un mal inherente a la pobreza, sinónimo de insalubridad, deficientes servicios de salud, etc. (Guernier *et al.* 2018a). Es el entorno donde alrededor del 50 % de los sospechosos de Dengue realmente padecen leptospirosis (Mattar *et al.* 2017). Un sesgo que sumado a los casos que no acuden a consultas minimiza la morbilidad y mortalidad ocasionadas por la espiroqueta.

Este fatalismo geográfico, social y económico, imposible de soslayar, solo se revertirá cuando las condicionantes socioeconómicas imperantes también lo hagan. Es paradójico como las potencias industrializadas no vacilan al invertir fondos para desarrollar armas biológicas a partir de *Brucella melitensis*, no así para combatir la enfermedad en las áreas más afectadas del planeta (Chatterjee *et al.* 2017, Barreto *et al.* 2020b).

La actual COVID-19, además de muertes, exacerba la pobreza en los países menos desarrollados y pone en crisis a los industrializados. Paralelamente, al acaparar la atención de todos los sistemas de salud, condena a una mayor desatención a aquellas enfermedades ya subvaloradas como la leptospirosis (IAP 2020). Solo un aspecto positivo emerge en medio esta hecatombe: por primera vez las grandes instituciones de investigación del planeta han olvidado su ego y colaboran en aras de una solución (Ehrenberg *et al.* 2020, IAP 2020). Solo una conducta de este tipo puede marcar la inflexión positiva que se espera; algo así, en un futuro aún impredecible, borrará las barreras que hoy determinan los dominios y sesgos de la leptospirosis.

Nivel de conocimiento del agente etiológico y generalización del mismo

El género *Leptospira*, como tantos otros patógenos bacterianos, luego de su descripción primaria (Stimson 1907) se estudió acorde a sus cualidades y comportamientos fenotípicos. Atendiendo a los mismos tuvo lugar una primera división en dos grupos que fue crucial: patógenos (*Leptospira interrogans sensu lato*) y saprófitos (*Leptospira biflexa sensu lato*) (Levett 2001).

Mucho después, gracias a la disponibilidad de técnicas moleculares, el género se dividió en 21 genomoespecies: nueve patógenas (*L. alexanderi*; *L. weilii*; *L. borgpetersenii*; *L. santarosai*; *L. kmetyi*; *L. alstonii*; *L. interrogans*; *L. kirschneri*; *L. noguchii*), aisladas en su totalidad a partir de humanos y animales; seis intermedias (*L. licerasiae*; *L. wolffii*; *L. fainei*; *L. inadai*; *L. broomii*; *L. idonii*), cuya virulencia al momento de esta clasificación no se había determinado experimentalmente, y una cifra similar confirmada como no patógenas (*L. vanthieli*; *L. biflexa*; *L. wolbachii*; *L. terpstrae*; *L. meyeri*; *L. yanagawae*) propias del medio ambiente (Picardeau 2013, Levett 2015).

Esta nueva concepción de estudio del patógeno centrado en su genoma sacó a la luz que las especies, hasta entonces catalogadas como intermedias y las patógenas compartían un ancestro común cercano, aunque la patogenicidad de las primeras en animales y humanos fuera moderada. También se demostró la presencia de especies patógenas y saprófitas en medios naturales como el suelo húmedo y las aguas superficiales (Andre-Fontaine *et al.* 2015), ambientes en los que podían persistir de forma prolongada gracias a mecanismos como la transducción de señales (Fouts *et al.* 2016) que les permitían resistir las condiciones de estrés. Razón por la que no era desacertado asumir que las especies patógenas evolucionaran de un ancestro saprófito debido a la transferencia horizontal de genes que permitieron su adaptación a nuevos hospederos (Xu *et al.* 2016, Fouts *et al.* 2016, Vincent *et al.* 2019).

Este nuevo enfoque en los estudios sobre el agente etiológico en un breve lapso de tiempo mostró la posibilidad de encontrar nuevas especies patógenas, e incluso intermedias, necesarias para el desarrollo de una herramienta diagnóstica que permitiera censar el comportamiento real de la zoonosis. Para ello era imperativo abundar en la caracterización de *Leptospira spp.* en medios naturales, muy en particular el suelo y aguas superficiales, así como sus interacciones con otras poblaciones microbianas en esos entornos (Picardeau 2017, Guernier *et al.* 2018b, Vincent *et al.* 2019).

El empleo de mezclas antimicrobianas para prevenir las contaminaciones ha permitido el aislamiento de *Leptospira spp.*, no reportadas previamente, de suelos y fuentes de agua en diversas áreas

geográficas del planeta (Saito et al. 2012, Thibeaux et al. 2018). Los hallazgos obtenidos contaron para su estudio con una herramienta contemporánea: las técnicas de secuenciación de nueva generación (*Next-Generation Sequencing* -NGS), modalidad que permitió ampliar el número de especies a 35, en una primera etapa (Thibeaux et al. 2018). Cifra que el pasado año ascendió a 64 (Vincent et al. 2019). Más allá de los valores numéricos, se trata de un salto cualitativo sustentado por una metodología que marca un hito en la taxonomía de *Leptospira*.

Lo revisado resume el salto indiscutible en los conocimientos de *Leptospira* alcanzado con el empleo de técnicas moleculares. También al asumir al suelo y a las aguas superficiales como fuentes primordiales en la transmisión de la zoonosis (Picardeau 2017, Thibeaux et al. 2018). Entre las primeras vale destacar el papel desempeñado por las técnicas de secuenciación de nueva generación, una variante que gana adeptos para este tipo de estudio (Vincent et al. 2019), pero no se ha podido generalizar por la OMS. Con respecto a las segundas, muy en particular las investigaciones en entornos acuáticos, han evidenciado el papel del fenotipo *biofilm* en la persistencia del agente durante meses. Fenómeno en el que no pueden obviarse sus interacciones con otros microorganismos (Kumar et al. 2015, 2016). Algo apenas incipiente, en lo que se ha de profundizar, por lo que se explica a continuación.

Se continúa asumiendo a *Leptospira* en su forma planctónica y no como *biofilm* (Thibeaux et al. 2020). Algo que no admite más dilaciones si se tiene en cuenta que este fenotipo representa al 99,9 % de las bacterias en los medios naturales, en tanto solo el 0,01 % permanece como formas planctónicas (Samal y Das 2018). El papel de esta forma de organización, aunque explica lo publicado sobre la supervivencia de *Leptospira* spp. en los medios naturales, no se ha enfocado hacia la virulencia del agente; algo a lo que no se ha prestado la debida atención aún. Cuando se haga es posible que esclarezca algunas conductas en su patogenia como ha sucedido con *Brucella* spp. (Barreto et al. 2020b).

Otro elemento sorprendente se suma, y es la causa para que el tópico figure en la presente propuesta. Se trata del incomprensible divorcio entre cuánto se sabe y lo que se sigue haciendo en la mayoría de

los centros de diagnóstico del planeta. Una increíble paradoja: la incomunicación en el reinado de la Internet.

Retos y limitaciones en el diagnóstico de la leptospirosis

El diagnóstico de la leptospirosis presupone un reto extra: la ausencia de signos clínicos específicos de la enfermedad. Si a ello se suma la pobre percepción de riesgo de los afectados, su escasa asistencia a los servicios de atención médica y la limitación de las técnicas diagnósticas disponibles en muchos países, el logro de un diagnóstico oportuno y la fiabilidad en las estadísticas de casos resultan una utopía (Al-orry et al. 2016, Khattak et al. 2018). Con toda justeza, muchos expertos consideran a este tópico el sesgo crítico para un acercamiento al comportamiento real de la zoonosis (Al-orry et al. 2016, Vincent et al. 2019).

Ante todo, vale recordar algo por obvio que parezca: el diagnóstico temprano de esta zoonosis garantiza la efectividad de los tratamientos con antibióticos. Este es justamente el punto donde lo que parece tan elemental choca con la realidad. Pese a los años dedicados al estudio de esta enfermedad, no se dispone de una herramienta sensible, específica, rápida, de fácil ejecución y bajo costo para su diagnóstico (Al-orry et al. 2016).

Los métodos para el diagnóstico de la leptospirosis se dividen en dos grupos: directos e indirectos. Los primeros se encaminan a la detección de la espiroqueta, o sus componentes, en los fluidos corporales o tejidos de las personas o animales investigados. Los microorganismos, previo a la observación, pueden cultivarse en medios para su aislamiento o recuperación, para incrementar su concentración, u observarse directamente a partir de sangre u orina con microscopía de campo oscuro. Se han adecuado variantes del método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de restos del ADN de la espiroqueta en fases precoces de la infección. Los métodos indirectos, los más utilizados, se basan en la determinación del nivel de anticuerpos (IgG o IgM) anti-*Leptospira* en sangre. Destacan la técnica de microaglutinación o prueba de aglutinación microscópica (MAT) que, durante años ha constituido la regla de oro en este diagnóstico, así como diversas modalidades de ELISA (Wynwood et al. 2016, Al-orry et al. 2016).

Se trata de una enfermedad bifásica. En la primera etapa (leptospiemia), que comprende del tercer al décimo día de la infección, previa a la respuesta de anticuerpos se puede aislar al germen de sangre, líquido cerebro espinal y tejidos. En una segunda etapa (convalecencia o estado inmune), también denominada leptospiruria, la orina es la muestra de mayor valor diagnóstico. Cuando las observaciones se hacen a partir de hemocultivos o de la siembra de orina en medios de cultivo, el diagnóstico se retarda notablemente debido a la pobre velocidad de crecimiento del agente etiológico (10 - 14 días) (Haake y Levett 2015).

Alrededor de siete días, luego de la aparición de los síntomas, es que pueden detectarse los anticuerpos de tipo IgM en sangre. Su concentración se incrementa hasta alcanzar picos máximos en la tercera y cuarta semana de iniciado el proceso de infección. Luego de lo cual desciende y se hace indetectable a los seis meses, aunque, excepcionalmente puede persistir por años. La configuración pentamérica de la IgM la hace idónea para ensayos tipo MAT. Las IgG conforman una respuesta más tardía, pero más específica y duradera. Constituyen, generalmente, el elemento a identificar en los sistemas tipo ELISA (Cerqueira y Picardeau 2009).

Se han desarrollado múltiples propuestas para el diagnóstico de las leptospirosis. Como es el tema más abordado al analizar las causas que limitan un acercamiento al impacto real de la enfermedad, se sugiere a quienes deseen abundar en el mismo consultar la propuesta de Al-orry *et al.* (2016). Baste añadir que las PCR podrían ser la opción más adecuada, incluso al compararlas con las variantes indirectas. Posibilitan un diagnóstico preciso durante los primeros síntomas agudos de la enfermedad, antes de la aparición de anticuerpos. Permiten la diferenciación de cepas patógenas de saprófitas, no así la determinación del tipo de serovar. Lamentablemente, su empleo no constituye una norma en este tipo de diagnóstico; son más bien una exclusividad de los laboratorios con un cierto nivel de desarrollo (Al-orry *et al.* 2016).

Un comentario similar se aplicaría a quienes afirman que el futuro inmediato de este diagnóstico apunta a las técnicas de secuenciación de nueva generación por el fácil y creciente acceso a las mismas (Vincent *et al.* 2019). Esas facilidades realmente resultan

cuestionables. De una parte, el factor económico, de la otra los inconvenientes subjetivos que imponen las novedades tecnológicas. Lo cierto es que no figuran en ninguna de las publicaciones realizadas en países en vías de desarrollo.

Como ya se ha mencionado, la técnica utilizada oficialmente para el diagnóstico de la leptospirosis es la MAT (Hartskeerl y Smythe 2015). Una variante compleja, trabajosa y demorada. Requiere de 14 a 21 serovares para organizar las baterías según se trate de humanos o especies animales a pesquisar. El mantenimiento de dichas cepas vivas constituye otra complicación agregada y la razón por la que muchos laboratorios y hospitales no utilizan este ensayo (Mgode *et al.* 2015), pese a existir variantes que facilitan la tarea (Philip *et al.* 2018). Entre los que la aplican no siempre utilizan el total de serovares recomendado. O emplean variantes desactualizadas que para nada coinciden como los prevalentes en la actualidad (Barreto *et al.* 2017).

En resumen, ese ensayo ideal: rápido, preciso, sencillo, económico, fácil de interpretar y estable bajo condiciones extremas, aún está por desarrollarse. Mientras, los conocimientos en torno al agente etiológico crecen a una velocidad comparable a la desarrollada por estas espiroquetas para extenderse por el planeta.

Subestimación de algunas especies animales como reservorios

Cuando se escucha la palabra leptospirosis de inmediato se piensa en roedores, muy en particular en ratas y ratones. Sin demeritar su papel en la transmisión de la enfermedad, es preciso recordar que otros grupos de animales, tanto silvestres como domésticos, desempeñan un papel decisivo como reservorios de la entidad bacteriana. Destacan al respecto los carnívoros, los cerdos y los grandes rumiantes (Zaki *et al.* 2018; Barreto *et al.* 2020a, 2020c). De ahí que circunscribir el diagnóstico a los roedores para prevenir la enfermedad en humanos resulta insuficiente (Hagan *et al.* 2016).

Hay tres especies domésticas que generalmente se subestiman, e incluso no se tienen en cuenta en las encuestas epidemiológicas, tanto rutinarias como en las efectuadas ante la presentación de casos y brotes de leptospirosis. Se trata de ovinos, caprinos y equinos (Rodríguez *et al.* 2017a, 2019;

Barreto y Rodríguez 2018a, 2018b). La crianza de las dos primeras constituye la forma gracias a la cual subsisten muchas familias en los países en vías de desarrollo. El estrecho contacto que impone esta forma de producción propicia el contagio directo a las personas involucradas. Impacto minimizado en las estadísticas oficiales por los sesgos que imponen estas omisiones en los diagnósticos (Barreto y Rodríguez 2018b, Zaki *et al.* 2018).

Con los equinos ocurre otro tanto, pese a que en 2013 se demostró mediante PCR la presencia de *Leptospira* spp. en la orina de caballos negativos a hemocultivos y otros ensayos clásicos (Hamond *et al.* 2013). Estudios posteriores pusieron de manifiesto que los equinos muestran un comportamiento como reservorios de la entidad similar al desempeñado por bovinos, porcinos y caninos (Rodríguez *et al.* 2017b). De ahí el alto riesgo epidemiológico que imponen, sobre todo en aquellas ciudades donde se les emplea para el transporte de la población (Rodríguez 2019).

Por supuesto que existen más factores que, en mayor o menor grado, obstruyen el acercamiento y la comprensión de un fenómeno tan complejo como es la leptospirosis. Ojalá otros investigadores se estimulen y hagan un llamado de alerta al respecto. Ese ha sido el propósito al demandar una mayor atención hacia los cinco elementos revisados anteriormente. Si así fuera, se atemperaría el agravamiento de esta zoonosis en medio de la COVID-19.

CONCLUSIONES

Cinco elementos: la subestimación de la zoonosis, las limitaciones diagnósticas, las barreras entre países desarrollados y subdesarrollados, el divorcio entre los nuevos conocimientos sobre *Leptospira* spp. y su difusión, y la subestimación de ovinos, caprinos y equinos como reservorios limitan el acercamiento al comportamiento real de la enfermedad. La aparición de otro agente zoonótico, SARS-CoV-2, acrecentará el impacto silente de la leptospirosis si no se valoran los factores analizados.

Conflicto de intereses

No existen.

LITERATURA CITADA

- Adams, DA; Thomas, KR; Jajosky, RA; Foster, L; Baroi, G; Sharp, P; Onweh, DH; Schley, AW; Anderson, WJ; Nationally Notifiable Infectious Conditions Group. 2017. Summary of notifiable infectious diseases and conditions - United States, 2015 (en línea). MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 64(53):1-143. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjkw>
- Al-orry, W; Arahou, M; Hassikou, R; Mennane, Z. 2016. A review of laboratory diagnosis and treatment of leptospirosis (en línea). International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 8(12):7-13. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjrm>
- Andre-Fontaine, G; Aviat, F; Thorin, C. 2015. Waterborne Leptospirosis: Survival and Preservation of the Virulence of Pathogenic *Leptospira* spp. in fresh water (en línea). Current Microbiology 71:136-42. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/f7dzmc>
- Barragan, V; Olivas, S; Keim, P; Pearson, T. 2017. Critical knowledge gaps in our understanding of environmental cycling and transmission of *Leptospira* spp (en línea). Applied and Environmental Microbiology 83(19):e01190-17. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/gbqjag>
- Barreto, G; Rodríguez, H; García, T; Vázquez, R. 2017. Sugerencias para un diagnóstico más actual de la Leptospirosis (en línea). Revista de Producción Animal 29(3):55-57. Consultado 21 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/35N8pzW>
- Barreto, G; Rodríguez, H. 2018a. Capítulo 9. Enfermedades bacterianas frecuentes en las cabras. In Bidot, A; Paretas, JJ (eds.). Producción del ganado caprino en Cuba. La Habana, Cuba, CIMAGT. p.117-125. ISBN 978-959-7198-17-8.
- Barreto, G; Rodríguez, H. 2018b. La leptospirosis en las producciones caprinas. Artículo reseña (en línea). Revista de Producción Animal 30(3):57-62. Consultado 21 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/3La1zM>
- Barreto, G; Rodríguez, H. (2019). Dos zoonosis ancestrales reemergen y se complementan (en línea). Revista de Producción Animal 31(1):58-60. Consultado 21 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/3kQlonM>

- Barreto, G; Rodríguez, H; García, T; Vázquez, R. 2019. Posible subvaloración del estado de la leptospirosis canina en Camagüey (en línea). *Revista de Producción Animal* 31(2). Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/3bG7p1K>
- Barreto, G; Rodríguez, H; García, T; Vázquez, R. 2020a. Comportamiento de la leptospirosis en reactores positivos porcinos y humanos durante un decenio en Camagüey (en línea). *Revista de Salud Animal* 42(2):1-4. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/3kLGcOp>
- Barreto, G; Rodríguez, H; Barreto, H. 2020b. Brucelosis, aspectos que limitan la aproximación real a esta zoonosis; papel de las cabras (en línea). *Revista de Producción Animal* 32(3). Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/3pAQogh>
- Barreto, G; Rodríguez, H; García, T; Vázquez, R. 2020c. Animales domésticos como reservorios de *Leptospira* en Camagüey, papel de los bovinos (en línea) *Zootecnia Tropical*. 38:e4021326. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjnc>
- Cerqueira, GM; Picardeau, M. 2009. A century of *Leptospira* strain typing (en línea). *Infection, Genetics and Evolution* 9(5):760-768. Consultado 21 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/bqbk4>
- Chatterjee, P; Bhaumik, S; Chauhan, AS; Kakkar, M. 2017. Protocol for Developing a Database of Zoonotic Disease Research in India (DoZooRI) (en línea). *BMJ Open* 7(1):17-25. Consultado 21 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/gcn43g>
- Costa, F; Martinez-Silveira, MS; Hagan, JE; Hartskeerl, RA; dos Reis, MG; Ko, AI. 2012. Surveillance for leptospirosis in the Americas, 1996-2005: a review of data from ministries of health. *Revista Panamericana de Salud Pública* 32(3):169-177.
- Ehrenberg, JP; Zhou, XN; Fontes, G; Rocha, EMM; Tanner, M; Utzinger, J. 2020. Strategies supporting the prevention and control of neglected tropical diseases during and beyond the COVID-19 pandemic (en línea). *Infectious Diseases of Poverty*. 9(86): 1-7. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/gg4hw3>
- Fouts, DE; Matthias, MA; Adhikarla, H; Adler, B; Amorim-Santos, L; Berg, DE; Bulach, D; Buschiazzi, A; Chang, Y; Galloway, RL; Haake, DA; Haft, DH; Hartskeerl, R; Ko, AI; Levett, PN; Matsunaga, J; Mechaly, AE; Monk, JM; Nascimento, ALT; Nelson, KE; Palsson, B; Peacock, SJ; Picardeau, M; Ricardi, JN; Thaipandungpanit, J; Wunder Jr., EA; Yang, XF; Zhang, JJ; Vinetz, JM. 2016. What Makes a Bacterial Species Pathogenic?: Comparative Genomic Analysis of the Genus *Leptospira* (en línea). *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 10(2):e0004403. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjm8>
- Ghazaei, C. 2018. Pathogenic *Leptospira*: Advances in understanding the molecular pathogenesis and virulence (en línea). *Open Veterinary Journal* 8(1):13-24. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjsq>
- Guernier, V; Goarant, C; Benschop, J; Lau, CL. 2018a. A systematic review of human and animal leptospirosis in the Pacific Islands reveals pathogen and reservoir diversity (en línea). *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12(5):e0006503. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/gdjnj3>
- Guernier, V; Allan, KJ; Goarant, C. 2018b. Advances and challenges in barcoding pathogenic and environmental *Leptospira* (en línea). *Parasitology* 145(5):595-607. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/gbn6b6>
- Haake, DA; Levett PN. 2015. Leptospirosis in humans (en línea). In Adler, B (ed.). *Leptospira and Leptospirosis*. Berlin, Alemania, Springer. p.65-97. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/bmhq>
- Hagan, JE; Moraga, P; Costa, F; Capian, N; Ribeiro, GS; Wunder Jr., EA; Felzemburgh, RDM; Reis, RB; Nery, N; Santana, FS; Fraga, D; dos Santos, BL; Santos, AC; Queiroz, A; Tassinari, W; Carvalho, MS; Reis, MG; Diggle, PJ; Ko, AI. 2016. Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil (en línea). *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10(1):e0004275. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/f8fz2v>
- Hall, C; Lambourne, J. 2014. The Challenges of Diagnosing Leptospirosis (en línea). *Journal of*

- Travel Medicine 21(2):139-140. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjr2>
- Hamond, C; Martins, G; Lawson-Ferreira, R; Medeiros, MA; Lilenbaum, W. 2013. The role of horses in the transmission of leptospirosis in an urban tropical area (en línea). *Epidemiology and Infection* 141(1):33-35. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/f4g4fh>
- Hartskeerl, RA; Collares-Pereira, M; Ellis, WA. 2011. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world (en línea). *Clinical Microbiology Infection* 17(4):494-501. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fhrgfz>
- Hartskeerl, RA; Smythe, LD. 2015. The role of leptospirosis reference laboratories (en línea). In Adler, B (ed.). *Leptospira* and Leptospirosis. Berlin, Alemania, Springer. p.273-288. Current Topics in Microbiology and Immunology. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjnf>
- Inter Academy Partnership (IAP). 2020. Call for Global Solidarity on COVID-19 Pandemic (en línea, sitio Web). Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/32ZkK2q>
- Khamassi Khbou, M; Haouala, K; Benzarti, M. 2017. High frequency of seropositivity of *Leptospira* in cattle in North Tunisia (en línea). *Veterinary Medicine and Science Open Access* 3(1):13-21. Consultado 21 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjr3>
- Khattak, BM; Khan, SJ; Khan, A. 2018. Leptospirosis: A disease with global prevalence (en línea). *Journal of Microbiology & Experimentation* 6(5):219-221. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjcd>
- Kumar, KV; Lall, C; Raj, RV; Vedhagiri, K; Vijayachari, P. 2015. Coexistence and survival of pathogenic leptospires by formation of biofilm with *Azospirillum* (en línea). *FEMS Microbiology Ecology* 91(6):1-11: fiv051. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/f7ngrh>
- Kumar, KV; Lall, C; Raj, RV; Vedhagiri, K; Vijayachari, P. 2016. Molecular detection of pathogenic leptospiral protein encoding gene (lipL32) in environmental aquatic biofilms (en línea). *Letters in Applied Microbiology* 62(4):311-315. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/f8gc8x>
- Levett, PN. 2001. Leptospirosis (en línea). *Clinical Microbiology Reviews* 14(2):296-326. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fgtwkb>
- Levett, PN. 2015. Systematics of Leptospiraceae (en línea). In Adler, B (ed.). *Leptospira* and Leptospirosis. Berlin, Alemania, Springer. p.11-20. Current Topics in Microbiology and Immunology. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjk6>
- Lunn, KF. 2018. Overview of Leptospirosis. The Merck Veterinary Manual. (en línea). Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://mrkmnls.co/2UyxqID>
- Marinova-Petkova, A; Guendel, I; Strysko, JP; Ekpo, LL; Galloway, R; Yoder, J; Kahler, A; Artus, A; Hoffmaster, AR; Bower, WA; Walke, H; Ellis, BR; Hunte-Ceasar, T; Ellis, EM; Schafer, IJ. 2019 (en línea). First Reported Human Cases of Leptospirosis in the United States Virgin Islands in the Aftermath of Hurricanes Irma and Maria, September-November 2017. *Open Forum Infectious Diseases* 6(7):ofz261. Consultado 21 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjg8>
- Mattar, S; Tique, V; Miranda, J; Montes, E; Garzon, D. 2017. Undifferentiated tropical febrile illness in Cordoba, Colombia: Not everything is dengue (en línea). *Journal of Infection and Public Health* 10(5):507-512. Consultado 21 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/c3bg>
- Mgode, GF; Machang'u, RS; Mhamphi, GG; Katakweba, A; Mulungu, LS; Durnez L; Leirs, H; Hartskeerl, RA; Belmain, SR. 2015. *Leptospira* Serovars for Diagnosis of Leptospirosis in Humans and Animals in Africa: Common *Leptospira* Isolates and Reservoir Hosts (en línea). *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9(12):e0004251. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/f77mbs>
- Musso, D; Roche, C; Marfel, M; Bel, M; Nilles, EJ; Cao-Lormeau, VM. 2014. Improvement of leptospirosis surveillance in remote Pacific islands using serum spotted on filter paper (en línea). *International Journal Infectious Disease* 20:74-76. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/f2qd6k>

- Nantawan, Y; Rattanawat, C. 2019. Factors Associated with Leptospirosis in Domestic Cattle in Salakphra Wildlife Sanctuary, Thailand (en línea). International Journal of Environmental Research and Public Health. 16(6):1042. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fh9s>
- Philip, N; Garba, B; Neela, VK. 2018. Long-term preservation of *Leptospira* spp.: challenges and prospects (en línea). Applied Microbiology and Biotechnology 102(13):5427–5435. Consultado 22 sep 2020. Disponible en <https://doi.org/gdsqgs>
- Picardeau, M. 2013. Diagnosis and Epidemiology of Leptospirosis (en línea). Medecine et Maladies Infectieuses 43(1):1-9. Consultado 22 sep 2020. Disponible en <https://doi.org/f4rqwq>
- Picardeau, M. 2017. Virulence of the zoonotic agent of leptospirosis: still terra incognita? (en línea). Nature Reviews Microbiology 15:297–307. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjb7>
- Rodríguez, H; Barreto, G; García, T; Vázquez, R. 2017a. Animales domésticos como reservorios de la Leptospirosis en Camagüey; papel de la especie equina (en línea). Revista Electrónica de Veterinaria 18(4):1-9. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/3m48k0L>
- Rodríguez, H; Barreto, G; García, T; Vázquez, R. 2017b. Animales domésticos como reservorios de la Leptospirosis en Camagüey, papel de los cerdos (en línea). Revista de Producción Animal 29(3):12-15. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/36SBp8W>
- Rodríguez, H; Barreto, G; García, T; Vázquez, R. 2019. Comportamiento estacional de la leptospirosis en equinos durante un decenio en Camagüey (en línea). Revista de Producción Animal 31(2). Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/33dpqkx>
- Rodríguez, H. 2019. Los equinos, al actuar como reservorios de *Leptospira*, pueden ser un riesgo al humano (en línea). Revista Archivo Médico de Camagüey 23 (3):293-295. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/36RjclR>
- Saito, M; Villanueva, SYAM; Kawamura, Y; Lida, KI; Tomida, J; Kanemaru, T; Kohno, E; Miyahara, S; Umeda, A; Amako, K; Gloriani, NG; Yoshida, SI. 2013. *Leptospira idonii* sp. nov., isolated from an environmental water in Fukuoka, Japan. (en línea). International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 63 pt. 7:2457-2462. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjb5>
- Samal, S; Das, PK. 2018. Microbial Biofilms: Pathogenicity and Treatment strategies (en línea). PharmaTutor 6(1):16-22. Consultado 21 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/3fe3M4Y>
- Stimson, AM. 1907. Note on an organism found in Yellow-Fever tissue (en línea). Public Health Reports 22(18):541. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/ckv55x>
- Thibeaux, R; Girault, D; Bierque, E; Soupé-Gilbert, ME; Rettinger, A; Douyère, A; Meyer, M; Iraola, G; Picardeau, M; Goarant, C. 2018. Biodiversity of Environmental *Leptospira*: Improving Identification and Revisiting the Diagnosis (en línea). Front Microbiol 9:816. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/gdjk3z>
- Thibeaux, R; Soupé-Gilbert, ME; Kainiu, M; Girault, D; Bierque, E; Fernandes, J; Bähre, H; Douyère, A; Eskenazi, N; Vihn, J; Picardeau, M; Goarant, C. 2020. The zoonotic pathogen *Leptospira interrogans* mitigates environmental stress through cyclic-di-GMP-controlled biofilm production (en línea). npj Biofilms and Microbiomes 6:24. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjb9>
- Tomari, K; Toyokawa, T; Takahashi, T; Kakita, T; Okano, S; Kyan, H; Tonegawa, N; Okawa, T; Matsuoka, T; Matsumora, T. 2018. Childhood leptospirosis in an industrialized country: Population-based study in Okinawa, Japan (en línea). PLoS Neglected Tropical Diseases 12(3):e0006294. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/gc6hf7>
- Torres-Castro, M; Hernández-Betancourt, S; Agudelo-Florez, P; Arroyave-Sierra, P; Zavala-Castro, J; Puerto, FI. 2018. Leptospirosis: enfermedad zoonótica endémica en América. Salud i Ciencia 22(8):778-780.
- Vincent, AT; Schiettekatte, O; Goarant, C; Neela, VK; Bernet, E; Thibeaux, R; Ismail, N; Khalid, MK; Amran, F; Masuzawa, T; Nakao, R; Korba, AA; Bourhy, P; Veyrier, FJ; Picardeau, M. 2019.

- Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics (en línea). PLOS Neglected Tropical Diseases 13(5):e0007270. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/ghg4zf>
- Wasiński, B; Dutkiewicz, J. 2013. Leptospirosis - current risk factors connected with human activity and the environment (en línea). Annals of Agricultural and Environmental Medicine 20(2):239-244. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/35JMdXs>
- White, AM; Zambrana-Torrelío, C; Allen, T; Rostal, MK; Wright, AK; Ball, EC; Daszak, P; Karesh, WB. 2017. Hotspots of canine leptospirosis in the United States of America (en línea). The Veterinary Journal 222:29-35. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/f977rw>
- Wynwood, SJ; Burns, MA; Graham, GC; Weier, SL; McKay, DB; Craig, SB. 2016. Serological diagnosis of Leptospirosis in bovine serum samples using a microsphere immunoassay (en línea). Veterinary Record Open 3(1):e000148. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fh9t>
- Xu, Y; Zhu, Y; Wang, Y; Chang, YF; Zhang, Y; Jiang, X; Zhuang, X; Zhu, Y; Zhang, J; Zeng, L; Yang, M; Li, S; Wang, S; Ye, Q; Xin, X; Zhao, G; Zheng, H; Guo, X; Wang, J. 2016. Whole genome sequencing revealed host adaptation-focused genomic plasticity of pathogenic *Leptospira* (en línea). Scientific Report 6:20020. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://doi.org/fjnb>
- Zaki, AM; Rahim, MAA; Azme, MH; Mahmood, NA; Jeffree, MS; Ghazi, HF; Hassan, MR. 2018. Animal Reservoirs for *Leptospira* spp. in South-East Asia: A Meta-Analysis (en línea). Journal of Advanced Research in Medicine 5(3):23-31. Consultado 22 sep. 2020. Disponible en <https://bit.ly/2INeJ1U>