

Hemorragia alveolar por leptospirosis en tiempos de COVID-19. Acerca de un caso

Alveolar hemorrhage due to Leptospirosis in times of Covid 19. About a Case.

Suyapa Sosa Ferrari¹, Guillermo Zaldivar Aparicio²

Resumen

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica prevalente y generalizada de la cual no existen cifras fiables de incidencia mundial. Es una enfermedad con subregistro que puede generar una cifra importante de morbimortalidad. La incidencia de afectación pulmonar en la leptospirosis varía del 20 % al 70 %, y la hemorragia alveolar que se presenta con disnea y hemoptisis es su principal manifestación pulmonar, generando una mortalidad que puede ser mayor al 50 % si no se detecta y maneja a tiempo. Presentamos el caso de un paciente de 30 años de edad con sintomatología respiratoria y fiebre que hizo pensar en COVID-19 por las imágenes radiológicas y por época de pandemia, con antecedente de ser recolector de botellas, con descenso brusco de hemoglobina sin un sitio preciso de sangrado, considerándose como posibilidad hemorragia alveolar. Se le realizó serología por *Leptospira* siendo esta positiva y pudo ser tratado oportunamente. En conclusión, un buen interrogatorio sobre las actividades diarias junto con un buen juicio clínico e interpretación de exámenes laboratoriales nos debe hacer sospechar en hemorragia alveolar por leptospirosis.

Palabras clave: COVID-19; hemorragia; insuficiencia respiratoria; Leptospirosis.

Abstract

Leptospirosis is a prevalent and generalized zoonotic disease, for which there are no reliable figures of world incidence. It is an underreported disease that can generate a significant number of morbidity and mortality. The incidence of pulmonary involvement in leptospirosis varies from

¹ Especialista en Neumología. Jefe del Servicio de Neumología y Coordinadora del Postgrado de Neumología. Instituto Nacional Cardiopulmonar. Tegucigalpa, Honduras.

² Residente de Neumología. Instituto Nacional Cardiopulmonar. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras.

Autor de correspondencia:
Guillermo Zaldivar Aparicio
Correo electrónico:
guille_0402@hotmail.com

20% to 70%, and alveolar hemorrhage that presents with dyspnea and hemoptysis is the main pulmonary manifestation in leptospirosis, generating mortality that can be greater than 50% if it is not detected and drive on time. We present the case of a 30-year-old patient with respiratory symptoms and fever that suggested Covid 19 due to radiological images and due to the pandemic, with a history of being a bottle collector, who due to the sudden drop in hemoglobin without a precise site of bleeding was thought to be alveolar hemorrhage, serology was performed for leptospira, which was positive, and he could be treated in a timely manner. In conclusion, a good questioning about daily activities together with good clinical judgment and interpretation of laboratory tests should make us suspect alveolar hemorrhage due to leptospirosis.

Keywords: Covid 19; hemorrhage; respiratory Insufficiency; Leptospirosis.

Introducción

La leptospirosis es una enfermedad bacteriana zoonótica que afecta a poblaciones vulnerables como los agricultores rurales y los habitantes de barrios marginales urbanos (1). Aunque la leptospirosis puede causar manifestaciones clínicas potencialmente mortales como el síndrome de hemorragia alveolar y tiene una distribución mundial, hasta la fecha, no se ha estimado su carga global (2). La incidencia de afectación pulmonar en la leptospirosis varía del 20 % al 70 %, y se ha informado que está aumentando en los últimos años (3). Presentamos el caso de un paciente de 30 años de edad, recolector de botellas, que desarrolló insuficiencia respiratoria tipo 1 en tiempos del COVID-19.

Descripción del caso

Paciente de 30 años recolector de botellas, fumador de cuatro cigarrillos al día, sin otros antecedentes médicos, con historia de ocho días caracterizada por fiebre no cuantificada subjetivamente alta atenuada con acetaminofén; también con dos episodios de tos con esputo hemoptoico aislado,

acompañada de mialgias, artralgias, cefalea y mal estado general. Por cuadro anterior asistió a un centro de salud donde fue manejado con analgésicos y antipiréticos. Posteriormente inició disnea de tres días de evolución de moderados esfuerzos; esta fue progresiva hasta el reposo por lo que asistió a un centro de triage para pacientes COVID-19 donde encuentran desaturando 57 %, taquipneico con frecuencia respiratoria de 46 rpm. Deciden colocar O₂ suplementario en mascarilla con reservorio a 15 l/min y realizan antígeno COVID-19 el cual se mostró positivo. Aplican dosis de azitromicina, ivermectina, zinc, dexametasona y deciden referir al Instituto Nacional Cardiopulmonar de Honduras. Negó dolor torácico, disnea paroxística nocturna, edema en miembros inferiores, anosmia, ageusia u otros síntomas. El paciente llegó con signos clínicos de insuficiencia respiratoria, necesitando ser ingresado a unidad de cuidados críticos con necesidad de oxigenoterapia en alto flujo. Al examen físico se encontró con presión arterial: 110/70 mmhg, frecuencia cardiaca: 112 lpm, pulso 112 ppm, frecuencia respiratoria: 40 rpm, temperatura 36.3 °C, SpO₂: 94 %, FiO₂: 90 %, con mucosas pálidas, utilización de musculatura accesorio, con crepitanes difusos finos bilaterales, resto del examen físico no contribuyente. Laboratorio se muestra en Tabla 1; serología HIV: negativa. Rx de tórax que mostró radiopacidad heterogénea difusa bilateral patrón mixto alveolar y vidrio despulido (Figura 1).

Se consideró neumonía grave por COVID-19 con sobreinfección bacteriana; se le inició cobertura antibiótica empírica con ampicilina+sulbactam y vancomicina. Paciente sin mejoría y con nuevo hematológico que reportó hemoglobina de 7.7 mg/dl con patrón normocítico normocrómico, sin evidencia de sangrados, sangre oculta en heces negativo y examen general de orina sin evidencia de eritrocitos. Se decidió transfundir 2 unidades de glóbulos rojos empacados y enviar serología por *Leptospira* con resultado IgM + IgG -, confirmando el resultado con diferente laboratorio. Se decide realizar un PCR-RT COVID-19 al 13 día de enfermedad con

resultado negativo. El resultado previo de COVID-19 (antígeno) se consideró un falso positivo, se cambió cobertura antibiótica anterior por ceftriaxona como terapia para leptospirosis.

El paciente muestra mejoría progresiva con disminución de aporte de oxígeno y mejoría

progresiva en opacidades radiológicas (Figuras 2 y 3). Al estabilizar se le realizó estudio broncoscópico, con resultado de citológico de lavado bronquial: hemorragia antigua y reciente. Se dio diagnóstico de hemorragia alveolar secundaria a leptospirosis, completando tratamiento con ceftriaxona y se pudo dar el alta sin oxigenoterapia suplementaria.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

Laboratorio	Resultados	Intervalos de referencia
Hemoglobina	9.2 gr/dl	12-16 gr/dl
Hematocrito	26,60%	40-54 %
Volumen corpuscular medio	89 fl	90-100 fl
Hemoglobina corpuscular media	30.9 pg	27-34 pg
Glóbulos blancos	17.3 *10 ³	4-10 *10 ³
Neutrófilos#	15.7 *10 ³	2-7 *10 ³
Linfocitos#	1.1 *10 ³	0.8-4 *10 ³
Plaquetas	265*10 ³	100-350 *10 ³
Glucosa	150 mg/dl	70-100 mg/dl
Creatinina	0.66 mg/dl	0.70-1.23 mg/dl
AST	40 U/L	10-45 U/L
ALT	23 U/L	10-45 U/L
Sodio	140 mmol/L	135-145 mmol/L
Potasio	4.02 mmol/L	3.5-5 mmol/L
LDH	787 U/L	105-333 U/L
Albúmina	2.8 g/dl	3.4-5.4 g/dl
Bilirrubinas totales	1.2 mg/d	0.1- 1.2 mg/d
Bilirrubina directa	0.2 mg/dl	0-0.2 mg/dl
CPK	61 U/L	20- 190 U/L
Procalcitonina	22 ng/ml	0.020-2.0 ng/ml
Proteína C Reactiva	19.90 mg/dl	0-5 mg/dl
Velocidad eritrosedimentación	63 mm/hr	0-20 mm/hr
Dímero D	0.94 ug/ml	0- 0.5 ug/ml

Discusión

La leptospirosis es la zoonosis bacteriana más frecuente en todo el mundo, causada por espiroquetas del género *Leptospira* (4). La infección resulta de la exposición directa o indirecta a animales reservorios infectados que portan el patógeno en sus túbulos

renales y excretan leptospiras patógenas en su orina. Aunque muchos animales salvajes y domésticos pueden servir como huéspedes reservorios, la rata parda (*Rattus norvegicus*) es la fuente más importante de infecciones humanas (5). La infección en el ser humano es el resultado de la exposición a la orina infectada de mamíferos portadores, ya sea

directamente o vía la contaminación de tierra o agua. Las puertas usuales de entrada de la *Leptospira* son las abrasiones, cortes en la piel y por vía conjuntiva; la infección también puede darse después de la inmersión prolongada en el agua (6). La ocupación es otro factor de riesgo importante ya que puede haber exposición a fuentes contaminadas de agua, como en el caso presentado, la recolección de latas pudo ser el factor asociado a su infección.

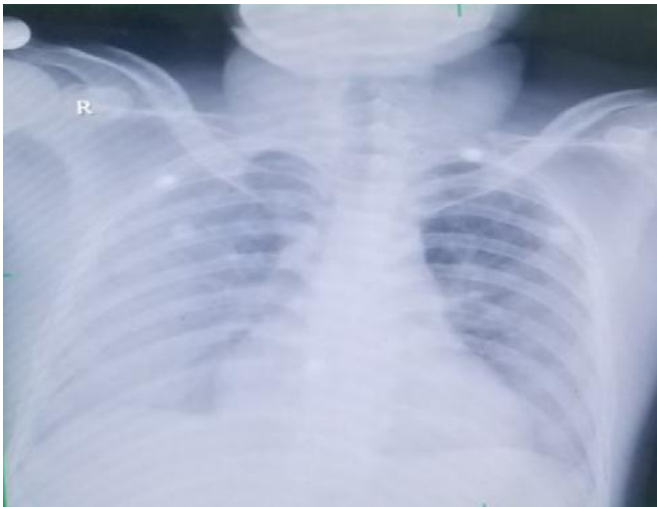


Figura 1. Primer Rx AP de tórax (paciente crítico) que demuestra radiopacidades difusas bilaterales con patrón mixto alveolar y en vidrio despulido.

Después de un período de incubación de 2 a 30 días, la leptospirosis produce una enfermedad bifásica con una fase aguda o leptospiraémica que dura aproximadamente de 7 a 10 días, seguida de una fase inmunitaria en la que se producen inmunoglobulinas (4,7). Típicamente la enfermedad presenta cuatro categorías clínicas amplias: (i) una enfermedad leve de tipo pseudogripal; (ii) síndrome de Weil caracterizado por ictericia, falla renal, hemorragia y miocarditis con arritmias; (iii) meningitis/meningoencefalitis, y (iv) hemorragia pulmonar con falla respiratoria. El diagnóstico clínico es difícil por esta presentación variada y no específica (8). Nuestro

paciente inició con sintomatología inespecífica gripal con posterior deterioro respiratorio que hizo confundir al clínico con COVID-19 ya que presentó un antígeno que fue un falso positivo. La incidencia de afectación pulmonar en la leptospirosis varía del 20 % al 70 % y se ha informado que ha aumentado en los últimos años (3). La hemorragia alveolar difusa representa un síndrome que puede complicar muchas condiciones clínicas y puede poner en peligro la vida, por lo cual, requiere un tratamiento inmediato. Se reconoce por los signos de tos de inicio agudo o subagudo, hemoptisis, infiltrados pulmonares radiográficos difusos, anemia y dificultad respiratoria hipoxémica (9). La lesión capilar en los pulmones da como resultado fugas y extravasación de células sanguíneas. La reacción inflamatoria caracterizada por la infiltración de monocitos y neutrófilos, es sorprendentemente leve en comparación con el daño vascular (10). Su frecuencia estimada es de 10-15 % entre las manifestaciones pulmonares de la leptospirosis; se asocia a una mortalidad elevada (60-70 %) (11).

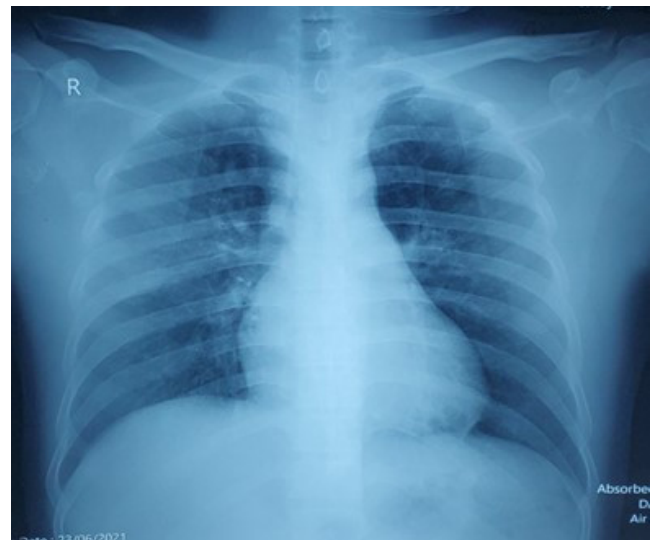


Figura 2. Rx de tórax 8 días después del tratamiento antibiótico dirigido a *Leptospira* sp, que demuestra disminución importante en los infiltrados alveolares con aclaramiento de los campos pulmonares.

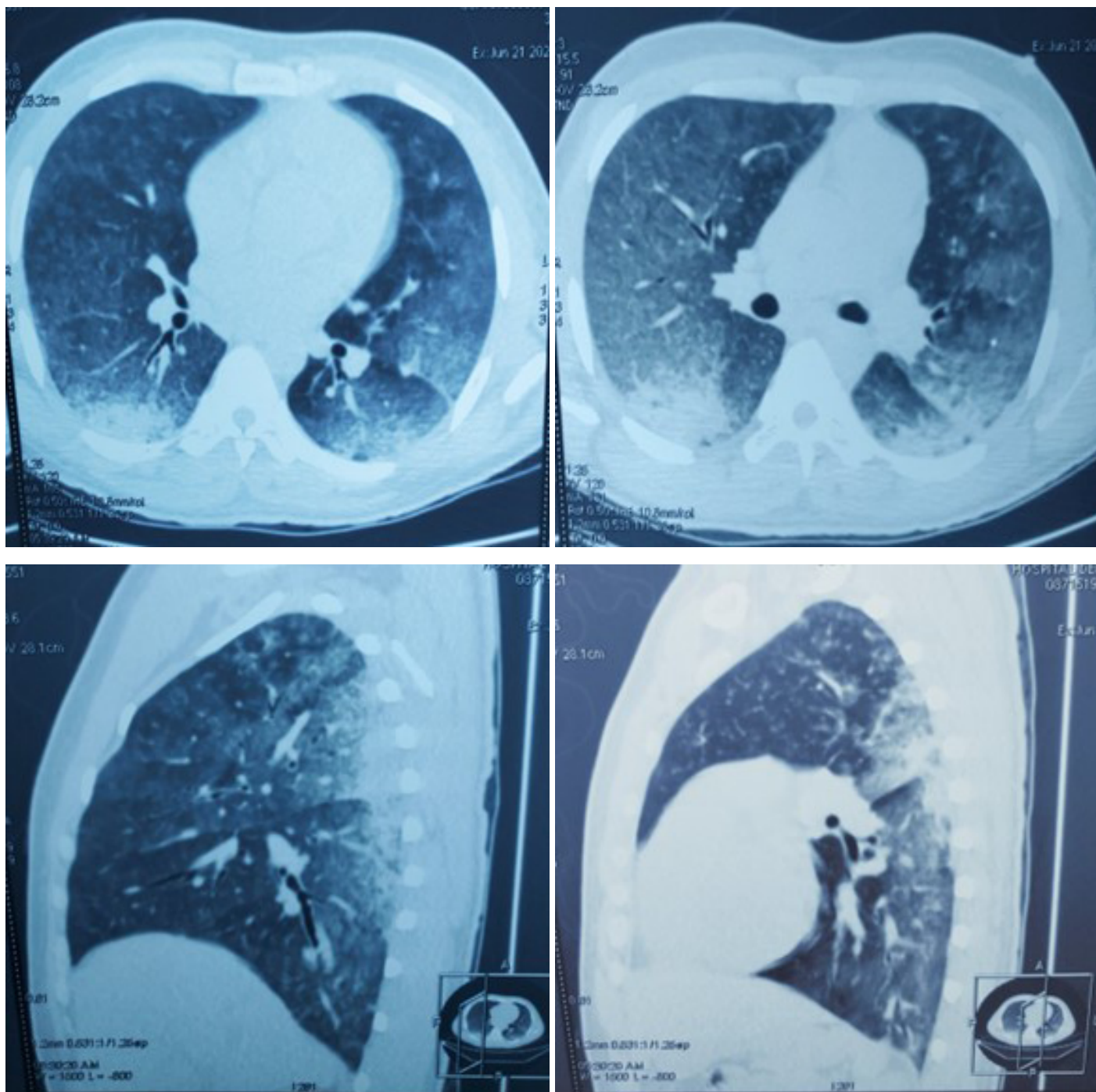


Figura 3. TAC de tórax ventana pulmonar cortes axiales y sagitales 8 días después del manejo antibiótico contra *Leptospira sp.* Muestra hiperdensidades con patrón alveolar y en vidrio despolido periféricas y posteriores.

El curso puede alterarse con un diagnóstico temprano y una terapia oportuna; sin embargo, muchos casos no se diagnostican en las primeras etapas porque los signos y síntomas no son específicos (12). En nuestro caso el síndrome de distrés respiratorio agudo hizo sospechar en COVID-19 en medio de la pandemia en curso, pero la hemoptisis, síntoma poco frecuente en la infección por COVID-19, sumado al adecuado interrogatorio en cuanto a factores de riesgo, ayudó a un diagnóstico oportuno. La broncoscopia con lavado broncoalveolar puede ayudar a identificar hemorragias que de otro modo permanecerían ocultas; el lavado broncoalveolar revela hemorragia en el 100 % de los pacientes con síntomas respiratorios (13). A pesar que la broncoscopia se realizó al estabilizar al paciente respiratoriamente, se encontraron hallazgos compatibles con hemorragia antigua y reciente, terminando de comprobar la hemorragia alveolar por leptospirosis.

En cuanto al diagnóstico de la leptospirosis, el microorganismo puede cultivarse a partir de muestras de sangre, LCR y orina; un cultivo positivo proporciona una prueba definitiva de infección, pero es demasiado lento para contribuir a un diagnóstico temprano. Alternativamente, la PCR en muestras de sangre, orina o LCR puede confirmar rápidamente el diagnóstico. La serología es aplicable después de cinco a diez días posteriores al inicio de los síntomas, cuando los anticuerpos contra *Leptospira* alcanzan niveles detectables. El MAT (*microscopic agglutination test*) es el estándar de oro debido a su alta especificidad. El ELISA de IgM es una prueba específica de género que es ampliamente aplicable, estandarizada y puede detectar infecciones ligeramente antes que MAT (5,7). El diagnóstico diferencial depende del estado de inmunidad del paciente. Las causas se pueden dividir en infecciosas y no infecciosas, pudiendo afectar estas últimas a pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes. En pacientes inmunocompetentes, las infecciones más importantes que causan hemorragia alveolar difusa

incluyen influenza A (H1N1), dengue, leptospirosis, malaria e infección por *Staphylococcus aureus* (9,14). Los factores pronósticos que se correlacionan con la gravedad y la supervivencia de la leptospirosis incluyen indicadores de insuficiencia renal, afectación pulmonar y desequilibrio electrolítico (10). La leptospirosis puede ser potencialmente mortal a pesar de la medicina moderna de cuidados intensivos que incluye reemplazo renal continuo, plasmaféresis, absorbente extracorpóreo de citoquinas y terapia ECMO (15). En nuestro país no hay datos estadísticos de esta complicación de la leptospirosis, con un subregistro de la misma, por lo que se debe tener una alta sospecha clínica agregado a un buen interrogatorio para hacer un diagnóstico oportuno y así un tratamiento inmediato para prevenir y disminuir la mortalidad.

Conclusión

La leptospirosis genera una alta morbimortalidad a nivel mundial, por lo que se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial de enfermedades infectocontagiosas. La afectación pulmonar no es rara, y una complicación temida es la hemorragia alveolar que genera una mortalidad elevada. En vista de ser una enfermedad transmitida por la orina de mamíferos portadores, ya sea directa o indirectamente, debe ser realizado un buen interrogatorio para poder determinar si en algún momento antes del inicio de síntomas hubo una exposición a dichos animales o a tierra o agua contaminada y también es importante saber a qué se dedica el paciente y sus actividades recreacionales, ya que esta información también nos ayuda a saber si han estado expuestos a estos contaminantes y así realizar exámenes oportunos para su diagnóstico e iniciar un tratamiento que pueda incidir en la enfermedad. El COVID-19 por su patrón radiológico en la fase neumónica, es un diagnóstico diferencial y un distractor que puede atrasar el manejo de esta enfermedad.

Referencias

1. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):1-19. doi: 10.1371/journal.pntd.0003898
2. Torgerson PR, Hagan JE, Costa F, Calcagno J, Kane M, Martinez-Silveira MS, et al. Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(10):1-14. doi: 10.1371/journal.pntd.0004122
3. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CRR. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:142-8. doi: 10.1590/s1413-86702007000100029
4. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010; 104: 631–638 doi: 10.1016/j.trstmh.2010.07.002
5. Haake, D.A.; Levett, P.N. Leptospirosis in humans. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2015, 387, 65–97. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8_5
6. Céspedes Z M. Leptospirosis: Enfermedad Zoonótica Emergente. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. octubre de 2005;22(4):290-307. ISSN 1726-4634
7. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:757-71. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00830-2
8. OMS. Leptospirosis humana: guía para el diagnóstico, vigilancia y control; traducción del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Rio de Janeiro: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa; 2008. ISSN 0101-6970
9. Von Ranke FM, Zanetti G, Hochegger B, Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review. *Lung*. febrero de 2013;191(1):9-18. doi: 10.1007/s00408-012-9431-7
10. Helmerhorst HJF, van Tol EN, Tuinman PR, de Vries PJ, Hartskeerl RA, Grobusch MP, et al. Severe pulmonary manifestation of leptospirosis. *The Netherlands Journal of Medicine*, 01 Jun 2012;70(5):215-221 PMID: 22744922
11. Montero-Tinnirello J, de la Fuente-Aguado J, Ochoa-Diez M, Cabadas-Avi6n R. Hemorragia pulmonar por leptospirosis. *Medicina Intensiva*. 2012;36(1):58-9. doi: 10.1016/j.medint.2011.04.002
12. Divate S.A., Chaturvedi R., Jadhav N.N., Vaideswar P. Leptospirosis associated with diffuse alveolar hemorrhage. *J Postgrad Med*. 2002;48:131-2. PMID: 12215699
13. Gulati S, Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Lung India*. 2012;29(4):347-53. doi: 10.4103/0970-2113.102822
14. Escuissato DL, Warszawiak D, Marchiori E. Differential diagnosis of diffuse alveolar haemorrhage in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(4):337-42. doi: 10.1097/QCO.0000000000000181
15. Ludwig B, Zotzmann V, Bode C, Staudacher DL, Zschiedrich S. Lethal pulmonary hemorrhage syndrome due to *Leptospira* infection transmitted by pet rat. *IDCases*. 2017;8:84-6. doi: 10.1016/j.idcr.2017.04.016