

Fracaso renal agudo en la leptospirosis

R. Peces, P. Escalada, M. Gorostidi y J. Alvarez

Servicio de Nefrología. Hospital Covadonga. Oviedo.

RESUMEN

Se estudiaron 24 pacientes con leptospirosis y fracaso renal agudo vistos a lo largo de un período de catorce años. En el 46 % de los casos, el fracaso renal fue severo y requirió diálisis. El 58 % presentaron trombocitopenia, el 92 % hiperbilirrubinemia y el 100 % hipertrigliceridemia. La gravedad y duración del fracaso renal fue mayor en los pacientes con trombocitopenia y se correlacionó positivamente con los niveles de bilirrubina total. La mortalidad global fue del 8 %. En conclusión, la severidad de la trombocitopenia y los niveles de bilirrubina son factores pronósticos determinantes en la evolución del fracaso renal agudo. El tratamiento de soporte, incluido el empleo de transfusiones (hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado) y antibióticos, asociado a diálisis precoz e intensiva, conllevó una alta tasa de supervivencia.

Palabras clave: **Leptospirosis. Fracaso renal agudo. Trombocitopenia. Hiperbilirrubinemia. Hipertrigliceridemia.**

ACUTE RENAL FAILURE IN LEPTOSPIROSIS

SUMMARY

The mortality of patients who develop acute renal failure as part of severe leptospiral infection remains high, despite the introduction of sophisticated support systems, including dialysis. In this retrospective study we analyzed 24 patients with acute renal failure of severe leptospirosis, associated with multisystem involvement, who were admitted over a 14-year period. In 46 % of the cases the renal failure was severe and required dialysis. Thrombocytopenia occurred in 58 %, hyperbilirubinemia in 92 % and marked hypertriglyceridemia in 100 % of the patients. The association of thrombocytopenia and renal failure was significant. The severity of the renal failure was significantly correlated with bilirubin levels. Intensive supportive therapy and early dialysis in these patients accounted for the low overall mortality of 8 %.

Key words: **Leptospirosis. Acute renal failure. Thrombocytopenia. Hyperbilirubinemia. Hypertriglyceridemia.**

Introducción

Las formas graves de leptospirosis se complican frecuentemente con un cuadro de fracaso renal agudo, constituyendo el síndrome de Weil ¹⁻³. A pesar del empleo de las nuevas técnicas de depuración extrarrenal, las tasas de mortalidad en algunos informes recientes siguen siendo tan altas como del 40 % ^{4,5}. Las causas de muerte habitualmente se producen por complicaciones hemorrágicas y/o por fallo multiorgánico. El objetivo del estudio fue el de analizar los diferentes factores que pueden contribuir al pronóstico y evaluar las medidas terapéuticas de soporte general, así como las técnicas empleadas en el tratamiento del fracaso renal agudo.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 24 pacientes con leptospirosis (23 varones y una mujer) de edades comprendidas entre los dieciséis y setenta y un años, ingresados en nuestro Servicio entre 1977 y 1991. Todos los enfermos mostraron datos epidemiológicos y clínicos compatibles con leptospirosis. La mayoría se desenvolvían en un ambiente con roedores trabajando en minas de carbón o en estrecha relación con el ganado (en un caso existía el antecedente de inmersión en un río). Todos fueron ingresados en el hospital entre cinco y diez días después del comienzo de la fiebre. El diagnóstico de leptospirosis se basó en la demostración de un test de aglutinación positivo y/o una elevación de los títulos del mismo. El fracaso renal agudo se definió como una elevación aguda de los niveles plasmáticos de urea (50 mg/dl o más) y de creatinina (2 mg/dl o más). Se definió la trombocitopenia como un conteo de plaquetas menor de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Los resultados se expresan como media \pm error estándar. Las comparaciones estadísticas se realizaron usando la t de Student para muestras no pareadas, chi cuadrado y el método de los mínimos cuadrados para el análisis de la regresión variable. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En 18 de los 24 pacientes (75 %) se objetivó fracaso renal agudo con creatinina sérica mayor de 2 mg/dl y en los seis restantes uremia prerrenal, restituyéndose rápidamente la diuresis con fluidoterapia. Un total de 11 pacientes (46 %) requirieron diálisis y en nueve de los casos el fracaso renal fue oligoanúrico e hipercatabólico, con niveles de creatinina que se incrementaron en más de 1 mg/dl por día. En nueve casos se empleó diálisis peritoneal y en dos hemodiálisis. En todos los casos, excepto en uno, diagnosticado de HTA y nefroangiosclerosis, la función renal se normalizó tras la resolución del cuadro.

En la tabla I se resumen los factores de morbilidad que

Tabla I. Factores de morbilidad asociados al fracaso renal agudo en 24 pacientes con leptospirosis

Factores asociados	Número
Trombocitopenia.....	14 (58 %)
Coagulación intravascular.....	10 (42 %)
Hemorragia digestiva.....	8 (33 %)
Ictericia.....	22 (92 %)
SDRA.....	7 (30 %)
Soporte ventilatorio.....	7 (30 %)

SDRA = Síndrome de distrés respiratorio del adulto.

se asociaron al fracaso renal agudo. Catorce casos (58 %) presentaron trombocitopenia y en 11 el conteo de plaquetas fue inferior a $50 \times 10^3/\text{mm}^3$. Además, 10 de los pacientes (42 %) mostraron alguna evidencia de coagulación intravascular en grado menor, determinada por plaquetopenia menor de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$, disminución del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina y elevación de los productos de degradación del fibrinógeno. Ocho de los casos presentaron hemorragia digestiva y siete distrés respiratorio del adulto y/o hemorragia pulmonar, que precisó ventilación mecánica.

Los pacientes con trombocitopenia mostraron una mayor gravedad del fracaso renal agudo, evidenciado por niveles más elevados de urea y creatinina (tabla II). Además existió una correlación inversa entre el número de plaquetas y los niveles de creatinina y de bilirrubina (figs. 1 y 2). El grupo de trombocitopénicos tuvo también niveles más altos de bilirrubina y de triglicéridos comparado con el grupo de no trombocitopénicos (tabla II).

Veintidós pacientes (92 %) presentaron ictericia de diverso grado (tabla I), con niveles de bilirrubina total entre 3,6 y 46,0 mg/dl. Existió una correlación positiva entre los niveles de bilirrubina y los de urea (fig. 3) y de creatinina (fig. 4).

Todos los pacientes presentaron hipertrigliceridemia,

Tabla II. Características del FRA en la leptospirosis con y sin trombocitopenia

Características	Trombocitopénicos (n = 14)	No trombocitopénicos (n = 10)	p
Edad, años.....	44,1 \pm 4,4	44,5 \pm 4,5	NS
Plaqueta $\times 10^3$	33,6 \pm 4,8	195,2 \pm 22,5	< 0,001
Urea máxima, mg/dl.....	238,0 \pm 22,7	152,4 \pm 32,0	< 0,05
Creatinina máxima, mg/dl.....	7,5 \pm 0,8	3,6 \pm 1,2	< 0,01
Bilirrubina máxima, mg/dl.....	23,6 \pm 3,1	10,1 \pm 2,9	< 0,005
Triglicéridos, mg/dl.....	554 \pm 63	328 \pm 26	< 0,005
Número de pacientes que requirieron diálisis.....	9 (64 %)	2 (20 %)	NS
Mortalidad, número de pacientes.....	2 (14 %)	0 (0 %)	NS

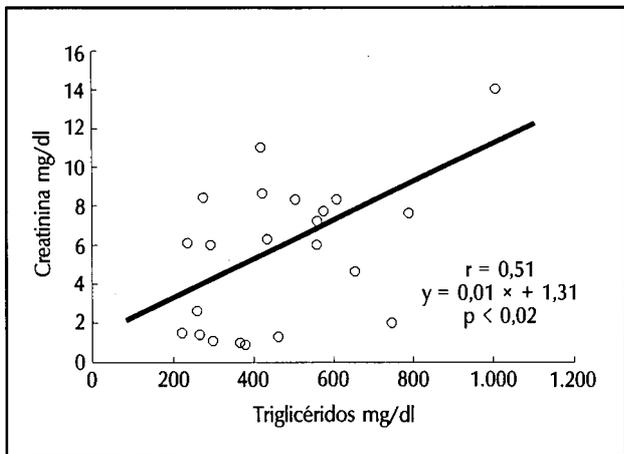


Fig. 1.—Correlación entre el número de plaquetas y los niveles de creatinina.

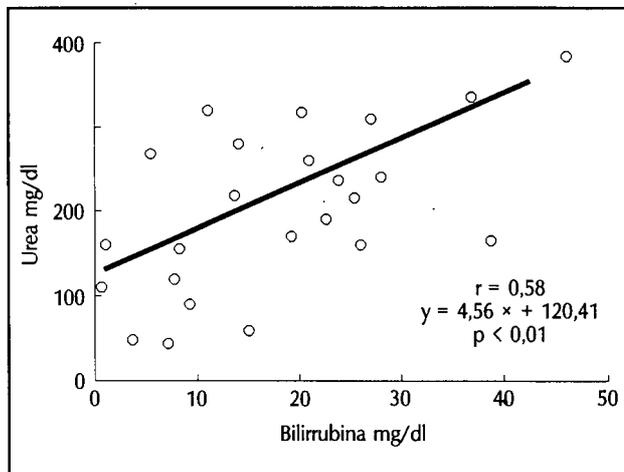


Fig. 4.—Correlación entre los niveles de bilirrubina y creatinina.

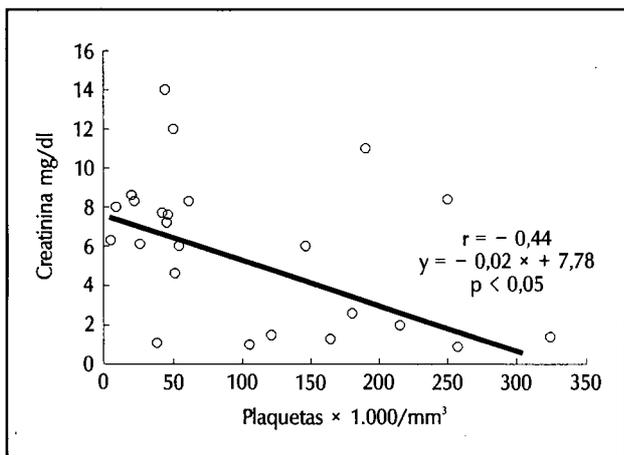


Fig. 2.—Correlación entre el número de plaquetas y los niveles de bilirrubina.

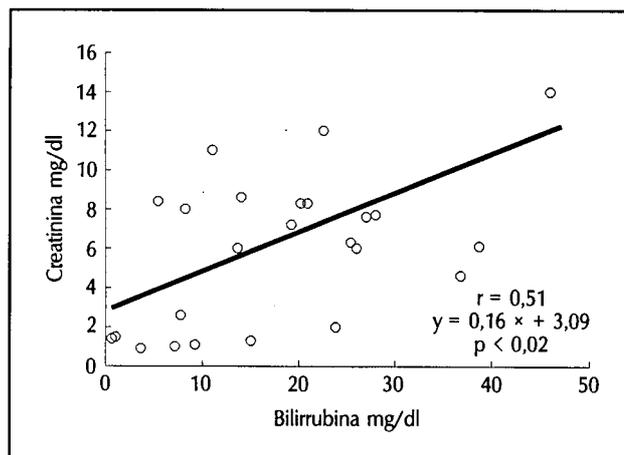


Fig. 5.—Correlación entre los niveles de triglicéridos y de bilirrubina (sólo aparecen 22 puntos por coincidencias de valores).

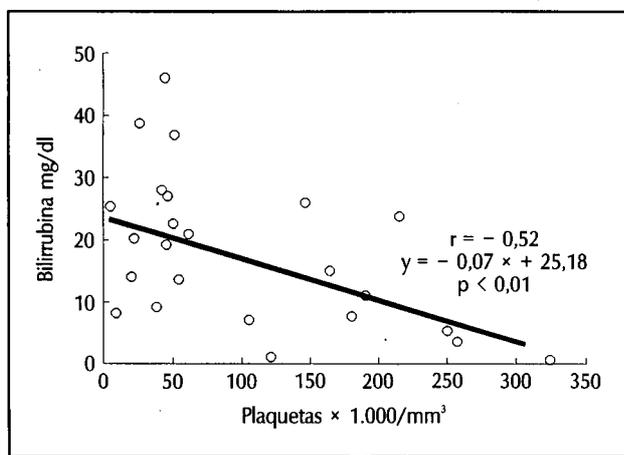


Fig. 3.—Correlación entre los niveles de bilirrubina y urea.

con niveles de triglicéridos entre 220 y 1.008 mg/dl (469 ± 44 mg/dl). Los niveles de triglicéridos se correlacionaron positivamente con los de bilirrubina (fig. 5) y con los de creatinina (fig. 6). En todos los casos en los que fueron determinados secuencialmente, los niveles de triglicéridos regresaron a valores normales después de la resolución del cuadro.

Dos pacientes fallecieron debido a complicaciones hemorrágicas y fallo multiorgánico, por lo que la mortalidad global fue del 8 %. Ambas muertes ocurrieron en los primeros años del estudio. En cuatro casos en los que se dispuso de tejido renal (dos necropsias y dos biopsias), el examen histológico reveló una nefritis intersticial aguda, signos de necrosis tubular y túbulo conteniendo cilindros. En 12 pacientes, la histología hepática mostró signos de colestasis, hepatocitos con figuras mitóticas y sólo mínima infiltración de células inflamatorias.

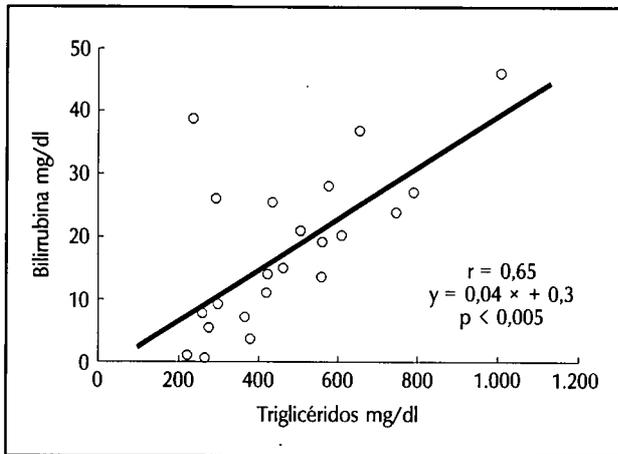


Fig. 6.—Correlación entre los niveles de triglicéridos y de creatinina (sólo aparecen 22 puntos por coincidencias de valores).

Discusión

La infección por leptospiras es una causa frecuente de fracaso renal agudo en los países tropicales^{2,4}; por ello la mayoría de las descripciones provienen de esos países, siendo poco numerosas las series publicadas en Europa y USA^{1,5}.

El fracaso renal agudo se asocia hasta en el 67 % de los casos de leptospirosis², y en los pacientes con afectación severa la mortalidad puede llegar a ser del 15 al 40 %^{4,5}, siendo las causas habituales de muerte el fallo hepático y/o renal asociado a complicaciones hemorrágicas y pulmonares^{6,7}. En el presente estudio, todos los pacientes mostraron algún grado de uremia, que requirió tratamiento dialítico en el 46 % de los casos. Muchos de ellos presentaron además graves alteraciones de la hemostasia y de la función pulmonar, a pesar de lo cual la mortalidad global fue del 8 %.

No se conoce con exactitud el mecanismo responsable de la lesión renal, habiéndose implicado diversos factores: isquemia renal, una toxina, la migración bacteriana, una reacción inmunológica, hipovolemia, hiperviscosidad sanguínea y coagulación intravascular². En los cuatro casos en los que se dispuso de estudio histológico renal, los hallazgos mostraron una nefritis intersticial severa con necrosis tubular y túbulos conteniendo cilindros, pero sin signos de microangiopatía trombótica.

Las hemorragias son un hecho característico de la infección por leptospiras y se atribuyen a un aumento de la fragilidad de las paredes capilares causado por la acción de toxinas bacterianas⁸. La trombocitopenia, la hipoprotrombinemia y la coagulación intravascular son también factores contribuyentes⁹⁻¹¹. La trombocitopenia es una complicación bien conocida de las infecciones bacterianas graves y habitualmente se produce en el seno de una coagulación intravascular diseminada, con consumo de plaquetas en las superficies vasculares alteradas. Sin

embargo, se desconoce el mecanismo exacto de su producción en la leptospirosis. El 58 % de nuestros pacientes presentaron esta complicación, existiendo una asociación significativa entre la presencia de trombocitopenia y la severidad del fracaso renal. Estos datos sugieren que la trombocitopenia pudiera haber jugado algún papel en el desarrollo del fracaso renal agudo o bien que ambas complicaciones fueran expresión de una afectación multiorgánica severa. Aunque no existieron manifestaciones clínicas de un cuadro completo de coagulación intravascular diseminada, en algunos pacientes existieron evidencias de un grado menor del síndrome, con discreta elevación de los PDF y trombopenia intensa. Si bien han sido descritos algunos casos de síndrome hemolítico urémico en la infección por leptospiras^{12,13}, no se evidenciaron signos de hemólisis intravascular en ninguno de nuestros pacientes.

La ictericia es otro hecho característico de la leptospirosis cuya presencia es un índice de gravedad². La misma pudo ser otro factor contribuyente para el desarrollo del fracaso renal agudo en nuestros pacientes, ya que existió una correlación directa entre los niveles de bilirrubina y los niveles de urea y de creatinina.

Otra observación interesante fue la presencia de hipertrigliceridemia en el 100 % de los casos. Este hallazgo se ha descrito únicamente en una ocasión¹⁴ y se desconoce su patogenia exacta. En el presente estudio se observó una correlación directa entre los niveles de triglicéridos y bilirrubina, sugiriendo que el aumento de triglicéridos podría depender de las alteraciones hepáticas. Así, en otra situación clínica con grados semejantes de colestasis, como es la hepatitis alcohólica, también puede haber elevación de triglicéridos. Otra posibilidad es que la hipertrigliceridemia estuviese en relación con el proceso infeccioso. En pacientes con infecciones por gramnegativos, y particularmente en la fiebre tifoidea, el aumento de triglicéridos se ha relacionado con una toxina inductora de un déficit de lipoproteinlipasa¹⁵⁻¹⁹.

Aunque de nuestros datos no pueden deducirse los posibles mediadores de la hipertrigliceridemia, la misma podría estar relacionada con las alteraciones del metabolismo intermediario que se producen en el organismo infectado. Una gran variedad de citoquinas derivadas de los linfocitos y macrófagos liberadas en los procesos sépticos, como el factor de necrosis tumoral²⁰⁻²², son capaces de modular el metabolismo lipídico. Además del factor de necrosis tumoral, la interleuquina-1 y los interferones inhiben el catabolismo lipídico en las células grasas cultivadas²³⁻²⁵. El factor de necrosis tumoral alfa estimula la síntesis hepática de lípidos *in vivo*²⁶, una propiedad que es compartida también por el factor de necrosis tumoral beta, la interleuquina-1 y el interferón alfa²². En suma, la hipertrigliceridemia resulta ser un marcador de la infección por leptospiras, si bien son necesarios otros estudios metabólicos y hormonales para comprender mejor los mediadores implicados en esta alteración del metabolismo lipídico.

Debido a lo fulminante del cuadro clínico y a menudo

a la rápida progresión del mismo, debieron emplearse múltiples tratamientos de forma simultánea, haciendo difícil determinar qué terapia concreta fue más efectiva. Sin embargo, nuestros resultados indican que las medidas de soporte general deben incluir reposición hidroelectrolítica, transfusiones de hematíes combinadas con infusión de concentrados de plaquetas y/o plasma fresco congelado a fin de corregir los trastornos de la hemostasia.

Aunque la terapia fue esencialmente de soporte, 19 de los 24 pacientes recibieron tratamiento antibiótico (13 penicilina, tres ampicilina, dos eritromicina y uno cefalosporinas). Si bien la eficacia de los antibióticos ha permanecido controvertida, recientemente se ha comunicado en un estudio controlado que la penicilina intravenosa resulta beneficiosa en los pacientes con leptospirosis severa aun cuando se administre tardíamente en el curso de la enfermedad²⁷. Por tanto, es posible que la administración precoz de antibióticos haya sido beneficiosa en nuestros pacientes y pueda haber contribuido a la baja mortalidad de esta serie.

En los casos más graves con oliguria o anuria es necesaria la diálisis con objeto de corregir la uremia, los trastornos electrolíticos y la sobrecarga de volumen. Aunque recientemente se ha abogado por la combinación de plasmáferesis al tratamiento dialítico con el propósito de remover bilirrubina^{5,28}, nuestros datos sugieren que la diálisis precoz y frecuente proporciona excelentes resultados. En la mayoría de los casos se prefirió la diálisis peritoneal para evitar los riesgos de la trombocitopenia al realizar la punción a ciegas de las venas subclavia o femoral y evitando también el riesgo de que aun la mínima cantidad de heparina utilizada para anticoagular los circuitos extracorpóreos exacerbara las hemorragias. Sin embargo, en los casos de fracaso hipercatabólico y si la diálisis peritoneal es poco efectiva para controlar la química sanguínea, puede ser necesaria la hemodiálisis, como ocurrió en algunos de nuestros pacientes. Con las medidas mencionadas, el pronóstico en general fue bueno y permitió una supervivencia del 92 % en la presente serie. En aquellos casos que precisen respiración asistida y, por tanto, controlados en la unidad de vigilancia intensiva, la hemodiafiltración puede ser otra alternativa terapéutica, cuya utilidad está por determinar en esta enfermedad²⁸.

La leptospirosis no es una enfermedad que ocurra únicamente en países tropicales remotos²⁹, sino que se presenta de una forma regular, aunque poco frecuente, en nuestro país. Por ello debe ser incluida entre las posibles causas de fracaso renal agudo, especialmente cuando éste aparece asociado con ictericia. Su sospecha puede evitar errores diagnósticos y permitir iniciar precozmente una terapia adecuada. El diagnóstico inicial dependió de los datos clínicos y epidemiológicos, ya que la confirmación serológica se realizó tardíamente. En nuestro medio existe cierta familiaridad con este síndrome³⁰ y habitualmente fue reconocido al ingreso en el hospital por los médicos residentes.

En resumen, ante un cuadro de fracaso renal agudo en

el que se asocian ictericia (con niveles muy elevados de bilirrubina conjugada), trombocitopenia e hipertrigliceridemia, debe sospecharse el diagnóstico de leptospirosis. El diagnóstico clínico precoz, el empleo temprano de antibióticos, las medidas de soporte general y el tratamiento dialítico oportuno pueden mejorar el pronóstico de las formas graves de leptospirosis.

Bibliografía

1. Kennedy ND, Pusey CD, Rainford DJ y Higginson A: Leptospirosis and acute renal failure-clinical experiences and a review of the literature. *Postgrad Med J*, 55:176-179, 1979.
2. Sitprija V, Pipatanagul V, Mertowidjojo K, Boonpucknavig V y Boonpucknavig S: Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: clinical and experimental studies. *Kidney Int*, 17:827-836, 1980.
3. Winearls CG, Chan L, Coghlan JD, Ledingham JGG y Oliver DO: Acute renal failure due to leptospirosis: clinical features and outcome in six cases. *Q J Med*, 212:487-495, 1984.
4. Seguro AC, Lomar AV y Rocha AS: Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron*, 55:146-151, 1990.
5. Pecchini F, Borghi M, Bodini V, Copercini B, Grutta d'Auria C, Romanini GL y Romano C: Acute renal failure from leptospirosis: new trends of treatment. *Clin Nephrol*, 18:164, 1982.
6. Turner JS y Willcox PA: Respiratory failure in leptospirosis. *Q J Med*, 72:841-847, 1989.
7. Bourdais A, Lonjon B y Vergez-Pascal R: Respiratory complications of leptospirosis. Six cases, 3 of which show haemodynamic studies. *Med Trop*, 48:149-160, 1988.
8. De Brito T, Böhm GM y Yasuda PH: Vascular damage in acute experimental leptospirosis of the guinea-pig. *J Pathol*, 128:177-182, 1979.
9. Edwards CN, Nicholson GD y Everard CO: Thrombocytopenia in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*, 31:827-829, 1982.
10. Kahn JB: A case of Weil's disease requiring steroid therapy for thrombocytopenia and bleeding. *Am J Trop Med Hyg*, 31:1213-1215, 1982.
11. Raoult D, Jeandel P, Mailloux M y Rougier Y: Thrombocytopenia and renal failure in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*, 32:1464, 1983.
12. Hanvanich M, Moollaor P, Suwangool P y Sitprija V: Hemolytic uremic syndrome in leptospirosis bataviae. *Nephron*, 40:230-231, 1985.
13. Trowbridge AA, Green JB, Bonnett JD, Shohet SB, Ponnappa BD y McCombs WB: Hemolytic anemia associated with leptospirosis morphologic and lipid studies. *Am J Clin Pathol*, 76:493-498, 1981.
14. Estavoyer JM, Stimmesse B, Ottignon Y, Cardot N, Boillot A y Dupont MJ: Serum lipids in patients with leptospirosis. *J Infect Dis*, 150:963-964, 1984.
15. Segura F, Force L, Espejo L, Soriano E y García San Miguel J: Hypertriglyceridemia in patients with typhoid fever. *J Infect Dis*, 147:606, 1986.
16. Sannalkorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, Nikkila E y Taskinen MR: Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism*, 37:859-865, 1988.
17. Alvarez C y Ramos A: Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem*, 32:142-145, 1986.
18. Kerttula Y y Weber TH: Serum lipids in viral and bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis*, 18:211-215, 1986.
19. Åkerlund B, Carlson LA y Jarstrand C: Dyslipoproteinemia in patients with severe bacterial infections. *Scand J Infect Dis*, 18:539-545, 1986.
20. Beutler B y Cerami A: Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med*, 316:379-385, 1987.
21. Lalhdevirta J, Maury CPJ, Tepo AM y Repo H: Elevated levels of cir-

- culating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*, 85:289-291, 1988.
22. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tiemey A, Wang J y Pierson RN: Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*, 86:27-31, 1989.
 23. Beutler BA y Cerami A: Recombinant interleukin-1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immun*, 135:3969-3971, 1985.
 24. Patton JS, Shepard HM, Wilking H y cols.: Interferons and tumor necrosis factor have similar catabolic effects on 3T3-L1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83:8313-8317, 1986.
 25. Price SR, Mizel SB y Pekala PH: Regulation of lipoprotein lipase synthesis and 3T3-L1 cell metabolism by recombinant interleukin-1. *Biochem Biophys Acta*, 889:374-381, 1986.
 26. Feingold KR y Grunfeld C: Tumor necrosis factor-alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. *J Clin Invest*, 80:184-190, 1987.
 27. Watt G, Tuazon ML, Santiago E, Padre LP, Calubaquib C, Ranoa CP y Laughlin LW: Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet*, i:433-435, 1988.
 28. Davenport A, Bramley PN y Wyatt JI: Morbidity and mortality due to cerebral edema complicating the treatment of severe leptospiral infection. *Am J Kidney Dis*, 16:160-165, 1990.
 29. Lai KN, Aarons I, Woodroffe AJ y Clarkson AR: Renal lesions in leptospirosis. *Aust NZ J Med*, 12:276-279, 1982.
 30. Ortega Suárez F, Baños Gallardo M, Alonso Alvarez M, Marín Iranzo R, Alvarez Grande J, Faedo Presa I, Rodrigo Sáez L, Prendes Peláez P, Alvarez Fernández M y Fuentes Martín E: Afectación renal y hepática de la leptospirosis icterohemorrágica. A propósito de seis casos. *Rev Clin Esp*, 160:103-108, 1981.