



ARTÍCULO ORIGINAL

Morfometría de corazón y pulmón en ratas Wistar infectadas con leptospira canícola durante la preñez

Heart and lung morphometry in Wistar rats infected with canine leptospira during pregnancy

María de Jesús Monzón Tamargo^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-3673-0983>

Manuel Guillermo Peterssen Sánchez² <http://orcid.org/0000-0003-4737-2875>

Javier Joaquín Pérez Cardoso¹ <http://orcid.org/0000-0003-0478-655X>

Xiomara González García³ <http://orcid.org/0000-0002-3044-3158>

Susana González Freije¹ <http://orcid.org/0000-0003-1587-423X>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río, Cuba

²Dirección Municipal de Salud. Pinar del Río, Cuba

³Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río Clínica Estomatológica Docente Ormani Arenado Llonch. Pinar del Río, Cuba

Recibido: 07 de marzo 2019

Aceptado: 20 de junio 2019

Publicado: 1 de julio 2019

Citar como: Monzón Tamargo M de J., Peterssen Sánchez MG, Pérez Cardoso JJ, González García X, González Freije S. Morfometría de corazón y pulmón en ratas Wistar infectadas con leptospira canícola durante la preñez. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2019 [citado: fecha de acceso]; 23(4): 542-552. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3944>

RESUMEN

Introducción: la leptospirosis es una zoonosis de amplia distribución mundial que ocasiona grandes pérdidas a la salud del hombre.

Objetivo: determinar las alteraciones morfométricas de corazón y pulmón en ratas Wistar infectadas con leptospira canícola durante la preñez.

Métodos: estudio descriptivo, observacional y transversal, en el Laboratorio de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, desde septiembre 2016 hasta agosto 2018, en 120 crías de ratas Wistar posterior al sacrificio, cuyas madres, durante la gestación fueron inoculadas con cepas del serogrupoleptospira canícola. Se estudiaron las variables: sexo, peso, volumen de corazón y pulmones,



longitud transversa, longitud sagital, y grosor del ventrículo izquierdo. Se realizó examen morfométrico con la utilización del software MOTIC, y la digitalización de las imágenes con una cámara MOTIC-AM 3 acoplada a un estereoscopio, ambos conectados a un ordenador para la recogida y análisis de los datos.

Resultados: predominaron los machos con un 55,84 %, donde se observó en ambos sexos, disminución del peso y volumen del corazón. El promedio morfométrico de la longitud transversa, longitud sagital, y el grosor del ventrículo izquierdo del corazón disminuyó sus longitudes. No existieron diferencias en ambos sexos en relación al peso y volumen de ambos pulmones.

Conclusiones: resultados similares, sin evaluar otros daños, pueden ocurrir en el hombre cuando se infecta con leptospirosis. Se debe incentivar el desarrollo de investigaciones donde se utilicen otras cepas de leptospiras, que permitan evaluar y evitar defectos en el desarrollo humano.

DeCS: LEPTOSPIRA; RATAS WISTAR; SEROGRUPO; ZONOSIS; LEPTOSPIROSIS.

ABSTRACT

Introduction: leptospirosis is a zoonosis of wide-ranging distribution worldwide that causes great losses to human health.

Objective: to determine the morphometric changes of heart and lung in Wistar rats infected with canine leptospira during pregnancy.

Methods: descriptive, observational and cross-sectional study carried out at Pinar del Río University of Medical Sciences, mainly by the Biomedical Research Laboratory, from September 2016 to August 2018, on 120 offspring of Wistar rats posterior to the slaughter, whose mothers, during gestation, were inoculated with strains of the canicula serogroup leptospira. The following variables were included in the study: sex, weight, heart and lung volume, crosswise length, sagittal length, and left ventricle thickness. Morphometric examination was performed with the use of MOTIC software and digitalization of the images with a MOTIC-AM 3 camera coupled to a stereoscope, both connected to a computer for data collection and analysis.

Results: male sex predominated with 55.84%, where a decrease in weight and heart volume was observed in both genders. The morphometric average of crosswise length, sagittal length and the thickness of the left ventricle of the heart decreased its lengths. There were no differences in both sexes in relation to the weight and volume of both lungs.

Conclusions: similar results, without evaluating other damages, can occur in men when infected with leptospirosis. The development of researches where other strains of leptospira can be used should be encouraged, in order to evaluate and avoid defects in human development.

MeHS: LEPTOSPIRA; RATS, WISTAR; SEROGROUP; ZONOSSES; LEPTOSPIROSIS.

INTRODUCCIÓN

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), durante las dos últimas décadas, señala la reemergencia de 200 enfermedades infecciosas de origen zoonótico. El 43 % de estas enfermedades tienen una distribución mundial. Un ejemplo de ello lo constituye la leptospirosis, una zoonosis que aun después de 125 años de su primera descripción, es la de más amplia distribución mundial y la que mayores pérdidas ocasiona a la salud



del hombre.⁽¹⁾ Es muy frecuente en los trópicos.⁽²⁾ Ha sido clasificada como una enfermedad infecciosa emergente o reemergente, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el *US Centres for Disease Control and Prevention*.⁽³⁾

La palabra leptospira procede de dos raíces griegas: *leptoestrecho* o delgado; *espiral*. La leptospirosis es una enfermedad trasmisible zoonótica. Su agente causal es la *Leptospira Interrogans* (complejo integrado por 23 serogrupos y 202 serovares). La multiplicidad de serogrupos es una característica bien conocida y su identificación presenta un problema difícil para los laboratorios no especializados.⁽⁴⁾

La bacteria patógena leptospira, permanece en los túbulos renales de ciertos animales silvestres, con mayor frecuencia en canguros, gatos monteses, nutrias, conejos y caballos; se han reportado leptospira en aves, reptiles y anfibios.⁽²⁾

Las primeras reseñas históricas datan de la época de la invasión napoleónica a Egipto, y la Guerra Civil Americana.⁽²⁾ Las leptospirosis se observaron por primera vez en 1907, en tejido de riñón de un paciente descrito en un inicio como una víctima fatal de fiebre amarilla. La bacteria está constituida por espiroquetas flexibles y helicoidales de 0,1 µm de diámetro y de 6-20 µm de longitud, con extremidades incurvadas en forma de gancho. Presentan tinción de Gram débil, ya que tienen la típica estructura de pared de Gram negativa. Para su visualización se usan técnicas de impregnación argéntica.⁽⁴⁾

En 1886, el internista alemán Adof Weil la describió en trabajadores agrícolas. Inada e Ido, en 1915, aislaron por primera vez el microorganismo causal. Noguchi en 1917, la denominó por su forma espiral y delgada, leptospira. En Cuba, en el 1945, Márquez, Soler y Cúrbelo presentaron el primer caso con diagnóstico confirmado. Rodrigo Pérez Carril, inició investigaciones en los sembradores de pangola en 1965, y en 1967 en conjunto con Idort Stepanov y Adolfo Rodríguez de la Vega, reportaron un caso de leptospira congénita.⁽²⁾

La patogenia de la leptospirosis incluye la penetración del microorganismo debido a dos mecanismos: la secreción de enzimas como la colagenasa y gelatinasa, y el movimiento activo de la bacteria, debido a su estructura helicoidal.⁽⁴⁾

El hombre se contagia al entrar en contacto con animales infectados o con el medio ambiente contaminado con la orina de los mismos (se acarician o cuidan perros enfermos, se atienden cochiqueras, se trabaja en la captura de perros, ratas o se acarician animales portadores). La transmisión directa de persona a persona es excepcional, ya que la orina humana es ácida lo que evita que una larga sobreviva de la leptospira, sin embargo, cuando la enfermedad ocurre en una gestante, puede producirse la infección fetal por vía transplacentaria, lo que provoca abortos prematuros.^(1,2)

La leptospirosis, es por tanto, un término amplio aplicado a la infección causada por diversos serotipos de leptospira, microorganismos antihigiénicos diferentes y con morfologías iguales, que afectan sobre todo a los animales de vida libre, aunque también a domésticos; todo lo que constituye fuentes de infección para el hombre.⁽²⁾

En países como Colombia, esta zoonosis es diagnosticada en pocas ocasiones, debido a la falta de conocimiento de la enfermedad o ausencia de métodos diagnósticos; sin embargo es considerada un no un problema a nivel epidemiológico, de tipo económico y social.⁽⁵⁾



En Cuba la forma clínica icterohemorrágica, provocada por la infección leptospirósica, se conocía muy bien desde la segunda mitad del siglo XIX y los médicos la diferenciaban de la fiebre amarilla.⁽²⁾ En la actualidad esta enfermedad constituye un problema de salud que cobra mayor importancia, por lo que se investiga a través de estudios serológicos, bacteriológicos, clínicos y epidemiológicos.⁽⁴⁾ En aras de mejorar el estado de salud de la población, se tienen en cuenta las transformaciones en el comportamiento epidemiológico y se enfrenta a esta enfermedad desde 1981, con un Programa Nacional de Prevención y Control de la Leptospirosis, que abarca tanto a la salud humana como a la animal, y que se perfeccionó a partir de 1997, donde se enfatiza en la necesidad de fortalecer la prevención primaria.^(1,3)

La impresión clínica de la infección por leptospira tiene un amplio espectro en el ser humano, con oscilaciones que van desde procesos asintomáticos, que son los más frecuentes, formas de evolución benignas, hasta el desarrollo de cuadros graves icterohemorrágicos con colapso vascular y serio compromiso del funcionamiento hepato-renal, que puede ser fatal (enfermedad de Weil).

Sobre las formas clínicas sintomáticas de la enfermedad, el 80-90 % evolucionaron en una forma anictérica benigna, y el 10-20 % como leptospirosis grave con ictericia e insuficiencia renal. La triada de fiebre, cefalea y artromialgias, combinadas con el antecedente de exposición, es indicadora de infección por leptospira.⁽²⁾

De acuerdo a la clasificación serológica, el género *Leptospiras* incluye leptospiras saprófitas (*Leptospirabiflexa sensu lato*) y patogénicas (*Leptospira interrogans sensu lato*). Existen más de 260 serovares de *L. interrogans*, los serovares que están antígenicamente relacionados, son agrupados en sergrupos.⁽⁴⁾

En la actualidad se llevan a cabo estudios con ratas Wistar, que son una de las razas más populares y utilizadas en la cotidianidad, para la investigación en laboratorios, pues sirven como una importante herramienta de investigación, esto exige el control estricto de variables como la edad, el sexo y el peso corporal, y de esta forma poder extrapolar los resultados al modelo humano; además la aplicación de los métodos morfométricos en las Ciencias Biomédicas, permitirá el conocimiento de muchas enfermedades,⁽⁶⁾ sobre todo la leptospirosis, considerada como una de las enfermedades zoonóticas de mayor distribución a nivel mundial.

En Cuba se han realizado investigaciones con ratas Wistar sobre diferentes temas de interés biomédico;^(4,6) sin embargo no se cuentan con estudios que revelen alteraciones morfométricas y los efectos de la infección por leptospiras, en órganos como corazón y pulmón en la vida prenatal. Por todo esto, se decidió realizar esta investigación, para determinar las alteraciones morfométricas de corazón y pulmón, en ratas Wistar gestadas, e infectadas con leptospira canícola.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal, en el Laboratorio de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, desde septiembre de 2016 a agosto de 2018, en 120 crías de ratas Wistar posterior al sacrificio, cuyas madres durante la gestación fueron inoculadas con cepas del serogrupo leptospira canícola.



Esto permitió la extracción por métodos quirúrgicos del corazón y pulmones, con el objetivo de determinar las alteraciones morfológicas provocadas en estos órganos, en ratas Wistar gestadas infectadas experimentalmente con leptospira canícola. Se estudiaron las variables; sexo, peso, volumen de ambos órganos y las longitudes transversal, sagital del corazón; así como el grosor del ventrículo izquierdo.

Para la realización de un examen morfológico de las muestras se utilizó el software MOTIC. El procedimiento se inició con la clasificación, separación, ordenamiento de las muestras. La digitalización de las imágenes fue realizada con una cámara MOTIC-AM 3, acoplada a un estereoscopio, ambos conectados a un ordenador para la recogida y análisis de los datos.

El personal que trabajó en el estudio fue acreditado y con los conocimientos necesarios para la ejecución del mismo, se tuvo en cuenta lo establecido en la Guía de Buenas Prácticas para el Cuidado, Uso, y Reproducción de los Animales para la Experimentación, en el CENPALAB.

Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS/PC versión 10.0, lo cual permitió el cálculo de medidas descriptivas para variables cualitativas como las frecuencias absolutas y porcentajes. Los resultados se ilustraron en tablas estadísticas.

RESULTADOS

En la muestra de estudio predominaron los machos con un 55,84 %, se observó una disminución del peso del corazón en ambos sexos (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las crías de ratas según sexo y peso del corazón. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2016-2018.

Sexo	Valor promedio(cm)	Desviación estándar (cm)	No.	%
Hembras	0.014	0.006	53	44,16
Machos	0.011	0.005	67	55,84

El volumen promedio del corazón de las crías de ratas inoculadas con leptospiras, mostró valores menores, sin diferencias con relación al sexo (tabla 2).

Tabla 2. Comportamiento del volumen del corazón

Sexo	Valor promedio	Desviación estándar	No.	%
Hembras	0.016	0.007	53	44,16
Machos	0.017	0.005	67	55,84
Total			120	100

El promedio de las variables morfométricas: longitud transversal, longitud sagital y el grosor del ventrículo izquierdo del corazón (tabla 4), mostró una disminución de las longitudes del corazón en estas crías de ratas (tabla 3).

Tabla 3. Comportamiento de otras variables morfométricas del corazón

Otras variables morfométricas del corazón	Media	Desviación estándar
Longitud transversal	7.600	0.004
Longitud sagital	3.400	0.005
Grosor del ventrículo izquierdo	1.179	0.005

El peso del pulmón derecho e izquierdo, muestra diferencias significativas en ambos sexos (tabla 4).

Tabla 4. Peso del pulmón derecho e izquierdo.

Sexo	Pulmón derecho		Pulmón izquierdo	
	Valor promedio	Desviación estándar	Valor promedio	Desviación estándar
Hembras	0.116	0.004	0.115	0.005
Machos	0.119	0.005	0.117	0.006

No se observan diferencias significativas en relación al volumen de los pulmones derecho e izquierdo, en ambos sexos (tabla 5).

Tabla 5. Volumen del pulmón derecho e izquierdo.

Sexo	Pulmón derecho		Pulmón izquierdo	
	Valor promedio	Desviación estándar	Valor promedio	Desviación estándar
Hembras	0.044	0.003	0.013	0.004
Machos	0.045	0.004	0.014	0.005

DISCUSIÓN

Diversos estudios revelan la importancia que en estos momentos ha ganado la morfometría con microscopía óptica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica, catalogada como herramienta fundamental para el estudio de diferentes estructuras.⁽⁷⁾

Una investigación realizada por Lemus Quintana y col,⁽⁴⁾ demostró que a pesar de que la rata es portadora de leptospirosis también sufren daños; refieren que es indudable que las ratas, incluso las de laboratorio, resisten la infección leptospiral mejor que otros modelos como el hámster, el guerbil, y el cobayo; no obstante, esa característica es la que permite que para este tipo de estudio embriohistológico, sea un modelo animal especial.



Resultados similares a los del presente estudio fueron encontrados en otras investigaciones, donde fue inoculada también la cepa canícola en ratas, lo que provocó un parto prematuro, todas las crías tuvieron bajo peso al nacer, muy por debajo de los controles al menos entre 2 y 2,5 gramos, y con trastornos hemorrágicos en las extremidades.⁽⁸⁾

La espiroqueta, después de penetrar la mucosa o la solución de continuidad de la piel, se disemina a través del torrente sanguíneo y produce una vasculitis infecciosa en la que se dañan las células endoteliales capilares, ello ocasiona las alteraciones principales de la enfermedad en hígado, riñones, pulmones, cerebro y meninges; corazón, músculos, ojos, así como desviación del líquido intravascular al extravascular. Todo esto genera hipovolemia que complica la disfunción renal y provoca la muerte por hemorragia generalizada de las mucosas, la piel y las superficies serosas, con fallo multiorgánico agudo, insuficiencia renal o hepática aguda e incluso, hemorragia pulmonar.⁽⁹⁾

Se observó en otro estudio que se produjo un retardo del crecimiento de la placenta y del producto, así como isquemia fetal o muerte.⁽¹⁰⁾

En investigaciones del mismo tipo, se inoculan cepas *Pomona* y se plantea que esta cepa provocó infertilidad, muerte perinatal de las crías y muerte de la madre, profusas hemorragias, lesiones visibles en hígado y riñón.⁽¹¹⁾

Algunos investigadores plantean que varios factores son incriminados como responsables por la agresión miocárdica, entre ellos la acción directa de las leptospiras o sus productos tóxicos, las alteraciones inmunopatológicas y las metabólicas. En un estudio experimental se demostró la existencia de antígeno de leptospira en la luz, y adosado a la pared de vasos miocárdicos, lo que reafirma la idea de que el microorganismo lesionaría de manera directa a la célula endotelial, esto ocasiona anoxia y muerte de la fibra miocárdica.⁽¹²⁾

Con relación al peso del corazón, se observó ligera disminución, lo cual está relacionado con los efectos vasculares que producen las leptospiras, pues en el corazón se presentan hemorragias pericárdicas y endocárdicas, disrupción en la organización de las fibras miocárdicas, miocarditis y necrosis miocítica dispersa, que puede acompañarse de dilatación de uno o ambos ventrículos.⁽¹²⁾ También se ha encontrado arteritis coronaria.⁽¹³⁾

Esta disminución del volumen estaría asociada con la disminución de la transcripción de genes relacionados con la hipertrofia cardíaca, no crecimiento compensatorio o remodelamiento. Podría producirse como resultado de la alteración de la expresión de genes como la alfa actina cardíaca, la ciclina G1, la histamina y la subunidad 2 de la NADH deshidrogenasa en respuesta a una restricción significativa de nutrientes, que ha sido asociada a hipertrofia cardíaca en otras especies, incluida el hombre.⁽⁸⁾

En el músculo estriado, desde el punto de vista microscópico, se observan cambios focales necróticos, que se consideran típicos de la leptospirosis, lo cual influye en el volumen de dicha estructura. Existe relación entre las modificaciones morfométricas y las hemorragias intersticiales subendocárdicas y pequeños focos de inflamación linfocitaria con neutrófilos ocasionales.

Por su parte, la disminución del grosor del ventrículo izquierdo se acompañó, como se esperaba, del aumento de la luz ventricular, resultados que coinciden con los reportados



en la literatura.⁽¹⁰⁾ La hipertrofia ventricular izquierda podría ser el resultado de una hiperplasia compensadora en respuesta a una disminución del número de cardiomiocitos en el momento del nacimiento.⁽¹⁴⁾

Este remodelamiento cardiaco en etapas tempranas podría además, desencadenar alteraciones fibróticas en etapas posteriores. Estos animales desarrollarían una fibrosis intersticial del ventrículo izquierdo, como resultado de un trastorno temprano en la regulación de la proliferación de los cardiomiocitos, y una subsecuente hipertrofia celular que podría resultar en una acumulación de colágenos en etapas posteriores de la vida.

Otros estudios muestran diferentes resultados al plantear la aparición de hipertrofia ventricular izquierda como expresión de remodelamiento patológico del ventrículo izquierdo, como derivación del cambio de la expresión de isoformas de cadenas pesadas de miosina alfa a beta con la consiguiente alteración de la maquinaria contráctil cardiaca (en las ratas la isoforma alfa predomina en el músculo cardiaco sano, mientras que la forma beta lo hace durante el remodelamiento ventricular izquierdo patológico con contracción miocárdica lenta y menos eficiente). También reportan una significativa acumulación de colágeno tipo I y III asociada a la reducción de la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMP-2) en el corazón.⁽¹⁵⁾

El peso del pulmón derecho e izquierdo en ambos sexos es alterado, lo que pudiera relacionarse con el daño vascular pulmonar, que puede ser el resultado de una respuesta inmunológica con coagulación intravascular diseminada, secundario a toxinas de leptospiras. La toxina específica responsable permanece sin identificar, algunas posibilidades incluyen proteínas de membrana, glicoproteínas de membrana, hemolisinas y lipopolisacáridos. La afectación pulmonar produce neumonitis hemorrágica, sobre todo en lóbulos inferiores de ambos pulmones.⁽¹³⁾

Algunas citoquinas, como FNT, pueden estar involucradas en la patogénesis de la leptospirosis. Niveles altos de FNT- se asocia con complicaciones pulmón, comparado con estructuras que no sufren. También se observan signos de vasculitis. Aunque los daños pulmonares son comunes en leptospirosis, también existen complicaciones extrapulmonares. El compromiso pulmonar no guarda relación con la cepa de leptospira.⁽¹⁵⁾

Es necesario señalar que los hallazgos histológicos más frecuentes comprenden congestión y hemorragia pulmonar, sin infiltrado inflamatorio prominente. Otros datos histopatológicos incluyen edema pulmonar, depósito de fibrina y reacción fibroblástica.⁽¹³⁾

En el pulmón, los hallazgos de pacientes con leptospirosis son hemorragia pulmonar fatales caracterizados por la ausencia de inflamación, la escasez de microorganismos demostrados por inmuno-histoquímica o impregnación argéntica y franca hemorragia. La hemorragia pulmonar es más que un problema pulmonar, se suman otros factores de riesgo ocasionales como la hipopotasemia, elevación de productos de desecho del metabolismo. Los reportes de hemorragia pulmonar van en aumento, sobre todo en el sudeste asiático. En una revisión de leptospirosis en Brasil, la muerte fue asociada en un alto por ciento, con hemorragia pulmonar.⁽¹⁵⁾

Con relación al volumen de los pulmones derecho e izquierdo, estas alteraciones se deben a los cambios fisiopatológicos originados por el germen, se incluyeron las alteraciones poco específicas, aunque fue posible demostrar focos de hemorragias y con discreta inflamación linfocitaria intersticial. Existe intensa hemorragia intraalveolar, con

discreto aumento de la celularidad intersticial por hiperplasia e infiltrado leve de linfocitos mono nucleados.

La agresión pulmonar, que se manifiesta en su forma más grave por un cuadro de neumonía hemorrágica, parece relacionarse con la acción directa de una toxina sobre la pared capilar. Las lesiones son observadas con mayor frecuencia en la periferia y bases pulmonares, como consecuencia de la abundancia de capilares y mayor vigor de los movimientos respiratorios de esas áreas.⁽⁹⁾

Con relación al pulmón, las lesiones de dicho órgano: el enfisema y el edema pulmonar, daños específicos; además de neumonitis y todos los trastornos circulatorios que pueden conducir al paro respiratorio y la muerte. Con relación a los daños histológicos, refieren que estuvieron presentes en la totalidad de los órganos estudiados en las madres. Hubo un predominio de trastornos circulatorios con vasculitis, congestión y hemorragias, sobre todo en hígado, corazón, pulmón, bazo y riñón.

Las leptospiras invaden los vasos sanguíneos y linfáticos y causan daño epitelial y hemorragias. Un hallazgo característico es la vasculitis de capilares con manifestaciones de edema endotelial, necrosis, e infiltración linfocitaria. Una glicoproteína tóxica producida por las leptospiras es responsable de la unión a los capilares y la hemorragia. La mayoría de los signos y síntomas clínicos son causados por los capilares y endotelios dañados, los cuales pueden resultar en hemorragias pulmonares fatales.⁽⁴⁾

CONCLUSIONES

En el estudio realizado, predominaron los machos. Hubo disminución del peso y volumen del corazón en ambos sexos. Otras variables morfométricas fueron menores, un ejemplo de ellos es el promedio de peso y volumen del pulmón derecho e izquierdo.

Resultados similares, sin evaluar otros daños, pueden ocurrir en el hombre cuando se infecta con leptospirosis. Es necesario incentivar el desarrollo de investigaciones donde se utilicen otras cepas de leptospiras, con el fin de evaluar la presencia de iguales cambios morfométricos de corazón y pulmón en crías de ratas Wistar, y determinar así los posibles perjuicios que pueden ocasionar en humanos.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramírez Rodríguez M, Cabezas Alfonso H, Rieumont Emilia R, Hernández Rodríguez IM, Martínez Figueredo R. Participación comunitaria en la prevención de la leptospirosis humana. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2015 Oct [citado 05/02/2019]; 19(5): [aprox. 11p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000500013&lng=es
2. Valle Pimienta T, Lago Díaz Y, Cabrera Prado A, Linares Medina OL, Ramos Ibarra M. Epidemiología de la leptospirosis humana: propuesta de intervención educativa. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2014 Ago [citado 05/02/2019]; 18(4): [aprox. 10p.].



Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000400002&lng=es.

3. Díaz Alfonso H, Padrón González O, Lorenzo Díaz J C. Leptospirosis humana: una estrategia de superación. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2018 Feb [citado 22/02/2019]; 22(1): [aprox. 8p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000100017&lng=es.

4. Lemus Quintana JM, Cabezas Alfonso H, Zaldívar Garitt I, Armas González E, Ramos Chang Y. Clinical and pathological observations in experimentally infected pregnant wistar rats with leptospire. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2017 Jun [citado 05/02/2019]; 21(3): [aprox. 8p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000300009&lng=es.

5. Carreño LA, Salas D, Beltrán KB. Prevalencia de Leptospirosis en Colombia: revisión sistemática de literatura. Rev. salud pública [Internet]. 2017Mar-Apr [citado 05/02/2019]; 19 (2). Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n2.54235>

6. Alboniga Álvarez O, González Freije S, Cabrera Vázquez N, Sanabria Negrín JG, Linares Guerra E M. Suplementación de calcio en ratas Wistar gestantes sobre las variables antropométricas de sus crías. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2018 Jun [citado 05/02/2019]; 22(3): [aprox. 11p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000300005&lng=es.

7. Hernández Lastre M de L, Mederos Pérez I, Alonso Leal L, RegoJuhe Y, Varela Iraola S, Díaz Cifuentes A, Contreras Tejeda JM. Morfometría de cortes histológicos de los túbulos renales normales en humanos adultos. Revista Argentina de Anatomía [Internet]. 2016 [citado 05/02/2019]; 7 (1): [aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.revista-anatomia.com.ar/archivos-parciales/2016-1-revista-argentina-de-anatomia-online-b.pdf>

8. Thayaparan S, Robertson ID, Fairuz A. Leptospirosis, an emerging zoonotic disease in Malaysia. Malaysian J Pathol. [Internet]. 2013 [citado 05/02/2019]; 7 (1): [aprox. 6p.]; 35(2): [aprox. 9p.]. Disponible en: <http://www.mjpath.org.my/2013.2/Leptospirosis.pdf>

9. Valverde M, Goris M, Gonzáles V, et al. New serovar of Leptospira isolated from patients in Costa Rica: implications for public health. Journal of Medical Microbiology. [Internet]. 2013 [citado 05/02/2019]; 62(Pt 9): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788592>

10. Suárez Conejero AM, Otero Morales JM, Cruillas Miranda S, Otero Suárez M. Prevención de leptospirosis humana en la comunidad. Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. 2015 [citado 05/02/2019]; 44(1): [aprox. 9p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v44n1/mil10115.pdf>

11. Instituto nacional de salud. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública protocolo de vigilancia en salud pública leptospirosis. Colombia. 2014; 1:1-17. Disponible en: <https://www.clinicamedihelp.com//documentos/protocolos/PRO%20Leptospirosis.pdf>



12. EnnaZunino M, Rolando Pizarro P. Leptospirosis. Puesta al día. Rev Chil Infect [Internet]. 2007 [citado 05/02/2019]; 24(3): [aprox. 6p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182007000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
13. Gilbert D, Chambers H, Eliopoulos G, et al. La Guía Sanford Para el Tratamiento Antimicrobiano. 2013. 43ª Edición. 446. Disponible en: http://files.uti-puerto-deseado.webnode.com/200000001-8bec78ce62/Guia_Sanford_2013.pdf
14. Martins G, Lilenbaum W. The panorama of animal leptospirosis in Rio de Janeiro, Brazil, regarding the epidemiology of the infection in tropical regions. Veterinary Research [Internet]. 2013 [citado 05/02/2019];9: [aprox. 1p.]. Disponible en: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-9-237>
15. López O. Tratamiento de leptospirosis humana. Alternativa Antibiótica. Archivos de Medicina. [Internet]. 2015 [citado 05/02/2019]; 11(2): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5139233>

