

*Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.*

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 380

**PROBLEMAS ACTUALES  
DE LAS INVESTIGACIONES  
SOBRE LEPTOSPIROSIS**

**Informe de un Grupo de Expertos de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1967

© Organización Mundial de la Salud, 1967

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

## INDICE

|  | Página |
|--|--------|
| 1. Introducción . . . . .  | 5      |
| 2. Taxonomía . . . . .   | 6      |
| 2.1 Especie . . . . .  | 6      |
| 2.2 Serotipo . . . . .   | 8      |
| 2.3 Serogrupo . . . . .  | 9      |
| 2.4 Lista de serotipos . . . . .   | 9      |
| 3. Métodos de diagnóstico . . . . .  | 9      |
| 3.1 Examen microscópico . . . . .  | 9      |
| 3.2 Aislamiento por cultivo directo . . . . .  | 10     |
| 3.3 Prueba de aglutinación microscópica . . . . .  | 11     |
| 3.4 Métodos serológicos de diagnóstico . . . . .   | 12     |
| 4. Patogenia . . . . .   | 14     |
| 5. Ecología y epidemiología . . . . .  | 15     |
| 5.1 Reservorios animales . . . . .   | 15     |
| 5.2 Transmisión . . . . .  | 16     |
| 5.3 Ciclos epidémicos y medidas preventivas . . . . .  | 17     |
| 5.4 Transmisión internacional de la infección por animales y productos de origen animal . . . . .                  | 17     |
| 6. Inmunización y tratamiento . . . . .  | 18     |
| 6.1 Vacunas para el hombre y el animal . . . . .   | 18     |
| 6.2 Tratamiento . . . . .  | 18     |
| 7. Servicios a la investigación . . . . .  | 19     |
| 7.1 Servicios de referencia . . . . .  | 19     |
| 7.2 Reactivos internacionales de referencia . . . . .  | 19     |
| 7.3 Intercambio de informaciones . . . . .   | 20     |
| 8. Resumen de las investigaciones recomendadas . . . . .   | 20     |
| Anexo 1. Lista de serotipos de leptospiras aisladas en el hombre y en el animal . . . . .                          | 23     |
| Anexo 2. Cepas de referencia de leptospiras con indicación del lugar de aislamiento y de la tipificación . . . . . | 26     |
| Anexo 3. Laboratorios de la OMS de referencia para la leptospirosis . . . . .                                      | 35     |

**GRUPO DE EXPERTOS DE LA OMS EN PROBLEMAS ACTUALES  
DE LAS INVESTIGACIONES SOBRE LEPTOSPIROSIS**

*Moscú, 18-21 de julio de 1966*

**Miembros: \***

- Profesor V. V. Ananyin, Instituto Gamaleja de Epidemiología y Microbiología, Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS (*Vicepresidente*)
- Profesor B. Babudieri,<sup>1</sup> Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia
- Dr. C. Borg-Petersen,<sup>1</sup> Statens Seruminstitut, Copenhague, Dinamarca
- Dra. Y. G. Chernukha, Instituto Gamaleja de Epidemiología y Microbiología, Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS
- Dr. M. M. Galton,<sup>1</sup> Jefe del Laboratorio de Veterinaria de Salud Pública, Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
- Dr. F. Kemenes, Instituto de Enfermedades Infecciosas y de Bacteriología, Colegio de Veterinaria, Budapest, Hungría
- Dr. M. Kitaoka,<sup>1</sup> Departamento de Virosis y Rickettsiosis, Instituto Nacional de Sanidad, Tokio, Japón
- Sra. C. Lataste-Dorolle, Instituto Pasteur, París, Francia
- Dr. L. H. Turner,<sup>1</sup> Escuela de Higiene y Medicina Tropicales, Londres, Inglaterra (*Relator*)
- Dr. J. van der Hoeden,<sup>1</sup> Instituto Israelí de Investigaciones Biológicas, Ness Ziona, Israel
- Profesora A. A. Varfolomeeva,<sup>1</sup> Laboratorio de Zoonosis, Instituto Central de Investigaciones Científicas sobre Epidemiología, Moscú, URSS
- Profesor J. W. Wolff,<sup>1</sup> Instituto de Higiene Tropical, Departamento del Instituto Real de Enfermedades Tropicales, Amsterdam, Países Bajos (*Presidente*)

**Secretaría:**

- Dr. M. Abdussalam, Sección de Veterinaria de Salud Pública, OMS, Ginebra (*Secretario*)
- Dr. M. M. Kaplan, Jefe de la Sección de Veterinaria de Salud Pública, OMS, Ginebra
- Profesor E. Kmety,<sup>1</sup> Director del Departamento de Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de Bratislava, Checoslovaquia (*Consultor*)

---

\* No pudo asistir a la reunión el Dr. A. D. Alexander,<sup>1</sup> Jefe del Departamento de Microbiología Veterinaria, División de Medicina Veterinaria, Centro Militar Médico Walter Reed, Washington, D.C., Estados Unidos de América.

<sup>1</sup> Miembro del Subcomité de Taxonomía de las Leptospiras, del Comité Internacional de Nomenclatura de las Bacterias.

# PROBLEMAS ACTUALES DE LAS INVESTIGACIONES SOBRE LEPTOSPIROSIS

## Informe de un Grupo de Expertos de la OMS

Del 18 al 21 de julio de 1966, un grupo de expertos se reunió en el Laboratorio de la OMS de Referencia para la Leptospirosis, establecido en el Instituto Gamaleja de Epidemiología y Microbiología, de Moscú, con objeto de examinar la situación de las investigaciones sobre leptospirosis. Dio la bienvenida al Grupo el Dr. Korostelev, Director Adjunto del Instituto. El Profesor J. W. Wolff fue elegido Presidente, el Profesor V. V. Ananyin, Vicepresidente y el Dr. L. H. Turner, Relator.

### 1. INTRODUCCION

Al abrir la reunión, el Dr. M. Abdussalam se refirió a las recientes actividades de la OMS y de la FAO en la esfera de la leptospirosis y a los trabajos sobre taxonomía de las leptospiras efectuados por esas organizaciones en colaboración con el Subcomité de Taxonomía de las Leptospiras, del Comité Internacional de Nomenclatura de las Bacterias. Propuso que el Grupo examinara los progresos realizados por la investigación desde la última reunión del Grupo Científico de la OMS de Investigaciones sobre Leptospirosis,<sup>1</sup> celebrada en 1962, y que formulara recomendaciones aplicables a las investigaciones futuras y a diversos aspectos de la epidemiología de la infección y de la manera de combatirla.

El Grupo ha tomado nota con satisfacción de que la OMS, la FAO y el Subcomité de Taxonomía de las Leptospiras se esfuerzan continuamente por fomentar la colaboración internacional<sup>2</sup> en las investigaciones

<sup>1</sup> El Grupo no publicó un informe oficial, pero los participantes redactaron un memorándum que se revisó por correspondencia en 1962 y 1965 y que se publicó en el *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 1965, 32, 881. En el presente informe se recogen los datos de ese memorándum que siguen siendo válidos.

<sup>2</sup> Abdussalam, M. (1966) *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 46, 15.

sobre leptospirosis. Además de planificar, coordinar y fomentar las investigaciones colectivas, esas organizaciones han ampliado sus servicios de ayuda a la investigación. Se han establecido dos nuevos laboratorios internacionales de referencia, uno en el Instituto Gamaleja de Epidemiología y Microbiología, de Moscú, y el otro en el Instituto Israelí de Investigaciones Biológicas, de Ness Ziona, y se han ampliado los servicios de referencia prestados por el Centro Panamericano de Zoonosis, de Azul (Buenos Aires). Se ha organizado un intercambio limitado de información inédita sobre investigaciones entre laboratorios de distintos países y se han hecho nuevos progresos en la provisión de reactivos internacionales de referencia (sueros de referencia). Se ha preparado una lista<sup>1</sup> de la distribución mundial de serotipos y huéspedes, que se hará llegar a los especialistas interesados. El Profesor J. W. Wolff ha preparado una lista de referencias relativas a primeros aislamientos de cepas típicas de leptospiras parásitas (véase el Anexo 2).

Es importante que las organizaciones internacionales prosigan estas actividades, que sigan estudiando la situación de los serotipos conocidos y nuevos, y que participen en la normalización de las técnicas y en el envío de reactivos de referencia y de cultivos típicos por conducto de los laboratorios de referencia. Los problemas actuales de la investigación, que la FAO y la OMS podrían contribuir a resolver, se mencionan en diversas partes de este informe y se resumen en la Sección 8.

## 2. TAXONOMIA

### 2.1 Especie

La antigua clasificación de las leptospiras no distinguía ninguna especie dentro del género *Leptospira*. La unidad taxonómica básica actualmente en uso, el serotipo, es en realidad infrasub-específica. No obstante, con el fin de adaptar la clasificación de las leptospiras al Código Internacional de Nomenclatura de Bacterias y Virus (1958), el Grupo Científico de la OMS sobre Leptospirosis y el Subcomité de Taxonomía de las Leptospiras han recomendado<sup>2,3</sup> que se distingan dos especies: *L. biflexa* (formada por cepas saprófitas) y *L. interrogans* (formada por cepas parásitas). *L. interrogans* y *L. biflexa* se diferencian ante todo por su infecciosidad para el animal, por su resistencia a los iones de cobre bivalentes, por sus características serológicas y por las condiciones de su proliferación en medios orgánicos exentos de suero o en medios

<sup>1</sup> *Leptospiral Serotype Distribution Lists*, julio de 1966, Departamento de Higiene, Educación y Asistencia Social del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos.

<sup>2</sup> *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 1965, **32**, 881.

<sup>3</sup> *Int. Bull. bact. Nomencl. Taxon.*, 1963, **13**, 161.

sintéticos y semisintéticos. Se ha señalado igualmente que algunas de esas cepas difieren en su resistencia a la 8-azoguanina, al verde malaquita y a la fucsina básica, en sus reacciones oxidásicas, en su actividad lipolítica, en su susceptibilidad a la acción leptospiricida del suero, en su tolerancia a la sal y a la temperatura, en su capacidad de crecimiento en una atmósfera pobre en CO<sub>2</sub>, y en su capacidad para provocar efectos citopatogénicos en ciertos cultivos tisulares. Pese a este desplique de criterios diferenciales propuestos no es seguro que por el momento existan suficientes datos fidedignos para delimitar las dos especies. En efecto, los criterios que habrán de servir para diferenciar una especie de otra han dado resultados divergentes en distintos laboratorios, o bien no se han aplicado a un número suficiente de serotipos y de cepas de serotipos diferentes. Además, se ha observado que ciertas cepas de *Leptospira* aisladas en el hombre y en animales domésticos o salvajes en diversas regiones del mundo reaccionan a las llamadas pruebas diferenciales (resistencia a la acción bacterioestática de los iones de cobre bivalentes, reacción oxidásica, etc.) en la forma característica de las cepas *biflexa*. El Grupo reconoce la pertinencia de las palabras de Ainsworth,<sup>1</sup> según el cual «en la taxonomía microbiana, una de las principales tendencias actuales consiste en considerar que sólo pueden obtenerse clasificaciones básicas racionales y estables si se tratan de igual manera los organismos patógenos y los no patógenos, los parásitos y los saprófitos, y se hace un balance de conjunto de sus semejanzas y diferencias». El Grupo recomienda por lo tanto que en la sistemática de *Leptospira* se abandone la práctica actual que consiste en asociar la especie *interrogans* al parasitismo y a la patogenicidad, y la especie *biflexa* al saprofitismo.

Así pues, se recomienda que el género *Leptospira* se considere monoespecífico hasta que se puedan delimitar especies con certeza. Se recomienda el epíteto de especie *interrogans* por ser anterior a *biflexa* y a *icterohaemorrhagiae*.

No obstante, parece que pueden distinguirse en el género *Leptospira*, por lo menos dos grupos principales que corresponden más o menos a las dos especies anteriormente propuestas. Se propone el término « complejo », en el sentido de agrupación, como designación provisional para ambos tipos de leptospiras. Este término no tiene oficialmente categoría de unidad taxonómica y, por consiguiente, se podrán hacer nuevos estudios sin necesidad de consultar constantemente con la Comisión Jurídica del Comité Internacional de Nomenclatura de Bacterias. La agrupación de cepas en esos complejos puede ser interesante para la epidemiología y la ecología.

Ambos complejos están formados por cepas serológicamente heterólogas. A falta de otra solución aceptable, las diferencias serológicas

<sup>1</sup> Ainsworth, G. C. (1962) *Symp. Soc. gen. Microbiol.*, **12**, 249.

reveladas por la reacción de aglutinación con sueros aglutinantes preparados en conejos, siguen constituyendo la base de la clasificación de las cepas de *Leptospira* en serotipos.

El Grupo recomienda que la OMS y la FAO, con ayuda de los especialistas de taxonomía, sigan concediendo su apoyo y su colaboración al Subcomité de Taxonomía de las Leptospiras en sus esfuerzos por establecer una clasificación estable del género *Leptospira*.

## 2.2 Serotipo

El « serotipo » es la unidad taxonómica básica y está representado por una cepa de referencia (véase el Anexo 1).

En los serogrupos estudiados por Kmety (1966)<sup>1</sup> mediante el análisis de factores aglutinogénicos se comprobó que las diferencias antigénicas entre « subserotipos » afines obedecían a la acción de factores antigénicos importantes. Por consiguiente el Grupo es partidario de la supresión de la categoría (unidad taxonómica) « subserotipo » y propone<sup>2</sup> incluirla en un concepto revisado de la unidad taxonómica serotipo. Dado que el análisis factorial aún no es un procedimiento corriente, se propone<sup>2</sup> que la definición de serotipo se modifique de la siguiente forma : « se considera que dos cepas pertenecen a subserotipos distintos si, después de la absorción cruzada con cantidades adecuadas de antígeno heterólogo, queda siempre, en pruebas repetidas, un 10% o más del título homólogo en *uno al menos* de los dos antisueros ». En la práctica, es preciso que las técnicas que implica esta definición se adapten al cambio propuesto.

La expresión « cantidades adecuadas » que se emplea en la definición de serotipo necesita a su vez una definición más precisa que la que figura en publicaciones anteriores. Es importante que entre el antígeno y el inmunosuero que se va a absorber exista una relación cuantitativa bien equilibrada a fin de evitar una posible absorción inespecífica en presencia de un exceso de antígeno. Se precisan nuevos estudios sobre normalización de los métodos de tipificación.

La validez de la caracterización de los serotipos depende de la estabilidad de las características aglutinogénicas de las leptospiras. En condiciones experimentales se han observado variaciones en esas características. Convendría investigar más a fondo esas variaciones y su posible aparición en las condiciones habituales de cultivo y conservación.

<sup>1</sup> Kmety, E., (1966) *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **46**, 103.

<sup>2</sup> El Subcomité de Taxonomía de las Leptospiras aceptó estas recomendaciones en la reunión celebrada en Moscú, 22-29 de julio de 1966, acordó considerar *Leptospira* como un género monoespecífico y recomendó que se emplee el epíteto de especie *interrogans* para la única especie de este género.

### 2.3 Serogrupo

La agrupación de los serotipos según sus principales afinidades antigénicas reveladas en las pruebas de aglutinación cruzada sigue siendo válida. El Grupo recomienda que se vuelva a adoptar el término «serogrupo» para indicar la naturaleza serológica de esos grupos. Como se ha indicado previamente,<sup>1</sup> el serogrupo no es una subdivisión taxonómica ni por ahora es posible definir o caracterizar los serogrupos de leptospiras. No obstante, como se ha dicho antes, la noción de serogrupos de leptospiras tiene un valor práctico para seleccionar los antígenos y los antisueros respectivamente necesarios para el examen sistemático de sueros y gérmenes aislados y, por consiguiente, para el diagnóstico y las investigaciones epidemiológicas.

La constitución actual de los serogrupos tiene sus inconvenientes; por ejemplo, hay cepas que podrían clasificarse en cualquiera de dos serogrupos. Además algunos de los serogrupos han adquirido tal amplitud en el transcurso de los años que cada vez tienen menos utilidad práctica; así, pues, convendría adoptar una agrupación más adecuada.

### 2.4 Lista de serotipos

En el Anexo 1 figura una lista de serotipos de leptospiras aislados en el hombre y en los animales. Se trata de una revisión de la lista compilada en 1962 por el Grupo Científico de Investigaciones sobre Leptospirosis<sup>1</sup> y tiene en cuenta los nuevos serotipos descritos desde entonces, así como los estudios realizados sobre cepas ya inscritas. En vista de la nueva definición de «serotipo» (sección 2.2), los subserotipos se han vuelto a clasificar como serotipos. Ha aumentado el número de serogrupos con las descripciones recientes de serotipos distintos, imposibles de clasificar en ninguno de los grupos previamente conocidos, y con la admisión de algunas de las llamadas leptospiras saprófitas aisladas en el hombre y en el animal.

## 3. METODOS DE DIAGNOSTICO

### 3.1 Examen microscópico

El diagnóstico de la leptospirosis en el hombre y en los animales domésticos por el examen microscópico directo de preparaciones tisulares (excluidos los riñones) y de humores no se ha utilizado mucho. El empleo de técnicas de anticuerpos fluorescentes para la observación

<sup>1</sup> *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 1965, **32**, 881.

de leptospiras en humores y tejidos es un método prometedor para el diagnóstico de la leptospirosis. Esas técnicas pueden ser particularmente útiles para localizar las leptospiras eliminadas en la orina cuando no puede recurrirse a las técnicas usuales de cultivo. Ahora bien, en el estado actual de los conocimientos, este método no es adecuado para la identificación de serotipos, ya que se producen demasiadas reacciones cruzadas. La aplicación de las técnicas de inmunofluorescencia al diagnóstico de las leptospirosis humanas y animales exige nuevas investigaciones.

### 3.2 Aislamiento por cultivo directo

La existencia comprobada, en los tejidos y humores del huésped, de sustancias que inhiben el crecimiento de las leptospiras pone de relieve la necesidad de utilizar inóculos de pequeño tamaño para los aislamientos en cultivo. Muchos especialistas han obtenido mejores resultados aislando leptospiras en suspensiones tisulares o en humores con diluciones de 1 a 10, o incluso mayores, que con el empleo de material sin diluir. Para el cultivo de varias cepas patógenas, incluso en el aislamiento primario, se ha encontrado un medio químicamente definido exento de suero. Se ha recomendado añadir al medio de cultivo un análogo de la pirimidina, el 5-fluorouracilo, que inhibe el desarrollo de bacterias contaminantes y permite el de las leptospiras.<sup>1</sup>

Para un primer aislamiento se utilizarán sin embargo los medios tradicionales junto con los que contengan 5-fluorouracilo, ya que esta sustancia puede ejercer una acción inhibitoria sobre el crecimiento de ciertas leptospiras. Convendría estudiar mejor la utilización de éste y otros análogos de la pirimidina.

Para el aislamiento y purificación de cultivos contaminados pueden emplearse accesoriamente medios en placa con un 1% de agar. Se han obtenido asimismo resultados alentadores con un medio a base de albúmina y Tween 80 para el aislamiento directo de algunas cepas y para el cultivo de leptospiras destinadas a la preparación de vacunas y a los estudios bioquímicos.<sup>2</sup>

El descubrimiento de leptospiras que no se pueden cultivar fácilmente en los medios tradicionales pone de manifiesto las limitaciones de las técnicas de aislamiento actualmente empleadas. Antes, muchos investigadores creían que las técnicas de inoculación en el animal no presentaban ninguna ventaja sobre los métodos de cultivo directo cuando los materiales podían obtenerse asépticamente. Hoy día es evidente que el uso de animales de laboratorio para el aislamiento no puede quedar

<sup>1</sup> Johnson, R. C. & Rogers, P. (1964) *J. Bact.*, **87**, 422.

<sup>2</sup> Ellinghausen, H. C. & McCullough, W. G. (1965) *Amer. J. vet. Res.*, **26**, 39.

enteramente sustituido por las técnicas de cultivo directo, ni aun tratándose de especímenes obtenidos asépticamente. Es pues sumamente necesario obtener un medio en el que sea fácil el cultivo de todas las leptospiras.

### 3.3 Prueba de aglutinación microscópica

La prueba de aglutinación microscópica sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico serológico de la leptospirosis y para la clasificación serológica de las leptospiras. En esta prueba intervienen dos variables importantes que pueden influir considerablemente sobre la uniformidad de los resultados no sólo en laboratorios diferentes sino en un mismo laboratorio: la densidad del antígeno y la determinación del punto terminal de la sección. El Grupo recomienda que la prueba con antígenos vivos se realice con cultivos líquidos de 4 a 14 días que tengan una densidad de antígeno de unos 100 millones de gérmenes<sup>1</sup> por ml en la mezcla final de suero y antígeno. La densidad del antígeno se puede determinar por métodos nefelométricos o valiéndose de un microscopio especialmente adaptado con cámara de recuento.

En vista de la interpretación variable del punto terminal de reacción, se recomienda que se le defina como la dilución final más elevada de suero, en la mezcla de suero y antígeno, que aglutina un 50% o más de los gérmenes. El grado de aglutinación sólo puede medirse comparando la densidad de leptospiras libres entre los grumos con la de preparaciones testigo que contienen dosis de antígeno que representan el 25%, el 50% y el 75% de gérmenes. En la práctica, el punto terminal viene determinado por la presencia de menos de un 50% de gérmenes libres. Se recomienda además que para aclarar esta definición se preparen figuras en las que puedan verse las gradaciones típicas de las reacciones.

Otras variables del análisis serológico son la edad del cultivo, el tiempo y la temperatura de incubación, y la utilización de antígenos vivos o tratados con formol. En general se procede a una incubación de dos horas a una temperatura de 22-37°C. La corrección de las variaciones imputables a las diferencias de sensibilidad que presentan, en los cultivos, la misma cepa o cepas serológicamente homólogas empleadas como antígenos exige estudios complementarios. Las diluciones en progresión geométrica (de razón dos<sup>2</sup>) son preferibles a las diluciones en serie discontinua (factores de dilución: 10 y 2-2,5). En cualquier caso habrá que tener mucho cuidado para evitar los errores que pueda provocar el arrastre con la pipeta de residuos de suero en cantidades indeterminadas.

<sup>1</sup> Algunos laboratorios emplean un antígeno menos denso, que contiene unos 50 millones de gérmenes por ml en la mezcla final de suero y antígeno.

<sup>2</sup> Algunos laboratorios utilizan diluciones de razón cuatro.

La prueba de aglutinación microscópica es sólo relativamente específica de serotipo. Con frecuencia, las aglutininas provocadas por las leptospiras de un determinado serotipo aglutinan a un título elevado las leptospiras de serotipos afines (especialmente si pertenecen al mismo serogrupo). Debe asimismo recordarse que la clasificación actual por serotipos se basa en las aglutininas producidas en el conejo, que pueden diferir de las de la especie animal estudiada, tanto en la gama de actividad (espectro) como en la concentración (título). En principio, el serotipo de una cepa infectante sólo puede determinarse con certeza mediante el examen de esa cepa. Los estudios de absorción sobre suero del individuo infectado permiten en muchos casos identificar con bastante exactitud el serotipo, pero esos estudios son largos y costosos, y su empleo apenas está justificado en el diagnóstico corriente. Se sospecha en general que uno o varios serotipos de un serogrupo determinado son responsables de la infección porque se conoce su incidencia local y su comportamiento en la especie animal estudiada. Ahora bien, como cada vez es más evidente que los serotipos conocidos y los serotipos nuevos están ampliamente distribuidos en todo el mundo, es importante efectuar la prueba de aglutinación microscópica con una serie de antígenos que cubra un amplio espectro de reacciones cruzadas con los serotipos «parásitos». A continuación se propone una lista de serotipos utilizables en esa prueba. En algunos países puede ser conveniente suprimir, reemplazar o agregar cepas, según las condiciones locales y el alcance y el objetivo de las pruebas.

| <i>Serotipo</i>               | <i>Cepas</i>       |
|-------------------------------|--------------------|
| <i>icterohaemorrhagiae</i>    | RGA                |
| <i>javanica</i>               | Veldrat Batavia 46 |
| <i>canicola</i>               | Hond Utrecht IV    |
| <i>castellonis</i>            | Castellón 3        |
| <i>pyrogenes</i>              | Salinem            |
| <i>butembo</i>                | Butembo            |
| <i>autumnalis</i>             | Akiyami A          |
| <i>bratislava</i>             | Jež Bratislava     |
| <i>pomona</i>                 | Pomona             |
| <i>grippotyphosa</i>          | Moskva V           |
| <i>wolffii</i>                | 3705               |
| <i>borincana</i>              | HS 622             |
| <i>bataviae</i>               | Van Tienen         |
| <i>tarassovi</i> <sup>1</sup> | Perepelicin        |
| <i>patoc</i>                  | Patoc 1            |

<sup>1</sup> Antes denominado *hyos*, cepa Mitis Johnson.

### 3.4 Métodos serológicos de diagnóstico

Las pruebas de aglutinación microscópica con antígenos múltiples son de ejecución laboriosa, presentan un riesgo de infección y exigen

el mantenimiento de un gran número de cultivos de reserva para proporcionar los antígenos. Estos factores limitan la utilidad de estas pruebas para el diagnóstico habitual de laboratorio. A fin de superar esas limitaciones se han modificado estas pruebas y se ha introducido una técnica de aglutinación macroscópica empleando antígenos fijados en formol.

Los dos métodos que más se han aplicado son las pruebas de aglutinación en placa y en tubos capilares descritas por Stoenner<sup>1</sup> y la prueba de aglutinación en portaobjetos, de Galton y colaboradores.<sup>2</sup> En estas pruebas se emplean antígenos de células formoladas suspendidas en un diluyente que contenga una elevada concentración de sales, de glicerina, o de ambas.

En la prueba de aglutinación en portaobjetos preparada por el Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Ga. (Estados Unidos de América) se emplea una mezcla de cuatro antígenos, cada uno de los cuales comprende tres serotipos distintos. La preparación de los antígenos es relativamente fácil y la prueba de ejecución sencilla. La mezcla de antígenos es sensible y tiene un amplio espectro. Se ha utilizado con excelentes resultados para el diagnóstico de la leptospirosis en el hombre y en el animal. Gracias a esta prueba, pueden con frecuencia descubrirse los anticuerpos en el suero antes que con la prueba de aglutinación microscópica. Durante la fase aguda de la enfermedad se observa un mayor número de reacciones cruzadas.

No obstante, hay motivos para pensar que la prueba macroscópica es menos sensible que la de aglutinación microscópica para la investigación de leptospirosis antiguas, y su utilidad como método de encuesta serológica puede ser limitada. Los antígenos suelen mantenerse estables durante unos dos años. Algunos lotes del comercio presentan a veces grumos, debidos tal vez a la edad y al modo de transporte del antígeno. Algunos de esos inconvenientes se pueden evitar con una vigilancia más estrecha, con la normalización de los antígenos y agitándolos enérgicamente antes de usarlos.

En estos últimos años Chang y colaboradores,<sup>3</sup> Cox,<sup>4</sup> y Rothstein y Hiatt<sup>5</sup> han admitido como posible la presencia en las leptospiras de antígenos específicos de género. La prueba de la hemólisis, según Chang y Cox, es una «prueba de lisis de eritrocitos sensibilizados utilizando el complemento». Es de ejecución fácil para los laboratorios familia-

<sup>1</sup> Stoenner, H. G. (1954) *Amer. J. vet. Res.*, **15**, 434.

<sup>2</sup> Galton, M. M., Powers, D. K., Hale, A. D. y Cornell, R. (1958) *Amer. J. vet. Res.*, **19**, 505.

<sup>3</sup> Chang, R. S. y McComb, D. E. (1954) *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, **3**, 481; Chang, R. S. y col. (1957) *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, **6**, 90, 101.

<sup>4</sup> Cox, C. D. (1955) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, **90**, 610; Cox, C. D. (1957) *J. infect. Dis.*, **101**, 203.

<sup>5</sup> Rothstein, N. y Hiatt, C. W. (1956) *J. Immunol.*, **77**, 257.

rizados con las técnicas de fijación del complemento. Se ha utilizado con frecuencia en zonas, como Malasia y Australia, donde existen muchos serotipos, y ha sido muy útil para el diagnóstico de la leptospirosis en el hombre. Su sensibilidad y especificidad son escasas cuando se emplea con sueros bovinos y porcinos y, en ese caso, convendría introducir ciertas modificaciones. Su utilidad en las encuestas epidemiológicas no está muy clara; se trata de un punto que habrá que investigar más a fondo. Requiere asimismo un estudio más detenido la posibilidad de utilizar para el diagnóstico los componentes antigénicos específicos de género extraídos de las leptospiras por Rothstein y Hiatt.<sup>1</sup>

Ciertas cepas del « complejo biflexa » (Patoc 1 y São Paulo, por ejemplo) han revelado una amplia reactividad cruzada en las pruebas comparadas de aglutinación y de fijación del complemento. En estudios comparativos sobre el uso del antígeno Patoc 1 y de antígenos de cepas patógenas con sueros humanos, se ha obtenido una correlación del 80 al 83%. Se ha señalado que los sueros de las personas infectadas con cepas *icterohaemorrhagiae* o *copenhageni*<sup>2</sup> y *pomona* suelen reaccionar con Patoc 1, pero que la correlación es escasa con sueros que reaccionan con las cepas *sejroe* y *grippotyphosa*. Si se tienen en cuenta sus limitaciones, estos antígenos del « complejo biflexa » pueden ser interesantes para el diagnóstico serológico.

Se ha empezado a utilizar una prueba de inmunofluorescencia indirecta<sup>3</sup> empleando el antígeno Patoc 1 para investigar la presencia de anticuerpos contra las leptospiras en el hombre.

#### 4. PATOGENIA

Aunque existe un número considerable de publicaciones sobre la patología de la leptospirosis humana y animal, son aún escasas las informaciones básicas sobre los mecanismos de esas infecciones, y en particular sobre las causas de las lesiones tisulares. No se ha determinado el posible papel de los factores estructurales y funcionales en la aparición de la enfermedad, sea por una acción directa sobre los componentes celulares del huésped, sea a través de reacciones inmunológicas desfavorables.

Se ha dicho que las leptospiras producen fibrinolisisina y sustancias tóxicas. En estos últimos años se ha observado una hemolisina en ciertas cepas aisladas en rumiantes<sup>4</sup> que presentaban signos de anemia y hemoglobinuria.

<sup>1</sup> Rothstein, N. y Hiatt, C. W. (1956) *J. Immunol.*, **77**, 257.

<sup>2</sup> Sobre la nueva denominación *copenhageni* del serotipo representado por la cepa M 20 véase Kmety, E. (1966) *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **46**, 103.

<sup>3</sup> Torten, M., Shenberg, E. y van der Hoeden, J. (1966) *J. infect. Dis.*, **116**, 537.

<sup>4</sup> Kemenes, F. (1958) *Acta vet. Acad. Sci. hung.*, **8**, 143.

Se ha comprobado asimismo que las leptospiras producen sustancias lipolíticas, si bien se desconoce la función patógena de esas sustancias. Más recientemente, diversos autores<sup>1</sup> han señalado la presencia en las leptospiras de endotoxinas o de sustancias análogas. El Grupo recomienda que prosigan las investigaciones sobre las características de estos y de otros factores que pueden intervenir en la patogenia de la leptospirosis.

## 5. ECOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

### 5.1 Reservorios animales

Las leptospiras patógenas son parásitos de los animales salvajes y domésticos. En la mayoría de los focos de infección, una o más especies animales actúan como huéspedes de mantenimiento. Al declararse una epizootia, otros animales que viven en la misma biocenosis participan también en la propagación del agente infeccioso.

Se ha comprobado que los roedores son los reservorios más importantes, pero estudios realizados recientemente en diferentes regiones del mundo indican que otros grupos de mamíferos salvajes — insectívoros, carnívoros y rumiantes — pueden desempeñar también un importante papel como huéspedes animales de las leptospiras. Se ha señalado asimismo el aislamiento de leptospiras parásitas en huéspedes no mamíferos, como reptiles y pájaros, pero aún no se conoce con precisión el papel epidemiológico exacto de esos huéspedes.

En la busca de posibles reservorios entre los animales salvajes y domésticos las investigaciones serológicas pueden aportar útiles indicaciones, si bien el empleo exclusivo de esta clase de datos presenta graves inconvenientes, ya que dan una idea errónea o engañosa de los índices de infecciosidad, pues algunos animales seronegativos pueden ser portadores. Por otra parte, los datos así obtenidos no tienen la precisión necesaria para la identificación definitiva de los serotipos infectantes. Es posible también que ciertas especies presenten reacciones no específicas de título bajo frente a ciertos serotipos. Así pues, hay que tratar por todos los medios de aislar las leptospiras en el riñón o en otros tejidos o humores adecuados. Debe tenerse en cuenta asimismo la posible presencia de infecciones múltiples.

Es igualmente necesario estudiar con detalle la ecología de los huéspedes reservorios a fin de aclarar los factores esenciales que determinan su participación en la epidemiología de la leptospirosis. Esos

<sup>1</sup> Areal, V. M., Sarasin, G. y Green, J. H. (1964) *Amer. J. vet. Res.*, **25**, 836; Sefer, M. (1965) *Arch. roum. Path. exp.*, **24**, 555; Gourley, I. M. y Low, D. G. (1962) *Amer. J. vet. Res.*, **23**, 1252; y otros.

estudios deben abarcar la dinámica de las poblaciones, los ciclos de reproducción, los movimientos diurnos, las migraciones y el medio ambiente con particular referencia a las características hidrológicas, climáticas y del suelo. Esos estudios son especialmente necesarios cuando las condiciones ecológicas se vuelven inestables por la extensión de las zonas habitadas y de la agricultura o por determinadas obras como las de avenamiento y la construcción de canales.

## 5.2 Transmisión

Las aguas dulces naturales desempeñan un papel fundamental en la circulación de las leptospiras dentro de un foco enzoótico. Sin embargo, no se conocen bien los factores que contribuyen a la formación y mantenimiento de un foco acuático. Algunas de las ideas tradicionales sobre la posible infecciosidad de las aguas estancadas o de corriente lenta en los focos endémicos no son necesariamente válidas para todos los focos ecológicos de infección. Por ejemplo, en focos de infección de la jungla (y en otros) se ha comprobado la infecciosidad de ciertas corrientes rápidas. Además, la infecciosidad de estas aguas aumenta en periodo de crecida.

En los últimos años se han mejorado las técnicas de inoculación al hámster y a otros animales para el aislamiento de las leptospiras del agua. No obstante, es preciso seguir buscando nuevas técnicas de cultivo, como las basadas en placas de medio sólido y en medios en 5-fluorouracilo, y mejorar los métodos de inoculación al animal para el aislamiento y estudio de las leptospiras en un medio natural.

Se han descrito casos de transmisión sexual de las leptospiras<sup>1</sup> — por ejemplo, en el apareamiento de las ratas (*icterohaemorrhagiae*), de los cerdos (*pomona*) y de los perros (*canicola*) — pero existen otros tipos de contacto y vías de infección que pueden ser más importantes en una situación determinada.

Las garrapatas y otros artrópodos hematófagos no parecen tener gran importancia como vectores, pero, en condiciones experimentales, se han podido observar grandes concentraciones de leptospiras en sus tejidos; al parecer conservan viables durante mucho tiempo las leptospiras que toman con una ingestión de sangre. Convendría estudiar más a fondo el papel de los artrópodos como posibles vectores de las leptospiras, sobre todo si se tiene en cuenta que las garrapatas pasan fácilmente de unas regiones a otras transportadas por las aves y por los mamíferos migratorios.

<sup>1</sup> Kallai, L., Kemenes, F. y Vizy, L. (1962-3) *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.*, **9**, 311; Ferguson, L. C. y Powers, T. E. (1956) *Amer. J. vet. Res.*, **17**, 471; Kikitenko, V. (1962) *Z. Mikrobiol. (Mosk.)*, No. 12, 49; [Resúmenes de los documentos presentados a la cuarta Conferencia sobre Leptospirosis, Moscú, 26-27 de mayo de 1965], 54-55.

Se ha comprobado que el nematodo hematófago *Physaloptera clausa*, parásito que se aloja en el estómago del erizo, transporta leptospiras, pero éstas no se han encontrado en el propio erizo, cuyo suero en cambio presenta un título significativamente elevado frente al serotipo *hebdomadis*.<sup>1</sup> Convendría estudiar más a fondo el papel epidemiológico de los parásitos helmínticos en las leptospirosis.

### 5.3 Ciclos epidémicos y medidas preventivas

De vez en cuando, en condiciones mesológicas especiales, se han observado brotes agudos de leptospirosis humana asociados a epizootias de animales salvajes o domésticos. Esos brotes se han presentado sobre todo entre los trabajadores de arrozales, cortadores de caña, carniceros, gentes que trabajan en el campo, y otros grupos expuestos por razones profesionales. Los ciclos de dichos brotes parecen guardar relación con la ecología de los huéspedes animales y su medio ambiente; es necesario investigar más a fondo este problema a fin de prever con exactitud las epidemias.

Las medidas generales de lucha, como la destrucción de los roedores y el saneamiento del medio, son importantes y eficaces en condiciones mesológicas favorables, pero no parecen ser de mucha utilidad para prevenir las epidemias en otras circunstancias. Por eso, el Grupo propone que se organicen programas de vigilancia sistemática que permitan seguir de cerca la situación ecológica y epizootiológica en determinadas zonas y obtener informaciones que faciliten la adopción de medidas destinadas a prevenir las epidemias en el hombre. Esos programas, aplicados en estrecha colaboración con actividades análogas de lucha contra otras enfermedades que se transmiten en condiciones análogas, formarían parte de un programa general de vigilancia en la lucha contra las zoonosis.

### 5.4 Transmisión internacional de la infección por animales y productos de origen animal

Algunos países han adoptado disposiciones legales destinadas a prevenir la importación de animales cuyos títulos de aglutininas contra ciertos serotipos especificados alcanzan un valor dado. Esas leyes no sólo son de eficacia dudosa para impedir la entrada de animales infectados, que pueden eliminar leptospiras en ausencia de todo título serológico, sino que además excluyen la importación de animales vacunados. Conviene seguir estudiando este problema a fin de adoptar criterios más racionales para la exclusión de animales infectados.

<sup>1</sup> Torten, M., Beemer, A. M. y van der Hoeden, J. (1966) *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 35, 278.

## 6. INMUNIZACION Y TRATAMIENTO

### 6.1 Vacunas para el hombre y el animal.

En muchos países se ha empleado con buenos resultados la vacunación contra la leptospirosis humana. Está particularmente indicada en regiones donde la leptospirosis representa un riesgo para ciertos grupos profesionales. La vacuna, si está bien preparada y es activa, no ofrece peligro y confiere una eficaz protección contra las manifestaciones clínicas; sin embargo, no evita totalmente la infección, sobre todo si no se administra un número suficiente de dosis.

En zonas donde existen leptospirosis múltiples, se procurará fabricar vacunas polivalentes que contengan el menor número posible de serotipos y posean un amplio espectro antigénico. Con este fin se precisa una información básica más completa sobre los antígenos inmunogénicos y la protección cruzada.

La vacunación de los animales domésticos sería muy conveniente en los países donde la leptospirosis constituye un problema de cierta amplitud. Los resultados obtenidos hasta la fecha indican que la vacunación contra las leptospirosis de los cerdos, vacas y perros es bastante útil. Sin embargo, algunos de los datos sobre los ensayos de vacunación de animales domésticos son incompletos y se recomienda la realización de ensayos cuidadosamente planificados para remediar esta deficiencia.

Importa ante todo distinguir entre protección contra la infección clínica y prevención del estado de portador. La vacuna ideal debería tener ambas propiedades. Por ahora, las vacunas para el animal parecen proteger contra la infección clínica, pero no se sabe bien si protegen contra la infección subclínica y contra el consiguiente paso a la situación de eliminador de gérmenes. Ciertas informaciones indican que el ganado vacunado aunque no esté completamente protegido contra la infección, se mantiene durante menos tiempo « excretor » que los testigos no vacunados, y elimina menos leptospiras en su orina.

Otro tema que merece nuevos estudios es el de la persistencia de los títulos conferidos por las vacunas y la posibilidad de que esos títulos puedan ser un obstáculo para las pruebas de diagnóstico serológico que puedan precisarse ulteriormente para un diagnóstico diferencial o para un programa de lucha.

### 6.2 Tratamiento

Se ha puesto en duda la eficacia de la penicilina y de algunos otros antibióticos en el tratamiento de la leptospirosis humana. La penicilina parece tener una eficacia al menos parcial, si se administra desde el

principio de la enfermedad en dosis elevadas (de 6 a 12 millones de unidades diarias).

Las gammaglobulinas específicas parecen tener un cierto valor terapéutico, sobre todo para la prevención de las manifestaciones clínicas.<sup>1</sup>

En los casos graves es muy conveniente el tratamiento sintomático y, en particular, el empleo de un riñón artificial.

En las vacas, los cerdos y los perros el tratamiento con antibióticos permite a veces reducir el número de leptospiras eliminadas en la orina e incluso puede lograrse la suspensión temporal de la excreción de gérmenes. Al parecer, la penicilina y la dihidroestreptomicina son más eficaces que los derivados de la tetraciclina en el tratamiento de los perros<sup>2</sup> y de los hámsters<sup>3</sup> que son portadores subclínicos (y excretores).

Se recomienda que se prosigan las investigaciones sobre los medios de prevenir y de tratar el estado de excretor.

## 7. SERVICIOS A LA INVESTIGACION

### 7.1 Servicios de referencia

El Grupo ha tomado nota con satisfacción del excelente trabajo realizado por los laboratorios de referencia de la leptospirosis OMS/FAO y OMS (véase el Anexo 3), y de que esos servicios se han ampliado desde la reunión del Grupo Científico, en 1962, gracias a la designación de otros dos laboratorios de referencia en Moscú y Ness Ziona. Conviendría pensar en la designación de más laboratorios como centros regionales o centros colaboradores de referencia.

### 7.2 Reactivos internacionales de referencia

El Grupo ha examinado los resultados de los estudios colectivos sobre los títulos homólogos, la especificidad y la estabilidad de los sueros anti-*Leptospira* contra ciertos serotipos y ha recomendado su aceptación como reactivos biológicos internacionales de referencia.<sup>4</sup>

Se recomienda que la prueba de estabilidad se limite al ensayo frente a la cepa homóloga después de su conservación a 56° C durante

<sup>1</sup> Varfolomeyeva, A. A., Barishev, P. M. y Strigushchenko, Y. M. (1964) *J. Hyg. Epidem. (Praga)*, **8**, 450.

<sup>2</sup> Hubbert, W. T. y Shott, E. B. (1966) *J. Amer. vet. med. Ass.*, **148**, 1152.

<sup>3</sup> Stalheim, O. H. V. (1966) *Amer. J. vet. Res.*, **27**, 803.

<sup>4</sup> Estas recomendaciones se han tenido en cuenta al preparar la Lista de Reactivos Internacionales de Referencia de Sueros Anti-*Leptospira* publicada en el 19° informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (*Org. mund. Salud. Ser. Inf. técn.*, 1967, **361**, 26)—ED.

dos semanas. La experiencia enseña que puede prescindirse de la prueba con suero conservado a 37° C.

### 7.3 Intercambio de informaciones

El Grupo ha examinado con interés las listas de distribución de los serotipos de leptospiras<sup>1</sup> preparadas por el Dr. Mildred M. Galton con la colaboración de los miembros del Subcomité de Taxonomía de las Leptospiras y de varios otros investigadores. Se están adoptando las medidas necesarias para distribuir esas listas a los laboratorios interesados y para ponerlas al día<sup>2</sup> a intervalos adecuados. Es también muy útil la lista de cepas típicas de diversos serotipos compilada por el Profesor J. W. Wolff (véase el Anexo 2).

La OMS acaba de distribuir el primer número de la serie de intercambio de informaciones sobre leptospirosis,<sup>3</sup> en la que figuran los informes inéditos de investigación procedentes de laboratorios de diversas regiones del mundo. Se trata de un servicio sumamente útil que se inició a título de ensayo. El Grupo recomienda que se prosiga y estima que sería aún más interesante si se pudiesen hacer compilaciones semestrales en lugar de anuales, suponiendo naturalmente que puedan obtenerse las colaboraciones necesarias.

## 8. RESUMEN DE LAS INVESTIGACIONES RECOMENDADAS

1) Es necesario proseguir el estudio de la clasificación del género *Leptospira* basándose en la evaluación general de las afinidades y de las diferencias que existen entre las cepas. La OMS y la FAO han de seguir aportando su apoyo y su colaboración al Subcomité de Taxonomía de las Leptospiras en sus esfuerzos por establecer una clasificación estable (sección 2.1).

2) Aún no se dispone de un método de inmunofluorescencia adecuado para la identificación de los serotipos, ni para la tipificación de las cepas ni para la determinación del serotipo de las leptospiras observadas en los tejidos o los humores. Las reacciones cruzadas son demasiado frecuentes. Es preciso investigar la aplicación de estas técnicas al diagnóstico de las infecciones por leptospiras en el hombre y en el animal (sección 3.1).

<sup>1</sup> Véase la nota 1 al pie de la página 6.

<sup>2</sup> Todas las informaciones relativas a nuevos serotipos o a nuevos huéspedes deben enviarse al Dr. Mildred M. Galton, Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Ga., Estados Unidos, a fin de facilitar la revisión ininterrumpida de sus listas.

<sup>3</sup> Documento inédito WHO/PA/66.108.

3) Parecen haberse mejorado en cierta medida los medios de cultivo para el aislamiento de las leptospiras (medios sintéticos con inhibidores químicos de los contaminantes), pero es muy urgente encontrar un medio que sirva fácilmente para el cultivo de todas las leptospiras (sección 3.2).

4) Conviene estudiar más a fondo los componentes antigénicos específicos de género extraídos de las leptospiras, a causa de su posible utilidad en el diagnóstico (sección 3.4).

5) Es necesario proseguir las investigaciones sobre la caracterización de los factores que intervienen en la patogenia de la leptospirosis (sección 4).

6) Hay que proceder al estudio detenido del papel de los vertebrados no mamíferos y de los invertebrados en la epidemiología de la leptospirosis (secciones 5.1 y 5.2).

7) Es preciso estudiar más a fondo la ecología de los huéspedes reservorios, especialmente en las regiones donde las condiciones del medio se han vuelto inestables por las actividades del hombre (sección 5.1).

8) Los resultados de los estudios ecológicos deben utilizarse para prevenir los ciclos de infección y para organizar programas de vigilancia sistemática que puedan servir de base a la prevención de las epidemias en el hombre (sección 5.3).

9) Habrá que esforzarse por establecer criterios racionales que permitan excluir a los animales infectados e impedir la transmisión internacional de la leptospirosis (sección 5.4).

10) En zonas donde existen leptospirosis múltiples habrá que preparar vacunas polivalentes que contengan el menor número posible de serotipos y posean un amplio espectro antigénico (sección 6.1).

11) Han de proseguirse los estudios sobre la persistencia de los títulos de anticuerpos conferidos por la vacunación, a causa de las posibles interferencias con las pruebas de diagnóstico serológico ulteriores (sección 6.1).

12) Se recomienda proseguir la busca de un método eficaz para prevenir o curar el estado de excretor (sección 6.2).

13) La OMS/FAO pueden prestar o seguir prestando los siguientes servicios a la investigación (sección 7) :

a) designar nuevos laboratorios como centros regionales o centros colaboradores de referencia;

b) proseguir la preparación, ensayo y establecimiento de sueros específicos anti-*Leptospira* como reactivos biológicos de referencia;

- c) enviar a los laboratorios interesados listas de distribución geográfica de serotipos y de huéspedes, revisadas a intervalos adecuados; y
- d) continuar la preparación de la serie de intercambio de informaciones sobre leptospirosis, a ser posible semestralmente.

## NOTA

El Grupo expresa su agradecimiento al Dr. L. H. Turner, Secretario del Subcomité de Taxonomía de las Leptospiras, por haber facilitado la colaboración entre el Grupo y el Subcomité. El Grupo hace asimismo extensivo su agradecimiento por sus valiosas contribuciones a los debates al Profesor J. W. Czekalowski, Leeds, Inglaterra; a la Dra. E. V. Karasieva, Moscú; al Profesor V. Kiktenko, Moscú, y a la Dra. M. J. Lavrova, Moscú.

Anexo 1

LISTA DE SEROTIPOS DE LEPTOSPIRAS AISLADAS  
EN EL HOMBRE Y EN EL ANIMAL

| Serogrupo <sup>a</sup> | Serotipo  | Cepa de referencia  |
|------------------------|---|---|
| Icterohaemorrhagiae    | <i>icterohaemorrhagiae</i> <sup>1</sup><br><i>copenhageni</i> <sup>1,4</sup><br><i>mankarso</i> <sup>1</sup><br><i>naam</i> <sup>1</sup><br><i>nwogolo</i><br><i>dakota</i><br><i>sarmin</i> <sup>1</sup><br><i>birkini</i><br><i>smithi</i><br><i>ndambari</i><br><i>ndahambukje</i><br><i>budapest</i> <sup>2</sup><br><i>weaveri</i> | RGA<br>M 20<br>Mankarso<br>Naam<br>Mwogolo<br>Grand River<br>Sarmin<br>Birkin<br>Smith<br>Ndambari<br>Ndahambukje<br>PV-1<br>CZ 390 U |
| Javanica               | <i>javanica</i> <sup>1</sup><br><i>poi</i> <sup>1</sup><br><i>sorex-jalna</i><br><i>coxi</i><br><i>safia</i>  | Veldrat Batavia 46<br>Poi<br>Sorex Jalna<br>Cox<br>Safia 874  |
| Celledoni              | <i>celledoni</i><br><i>whitcombi</i>  | Celledoni<br>Whitcomb   |
| Canicola               | <i>canicola</i> <sup>1</sup><br><i>bafani</i><br><i>kamituga</i><br><i>jonsis</i><br><i>sumneri</i><br><i>broomi</i><br><i>bindjei</i><br><i>schueffneri</i> <sup>1</sup><br><i>benjamin</i> <sup>1</sup><br><i>malaya</i>  | Hond Utrecht IV<br>Bafani<br>Kamituga<br>Jones<br>Sumner<br>Patane<br>Bindjei<br>Vleermuis 90 C<br>Benjamin<br>H 6                    |
| Ballum                 | <i>ballum</i><br><i>castellonis</i> <sup>1</sup><br><i>arboreae</i> <sup>2</sup>  | Mus 127<br>Castellón 3<br>Arborea   |
| Pyrogenes              | <i>pyrogenes</i> <sup>1</sup><br><i>zanoni</i> <sup>1</sup><br><i>nyocastoris</i><br><i>abramis</i><br><i>biggis</i><br><i>hamptoni</i><br><i>alexi</i><br><i>robinsoni</i><br><i>manilae</i>   | Salinem<br>Zanoni<br>LSU 1551<br>Abraham<br>Biggs<br>Hampton<br>HS 616<br>Robinson<br>LT 398  |
| Cynopteri              | <i>cynopteri</i> <sup>1</sup><br><i>canalzonae</i><br><i>butembo</i>  | 3522 C<br>CZ 188 K<br>Butembo   |

| Serogrupo <sup>a</sup> | Serotipo   | Cepa de referencia  |
|------------------------|--|---|
| Autumnalis             | <i>autumnalis</i> <sup>1</sup><br><i>rachmatj</i> <sup>1</sup><br><i>fort-bragg</i><br><i>sumatrana</i> <sup>2</sup><br><i>bulgarica</i><br><i>bangkinang</i><br><i>erinacei-auriti</i><br><i>mooris</i><br><i>sentot</i><br><i>louisiana</i><br><i>orleans</i><br><i>djasiman</i><br><i>gurungi</i>   | Akiyami A<br>Rachmat<br>Fort Bragg<br>Sapulette<br>Nikolaev<br>Bangkinang I<br>Erinaceus auritus 670<br>Moares<br>Sentot<br>LSU 1945<br>LSU 2580<br>Djasiman<br>Gurung  |
| Australis              | <i>australis</i> <sup>1</sup><br><i>lora</i><br><i>muenchen</i> <sup>1</sup><br><i>jalna</i><br><i>bratislava</i> <sup>5</sup><br><i>fugis</i><br><i>bangkok</i><br><i>peruviana</i> <sup>2</sup><br><i>pina</i> <sup>2</sup><br><i>nicaragua</i> <sup>2</sup>   | Ballico<br>Lora<br>München C 90<br>Jalna<br>Jež Bratislava<br>Fudge<br>Bangkok-D 92<br>LT 941<br>LT 932<br>LT 990   |
| Pomona                 | <i>pomona</i> <sup>1</sup><br><i>kennewickj</i> <sup>2</sup><br><i>monjakov</i><br><i>mozdok</i> <sup>2</sup><br><i>tropica</i><br><i>proechimys</i> <sup>2</sup>  | Pomona<br>LT 1026<br>Monjakov<br>5621<br>CZ 299 U<br>LT 796   |
| Grippotyphosa          | <i>grippotyphosa</i><br><i>valbuzzi</i> <sup>2</sup>   | Moskva V<br>Valbuzzi  |
| Hebdomadis             | <i>hebdomadis</i> <sup>1</sup><br><i>nona</i><br><i>kambale</i><br><i>kremastos</i> <sup>1</sup><br><i>worsfoldi</i><br><i>jules</i><br><i>maru</i><br><i>borincana</i><br><i>kabura</i><br><i>mini</i> <sup>1</sup><br><i>szawjizak</i><br><i>georgia</i><br><i>perameles</i><br><i>hardjo</i> <sup>1</sup><br><i>recreo</i> <sup>2</sup><br><i>medanensis</i> <sup>1</sup><br><i>wolffi</i> <sup>1</sup><br><i>trinidad</i> <sup>2</sup><br><i>sejroe</i> <sup>1</sup><br><i>balcanica</i><br><i>polanica</i><br><i>saxkoebing</i> <sup>1</sup><br><i>nero</i><br><i>haemolytica</i><br><i>ricardi</i> | Hebdomadis<br>Nona<br>Kambale<br>Kremastos<br>Worsfold<br>Jules<br>CZ 285 D<br>HS-622<br>Kabura<br>Sari<br>Szwajizak<br>LT 117<br>Bandicoot 343<br>Hardjoprajitno<br>LT 957<br>Hond HC<br>3705<br>LT 1098<br>M 84<br>1627 Burgas<br>493 Poland<br>Mus 24<br>Gamsulin<br>Marsh<br>Richardson |
| Batavia                | <i>bataviae</i> <sup>1</sup><br><i>paidjan</i> <sup>1</sup><br><i>djatzi</i><br><i>kobbe</i><br><i>balboa</i><br><i>claytoni</i> <sup>2</sup><br><i>brasiliensis</i> <sup>2</sup>  | Van Tienen<br>Paidjan<br>HS 26<br>CZ 320 K<br>LT 761<br>LT 818<br>LT 966  |

| Serogrupo <sup>a</sup> | Serotipo   | Cepa de referencia  |
|------------------------|--|---|
| Tarassovi              | <i>tarassovi</i> <sup>3</sup><br><i>bakeri</i><br><i>atlantae</i><br><i>guidae</i><br><i>kisuba</i><br><i>brava</i><br><i>atchafalaya</i><br><i>chagres</i> <sup>2</sup><br><i>rama</i> <sup>2</sup><br><i>gatuni</i> <sup>2</sup> | Perepelicin<br>LT 79<br>LT 81<br>RP 29<br>Kisuba<br>Bravo<br>LSU 1013<br>LT 924<br>LT 955<br>LT 839 |
| Panama                 | <i>panama</i>  | CZ 214 K  |
| Shermani               | <i>shermani</i> <sup>2</sup>   | LT 821  |
| Semarang               | <i>semarang</i><br><i>patoc</i><br><i>sao-paulo</i>  | Veldrat Semarang 173<br>Patoc I<br>Sao Paulo  |
| Andamana               | <i>andamana</i>  | CH II   |

<sup>a</sup> Debe advertirse que el « serogrupo » no es una unidad taxonómica (véase la sección 2.3) y es posible que algunos de los serogrupos actuales sean subdivididos ulteriormente. En la presente lista se ha tratado en la medida de lo posible de colocar juntos los serotipos afines, pero, en la mayoría de los casos, estas relaciones entre serotipos y la consiguiente subdivisión de los serogrupos habrán de ser confirmadas por nuevos trabajos.

<sup>1</sup> Preparación Internacional de Referencia de Suero Antileptospirosico y de cultivo homólogo a la cepa de referencia a disposición de los laboratorios nacionales, que pueden solicitarla a cualquiera de los laboratorios de referencia para la leptospirosis (véase el anexo 3).

<sup>2</sup> Clasificación provisional, hasta que se conozcan los resultados de nuevas investigaciones.

<sup>3</sup> Llamada previamente *hyos*, cepa Mitis Johnson.

<sup>4</sup> Para la nueva designación *copenhagani* del serotipo representado por la cepa M20, véase Kmety, E. (1966) *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **46**, 103.

<sup>5</sup> La nomenclatura de este serotipo se sigue estudiando.

## Anexo 2

**CEPAS DE REFERENCIA DE LEPTOSPIRAS CON INDICACION  
DEL LUGAR DE AISLAMIENTO Y DE LA TIPIFICACION \***

| Grupo y cepa de referencia   | Serotipo   | Origen   | Referencias   |
|--|--|--|---|
| <b>Icterohaemorrhagiae</b><br>RGA<br>M 20<br>Mankarso<br>Naam<br>Mwogolo<br>Grand River<br>Sarmin<br>Birkin<br>Smith<br>Ndambari<br>Ndahambukuje<br>PV-I<br>CZ 390 U | <i>icterohaemorrhagiae</i><br><i>copenhageni</i><br><i>mankarso</i><br><i>naam</i><br><i>mwogolo</i><br><i>dakota</i><br><i>sarmin</i><br><i>birkini</i><br><i>smithi</i><br><i>ndambari</i><br><i>ndahambukuje</i><br><i>budapest</i><br><i>weaveri</i> | Hombre, Francia, 1915<br>Hombre, Dinamarca, 1935<br>Hombre, Indonesia, 1938<br>Hombre, Indonesia, 1936<br>Hombre, Congo, 1938<br>Aguas de superficie, 1958<br>Hombre, Indonesia, 1930<br>Hombre, Malaya<br>Hombre, Malaya<br>Hombre, Congo<br>Hombre, Congo, 1938<br>Colonia de ratas blancas, Hungría<br>Hombre, Zona del Canal de Panamá | 99; 25; 49<br>25; 49<br>110<br>108<br>77<br>8<br>68; 88<br>6<br>6<br>77<br>77<br>41; 44; 18<br>45 |
| <b>Javanika</b><br>Veldrat Batavia 46<br>Poi<br>Sorex Jalná<br><br>Cox<br>Sofia 874<br>Dyananda  | <i>javanica</i><br><i>poi</i><br><i>sorex-jalna</i><br><br><i>coxi</i><br><i>sofia</i><br><i>ceylonica</i>   | <i>Rattus brevicaudatus</i> , Indonesia, 1938<br>Hombre, Italia, 1941<br>Sorex <i>araneus</i> ,<br>Checoslovaquia, 1953<br>Hombre, Malaya<br>Hombre, Bulgaria<br>Hombre, Ceilán  | 39; 64<br>73; 74; 64<br>16; 59; 60; 61<br>65; 103<br>19<br>120                                    |
| <b>Celledoni</b><br>Celledoni<br>Whitcomb  | <i>celledoni</i><br><i>whitcombi</i>   | Hombre, Australia, 1952<br>Hombre, Malaya  | 91; 29; 64<br>6; 64   |
| <b>Canicola</b><br>Hond Utrecht IV<br>Bafani<br>Kamituga<br>Jones<br>Summer<br>Patane<br>Bindjei<br>Vleermuis 90 C<br>Benjamin<br>H 6<br>LT 1014                     | <i>canicola</i><br><i>bafani</i><br><i>kamituga</i><br><i>jonsis</i><br><i>summeri</i><br><i>braomi</i><br><i>bindjei</i><br><i>schueffneri</i><br><i>benjamin</i><br><i>malaya</i><br><i>azuli</i>  | Perro, Países Bajos, 1931<br>Hombre, Congo<br>Hombre, Congo<br>Hombre, Malaya<br>Hombre, Malaya<br>Hombre, Australia, 1954<br>Hombre, Indonesia, 1938<br>Murciélago, Indonesia, 1937<br>Hombre, Indonesia, 1937<br>Hombre, Malaya<br>Vacuno, Argentina   | 57<br>77<br>77; 23<br>6<br>6<br>2<br>1; 2<br>34; 36; 33<br>108<br>9<br>121                        |
| <b>Ballum</b><br>Mus 127<br>Castellón 3<br>Arborea   | <i>ballum</i><br><i>castellonis</i><br><i>arboreae</i>   | <i>Mus musculus</i> , Dinamarca, 1943<br>Hombre, España<br><i>Apodemus sylvaticus dichrurus</i> , Italia   | 27; 14<br>14<br>20; 97; 98  |

\* Este cuadro, en el que figuran cepas no mencionadas en el Anexo I, refleja la situación existente al 1 de abril de 1967. Se han puesto entre paréntesis los nombres de las cepas conocidas que ya no se consideran cepas de referencia.

| Grupo y cepa de referencia  | Serotipo   | Origen   | Referencias   |
|---|--|--|---|
| <b>Pyrogenes</b><br>Salinem<br>Zanoni<br>LSU 1551<br>Abraham<br>Biggs<br>Hampton<br>HS 616<br>Robinson<br>LT 398  | <i>pyrogenes</i><br><i>zanoni</i><br><i>myocastoris</i><br><i>abramis</i><br><i>biggis</i><br><i>hamploni</i><br><i>alexi</i><br><i>robinsoni</i><br><i>manilae</i>  | Hombre, Indonesia, 1924<br>Hombre, Australia, 1935<br><i>Myocastor coypus</i> , EE.UU.<br>Hombre, Malaya<br>Hombre, Malaya<br>Hombre, Malaya<br>Hombre, Puerto Rico<br>Hombre, Australia, 1951<br><i>Rattus norvegicus</i> , <i>R. rattus</i> , Filipinas, 1958  | 104; 106; 22; 24<br>71; 107<br>82<br>6<br>6<br>6<br>3<br>91; 7<br>46                                      |
| <b>Cynopteri</b><br>3522 C<br>CZ 188 K<br>Butembo   | <i>cynopteri</i><br><i>canalzonae</i><br><br><i>butembo</i>  | Murciélago, Indonesia, 1938<br><i>Proechimys</i> sp., <i>Liomys</i> sp. y <i>Philander</i> sp.,<br>Zona del Canal de Panamá<br>Hombre, Congo, 1938   | 35; 33<br>45<br><br>5; 77; 115  |
| <b>Autumnalis</b><br>Akiyami A<br>Rachmat<br>Fort Bragg<br>Sapulette<br>Nikolaev<br>Bangkinang I<br>Erinaceus auritus 670<br>Moores<br>Sentot<br>LSU 1945<br>LSU 2580<br>Djasiman<br>Gurung | <i>autumnalis</i><br><i>rachmati</i><br><i>fort-bragg</i><br><i>sumatrana</i><br><i>bulgarica</i><br><i>bangkinang</i><br><i>erinacei-auritii</i><br><i>mooris</i><br><i>sentot</i><br><i>louisiana</i><br><i>orleans</i><br><i>djasiman</i><br><i>gurungi</i> | Hombre, Japón, 1925<br>Hombre, Indonesia, 1923<br>Hombre, EE.UU., 1942<br>Hombre, Indonesia, 1938<br>Hombre, Bulgaria, 1951<br>Hombre, Indonesia, 1929<br><i>Erinaceus auritus</i> , URSS, 1949<br>Hombre, Malaya<br>Hombre, Indonesia, 1937<br><i>Dasypris novemcinctus</i> , EE.UU.<br><i>Myocastor coypus</i> , EE.UU.<br>Hombre, Indonesia, 1937<br>Hombre, Malaya | 67<br>21; 109; 33<br>50; 4<br>68; 118<br>75; 16<br>90<br>10; 16<br>6<br>108<br>83<br>83<br>68<br>6        |
| <b>Australis</b><br>Ballico<br>Lora<br>Munchen C 90<br>Jalna<br>Jež bratislava<br><br>Fudge<br>Bangkok-D 92<br>LT 941<br>LT 932<br><br>LT 990   | <i>australis</i><br><i>lora</i><br><i>muenchen</i><br><i>jalna</i><br><i>bratislava</i><br><br><i>fugis</i><br><i>bangkok</i><br><i>peruviana</i><br><i>pina</i><br><br><i>nicaragua</i>   | Hombre, Australia, 1937<br>Hombre, Italia, 1941<br>Hombre, Alemania, 1942<br><i>Apodemus flavicollis</i> , Checoslovaquia, 1953<br><i>Erinaceus</i> sp.<br>Checoslovaquia, 1953<br>Hombre, Malaya<br>Perro, Tailandia, 1964<br>Vacuno, Perú, 1963<br><i>Didelphis marsupialis</i> ,<br>Zona del Canal de Panamá<br><i>Mustela nivalis</i> , Nicaragua                  | 71; 107; 62; 63<br>62; 63<br>111; 62; 63<br>62; 63<br>58; 62; 63<br><br>6<br>119<br>122<br>123<br><br>124 |
| <b>Pomona</b><br>Pomona<br>Monjakov<br><br>5621<br>CZ 299 U<br><br>LT 1026<br><br>LT 796  | <i>pomona</i><br><i>monjakov</i><br><br><i>mazdok</i><br><i>tropica</i><br><br><i>kennewicki</i><br><br><i>proechimys</i>  | Hombre, Australia, 1936<br>Hombre, URSS oriental, 1937 y 1938<br><br><i>Microtus arvalis</i> , URSS, 1961<br><i>Proechimys</i> sp. <i>Liomys</i> sp.<br>Zona del Canal de Panamá<br>Vacuno y agua, 1964, Estado de Washington,<br>EE.UU.<br><i>Proechimys semispinosus</i> ,<br>Zona del Canal de Panamá   | 32; 37<br>16; 30; 95; 96;<br>101; 31<br>89; 31<br>45<br><br>125<br><br>123                                |
| <b>Grippotyphosa</b><br>Moskva<br>Valbuzzi  | <i>grippotyphosa</i><br><i>valbuzzi</i>  | Hombre, URSS, 1928<br>Hombre, Austria  | 93<br>92  |

| Grupo y cepa de referencia | Serotipo                      | Origen  | Referencias                |
|----------------------------|-------------------------------|---|----------------------------|
| <b>Hebdomadis</b>          |                               |   |                            |
| Hebdomadis                 | <i>hebdomadis</i>             | Hombre, Japón, 1918   | 53                         |
| Nona                       | <i>nona</i>                   | Hombre, Congo   | 79                         |
| Kambale                    | <i>kambale</i>                | Hombre, Congo, 1956   | 79                         |
| Kremastos                  | <i>kremastos</i>              | Hombre, Australia, 1952   | 91; 113                    |
| Vorsfold                   | <i>worsfoldi</i>              | Hombre, Malaya  | 6                          |
| Jules                      | <i>jules</i>                  | Hombre, Congo   | 113                        |
| CZ 285 B                   | <i>maru</i>                   | <i>Proechimys</i> sp. y agua<br>Zona del Canal de Panamá  | 45                         |
| HS-622                     | <i>borincana</i>              | Hombre, Puerto Rico   | 3                          |
| Kabura                     | <i>kabura</i>                 | Hombre, Congo   | 78; 113                    |
| Sari                       | <i>mini</i>                   | Hombre, Italia, 1941  | 72; 74; 15; 113            |
| Szwajirak                  | <i>szwajirak</i>              | Hombre, Australia, 1951   | 91; 113                    |
| LT 117                     | <i>georgia</i>                | <i>Procyon lotor</i> , 1952, EE.UU.<br>También en <i>Didelphis marsupialis</i> y<br><i>Menpithis mephitis</i> | 47                         |
| Bandicoot 343              | <i>perameles</i>              | <i>Perameles nasuta</i> , Australia, 1958   | 117                        |
| Hardjoprajitno             | <i>hardjo</i>                 | Hombre, Indonesia, 1938   | 111                        |
| Hond HC                    | <i>medanensis</i>             | Perro, Indonesia, 1929  | 69; 70; 33                 |
| 3705                       | <i>wolffi</i>                 | Hombre, Indonesia, 1937   | 112; 88; 33                |
| M. 84                      | <i>sejroe</i>                 | Hombre, Dinamarca, 1937   | 28; 25                     |
| 1627 Burgas                | <i>balcanica</i>              | Hombre, Bulgaria, 1958  | 19                         |
| 493 Poland                 | <i>polonica</i>               | <i>Erinaceus roumanicus</i> , Polonia, 1957   | 117; 76                    |
| Mus 24                     | <i>saxkoebing</i>             | <i>Apodemus flavicollis</i> ,<br>Dinamarca, 1942  | 26                         |
| Gamsulin                   | <i>nero</i>                   | Hombre, URSS, 1950  | 11; 16                     |
| Marsh                      | <i>haemolytica</i>            | Hombre, Malaya  | 6                          |
| Richardson                 | <i>ricardi</i>                | Hombre, Malaya  | 6                          |
| LT 957                     | <i>recreo</i>                 | <i>Philander opossum</i> , Nicaragua  | 124                        |
| LT 1098                    | <i>trinidad</i>               | Hombre, Trinidad  | 126                        |
| LT 829                     | <i>gorgas</i>                 | <i>Proechimys semispinosus</i> ,<br>Zona del Canal de Panamá  | 123                        |
| LT 844                     | <i>beye</i>                   | <i>Proechimys semispinosus</i> ,<br>Zona del Canal de Panamá  | 123                        |
| TVRL 34056                 | <i>tabaquite</i>              | Hombre, Trinidad  | 126                        |
| <b>Bataviae</b>            |                               |   |                            |
| Van Tienen <sup>1</sup>    | <i>bataviae</i>               | Hombre, Indonesia, 1932   | 38; 112                    |
| (Swart) <sup>1</sup>       | <i>bataviae</i>               | Hombre, Indonesia, 1925   | 105                        |
| Paidjan                    | <i>paidjan</i>                | Hombre, Indonesia, 1939   | 111                        |
| HS 26                      | <i>djalzi</i>                 | Hombre, Puerto Rico   | 3                          |
| CZ 320 K                   | <i>kobbe</i>                  | <i>Proechimys semispinosus</i> ,<br>Zona del Canal de Panamá  | 45                         |
| LT 761                     | <i>balboa</i>                 | <i>Proechimys semispinosus</i> ,<br>Zona del Canal de Panamá  | 123                        |
| LT 818                     | <i>claytoni</i>               | <i>Proechimys semispinosus</i> ,<br>Zona del Canal de Panamá  | 123                        |
| LT 966                     | <i>brasiliensis</i>           | <i>Didelphis marsupialis</i> , Brasil   | 127                        |
| LT 1019                    | <i>argentiniensis</i>         | <i>Didelphis marsupialis</i> , Argentina  |                            |
| <b>Tarassovi</b>           |                               |   |                            |
| Perepelicin                | <i>tarassovi</i> <sup>2</sup> | Hombre, URSS oriental   | 16; 56; 11; 60;<br>96; 102 |
| (Mitis Johnson)            | <i>(hyos)</i>                 | Hombre, Australia   | 54; 86; 87; 12             |
| LT 79                      | <i>bakeri</i>                 | <i>Didelphis marsupialis</i> , EE.UU., 1955   | 48; 114                    |
| RP 29                      | <i>guidae</i>                 | Cerdo, Brasil, 1949   | 51; 52; 114                |
| LT 81                      | <i>atlantae</i>               | <i>Didelphis marsupialis</i> , EE.UU., 1955   | 48; 114                    |
| Kisuba                     | <i>kisuba</i>                 | Hombre, Congo   | 81                         |
| Bravo                      | <i>bravo</i>                  | Hombre, <i>Proechimys semispinosus</i> , <i>Liomys</i><br><i>adpersus</i> , Zona del Canal de Panamá          | 45                         |
| LSU 1013                   | <i>atchafalaya</i>            | <i>Didelphis marsupialis</i> , EE.UU.   | 84                         |
| LT 924                     | <i>chagres</i>                | Hombre y <i>Proechimys semispinosus</i> ,<br>Zona del Canal de Panamá   | 123                        |
| LT 955                     | <i>rama</i>                   | <i>Philander opossum</i> , Nicaragua  | 124                        |
| LT 839                     | <i>gatuni</i>                 | <i>Didelphis marsupialis</i> ,<br>Zona del Canal de Panamá  | 123                        |

<sup>1</sup> Se está examinando el problema de la cepa de referencia para el serotipo *bataviae*.

<sup>2</sup> Denominada previamente *hyos*, cepa Mitis Johnson.

| Grupo y cepa de referencia                                       | Serotipo   | Origen   | Referencias   |
|--|--|--|---|
| <b>Panama</b><br>CZ 214 K<br>LT 940                              | <i>panama</i><br><i>crisobali</i>                    | <i>Didelphis marsupialis</i> , Panamá<br><i>Didelphis</i> , Zona del Canal de Panamá                           | 45<br>123   |
| <b>Shermani</b><br>LT 821  | <i>shermani</i>                                      | <i>Proechimys semispinosus</i> , <i>Didelphis marsupialis</i> ,<br><i>Sigmodon hispidus</i>                    | 123   |
| <b>Semaranga</b><br>Veldrat Semarang 173<br>Patoc I<br>Sao Paulo | <i>semaranga</i><br><i>patoc</i><br><i>Sao-Paulo</i> | <i>Rattus brevicaudatus</i> ,<br>Indonesia, 1937<br>Aguas de superficie, Italia<br>Aguas de superficie, Brasil | 17; 40; 42<br>43; 85<br>17; 40; 42; 43<br>13; 17; 40; 42;<br>43 |
| <b>Andamana</b><br>CH 11   | <i>andamana</i>                                      | Hombre, Andamans, 1930   | 17; 40; 42; 43;<br>94   |

## BIBLIOGRAFIA

1. Addamiano, L. (1959) *R. C. Ist. sup. Sanità*, **22**, 5
2. Addamiano, L., Babudieri, B. & Smith, D. J. W. (1960) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **180**, 419
3. Alexander, A. D., Benenson, A. S., Byrne, R. J., Evans, L. B., Gochenour, W. S. & Yager, R. H. (1963) *Zoonoses Res.*, **2**, 210
4. Alexander, A. D., Evans, L. B., Jeffries, H. Gleiser, Ch. A. & Yager, R. H. (1954) *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **86**, 405
5. Alexander, A. D., Evans, L. B. & Keen, B. C. (1959) *J. Bact.*, **77**, 668
6. Alexander, A.D., Evans, L. B., Toussaint, A. J., Marchwick, R. H. & McCrumb, F. R. jr (1957) *Amer. J. trop Med. Hyg.*, **6**, 871
7. Alexander, A. D. & Smith, D. J. W. (1962) *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, **40**, 81
8. Alexander, A. D., Stoenner, H. J., Wood, G. E. & Byrne, R. J. (1962) *J. Bact.*, **83**, 745
9. Alexander, A. D., Wetmore, P. W., Evans, L. B., Jeffries, H. & Gleiser, C. A. (1955) *Amer. J. trop Med. Hyg.*, **4**, 492
10. Ananyin, V. V. (1951) *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **30**, 375
11. Ananyin, V. V. & Kiktenko, V. S. (1955) *Ž. Mikrobiol. (Mosk.)* **9**, 92
12. Babudieri, B. (1951) *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, **27**, 104
13. Babudieri, B. (1952) *Rev. Inst. A. Lutz (S. Paulo)*, **12**, 93
14. Babudieri, B. (1955) *R. C. Ist. sup. Sanità*, **18**, 57
15. Babudieri, B. (1956) *Z. Hyg. Infekt.-Kr.*, **143**, 121
16. Babudieri, B. (1959) *Serological study of some East European strains of leptospira*. En : *Proceedings of the Sixth International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Lisbon, September 5-13, 1958*, Lisboa, Vol. 4, p. 437
17. Babudieri, B. (1961) *Studio serologico del grupo « Semarang-Patoc » di Leptospira biflexa*. En : *Atti dell'XI Congresso Società Italiana di Microbiologia, Cagliari-Sassari, 9-12 October 1961*, Nápoles
18. Babudieri, B. (1966) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **199**, 67
19. Babudieri, B. & Mateew, D. (1961) *R. C. Ist. sup. Sanità*, **24**, 614
20. Babudieri, B. & Moscovici, C. (1955) *R. C. Ist. sup. Sanità*, **18**, 70
21. Baermann, G. (1923) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **63**, 885
22. Baermann, G. & Smits, E. (1928) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **105**, 368
23. Berghe, L. van den & Riel, J. van (1939) *Bull. Soc. Path. exot.*, **32**, 944
24. Bonne, C. (1924) *Bull. Soc. Path. exot.*, **17**, 623
25. Borg-Petersen, C. (1938) *Leptospirenundersuchungen in Danemark*. En : *Acta Conventus Tertii de Tropicis atque Malariae Morbis*, Amsterdam, vol. 1, p. 396
26. Borg-Petersen, C. (1944) *Acta path. Microbiol. scand.*, **21**, 165
27. Borg-Petersen, C. (1944) *Acta path. Microbiol. scand.*, **21**, 504
28. Borg-Petersen, C. & Christensen, H. T. (1939) *Ugeskr. Læg.*, **101**, 697
29. Broom, J. C. & Smith, D. J. W. (1956) *Lancet*, **2**, 866

30. Černuha, J. G. (1965) *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immun.*, **9**, 227
31. Černuha, J. G. (1966) *Trop. geogr. Med.*, **18**, 242
32. Clayton, G. E. B., Derrick, E. H. & Cilento, R. (1937) *Med. J. Aust.*, **24**, 647
33. Collier, W. A. (1948) *Acta trop. (Basel)*, **5**, 135
34. Collier, W. A. & Esseveld, H. (1938) *Meded. Dienst Volksgezondh. Ned.-Indië*, **27**, 262
35. Collier, W. A. & Mochtar, A. (1939) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **79**, 226
36. Collier, W. A. & Mochtar, A. (1939) *Meded. Dienst Volksgezondh. Ned.-Indië*, **28**, 356
37. Derrick, E. H. (1942) *Med. J. Aust.*, **1**, 431
38. Dinger, J. E. (1943) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **73**, 402
39. Esseveld, H. & Mochtar, A. (1938) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **78**, 1513
40. Füzi, M. & Csóka, R. (1960) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **179**, 231
41. Füzi, M. & Csóka, R. (1961) *Nature (Lond.)*, **191**, 1123
42. Füzi, M. & Csóka, R. (1961) *J. Bact.*, **81**, 1008
43. Füzi, M. & Csóka, R. (1961) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **182**, 494
44. Füzi, M. & Csóka, R. (1962-63) *Acta microbiol. hung.*, **9**, 355
45. Gale, N. B., Alexander, A. D., Evans, L. B. & Yager, R. H. (1966) *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, **15**, 64
46. Galton, M. M., Aragon, P. R., Jacalne, A. V., Shotts, E. B. jr & Sulzer, C. R. (1963) *J. infect. Dis.*, **112**, 164
47. Galton, M. M., Norman, G. W. & Shotts, E. B. jr (1960) *Publ. Hlth Rep.*, **75**, 917
48. Galton, M. M., Powers, D. K., McKeever, S. & Gorman, G. W. (1957) *Publ. Hlth Rep.*, **72**, 431
49. Gispén, R. & Schüffner, W. (1939) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **144**, 427
50. Gochenour, J. E. jr, Smadel, J. E., Jackson, E. B., Evans, L. B. & Yager, R. H. (1952) *Fedn Proc. Fedn Am. Socs exp. Biol.*, **11**, 1; *Publ. Hlth Rep.*, **57**, 811
51. Guida, V. O. (1948) *Arch. Inst. biol. (S. Paulo)*, **18**, 285
52. Guida, V. O. (1953) *Arch. Biol. Tecnol. (Curitiba)*, **7**, 21
53. Ido, J., Ito, H. & Wani, H. (1918) *J. exp. Med.*, **28**, 435
54. Johnson, D. W. (1942) *Med. J. Aust.*, **29**, 431
55. Karmanska, K. (1963) *Acta microbiol. pol.*, **12**, 55
56. Kiktenko, V. S. & Ananyin, V. V. (1914) *Ž. Mikrobiol. (Mosk.)*, **12**, 72
57. Klarenbeek, A. & Schuffner, W. A. (1933) *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, **77**, 4271
58. Kmety, E. (1954) *Čslká Hyg. Epidem. Mikrobiol.*, **3**, 41
59. Kmety, E. (1955) *Bratisl. lék. Listy*, **35**, 261
60. Kmety, E. (1955) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **163**, 464
61. Kmety, E. (1957) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **168**, 277
62. Kmety, E. (1959) *Q. Rev. scient. Publs Pol. Acad. Sci.*, **9**, 27
63. Kmety, E. (1960) *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immun.*, **4**, 171
64. Kmety, E. (1963) *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immun.*, **7**, 225

65. Kmety, E. (1964) *A factor analysis of strains belonging to the group javanicacelledoni and icterohaemorrhagiae*. En : *Proceedings of the Second International Symposium on Leptospirae and Leptospirosis in Man and Animals, Lublin, 1962*, Vol. 1, p. 105
66. Kmety, E., Plesko, J. & Chylo, E. (1956) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **167**, 243
67. Koshina, M., Shiozawa, S. & Kitayama, K. (1925) *J. exp. Med.*, **42**, 873
68. Kotter, G. F. (1939) *Ned. T. Geneesk.*, **83**, 3590
69. Kouwenaar, W. & Wolff, J. W. (1929) *Ned.-indische Bl. Diergeneesk.*, **41**, 457
70. Kouwenaar, W. & Wolff, J. W. (1930) *Ned. T. Geneesk.*, **74**, 377
71. Lumley, G. E. (1937) *Med. J. Aust.*, **24**, 654
72. Mino, P. (1941) *Münch. med. Wschr.*, **88**, 96
73. Mino, P. (1942) *G. Accad. Med. Torino*, **20**, 1
74. Mino, P. (1942) *Klin. Wschr.*, **21**, 337
75. Mitov, A. & Jankov, W. (1959) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **175**, 437
76. Parnas, J. & Cybulska, M. (1965) *Bull. Acad. pol. Sci. Cl. II Sér. Sci. biol.*, **13**, 505; (1966) *Int. J. system. Bact.*, **16**, 305
77. Riel, J. van (1946) *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **26**, 197
78. Riel J. van (1952) *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **32**, 683
79. Riel, J. van & Riel, M. van (1960) *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **40**, 549
80. Riel, J. van & Szpaishaendler, L. (1955) *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, **35**, 93
81. Riel, J. van, Szpaishaendler, L. & Riel, M. van (1956) *Bull. Soc. Path. exot.*, **49**, 118
82. Roth, E. E., Adams, W. V., Greer, B., Sanford, G. E., Moore, M. & Newman, R. (1963) *Publ. Hlth Rep.*, **78**, 727
83. Roth, E. E., Greer, B., Moore, M., Newman, K., Sanford, G. E. & Adams, W. V. (1964) *Zoonoses Res.*, **3**, 31
84. Roth, E. E., Moore, M., Greer, B., Newman, K., Adams, W. V. & Stanford, G. E. (1963) *Zoonoses Res.*, **2**, 91
85. Sardjito, M. & Mochtar, A. (1939) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **79**, 2520
86. Savino, E. & Rennella, E. (1944) *Leptospira y leptospirosis en la República Argentina*, Buenos Aires, Tomás Palumbo
87. Savino, E. & Rennella, E. (1950-53) *Rev. Inst. bact. Malbrán*, **15**, 305
88. Schüffner, W., Gispén, H. & Bohlander, H., (1939) *Geneesk. Ned.-Ind.*, **79**, 2470
89. Semanova, L. P. (1965) *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immun.*, **9**, 233
90. Slot, G. A. & Walle, N. van der (1932) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **72**, 1579
91. Smith, D. J. W., Brown, H. E., Tonge, J. I., Sinnamon, C. N., Macdonald, V. M., Ross, C. J., & Doherty, R. L. (1954) *Aust. Ann. Med.*, **3**, 98
92. Smith, D. J. W. & Brown, H. E. (1955) *Aust. Ann. Med.*, **4**, 287
93. Tarassoff, S. (1931) *Ann. Inst. Pasteur*, **46**, 222
94. Taylor, J. & Goyle, A. N. (1931) *Indian med. Res. Mem.*, No. 20
95. Terskikh, V. (1941) *Ž. Mikrobiol. (Mosk.)*, **8**, 66
96. Terskikh, V. I. (1945) *Leptospirosy ludey i shivotnykh*, Moscú, Medgiz
97. Thomakos, A. & Babudieri, B. (1964) *A new serotype belonging to the leptospira serotype ballum*. En : *Proceedings of the Second International Symposium on Leptospirae and Leptospirosis in Man and Animals, Lublin, 1962*, Vol. 1, p. 101

98. Thomakos, A. & Babudieri, B. (1965) *Ann. Ist. sup. Sanità*, **1**, 407
99. Uhlenhuth, P. & Fromme, W. (1915) *Medische Klin.*, **44**, 1202
100. Varfolomeeva, A. A. (1948) *Leptospiral diseases in man*, Moscú, Medgiz
101. Varfolomeeva, A. A. (1957) *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, **171**, 71
102. Varfolomeeva, A. A. (1958) *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immun.*, **11**, 50
103. Varfolomeeva, A. A. (1964) *A system of pathogenic leptospirae isolated in the URSS*. En : *Proceedings of the Second International Symposium on Leptospirae and Leptospirosis in Man and Animals, Lublin, 1962*, Vol. 2, p. 321
104. Vervoort, H. (1923) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **63**, 800
105. Walch, E. (1926) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **66**, 115
106. Walch, E. & Soesilo, H. (1927) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **67**, 84
107. Walch-Sorgdrager, B., Bohlander, H. & Schüffner, W. (1938) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **78**, 2299
108. Walch-Sorgdrager, B., Bohlander, H., Schüffner, W. & Wolff, J. W. (1950) *Geneesk. T. Ned.-Ind.*, **80**, 578
109. Wolff, J. W. (1925) *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, **29**, 111
110. Wolff, J. W. (1953) *Serological classification of type strains of Leptospira*. En : *Advances in the control of zoonoses*, Ginebra (*Organización Mundial de la Salud: Serie de Monografías*, N° 19) p. 139. Publicada también en francés.
111. Wolff, J. W. (1953) *The classification of pathogenic leptospirae*. En : *Symposium on the Leptospiroses*, Washington, D.C. (*Army Medical Service Graduate School, Medical Sciences Publication No. 1*) p. 174
112. Wolff, J. W. (1954) *The laboratory diagnosis of leptospirosis*, Springfield, Ill., Thomas, p. 84.
113. Wolff, J. W. & Bohlander, H. J. (1958) *Trop. geogr. Med.*, **10**, 37
114. Wolff, J. W. & Bohlander, H. J. (1960) *Trop. geogr. Med.*, **12**, 173
115. Wolff, J. W. & Bohlander, H. J. (1961) *Trop. geogr. Med.*, **13**, 173
116. Wolff, J. W. & Bohlander, H. J. (1961) *Trop. geogr. Med.*, **13**, 175
117. Wolff, J. W. & Bohlander, H. J. (1964) *Trop. geogr. Med.*, **16**, 88
118. Wolff, J. W. & Bohlander, H. J. (1966) *Trop. geogr. Med.*, **18**, 247
119. Wolff, J. W., Bohlander, H. J. & Sundharagiati, B. (1965) *Trop. geogr. Med.*, **17**, 20

## REFERENCIAS INEDITAS

120. Cepa aislada por K. Nityananda, Instituto de Investigaciones Médicas, Colombo, Ceilán; tipificada en el Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
121. Cepa aislada en el Centro Panamericano de Zoonosis, Buenos Aires, Argentina; tipificada en el Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
122. Cepa aislada por J. de Hidalgo y A. Herrero, Lima, Perú; tipificada por M. M. Galton, Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
123. Cepa aislada por N. B. Gale, Zona del Canal de Panamá; tipificada por M. M. Galton, Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
124. Cepa aislada por L. G. Clark, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Pensilvania, Estados Unidos de América; tipificada por M. M. Galton, Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
125. Cepa tipificada por M. M. Galton, Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
126. Cepa aislada por L. Spence, Laboratorio Regional de Virus, Puerto España, Trinidad; tipificada en el Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América
127. Cepa aislada por C. Santa Rosa, São Paulo, Brasil; tipificada por M. M. Galton, Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América

**Anexo 3****LABORATORIOS DE LA OMS DE REFERENCIA  
PARA LA LEPTOSPIROSIS**

Laboratorio de Microbiología y Patología, Departamento de Sanidad y del Interior, Brisbane, Australia

Escuela de Higiene y Medicina Tropicales, Londres, Inglaterra

Instituto Israelí de Investigaciones Biológicas, Ness Ziona, Israel

Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

Instituto Nacional de Sanidad, Tokio, Japón

Instituto de Higiene Tropical (Instituto Real de Enfermedades Tropicales), Amsterdam, Países Bajos

División de Medicina Veterinaria, Centro Militar Médico Walter Reed, Washington, D.C., Estados Unidos de América

Instituto Gamaleja de Epidemiología y Microbiología, Moscú, URSS  
(Centro Panamericano de Zoonosis, Ramos-Mejía y Azul, Argentina)

---

