

Síndrome de Weil, leptospirosis icterica.

Weil syndrome, jaundice leptospirosis.

Johny Mauricio Torres Torres*, Joselyn Gabriela Sánchez Sánchez**, Ruth Carolina Deleg Guartán***, Jairo José Poma Macías****

* Médico Tratante de Medicina Interna del Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, IESS.

** Médico Residente de Medicina Interna del Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, IESS.

*** Médico Residente de Medicina Interna del Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, IESS.

****Médico Residente de Cirugía General del Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, IESS.

jogasava92@live.com

Resumen.

Introducción: La leptospirosis es la enfermedad zoonótica más frecuente en el mundo, con gran potencial epidémico en época lluviosa; ocasionada por una espiroqueta llamada leptospira transmitida por roedores y ganado a los seres humanos a través del contacto con su orina. Existen varias formas clínicas que van desde formas leves que se autolimitan [90%] hasta llegar a una forma grave icterohemorrágica [10%] que puede ser fatal. Su diagnóstico es serológico [MAT] y/o cultivo de la bacteria, su diferencial es complejo para el personal por sus variadas formas clínicas que cursan con síntomas inespecíficos, fiebre y/o ictericia sin hallazgos patognomónicos, teniendo una amplia gama de patologías con similares características por lo que debe filiarse el antecedente epidemiológico; y finalmente su tratamiento se basa en penicilinas intravenosas en formas graves y vía oral en formas leves, y en alérgicos macrólidos o tetraciclinas dependiendo del grupo etéreo.

Objetivo: Describir un caso clínico epidemiológicamente relevante en Ecuador como el síndrome de Weil, leptospirosis icterica.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico

Resultados: Se trata de una paciente femenina adulta joven sin antecedentes personales relevantes al caso, debuta con cuadro de síntomas gripales asociados a fiebre 39° diaria sin horario de predominio, con diagnóstico inicial de bronquitis aguda recibe 5 días de amoxicilina más ácido clavulánico vía oral sin embargo síntomas persisten y se acompañan de ictericia por lo que se realizan complementarios que revelan patrón colestásico, hiperbilirrubinemia a expensas de la directa y hematuria microscópica, se estudian los diferenciales del síndrome febril icterico inicialmente valorándose la colestasis extrahepática con un eco abdominal que reporta hígado de características normales, vesícula distendida sin cálculos, vía biliar sin alteraciones por lo que se investigan causas de colestasis intrahepática con virales para hepatotropos y no hepatotropos negativos, anticuerpos para hepatitis autoinmune negativos, aglutinaciones febriles negativas, hemocultivo negativo y por último al reinterrogar a la paciente nos revela el factor de riesgo laboral de contacto con roedores (auditora de bodega de almacenamiento) y viaje reciente a zona costera por lo que se realizan complementarios para investigar enfermedades tropicales con hematozooario negativo, IgM para dengue negativo y por último al 4to día de ingreso con diferenciales descartados, por antecedente epidemiológico, se estudia leptospira en sangre con ELISA y en orina con resultado positivo, tomando la

muestra al día 7mo según la literatura y recibiendo el resultado al día 8vo. El cuadro sintomático se resolvió en 10 días y se envió con doxiciclina al alta al 12vo día. A los 10 días en control por consulta externa, paciente asintomática con perfil hepático normal.

Conclusiones: Dada la presentación atípica del cuadro es subdiagnosticado, incrementándose así el número de desenlaces fatales en el 5-10% de la forma clínica icterohemorrágica, por lo que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de enfermedades tropicales y febriles ictericas con el antecedente epidemiológico para iniciar el tratamiento oportuno.

Palabras clave: Weil, leptospirosis, zoonosis, ictericia

Abstract

Introduction: Leptospirosis is the most common zoonotic disease in the world, with great epidemic potential in the rainy season; caused by a spirochete called leptospira transmitted by rodents and won to humans through contact with their urine. There are several clinical forms that range from mild forms that limit themselves (90%) to a severe icterohemorrhagic form (10%) that can be fatal. Its diagnosis is serological (MAT) and / or culture of the bacteria, its differential is complex for the staff due to its varied clinical forms that occur with nonspecific symptoms, fever and / or jaundice without pathognomonic findings, having a wide range of pathologies with similar characteristics for which the epidemiological antecedent must be affiliated; and finally its treatment is based on intravenous penicillins in severe forms and orally in mild forms, and in allergic macrolides or tetracyclines depending on the age group.

Objective: To describe an epidemiologically relevant clinical case in Ecuador such as Weil's syndrome, icteric leptospirosis.

Material and Methods: Retrospective descriptive study, clinical case presentation

Results: This is a young adult female patient with no personal history relevant to the case, debuts with flu symptoms associated with fever 39 ° daily without a predominance schedule, with an initial diagnosis of acute bronchitis receiving 5 days of amoxicillin plus clavulanic acid orally. However, symptoms persist and are accompanied by jaundice, which is why complementary tests that reveal cholestatic pattern, hyperbilirubinemia are performed at the expense of direct and microscopic hematuria. Differentials of icteric febrile syndrome are initially studied, assessing extrahepatic cholestasis with an abdominal echo that reports liver. of normal characteristics, distended gallbladder without stones, bile duct without alterations so that causes of intrahepatic cholestasis with viral hepatotropics and non-negative hepatotropes, antibodies to autoimmune hepatitis negative, febrile negative agglutinations, negative blood culture are investigated and finally, when reinterrogating the patient, she reveals the occupational risk factor of contact with rodents (storage warehouse auditor) and recent trip to the coastal area, so they are carried out to investigate tropical diseases with negative hematozoa, IgM for dengue negative and finally on the 4th day of admission with discarded differentials, by epidemiological background, leptospira is studied in blood with ELISA and in urine with positive result, taking the sample at day 7 according to the literature and receiving the result at day 8. The symptomatic picture resolved within 10 days and was sent with doxycycline at discharge on the 12th day. At 10 days in control by external consultation, asymptomatic patient with normal liver profile.

Conclusions: Given the atypical presentation of the condition, it is underdiagnosed, thus increasing the number of fatal outcomes in 5-10% of the icterohemorrhagic clinical form, so it must be considered in the differential diagnosis of icteric tropical and febrile diseases with the epidemiological background. to start timely treatment.

Keywords: Weil, leptospirosis, zoonosis, jaundice

Recibido: 28-12-2019

Revisado: 15-1-2020

Aceptado:17-1-2020

Introducción.

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica causada por la espiroqueta llamada *Leptospira* (1,9). Las especies de *Leptospira* son espiroquetas de la orden Spirochaetales y la familia Leptospiraceae. Antes, el género *Leptospira* incluía dos especies: *L. interrogans* patógena y *L. biflexa* de vida libre, ahora llamadas *L. interrogans sensu lato* y *L. biflexa sensu lato*, respectivamente. En la actualidad se han descrito 22 especies de *Leptospira*, de estado patógeno (10 especies), intermedio (5 especies) y no patógenas (7 especies) con base en el análisis filogenético y de virulencia. Las especies patógenas de *Leptospira* se dividen en serotipos según su composición antigénica. Más de 250 serotipos conforman los 26 serogrupos (2). Los serogrupos patógenos prevalentes son Australis, Icterohaemorrhagiae, Canicola, Panama, Pomona y Gryppothyphosa (12).

La leptospirosis representa 1.03 millones de casos y de ellos 58,900 muertes al año en todo el mundo (2). La incidencia de leptospirosis según la OMS está entre 0.01 y 1 caso / 100,000 habitantes en áreas templadas, no endémicas y entre 10 y 100 casos / 100,000 en áreas húmedas, tropicales y endémicas (7, 10). Predomina en hombres adultos en etapa laboral activa sin embargo no constituye un factor de riesgo.

En América, las áreas de alto riesgo son Brasil, Centroamérica y el Caribe (12). En Ecuador, en el 2018, se han reportado 139 casos de esta patología, de los cuales se observa que la provincia con mayor incidencia es Manabí con 28 casos (que representan un 20,14%) según el Ministerio de Salud Pública (9).

Se considera que es la zoonosis más común en todo el mundo (1). Existe un gran número de huéspedes como el ganado ovino, porcino, equino, caprino en zonas rurales sin embargo su principal vector son los roedores y perros en zonas urbanas; que excretan la leptospira desde sus túbulos renales proximales, y el ser humano puede contraer la enfermedad al entrar en contacto directo o indirecto con la orina o los tejidos de estos animales (3,4, 11). En años anteriores se la

estudiaba únicamente en épocas de inundaciones sin embargo se describen casos ligados a cualquier actividad que se realice con exposición al agua dulce donde habiten los vectores (6). Es probable que las zoonosis estén reemergiendo debido a diferentes factores como la migración, explotación extensa de los recursos naturales, incremento en la interacción con reservorios y vectores como en infestaciones de roedores y perros callejeros, cambios climáticos, deficiencias sanitarias, entre otros, situaciones que generan verdaderos problemas de salud pública (8).

Su fisiopatología, en general, estaría relacionada con varios mecanismos interrelacionados, como alteración de los endotelios de la microcirculación, formación de complejos inmunes, acción de toxinas, hipoxia tisular y fenómenos hemorrágicos (11).

El período de incubación varía entre 2 a 30 días comprendida en 2 fases, la primera que corresponde del día 1 al 7 llamada fase de leptospiremia o septicémica febril donde inician los síntomas inespecíficos más fiebre mayor a 39°C y se pueden detectar las leptospiras en sangre y la fase leptospírica o inmune que va desde el 8vo día hasta la resolución del cuadro en la que se pueden detectar anticuerpos en sangre y orina (13).

Tabla 1. Formas Clínicas de Leptospirosis según la Organización Panamericana De Salud

FORMAS CLÍNICAS

Forma	Nombre	Descripción
I	Leptospirosis anictérica	cuadro inicial leve con síntomas de tipo gripal caracterizados por mialgias, tos seca, lesiones conjuntivales, fiebre súbita más escalofríos 39-40°C, cefalea frontal intensa, asociados a síntomas inespecíficos náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas

II	Leptospirosis ictérica	llamada también síndrome de Weil caracterizado por ictericia con colestasis y hepatomegalia más cuadro inicial exacerbado y/o falla renal, hemorragias con alteraciones de las plaquetas (petequias, equimosis, hematemesis, hemoptisis, melenas), miocarditis con arritmias
III	Meningitis/meningoencefalitis	Comportamiento de meningitis atípica
IV	Hemorragia pulmonar con falla respiratoria	Comportamiento de neumonía atípica

Fuente: Oriol F. Tratamiento de la leptospirosis humana. Alternativa antibiótica. *iMedPub Journals*. 2015;11: (1-7)

La mayoría de los pacientes (90-95%) presentan una enfermedad subclínica en forma de enfermedad febril anictérica leve más un reducido porcentaje (5-10%) pueden desarrollar una forma grave con afectación multiorgánica, llamada enfermedad de Weil (llamada así por Adolf Weil, quien la describió por primera vez en 1886) que se caracteriza por una disfunción multisistémica que cursa con fiebre alta, ictericia significativa, fallo renal y diátesis hemorrágica, siendo su complicación más severa la hemorragia pulmonar (7).

La mortalidad por el síndrome de Weil y leptospirosis severa con hemorragia pulmonar puede alcanzar entre el 10 y el 50 %, respectivamente. Dos estudios realizados en Brazil entre el 2003 y 2006 concluyeron que un estado mental alterado, edad superior a 37 años, fallo renal (oliguria + creatinina > 3 mg/dL), fallo respiratorio y/o trombocitopenia (< 70 000 plaquetas / μ L) son predictores de muerte en los casos severos de leptospirosis (12).

El diagnóstico consiste en las manifestaciones diversas de la enfermedad + el factor epidemiológico, asociadas a una determinación serológica estándar llamada MAT (microscopic agglutination test) que emplea una batería de cepas vivas de leptospira y se considera la prueba gold estándar, y el enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) que emplea un antígeno reactivo al microorganismo con alta sensibilidad y especificidad y de menor coste (14). Como las pruebas serológicas carecen de sensibilidad en la fase aguda temprana de la enfermedad (hasta el día cinco), no sirve de base para decidir de manera oportuna el inicio del tratamiento. Para confirmar el caso y reportarlo se requieren dos pruebas MAT tomadas con 10 días de diferencia, o en su defecto el aislamiento del microorganismo o una prueba de reacción en cadena de polimerasa positiva que por cuestiones financieras en nuestro medio no se realizan (13).

Dentro del diagnóstico lo más complejo es su diferencial puesto que por su sintomatología inespecífica no se logra su diagnóstico temprano, para ello se definen características de cada patología que debemos descartar.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de Leptospirosis

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Patología	Descripción
Dengue	nexo epidemiológico, exantema, leucopenia, serología positiva
Hepatitis viral aguda	fiebre tardía, sin mialgias, no compromiso renal, enzimas hepáticas >5N
Meningitis bacterianas	LCR células >1000, PMN, glucosa baja
Paludismo	nexo epidemiológico, palidez
Fiebre amarilla	bradicardia, albuminuria, anuria, hemorragias, enzimas hepáticas >10N
Hantavirus	plaquetopenia, derrame pleural, nexo epidemiológico

Influenza | compromiso estado general agudo, no ictericia, no leucocitosis, VSG normal

Fuente: Moral M, et al. Enfermedades Infecciosas. Primera Edición. Argentina: Ministerio de Salud de Argentina; 2014.

Además, se deben descartar la rickettsiosis, la brucelosis, la borreliosis, la intoxicación por sustancias químicas, la fiebre tifoidea, enfermedad de legionario, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa y la neumonía (g2, g3). Cabe mencionar que se han documentado eventos de coinfecciones de leptospira-dengue, por lo que resultaría posible encontrar pacientes con coinfecciones (13).

La leptospirosis grave puede tratarse con penicilina G (1.5 millones UI cada 6 horas/7 días), ceftriaxona (1g/día/7días), cefotaxima o doxiciclina que son una alternativa satisfactoria a la penicilina utilizada en casos leves que suelen iniciar con tratamiento oral a base de doxiciclina (200 mg seguido por 100 mg cada 12 horas), azitromicina, macrólidos, tetraciclinas, ampicilina o amoxicilina (2, 13). La terapia temprana con antibiótico disminuye el tiempo de estancia hospitalaria y la leptospiremia sin embargo no reduce la tasa de mortalidad. En pacientes con hemorragia pulmonar se puede asociar el uso de corticoides intravenosos (metilprednisolona) por 3 días que pueden incrementar las tasas de supervivencia (12, 14).

La inmunización humana (vacunas a base de toxinas bacterianas acopladas a proteínas) se ha administrado a poblaciones en alto riesgo, pero su aplicación se ha limitado a países como Francia, China, Corea, y en las Américas, en Cuba (12).

Objetivo

Describir un caso clínico epidemiológicamente relevante en Ecuador como el síndrome de Weil, leptospirosis icterica.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico de síndrome de Weil, Leptospirosis icterica en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, IESS.

Resultados

Paciente femenina de 34 años de edad, nacida y residente en Ambato, con antecedentes patológicos personales de rinitis alérgica y hepatitis A hace 18 años. Debuta con episodios esporádicos de tos seca acompañada de odinofagia, rinorrea hialina, congestión nasal de 2 meses de evolución sin causa aparente; por varias oportunidades recibió tratamiento como resfriado común sin obtener recuperación total. 5 días previo al ingreso, el cuadro descrito se exacerba y se acompaña de alza térmica no cuantificada, taquicardia, por lo que acude por emergencia donde determinan valleix frontales y maxilares dolorosos, no documentan alza térmica, opacidad marcada de los senos frontales y maxilares en radiografía de senos paranasales y aumento de la trama broncovascular en radiografía de tórax diagnosticándose bronquitis aguda + sinusitis aguda recibiendo amoxicilina más ácido clavulánico vía oral 625mg cada 8 horas + ibuprofeno vía oral 400mg cada 8 horas + nebulizaciones con salbutamol cada 8 horas sin embargo tras 5 días de tratamiento sin mejoría acude nuevamente por emergencia debido a alza térmica persistente que se asocia a escalofríos, cefalea holocraneana opresiva de moderada intensidad sin aura, dolor abdominal tipo cólico de leve intensidad difuso e ictericia en piel y escleras donde se evidencia orofaringe eritematosa, adenopatías 1cm móviles dolorosas submandibulares bilaterales, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia 1cm bajo reborde costal y coluria, en la paraclínica presenta patrón colestásico (AST 5N, ALT 7N, FA 3N, GGT 10N), tiempos prolongados (TP 13,4 – corte 11,8), hiperbilirrubinemia directa (BT 3N BD 74%), plaquetas niveles normales, amilasa y lipasa en valores normales, función renal conservada, EMO con urobilinógeno, bilirrubina, hematuria

microscópica, proteinuria (50), por lo que se ingresa a hospitalización con el diagnóstico de síndrome colestásico en estudio y se complementan exámenes con eco abdominal que reporta colecistitis alitiásica + aumento de tamaño del páncreas y tomografía de tórax sin hallazgos patológicos. A las 24 horas de ingreso persiste con febrículas de 37,8°C por 6 ocasiones sin patrón definido, se realiza perfil viral hepático que resulta negativo (STORCH, Hepatitis A, B, C, Epstein Barr), amilasa y lipasa en parámetros normales, perfil hepático químico sin variabilidad al descrito inicial. Se descarta colestasis extrahepática por lo que se realizan exámenes para investigar colestasis intrahepática tales como anticuerpos para hepatitis autoinmune (ANA, antimúsculo liso, antimitocondrial, ceruloplasmina), herpes virus, aglutinaciones febriles obteniéndose el resultado a las 48 horas de ingreso con reporte negativo a excepción de los anticuerpos que se recibieron a los 10 días con resultados negativos de igual manera. A las 72 horas, paciente sin alza térmica, han cedido el dolor abdominal, la cefalea y los síntomas respiratorios; la ictericia y coluria persisten no se exacerban, perfil férrico normal, hemocultivo tomado en pico febril negativo, hipoproteinemia 6,1 + hipoalbuminemia 3,1 transitoria. A los 4 días ante resolución de cuadro de síntomas inespecíficos pero con ictericia persistente se reinterroga a la paciente y refiere antecedente de viaje a la costa 20 días previos al ingreso y antecedente laboral de trabajar como auditora en una oficina donde está en contacto con excremento y orina de ratas por lo que se solicita hematozoario sin hallazgos e IgM para dengue con resultado negativo, además de anti leptospira IgM, estudio realizado por ELISA reportando 28,57 (corte 20) y además se solicita leptospira en orina con resultado positivo recibido a los 10 días de ingreso, cabe mencionar que la muestra fue única y se tomó al 7mo día de ingreso. A los 7 días de ingreso presenta una curva en descenso de los parámetros hepáticos y disminución de la intensidad de la ictericia. Al 10mo día evidencia proteínas y albumina en valores normales, continúa curva en descenso del perfil hepático y cuadro icterico se ha resuelto.

Durante su estancia hospitalaria recibió hidratación a base de cloruro de sodio 0,9%,

protector gástrico tipo IBP y antipirético tipo paracetamol únicamente en picos febriles.

A los 12 días del ingreso se prescribe el alta con la paciente asintomática para tratamiento ambulatorio con doxiciclina 100mg vía oral cada 12 horas por 10 días, complejo B 1 tableta vía oral cada día por 10 días y ácido fólico 1mg vía oral cada día por 10 días.

En el control por consulta externa a los 10 días del alta, se presenta la paciente asintomática con biometría hemática, perfil hepático y EMO en parámetros normales (fuente: sistema digital IESS).

Discusión

El caso en cuestión presenta a una paciente femenina adulta joven sin antecedentes relevantes que acude por sintomatología inespecífica inicialmente caracterizada por síntomas gripales y alza térmica definiéndose como bronquitis aguda y recibiendo antipiréticos y antibióticos a base de amoxicilina, 5 días después presenta ictericia y fiebre persistente por lo que realizan perfil hepático hallándose patrón colestásico con elevación de AST, ALT, GTT, FA, hiperbilirrubinemia directa y hematuria. Su clínica es inespecífica en etapas tempranas por lo que requiere de una adecuada anamnesis que identifique los factores de riesgo epidemiológicos y de entre los diferenciales se defina el diagnóstico para instaurar el tratamiento oportuno para reducir el número de desenlaces fatales en formas graves como la icterohemorrágica [4, 11]. Se estudia en primer lugar causas de colestasis extrahepática que se descartan con ecografía que reporta vesícula alitiásica distendida y vías biliares sin alteraciones correspondiéndose a hallazgos determinados en varios estudios que mencionan que por invasión de leptospiras en la pared vesicular se puede presentar una complicación atípica como la colecistitis alitiásica. Posterior se estudian causas de colestasis intrahepática como perfil viral para virus hepatotropos y no hepatotropos negativos, aglutinaciones febriles negativas, hemocultivo negativo por lo que se reinterroga a la paciente y refiere antecedente de viaje a la costa 20 días previos al ingreso y antecedente laboral de

trabajar como auditora en una oficina donde está en contacto con excremento y orina de ratas por lo que se solicita hematozooario sin hallazgos e IgM para dengue con resultado negativo, además de anti leptospira IgM, por ELISA y leptospira en orina con resultado positivo tomado a los 7 días y con resultado a los 10 días (cumpliendo el criterio de toma de muestra según la evolución natural de la enfermedad (11) y por tanto se concluye en síndrome de Weil o leptospirosis icterica que no cursó con cuadros hemorrágicos, y se resolvió con uso de doxiciclina que es el antibiótico de elección según la literatura que por dificultad en el momento del diagnóstico no recibió un tratamiento temprano pero que a pesar de aquello a los 10 días de ingreso se encontró a la paciente asintomática y tras 10 días de antibiótico alta, se normalizó su perfil hepático. La leptospirosis es una enfermedad zoonótica cada vez más frecuente en nuestro país por contar con un clima tropical ideal para la supervivencia de esta espiroqueta que se aloja en animales propios de nuestra región tales como roedores, perros y ganado (11). Los fluidos contaminados pueden contener el microorganismo vivo desde semanas hasta años y el período de incubación es similar a las enfermedades tropicales que además pueden coexistir durante la infección por leptospira. Las condiciones higiénicas en el sector urbano son el principal factor de riesgo que facilita la transmisión de este microorganismo especialmente en época lluviosa (3, 13). Por su alta sensibilidad y bajo costo se recomienda el uso de la IgM-ELISA, la cual detecta la IgM incluso antes que la prueba MAT a pesar de ser ésta última el gold estándar, situación utilizada en nuestro caso. Por último, a pesar de presentar la forma icterica con 10% de riesgo de mortalidad, se resolvió satisfactoriamente (1, 5, 13).

Un estudio de revisión de caso y literatura realizado en el Hospital Docente de Calderón en Ecuador en el 2017, hace referencia a que no se conoce exactamente por qué la leptospirosis tiene un comportamiento tan agresivo en los pacientes en nuestro país pues evidencian sus formas graves que se contraponen a un estudio realizado en Brasil en el que se analizó de forma retrospectiva a 507 casos de leptospirosis entre los años 1985 y 2015 y se demostró una marcada tendencia hacia

la disminución en la mortalidad a menos del 11 % y un marcado descenso de las complicaciones graves por lo que recomienda que es necesario realizar un estudio de las cepas y el genoma de la enfermedad en nuestro país (10).

Conclusión

Dada su presentación atípica la mayoría de los episodios de leptospirosis no son diagnosticados en etapas tempranas, razón por la que estos casos tienden a complicarse aumentando el número de desenlaces fatales sobre todo en el 5-10% de casos de leptospirosis icterohemorrágica (13). Es importante para el médico de países tropicales reconocer a esta enfermedad dentro del diagnóstico diferencial de enfermedades tropicales y febriles ictericas con nexo epidemiológico pues requieren diagnóstico y tratamiento oportuno.

Conflicto de interés: Ninguno

Referencias bibliográficas

1. Maier A, Kaeser R, Thimme R, Boettler T. Pancreatitis aguda y shock vasopléjico asociado con leptospirosis: reporte de un caso y revisión de la literatura. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19: 395. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4040-1>
2. Harrison. Principios de Medicina Interna. Leptospirosis. 19ª edición. Barcelona, España. Editorial Mc Graw Hill; 2015. p. 1140-1144
3. Warnasekara J, Koralegedara I, Agampodi S. Estimación de la carga de la leptospirosis en Sri Lanka; una revisión sistemática. *BMC Infectious Diseases*. 2019; 19: 119. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3655-y>
4. Ricardo T, Monje L, Landolt N, Chiani Y, Schmeling F, Beldoménico P, Vanasco B, Previtali A. Primer informe de Leptospira interrogans en el roedor sigmodontino *Scapteromys aquaticus*. *Pan American Journal of Public Health*. 2018;42: e83. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.83>
5. Mutalip M, Mahmud M, Lodz N, Yoep N, Muhammad E, Ahmad A, Hashim M, Muhamad N. Environmental risk factors of

- leptospirosis in urban settings: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9:e023359. Disponible en: <https://doi:10.1136/bmjopen-2018-023359>
6. El Turnier P, Epelboin L. Update on Leptospirosis. *El diario de Medicina Interna*. Estados Unidos. Revisión 2019; Consultado 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.003>
7. Warriar R, Singh S.K, Singh S, Tentu A, Singh N, Dash Ch, Singh V. Ritmo de la unión: un signo raro en la leptospirosis. *Indio J Crit Care Med*. 2018; 22 (12): 889–891. Disponible en: https://doi:10.4103/ijccm.IJCCM_437_18 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311981/>
8. Calderón D, Jaimes C, Pedraza A. Comportamiento epidemiológico de la leptospirosis humana en Colombia, 2012-2016. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2019; 71: 1. Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/364/246>
9. Pulido A, Carreño G, Mercado M, Ramírez P. Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica, Suramérica y el Caribe. *Univ. Sci*. 2014, 19 (3): 247-264. Disponible en: <https://doi:10.11144/Javeriana.SC19-3.selh>
10. Daher, Elizabeth De Francesco et al. Changing patterns in leptospirosis: a three-decade study in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2017 Jul;60:4-10. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.ijid.2017.04.023>. Epub 2017 May 5
11. Moral M, et al. *Enfermedades Infecciosas*. Primera Edición. Argentina: Ministerio de Salud de Argentina; 2014.
12. Romero C, Falconar A. *Leptospira spp. y leptospirosis humana*. *Salud Uninorte*. 2016; 32 (1): 123-143. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n1/v32n1a11.pdf>
13. NN. *Leptospirosis, notas descriptivas*. Organización Panamericana de la Salud. 2017; 1: 60-62. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=hoja-informativas-4768&alias=39729-leptospirosis-abril-2017-729&Itemid=270&lang=en
14. Oriol F. Tratamiento de la leptospirosis humana. *Alternativa antibiótica*. *iMedPub Journals*. 2015; 11: 1-7. Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/tratamiento-de-la-leptospirosis-humana-alternativa-antibitica.pdf>