

ARTÍCULO ORIGINAL

## Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con infección por *Leptospira* spp. atendidos en cuatro centros hospitalarios de Medellín, Colombia, 2008-2013

Lina María Echeverri-Toro<sup>1,2</sup>, Sara Penagos<sup>3</sup>, Laura Castañeda<sup>2</sup>, Pablo Villa<sup>3,4,5</sup>, Santiago Atehortúa<sup>1,2</sup>, Faiver Ramírez<sup>2,6</sup>, Carlos Restrepo<sup>3,4,5</sup>, Sigifredo Ospina<sup>1,2</sup>, Yuli Agudelo<sup>1</sup>, Alicia Hidrón<sup>3,6,7</sup>, Paola Agudelo<sup>8</sup>, Eliana Valderrama<sup>8</sup>, Carlos Andrés Agudelo<sup>2,3,4</sup>

- <sup>1</sup> Servicio de Microbiología Médica, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia
- <sup>2</sup> Servicio de Microbiología Médica y Enfermedades Infecciosas, Centros Especializados de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia
- <sup>3</sup> Servicio de Medicina Interna, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
- <sup>4</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
- <sup>5</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, IPS Universitaria León XIII, Medellín, Colombia
- <sup>6</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
- <sup>7</sup> Division of Infectious Diseases, School of Medicine, Emory University, Atlanta, USA
- <sup>8</sup> Departamento de Microbiología y Bioanálisis, Colegio Mayor de Antioquia, Medellín, Colombia

**Introducción.** La leptospirosis continúa siendo un problema significativo de salud en regiones tropicales, incluidos los países de Latinoamérica, donde es 100 veces más frecuente que en otras regiones del mundo. En los cuadros graves de la enfermedad, su mortalidad alcanza el 10 %. Su diagnóstico es un reto debido a que las manifestaciones clínicas en la fase inicial son inespecíficas y a la poca disponibilidad de pruebas diagnósticas.

**Objetivo.** Describir las características sociodemográficas y clínicas, y el desenlace de la enfermedad en pacientes hospitalizados con leptospirosis.

**Materiales y métodos.** Es un estudio retrospectivo que incluyó pacientes atendidos en cuatro instituciones de Medellín, entre enero de 2009 y diciembre de 2013, con un cuadro clínico sugestivo e IgM positiva para *Leptospira* spp.

**Resultados.** Se incluyeron 119 pacientes, 80 % hombres y 58 % de procedencia rural. La duración promedio de los síntomas fue de 9,6 días (DE=9,6). El 89 % de los pacientes presentó fiebre; el 62 %, ictericia; el 74 %, mialgias; el 46 %, diarrea; el 41 %, hepatomegalia; el 13 %, esplenomegalia, y 13 %, enrojecimiento de los ojos. En 54 % de los pacientes hubo deterioro de la función renal, en 32 %, compromiso pulmonar y, en 13 %, falla hepática. El 16 % de los pacientes requirió atención en la unidad de cuidados intensivos, el 12 %, asistencia respiratoria mecánica, y el 11 %, administración de vasopresores. En 38,6 % de ellos la enfermedad cursó con síndrome de Weil y el 5 % falleció. La duración promedio de la hospitalización fue de 11 días (DE=9,6).

**Conclusiones.** La leptospirosis en esta población tuvo manifestaciones clínicas y complicaciones similares a las reportadas en la literatura científica. Se observó una mortalidad general relativamente baja comparada con las estadísticas mundiales.

**Palabras clave:** *Leptospira*; leptospirosis; signos y síntomas; mortalidad; zoonosis; diagnóstico; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3280>

### Sociodemographic and clinical characteristics of patients infected with *Leptospira* spp. treated at four hospitals in Medellín, Colombia, 2008-2013

**Introduction:** Leptospirosis remains a significant health problem in tropical regions including Latin America, where its presentation is 100 times higher than that observed in other regions of the world. Mortality reaches 10% in severe cases. Its diagnosis is challenging because clinical manifestations during the initial phase are non-specific and because of limited availability of diagnostic tests.

#### Contribución de los autores:

Lina María Echeverri-Toro, Sigifredo Ospina, Yuli Agudelo, Paola Agudelo y Eliana Valderrama: concepción y escritura del proyecto de investigación en su fase inicial

Laura Castañeda y Sara Penagos: consolidación de la información en bases de datos

Todos los autores participaron en la revisión de las historias clínicas en cada una de las instituciones participantes, en la recolección de la información necesaria para completar los formularios, en el análisis de los resultados y en la escritura del artículo final.

**Objective:** To describe the demographic and clinical characteristics and the outcomes in hospitalized patients with leptospirosis.

**Materials and methods:** This retrospective study included patients treated at four institutions in Medellín between January, 2009, and December, 2013, with a compatible clinical picture and a positive IgM for *Leptospira* spp.

**Results:** We included 119 patients, 80% male, and 58% of rural origin. The mean duration of symptoms was 9.6 days (SD=9.6). Eighty nine per cent of patients had fever; 62%, jaundice; 74%, myalgia; 46%, diarrhea; 41%, hepatomegaly; 13%, splenomegaly, and 13%, conjunctival injection. Fifty four per cent of patients had impaired renal function; 32%, pulmonary compromise, and 13%, liver failure. Sixteen per cent required admission to the ICU; 12%, mechanical ventilation, and 11%, vasopressor therapy. Weil's syndrome occurred in 38.6% and 5% died. The average hospital stay was 11 days (SD=9.6).

**Conclusions:** In this population, the clinical manifestations and complications of leptospirosis were similar to those reported in the literature. We observed a relatively low overall mortality in relation to global statistics.

**Key words:** *Leptospira*; leptospirosis; signs and symptoms; mortality; zoonoses; diagnosis; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3280>

La leptospirosis es una zoonosis causada por espiroquetas patógenas del género *Leptospira* y se considera una enfermedad reemergente de distribución mundial. La infección en humanos ocurre por contacto directo o indirecto con orina o tejidos contaminados de animales infectados, como roedores, animales de granja y mamíferos pequeños, o por contacto con agua o suelo contaminados con la orina de estos animales (1-4).

Alrededor del mundo se reportan más de 500.000 casos de leptospirosis grave cada año, con una incidencia de 0,1 a 1 por cada 100.000 habitantes en climas templados y de 10 a 100 por cada 100.000 habitantes en climas tropicales (5,6). En Colombia, la incidencia reportada en el 2014 fue de 1,7 por 100.000 habitantes y la seroprevalencia en zonas de alto riesgo es de 12,5 a 47 % según diferentes estudios (7-15).

La enfermedad se presenta en forma leve en 90 a 95 % de los casos y, de forma grave, en 5 a 10 % (7). Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, cefalea, mialgias, enrojecimiento de los ojos, náuseas, vómito e ictericia. Las principales complicaciones son el daño renal agudo, el compromiso pulmonar y la falla hepática. La mortalidad en los casos graves es del 10 % y, si se presenta con síndrome de Weil, fluctúa entre 5 y 40 %, en tanto que con hemorragia alveolar es mayor de 50 % (1,16).

Correspondencia:

Lina María Echeverri-Toro, Servicio de Microbiología Médica, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Calle 64 N° 51D-154, bloque 16, tercer piso, Medellín, Colombia  
Teléfonos: (574) 444 1333, extensión 3107; (574) 516 7432  
[linamariae@hotmail.com](mailto:linamariae@hotmail.com)

Recibido: 14/03/16; aceptado: 31/05/16

Aunque se trata de una enfermedad claramente reconocida, se considera que hay subregistro, debido a que las manifestaciones clínicas en la fase inicial son inespecíficas y similares a las de otras enfermedades tropicales febriles, a la poca disponibilidad de pruebas diagnósticas y a que no suscita la sospecha clínica en el personal médico (2-4,7,17-19).

El propósito de este estudio fue describir las características sociodemográficas y clínicas, y el desenlace de la enfermedad en pacientes hospitalizados con leptospirosis, con el fin de mejorar el índice de sospecha clínica entre los médicos, promover un diagnóstico temprano y, en lo posible, incidir en el desenlace de la enfermedad en los pacientes.

### Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo en cuatro hospitales de alta complejidad de Medellín, Colombia. Se incluyeron pacientes de todas las edades con diagnóstico clínico de leptospirosis y prueba de inmunoglobulina M (IgM) positiva contra *Leptospira* spp. (IgM ELISA-PanBio®, BioMérieux), atendidos en las instituciones incluidas en el estudio, entre enero de 2008 y diciembre de 2013. Se excluyeron los pacientes con información insuficiente sobre las variables evaluadas.

Se registraron las variables sociodemográficas, las manifestaciones clínicas, los resultados de laboratorio, el tratamiento antibiótico, la estancia hospitalaria y las muertes. Se definió el daño renal agudo en cualquier momento de la evolución, según los criterios de la *Acute Kidney Injury Network* (20). El compromiso pulmonar se definió como la presencia de alteración pulmonar en cualquier momento de la evolución según los registros de la historia clínica y se clasificó como derrame pleural, infiltrados

intersticiales, infiltrados alveolares, síndrome de dificultad respiratoria aguda y hemorragia alveolar. En ausencia de otra explicación, dicho síndrome se definió por la presencia de hipoxemia e infiltrados alveolares en los cuatro cuadrantes. La falla hepática se definió como la elevación de los niveles de transaminasas (INR>1,5) y encefalopatía en cualquier momento de la evolución en ausencia de enfermedad hepática crónica. El síndrome de Weil se definió como la presencia de daño renal agudo y elevación de los niveles de bilirrubinas (21).

Los datos se analizaron con herramientas de estadística descriptiva, como la media con desviación estándar (DE), y valores mínimos y máximos para las variables cuantitativas. En el caso de las variables cualitativas, se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas. Se empleó el programa SPSS 17.0®. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana y por los comités de investigación de las instituciones de salud participantes.

## Resultados

Se incluyeron 119 pacientes en el estudio. La edad promedio fue de 35,4 años (DE=18,5, rango de 5 a 81 años); 95 pacientes (79,8 %) eran hombres, 65 (58 %) provenían del área rural y 43 (34 %) procedían de Medellín. En 5,6 % de los casos no se registró la procedencia. Las ocupaciones más comunes fueron las de estudiante, agricultor, operario y ama de casa (cuadro 1).

En los exámenes de laboratorio, las alteraciones más frecuentes fueron la trombocitopenia en 57 pacientes (47 %), la elevación de al menos una

transaminasa (ALT>41 IU/L o AST>38 IU/L) en 96 pacientes (82,1 %), la elevación de la bilirrubina total (>1,3 mg/dl) en 77 pacientes (67,5 %) y la elevación de la creatinina (por encima de 1,2 mg/dl) en 61 pacientes (52,6 %). El valor promedio de la aspartato aminotransferasa (AST) fue de 207 IU/L (DE=730), el de la alanina transaminasa (ALT), de 162 IU/L (DE=354), el de la bilirrubina total, de 7,2 mg/dl (DE=11,3), y el de la creatinina, de 2,4 mg/dl (DE=2,6). Las alteraciones en el análisis citoquímico de orina fueron la proteinuria (48,7 %), la hematuria (42,9 %) y la piuria (41,2 %). Las principales complicaciones y resultados observados en los pacientes con leptospirosis se presentan en el cuadro 2.

Ciento ocho pacientes (90,8 %) recibieron tratamiento antibiótico durante 9,5 días (DE=4,1), en promedio. Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia fueron ceftriaxona (29,4 %), penicilina cristalina (10,1 %), doxiciclina (10,1 %), la combinación de piperacilina y tazobactam (8,4 %), la de ampicilina y sulbactam (7,6 %) y la de ceftriaxona y doxiciclina (7,6 %). No se reportó la reacción de Jarisch-Herxheimer como efecto secundario en ninguno de los pacientes.

Diecinueve pacientes (16 %) requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos; 14 (11,8 %) requirieron asistencia respiratoria mecánica y 13 (10,9 %) requirieron tratamiento con vasopresores. El tiempo promedio de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 11,1 días (DE=10) y la duración de la hospitalización fue de 20,7 días (DE=17,3).

Durante la hospitalización fallecieron seis pacientes (5 %), 66 % de los cuales procedía del área rural. La duración promedio de los síntomas en este

**Cuadro 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes con leptospirosis atendidos en hospitales de Medellín, Colombia

Característica	Población total (n=119)	Población sobreviviente con tratamiento antibiótico (n=101)	Población sobreviviente sin tratamiento antibiótico (n=12)	Muertos (n=6)
Edad, media (DE)	35,4 (18,5)	35,6 (18,5)	36,6 (12,9)	27,8 (23,3)
Procedencia rural, n (%)	65 (58)	43 (42,5)	2 (16)	4 (66,6)
Sexo masculino, n (%)	95 (79,8)	89 (88,1)	8 (66,6)	1 (16,6)
Días de síntomas, media (DE)	9,6 (9,6)	9,3 (9,4)	11,8 (11,9)	7,5 (3,4)
Fiebre, n (%)	106 (89,1)	88 (87,1)	12 (100)	6 (100)
Mialgias, n (%)	88 (73,9)	73 (72,2)	10 (83,3)	5 (83,3)
Dolor abdominal, n (%)	79 (66,4)	69 (68,3)	6 (50)	4 (66,6)
Vómito, n (%)	77 (64,7)	64 (63,3)	7 (58,3)	6 (100)
Ictericia, n (%)	74 (62,2)	64 (63,3)	4 (33)	6 (100)
Artralgias, n (%)	73 (61,3)	62 (61,3)	8 (66,6)	3 (50)
Cefalea, n (%)	63 (52,9)	51 (50,4)	8 (66,6)	4 (66,6)
Hepatomegalia, n (%)	49 (41,2)	43 (42,5)	3 (25)	3 (50)
Esplenomegalia, n (%)	15 (12,6)	12 (11,8)	1 (8,3)	2 (33,3)
Enrojecimiento de los ojos, n (%)	15 (12,6)	14 (13,8)	1 (8,3)	0 (0)

**Cuadro 2.** Complicaciones y desenlaces en pacientes con leptospirosis atendidos en hospitales de Medellín, Colombia

Complicaciones y desenlaces	Población total (n=119)	Población con tratamiento antibiótico sobreviviente (n=101)	Población sin tratamiento antibiótico sobreviviente (n=2)	Muertos (n=6)
Daño renal agudo, n (%)	64 (53,8)	56 (55,4)	3 (25)	5 (83,3)
Diálisis, n (%)	14 (11,8)	10 (9,9)	0 (0)	4 (66,6)
Síndrome de Weil, n (%)	46 (38,6)	39 (38,6)	2 (16)	5 (83,3)
Compromiso pulmonar, n (%)	38 (31,9)	34 (33,6)	1 (8,3)	3 (50)
Derrame pleural, n (%)	14 (11,8)	13 (12,8)	0 (0)	1 (16,6)
Infiltrados intersticiales, n (%)	9 (7,6)	8 (7,9)	1 (8,3)	0 (0)
SDRA, n (%)	6 (5)	5 (4,9)	0 (0)	1 (16,6)
Infiltrados alveolares, n (%)	5 (4,2)	5 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Hemorragia alveolar, n (%)	4 (3,4)	3 (2,9)	0 (0)	1 (16,6)
Falla hepática, n (%)	16 (13,4)	11 (10,8)	0 (0)	5 (83,3)
Estancia en unidad de cuidados intensivos, n (%)	19 (16)	13 (12,8)	0 (0)	6 (100)
Muerte, n (%)	6 (5)	0 (0)	0 (0)	6 (100)

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

grupo de pacientes fue de 7,5 días (DE=3,5) y todos presentaron fiebre, ictericia y vómito. En el examen físico, tres de estos pacientes (50 %) presentaron hepatomegalia, dos de ellos (33 %) esplenomegalia y ninguno presentó enrojecimiento de los ojos. Las principales complicaciones asociadas a la infección en los pacientes que fallecieron fueron el daño renal agudo en cinco de ellos (83 %), tratado con diálisis en cuatro (66 %), en tanto que la falla hepática se presentó en cinco pacientes (83 %), el síndrome de Weil también en cinco (83 %) y el compromiso pulmonar en 50 % de ellos (un paciente con hemorragia alveolar, uno con síndrome de dificultad respiratoria aguda y uno con derrame pleural). Todos los pacientes fallecidos recibieron tratamiento antibiótico: dos con cefotaxime, otro con meropenem, otro con la combinación de piperacilina y tazobactam más doxiciclina, otro con piperacilina y tazobactam, y otro con un antibiótico sin actividad contra *Leptospira* spp., cuya administración se inició, en promedio, a los 14,5 días (DE=10,8) del inicio de los síntomas y se mantuvo durante 8,5 días (DE=4,7), en promedio. Todos estos pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, y requirieron manejo con vasopresores y asistencia respiratoria mecánica. Cinco fallecieron por falla orgánica múltiple y uno por falla hepática fulminante.

## Discusión

Este estudio incluyó 119 pacientes hospitalizados con diagnóstico de leptospirosis, en quienes se encontró una mayor frecuencia de complicaciones, especialmente falla hepática y síndrome de Weil, y una mortalidad general similar a la reportada en Colombia, pero inferior a la informada en

algunas series de casos en otros países (22-29). Se encontró, además, que cerca del 10 % de los pacientes no recibió tratamiento antibiótico a pesar de encontrarse hospitalizado.

La gravedad de la enfermedad se ha relacionado con la infección por la serovariedad *icterohaemorrhagiae*, la cual se ha asociado con mayor frecuencia al compromiso hepático y renal (5,23,25,30), principales complicaciones observadas en la población de estudio. Sin embargo, esta no ha sido la serovariedad más frecuente en el departamento de Antioquia. En el Urabá antioqueño se ha reportado el predominio de la serovariedad *grippotyphosa*, mientras que en el centro del departamento se ha registrado el predominio del serotipo *pomona* (9,12).

La gran frecuencia de complicaciones, especialmente de la falla hepática, también puede explicarse por el tipo de población incluida, es decir, pacientes hospitalizados en centros de referencia, la mayoría de ellos en hepatología.

Aunque la frecuencia de complicaciones fue superior a la descrita en la mayoría de las series, la mortalidad no excedió la informada en otros estudios colombianos y en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (1,5 a 5 %) (6,15,18,22,24,31), y fue inferior a la reportada en las series de casos en otros países (7 a 22 %) (23-29,32,33). Esta disociación entre una mayor frecuencia de complicaciones y una menor mortalidad es difícil de explicar, especialmente si se tiene en cuenta el gran número de pacientes que presentó síndrome de Weil, complicación asociada con una mayor mortalidad (32-34). En este estudio, el intervalo entre el inicio de los síntomas, el diagnóstico de la enfermedad y el inicio temprano del tratamiento

antibiótico fue corto, lo cual se ha asociado con una menor mortalidad (26,35). Sin embargo, otros factores relacionados con las serovariedades infecciosas, las condiciones de base de los pacientes, la respuesta inmunitaria del huésped o la calidad de la atención prestada, no pueden descartarse como explicación para la disociación entre la mayor frecuencia de complicaciones y una menor mortalidad.

Existe controversia con respecto al tratamiento antibiótico, pues la mayoría de los casos de leptospirosis aguda se resuelven espontáneamente. Algunos estudios sugieren que, en pacientes con enfermedad grave, la administración temprana de antibióticos se asocia con una reducción en la duración de la enfermedad y en las tasas de mortalidad (36-38). Por el contrario, en una revisión sistemática de la literatura científica no se demostraron los beneficios del tratamiento antibiótico en la reducción de la mortalidad (39). El 10 % de los pacientes de la serie de casos del presente estudio no recibió tratamiento antibiótico, y en dicho grupo no hubo un desenlace fatal. Sin embargo, este es un estudio descriptivo y, por lo tanto, puede haber sesgos en cuanto a las razones por las cuales este grupo de pacientes no recibió antibióticos, por ejemplo, una menor gravedad de la enfermedad.

Este estudio tiene varias limitaciones, pues su diseño retrospectivo favorece los sesgos de información y selección (solo se incluyeron pacientes hospitalizados). Además, el diagnóstico no fue confirmado con una prueba diferente a la de detección de IgM para *Leptospira interrogans*. La carencia de pruebas de aglutinación microscópica impidió contar con la identificación de las serovariedades, información necesaria para explicar el comportamiento clínico de la enfermedad.

La leptospirosis en esta población de pacientes hospitalizados tuvo manifestaciones clínicas y complicaciones similares a las reportadas en la literatura científica, con diferencias en el tipo de compromiso pulmonar. Sin embargo, se requiere más información para aclarar si este comportamiento obedece a variaciones geográficas en las serovariedades de *L. interrogans*, la virulencia del germen, la hospitalización de pacientes con formas menos graves de la enfermedad o las diferencias en la oportunidad y la calidad del tratamiento.

En conclusión, la leptospirosis puede confundirse fácilmente con otras enfermedades infecciosas febriles debido a lo inespecífico y diverso de sus

manifestaciones, por eso, es importante mejorar el índice de sospecha clínica de esta enfermedad en la práctica médica, con el fin de diagnosticarla tempranamente e incidir favorablemente en su desenlace.

### Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### Financiación

No se requirió ningún tipo de financiación.

### Referencias

1. **McBride AJ, Athanzio DA, Reis MG, KO AI.** Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:376-86.
2. **Moreno N, Agudelo-Flórez P.** Aplicación de las pruebas de PCR convencional simple y múltiple para la identificación de aislamientos de *Leptospira* spp. en Colombia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2010;27:548-56.
3. **World Health Organization, International Leptospirosis Society.** Human leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva: WHO, ILS; 2003.
4. **Instituto Nacional de Salud.** Protocolo de vigilancia en salud pública. Leptospirosis. Fecha de consulta: 25 de julio del 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Leptospirosis.pdf>
5. **Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat AC, et al.** Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e1991. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001991>
6. **Bello S, Rodríguez M, Paredes A, Mendivelso F, Walteros D, Rodríguez F.** Comportamiento de la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis humana en Colombia, 2007-2011. *Biomédica.* 2013;33(Supl.1):153-60. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1608>
7. **Echeverri LM, Atehortúa SL, Ospina S.** Leptospirosis con inmunoglobulina M positiva de pacientes hospitalizados en una institución de tercer nivel de Medellín, Colombia, en 2009. *Infectio.* 2011;15:118-23.
8. **Agudelo-Flórez P.** Leptospirosis humana en Colombia: la experiencia del Instituto Colombiano de Medicina Tropical-CES. *CES Medicina.* 2007;21(Supl. 1):55-8.
9. **Agudelo P, Restrepo BN, Arboleda M.** Situación de la leptospirosis en el Urabá antioqueño colombiano: estudio seroepidemiológico y factores de riesgo en población general urbana. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:2094-102. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000900017>
10. **Ferro BE, Rodríguez AL, Pérez M, Travi BL.** Seroprevalencia de infección por *Leptospira* en habitantes de barrios periféricos de Cali. *Biomédica.* 2006;26:250-7. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v26i2.1414>
11. **Góngora A, Parra J, Aponte L.** Seroprevalencia de *Leptospira* spp. en grupos de población de Villavicencio, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2008;10:269-78. <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642008000200007>

12. **Ochoa JE, Sánchez A, Ruiz I.** Epidemiología de la leptospirosis en una zona andina de producción pecuaria. *Rev Panam Salud Pública.* 2000;7:325-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-4989200000500006>
13. **Orrego A, Giraldo-de-León G, Ríos B, Valencia PA.** Leptospirosis en personas de riesgo de quince explotaciones porcinas y de la central de sacrificio de Manizales, Colombia. *Arch Med Vet.* 2003;3:1-10.
14. **Nájera S, Alvis N, Babilonia D, Álvarez L, Máttar S.** Occupational leptospirosis in a Colombian Caribbean area. *Salud Pública Méx.* 2005;47:240-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342005000300008>
15. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 50 de 2014 (7 de diciembre al 13 de diciembre). Fecha de consulta: julio 26 del 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2014%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2050.pdf>
16. **Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Díaz MM, Lovett MA, et al.** Leptospirosis: A zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:757-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00830-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00830-2)
17. **Saad C, Morón L, Parra E, Higuera L, Pachecho A.** Leptospirosis humana: hallazgos clínicos e histopatológicos en un caso y revisión de la literatura. *Rev Col de Enfermería.* 2006;1:51-63.
18. **Astudillo M, González A, Batista N, Mirabal M, Menéndez J.** Estudio seroepidemiológico de la leptospirosis humana en el departamento del Valle del Cauca, Colombia. *Rev Cubana Med Trop.* 2009;61.
19. **Macías JC, Vergara C, Romero C, Falconar A.** Comportamiento de la leptospirosis en el departamento del Atlántico (Colombia). Enero de 1999 a marzo del 2004. *Salud Uninorte.* 2005;20:18-29.
20. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO.** Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:19-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2011.32>
21. **Feigin RD, Anderson DC.** Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1975;5:413-67.
22. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 52 de 2010 (26 de diciembre al 1 de enero de 2011). Fecha de consulta: julio 26 de 2015. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2010%20Boletin%20epidemiologico\\_Semana%2052\\_.pdf](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2010%20Boletin%20epidemiologico_Semana%2052_.pdf)
23. **Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM.** Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1834-41. <http://dx.doi.org/10.1086/324084>
24. **Yusti D, Arboleda M, Agudelo P.** Factores de riesgo sociales y ambientales relacionados con casos de leptospirosis de manejo ambulatorio y hospitalario, Turbo, Colombia. *Biomédica.* 2013;33(Supl.1):117-29. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1457>
25. **Herrmann-Storck C, Saint-Louis M, Foucand T, Lamaury I, Deloumeaux J, Baranton G, et al.** Severe leptospirosis in hospitalized patients, Guadeloupe. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:331-4. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1602.090139>
26. **Amilasan AS, Ujiie M, Suzuki M, Salva E, Belo MC, Koizumi N, et al.** Outbreak of leptospirosis after flood, the Philippines, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:91-4. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1801.101892>
27. **Thipmontree W, Suputtamongkol Y, Tantibhedhyangkul W, Suttinont C, Wongswat E, Silpasakorn S.** Human leptospirosis trends: Northeast Thailand, 2001-2012. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:8542-51. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph110808542>
28. **Sánchez-Montes S, Espinosa-Martínez DV, Ríos-Muñoz CA, Berzunza-Cruz M, Becker I.** Leptospirosis in Mexico: Epidemiology and potential distribution of human cases. *PLoS One.* 2015;10:e0133720. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133720>
29. **Daher EF, Lima RS, Silva Júnior GB, Karbage NN, Kataoka RS, Carvalho Júnior PC, et al.** Clinical presentation of leptospirosis: A retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2010;14:3-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702010000100002>
30. **Chidambaram N, Ramanathan N, Anandi V, Sasikala S, Innocent DJ, Sarayu L.** Leptospirosis: Clinical presentation and correlation with serovars. *J Commun Dis.* 2007;39:105-8.
31. **Instituto Nacional de Salud.** Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 47 de 2013 (17 al 23 de noviembre de 2013). Fecha de consulta: 26 de julio del 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2013%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2047.pdf>
32. **Ciceroni L, Stepan E, Pinto A, Pizzocaro P, Dettori G, Franzin L, et al.** Epidemiological trend of human leptospirosis in Italy between 1994 and 1996. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:79-86.
33. **Rodríguez-Vidigal FF, Vera-Tomé A, Nogales-Muñoz N, Muñoz-García-Borrueal M, Muñoz-Sanz A.** Leptospirosis in South-western Spain. *Rev Clin Esp.* 2014;214:247-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.02.009>
34. **Spichler A, Athanzio D, Buzzar M, Castro B, Chapolla E, Seguro A, et al.** Using death certificate reports to find severe leptospirosis cases, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1559-61. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1310.070150>
35. **Goswami RP, Goswami RP, Basu A, Tripathi SK, Chakrabarti S, Chattopadhyay I.** Predictors of mortality in leptospirosis: An observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108:791-6. <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/tru144>
36. **Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J.** Penicillin therapy in icteric leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;39:388-90.
37. **McClain BL, Ballou WR, Harrison SM, Steinweg DL.** Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med.* 1984;100:696-8. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-100-5-696>
38. **Watt G, Padre LP, Tuazon ML, Calubaquib C, Santiago E, Ranoa CP, et al.** Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet.* 1988;1:433-5.
39. **Brett-Major DM, Coldren R.** Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD008264. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008264.pub2>